Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler I

Editör:
Doç. Dr. Dilek ATİK

DUVAR

Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler I

Editör:

Doç. Dr. Dilek ATİK

Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler I
Editör: Doç. Dr. Dilek ATİK

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: ARALIK 2022
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN: 978-625-8261-61-5

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

www.duvaryayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

Baskı ve Cilt:REPRO BİR
Repro Bir Mat Kağ. Rek. Tas. Tic. Ltd. Şti.
İvogsan 1518. Sokak 2/30 Mat-Sit iş Merkezi Ostim
Yenimahalle/Ankara

İÇİNDEKİLER

Aşı Reddi ve İlişkili Faktörler **9**
Geylan DOĞAN, Celalettin ÇEVİK

Tamamlayıcı Tiroidektomi **21**
Abbas Aras

Sağlıkta Eşitsizlik **27**
Abdullah Çetin YİĞİT, Murat AÇIKGÖZ, Mehtap ÇINAR

ICRU-83 Protokolü **55**
Hatice ERDEM, Hacer KABAKOĞLU, İlyas KÜÇÜK, Narin KÜÇÜK

Çocuklarda D Vitamini Eksikliği **69**
Abdulvahit AŞIK, Semih BOLU

Göğüs Cerrahisinde Yapay Zeka Uygulamaları **83**
Adem GENCER

Bronşektazi **91**
Ahmet DUMANLI

İnsanda Otonom Pleksuslar **97**
Ahmet DURSUN, Kenan ÖZTÜRK

ORBİTA ANATOMİSİ **119**
Ömer Furkan TÜRKİŞ, Ahmet Faruk ÖZDEMİR

Tükenmişlik Sendromunun İş Ortamı ve Çalışan Sağlığı Üzerine Etkisi **131**
Ahmet GÜZEL

Ventrikül Destek Cihazı Takılan Hastanın Postoperatif Dönemdeki Hemsirelik Bakımı **141**
Ahmet Mücahit GÖKÇE, Hatice ERDOĞAN

Erkek Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavi Seçenekleri, Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu (2022) Eşliğinde Gözden Geçirme **149**
Akif KOÇ

Karaciğerin İnflamatuar Psödotümörü **163**
Ali Bal

Kalça Kırıklarında Rehabilitasyonun Önemi **169**
Yaşar Mahsut DİNÇEL, Alper DÜNKİ

Akciğerin Hidatik Kist Hastalığı ve Tedavi Yöntemi **189**
Arif Osman TOKAT

Tıp Eğitiminde ve Uygulamalarında Mobil Teknoloji Destekli Uzaktan Eğitim **201**
Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM, Alper ALTUNÇEKİÇ

Alfa-Linolenik Asit **211**
Arzu EMEKSİZ

Sağlık Sektörünün Geleceği: Dijitalleşme **219**
Aydan KAYSERİLİ

Sağlıkta Bilgi Teknolojileri **233**
Aynur CİN

Kardiyovasküler Hastalığı Olan Yaşlıların Kırılganlığına Yönelik Müdahaleler **249**
Aynur CİN

Kronik Havayolu Hastalıklarında Akciğer Mikrobiyotası **269**
Aysel SÜNNETÇİOĞLU

Akciğerde Kanser Ve Mikrobiyota İlişkisi **281**
Aysel SÜNNETÇİOĞLU

İmmün Trombositopeni ve Tedavisi **293**
Aysun HALAÇOĞLU

Otoimmün Hemolitik Anemi ve Tedavisi **301**
Aysun HALAÇOĞLU

Kistik Ekinokokkoz ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi **307**
Ayşe KARAKUŞ

Şizofrenide Terapötik Ajan Olarak Alfa Lipoik Asit ile İlgili Güncel Çalışmalar **317**
Kübra SEVER, Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN

Gebelikte HIV Enfeksiyonu ve Ebelik Yaklaşımı **331**
Ayşegül DURMAZ, Emel ELEM

Kısıtlayıcı Diyetlere Karşı Diyet Dışı Yaklaşımlar: Yeme Farkındalığı ve Sezgisel Yeme **341**
Ayşegül ÖZKAN, Nazan AKTAŞ

Dişlerde Gözlenen Çürüksüz Lezyonlar **357**
Ayşenur GÜNGÖR BORSÖKEN

Kardiyolojik Tanı Yöntemi: Ekokardiyografi **367**
Bahattin BULDUK

Bibliyometrik Bir Analiz: Hyaluronik Asit **377**
Bahattin BULDUK

İyon Salınımı Yapan Biyointeraktif Restoratif Materyaller **389**
Bengü DOĞU KAYA,Ayşe Aslı ŞENOL,Pınar YILMAZ ATALI, Bilge TARÇIN

Fertilite Koruyucu Yöntemlerdeki Yenilikler **403**
Bengü MUTLU SÜTCÜOĞLU

Postpartum Hemoraji ve Anormal Postpartum Kanama Tedavisinde Yenilikler: Vakum Kaynaklı Uterin Tamponad Cihazı (Jada Sistemi) **421**
Bengü MUTLU SÜTCÜOĞLU

Kayropraktik Uygulamalarında Temel Prensipler ve Teknikler **431**
Berkay Eren PEHLİVANOĞLU, Sefa Haktan HATIK

Periferik Sinir Hasarında Timokinonun Etkinliği **451**
Hakan AK, Fatih DURNA, Mehmet Murat DİŞÇİ

Besin-İlaç Etkileşimleri **459**
Halil İbrahim TUNA, Pınar TUNÇ TUNA

Otizm ve Nörogenez **473**
Halime DANA, Elif Funda ŞENER

Cerrahi Hastalarında Uygulanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları **497**
Nurdan GEZER, Halise ÇİNAR

İlaç Sektörünün Önemli Sorunu Olan Kontaminasyon Riski **509**
Hande YÜCE, Songül ÜNÜVAR

Yaşlanmanın Vestibüler Sisteme İşlevsel Etkileri **525**
Hanifi Korkmaz

5-Florourasil Toksisitesi **537**
Elif DOĞAN, Hasan AYDIN

Karboplatin Toksisitesi **549**
Dila KORKMAZ, Hasan AYDIN

Fonksiyonel Gıda Ürünlerinde Tüketici Tercihi **561**
Hasan Hüseyin CEYLAN, Berra CEYLAN

Bebeklerde Bağlanma **579**
Hatice BAL YILMAZ, Pınar DOĞAN

Ev Temelli Palyatif Bakım **593**
Hatun ERKURAN

Palyatif Bakımda Semptomlar ve Kullanılan Temel İlaçlar **607**
Hatun ERKURAN

Pediatrik Cerrahide İstenmeyen Perioperatif Hipotermi ve Hemşirelik Yönetimi **621**
Hülya Saray KILIÇ, Özlem İBRAHİMOĞLU, Aslı Akdeniz KUDUBEŞ

Çocuklarda Çölyak Hastalığı **633**
Hülya Gözde ÖNAL

Biyotin İlişkili Metabolizma Bozuklukları ve Genetiği **657**
Müjgan ERCAN KARADAĞ, Özlem ÖZ

Sağlıkta Bakım Paketi Geliştirme Süreçleri **667**
Züleyha SEKİ, Muazzez ŞAHBAZ

Yaşlı Bireylerde Yeniden Evlenme **675**
Taner AKARSU

Konjenital Hipotiroidi ve Hemşirelik Bakımı **691**
Selda ATEŞ BEŞİRİK

Hemşirelikte Beyin Göçüne Küresel Bir Bakış **701**
Hilal KUŞCU KARATEPE, Nilgün KATRANCI

Endoplazmik Retikulum Translokasyonu, Sinyal Peptid ve MHC Sınıf I Etkileşimleri **711**
Yeliz ÖGRET, Çiğdem ÇINAR

Mikro Bilgisayarlı Tomografi Teknolojisinin Restoratif Diş Hekimliği Alanındaki Uygulamaları **723**
Ayşe Tuğba ERTÜRK AVUNDUK

Türkiye'de Evde Bakım ve Sağlık Hizmetleri **741**
Hasan Demirel, Aysel BAŞER, Duygu KÜRKLÜ ARPAÇAY

Kemik Kırıklarında Hücresel Mekanizmalar ve İnflamasyon **755**
Naci Ömer ALAYUNT

Ksilazin/Propofol Anestezisinde Kastrasyon Yapılan Kedilerde Testis İçi Lidokain Uygulamasının Etkileri **769**
Murat Kibar

Streptozotosin ile İndüklenen Fare ve Sıçanlarda Quercetin'in Diyabetik Nefropati Üzerine Etkisi **777**
Bihter TAŞDELEN, Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT, Özlem YAYINTAŞ

Fare 6-Fosfoglukonat Dehidrogenaz Enzimi İçin cDNA Primerlerinin Dizayn Edilmesi **791**
Mehmet ÇİFTCİ

Yeni Nesil Antivirallerin Hepatotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi **805**

Başak GÖKÇE, Gülşen GÖNEY

Aşı Reddi ve İlişkili Faktörler

Geylan DOĞAN[1], Celalettin ÇEVİK[2]

[1]Mustafakemalpaşa Devlet Hastanesi, https://orcid.org/0000-0002-7307-9974
[2]Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,https://orcid.org/0000-0002-1123-6196

GİRİŞ

Bağışıklama hizmetleri, bebekleri, çocukları ya da erişkinleri enfeksiyona yakalanma riskinin en yüksek olduğu dönemden önce aşılayarak aşılama ile önlenebilecek bazı hastalıkların ortaya çıkmasını engellemek amacıyla yürütülen bir temel sağlık hizmetidir (Sağlık Bakanlığı, 2009). Aşılar, bireyleri hastalıklardan korumasının yanında toplumu da bulaşıcı hastalıklarından koruması açısından önemlidir. Belli düzeydeki risk grubunun aşılanması ile toplumda bağışıklığı olmayan bireylerin de hastalık etkeni ile karşılaşma riski azalacaktır. Aşı çalışmaları sayesinde bulaşıcı hastalık salgınlarının en aza indirilebilecek hatta hastalıkların eliminasyon ve eradikasyonu sağlanabilecektir(Türk Tabipleri Birliği, 2018).

Aşılama zayıflatılmış hastalık etkenlerinin vücuda verilerek yapay aktif bağışıklık oluşturulmasıdır. Bulaşıcı hastalıklar başta olmak üzere morbidite ve mortalitesi yüksek olan hastalıkların önlenmesi veya zarar vermesinin azaltılması amaçlanmaktadır(KUTLU, 2017). Aynı zamanda çocuk ve yetişkin sağlığını korumada ve bulaşıcı hastalıkları önlemede maliyet ve güvenilirlik olarak açısından en efektif yöntemdir(Arısoy et al., 2015).

Aşılamanın başlangıcından beri dünyanın bazı bölgelerinde çiçek, difteri, boğmaca, tetanoz, poliomyelit, kızamık, kızamıkçık, kabakulak, tifo, Hepatit B, kuduz, haemophilus influenzae tip b, rotavirüs ve sarıhumma hastalıkları kontrol altına alınmıştır(SA Plotkin & Plotkin, 2013). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2017 yılında yayınladığı rapora göre 1,5 milyon kişi aşı sayesinde önlenebilir hastalıklardan dolayı ölmektedir(World Health Organization). Bu kapsamda 1981 yılından bu yana ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından Genişletilmiş Bağışıklama Programı uygulanmaya başlanmış ve bazı hedefler belirlenmiştir. Bu hedeflerden bazıları şunlardır.

- 12–23 aylık bebeklerin %90'ını tam aşılı hale getirmek
- 5 yaş altı (0–59 aylık) aşısız ya da eksik aşılı çocukları tespit edip aşılamak,
- Okul çağı çocuklarının rapel (pekiştirme) doz aşılarını tamamlamak,
- Toplumun katılımını sağlamak.

Türkiye'de ulusal aşı takvimine eklenen aşıların kronolojik sıralaması Tablo 1'de, ulusal aşı takvimi Tablo 2'de gösterilmiştir (Milli Pediatri; Sağlık Bakanlığı).

Tablo 1. Yıllara göre ulusal aşı takvimine eklenen aşılar

1937 Difteri, Boğmaca Aşılaması
1952 BCG Aşılaması
1963 Canlı Polio Aşılaması
1968 DBT Aşılaması
1970 Kızamık Aşılaması
1981 Genişletilmiş Bağışıklama Programı
1985 Türkiye Aşı Kampanyası
1989 Polio Eradikasyonu Programı
1995 Polio Ulusal Aşı Günleri
1996 Kızamık Aşısı Hızlandırma Kampanyası
1997 Polio Mop-Up
1998 Son Polio Vakası ve Hepatit-B Aşılaması
2003 Kızamık Okul Aşı Günleri
2004 Erişkinlere Tetanoz Aşısı Uygulanması Gereken Durumlarda Td Aşısına Geçilmesi
2005 Kızamık Aşı Günleri
2006 Hib, Kabakulak Kızamıkçık Aşısının Programa Eklenmesi, Hepatit B Ergen Aşılamasının Başlatılması
2007 Hepatit B ve Kızamıkçık Aşılarının İlköğretim Yaş
2008 Beş Bileşenli (Dabt-P//Hib) Aşının Uygulamasına Geçilmesi
2008 7 Bileşenli Konjuge Pnömokok Aşısının Takvime Girişi
2009 Anne-Yenidoğan Tetanoz Eliminasyonu
2010 İlköğretim 1. Sınıfta Canlı Polio ve Td Aşısı Yerine DabtİIpa Aşısının Yapılmaya Başlanması
2011 13 Bileşenli Konjuge Pnömokok Aşısının Uygulamasına Geçilmesi
2012 Hepatit A Aşısı
2013 Suçiçeği Aşısının Güncel Aşı Takvimine Eklenmesi

Tablo 2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı ulusal aşı takvimi aşıları

Aşılar	Doğumda	1. ay sonu	2. ay sonu	4. ay sonu	6. ay sonu	12. ay sonu	18. ay sonu	24. ay sonu	48.ay	13 yaş
Hep-B	I	II			III					
BCG			I							
KPA			I	II		R				
DaBT-İPA-Hib			I	II	III		R			
OPA					I		II			
Suçiçeği						I				
KKK						I			II	
Hep-A							I	II		
DaBT-İPA									R	
Td										R

Bağışıklama programına ve aşıların yan etkilerine yönelik ebeveynler tarafından son zamanlarda şüpheli yaklaşımlar artmaya başlamış, yazılı, görsel ve sosyal medyada bu şüpheleri körükleyecek gelişmelere yer verilmiştir. Aşılama oranı toplum genelinde artış gösterse de aşı reddi tartışmalarının da artmakta olduğu görülmektedir. Aşı reddi tartışmalarının neden yükselmeye başladığı ve buna yönelik önlemlerin neler olabileceği gözden geçirilmelidir. Bu derleme bu konuda yapılmış olan çalışmaların sonucunda aşı reddine neden olduğu belirtilen durumların neler olduğunu açıklamak amacıyla yapılmıştır.

2. Aşı Reddi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC), aşılama programlarının başarılı uygulamaları sayesinde pek çok enfeksiyon hastalığının sıklığı azaldığını, bazı hastalıkların eradike edildiğini, bazı hastalıkların ise belirli coğrafyalardan silindiğini belirtmişlerdir(SL Plotkin, 2008). Aşı ve bağışıklama kavramlarının ortaya çıkışını takibinden aşı kavramına karşı şüpheler ve karşı çıkışlar da ortaya çıkagelmiştir(Badur, 2011).

Bir toplum aşılamada belli oranların üzerine çıktığında toplumsal bağışıklık sayesinde belirli nedenlerden dolayı aşılanamayan kişiler de korunabilmektedir. Örnek olarak bir toplumda kızamık aşılama oranının %95'in üzerinde olması o bölgede kızamık salgınlarını önlemek için yeterlidir. Ancak aşı karşıtlığı sebebiyle belirlenen orana ulaşılamayan ya da sürdürülemeyen toplumlarda aşı

ile önlenebilir hastalıklar salgın olarak karşımıza çıkabilmektedir. Toplumsal bağışıklığın sağlanması ve sürdürülmesi açısından genellikle aşı karşıtlığı üzerinde durulsa da aşı tereddütü kavramının da önemsenmesi olayın bir bütün olarak anlaşılması açısından önemlidir. Aşı tereddütü, aşılanmanın güvenli ve gerekliliği konusundaki şüphe anlamına gelir. Aşı tereddütü yaşayan ebeveynler aşıların büyük çoğunluğunu yaptırsa da sıklıkla bazı aşıları veya aşıların tamamını geciktirmekte ve nihayetinde çocuklarını aşı ile önlenebilir hastalıklar karşısında riske etmiş olurlar(Agrawal, 2020).

Türkiye'de 1930 yılında çıkarılan ve halen yürürlükte olan Umumi Hıfzıssıhha Kanununa göre bir salgın veya salgın şüphesi durumunda etkilenen kişilere aşı yapma yetkisi verirken ulusal aşı takvimindeki aşıların zorunlu olarak uygulanmasına dair herhangi bir açık hüküm içermemektedir(Sağlık Bakanlığı).

Türkiye'de aşılama hızı 2002 yılından 2016 yılına kadar genel olarak yükselişe geçmiş olmakla beraber 2017 yılında bir önceki yıla göre birçok aşı için düşüş göstermiş olup 2018 yılında ise KKK aşılama hızı sabit kalmış olup tablodaki diğer aşılar için aşılama hızları artmıştır(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Sağlık Bakanlığı)(Bakanlığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Bakanlığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Bakanlığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Bakanlığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)[13](Sağlık İstatistikleri Yıllığı Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı Erişim: 5 Temmuz 2020)(Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)[13](Sağlık İstatistikleri Yıllığı, Erişim: 5 Temmuz 2020)[13]. (Tablo 3) Bununla beraber Türkiye'de 2011 yılında 183, 2013'te 913, 2015'te 5091, 2016'da 12.000 ve 2017'de 23.000 aile aşıyı reddetmiştir(Akademi; Medimagazin).(Tablo 4)

Tablo 3. Yıllara göre aşılama hızları (%)

	2002	2013	2014	2015	2016	2017	2018
DaBT 3	78	98	96	97	98	96	98
BCG	77	96	95	96	96	93	96
HBV-3	72	97	95	97	98	96	98
KKK	82	98	94	97	98	96	96
KPA-3	-	97	96	97	98	96	98

Tablo 4. Yıllara göre aşıyı reddeden ebeveyn sayısı (Türkiye)

	2011	2013	2015	2016	2017
Aşı yaptırmayan ebeveyn	183	913	5091	12.000	23.000

Aşılarla ilgili risk anlamında Avrupa'da yayınlanan 145 araştırma makalesinin sistematik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada aşılarla ilgili en büyük endişenin aşıların güvenilirliğine yönelik olduğu ve sıklıkla aşıların zararlarının yararlarına oranla daha fazla olduğu görülmüştür(Karafillakis & Larson, 2017).

Ebeveynlerin aşıyı reddetme kararı alırken aşılar hakkında yeterli bilgi düzeyinde olup olmadıklarının ve bu kararı alırken bu konuda yeterince düşünüp düşünmedikleri de sorgulanması gerekmektedir. Ebeveynler bu kararı alırken gereksinim duydukları bilgi miktarı ve herkesin aynı miktarda bilgiye gereksinim duyup duymadığına dair ortak bir fikir yoktur(Lehmann, De Melker, Timmermans, & Mollema, 2017). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir çalışmaya göre katılımcıların %13'ü alternatif bir ulusal aşı takvimi talep etmiştir. Ebeveynlerin %53'ü aşıların bazılarını reddetmiş, %55'i de ulusal takvimdeki aşıları çocukları büyüdüğü zaman yaptıracağını söylemiş, %17'si de aşıların hepsini reddetmiştir(Dempsey et al., 2011). 2012 yılında yine ABD'de yapılan bir çalışmaya göre ebeveynlerin endişesinin sağlık sistemi, kronik hastalık ve aşıların yan etkisi ile ilgili olduğu görülmüştür(Luthy, Beckstrand, Callister, & Cahoon, 2012).

Aşı reddini savunan akademisyen veya doktorlar aşıların otizm, inflamatuar bağırsak hastalıkları, immün sistem bozuklukları, nörolojik bozukluklar gibi bir çok sağlık sorununa yol açtığını savunmaktadır(Özen & Doğan, 2012). Ayrıca, aşıların içeriğindeki koruyucu ve diğer yardımcı kimyasal maddelerin insan vücuduna zararlı olduğu ve bu zararların birey ve toplumdan saklandığı, aşı üreten firmaların maddi beklentilerle bu işi yaptıkları, aşı uygulaması olmadan da bu hastalıklardan kurtulabilmenin mümkün olabileceği söylemleridir(Gür, 2019).

Aşıların reddini etkileyen önemli olaylardan biri de aşıların otizme neden olup olmadığına dair tartışmalardır. Bu kapsamda 1998 yılında Lancet'te yayınlanan ve Andrew Wakefield'e ait olan süt çocukluğu döneminde uygulanan KKK aşısının otizmle ilişkili olduğunu öne süren çalışmadır. Bu çalışmadan sonra bireylerin aşılara ve sağlık hizmeti sunucularına olan güvenin düşmesine neden olmuştur. Bu çalışma her ne kadar tekrarlanmayan bulguları olduğu gerekçesiyle sonradan yayından çekilmiş olsa da İskoçya'da 1997 yılında %95 civarında olan aşılanma hızının 2001 yılında %87'lere düşmesine neden olmuştur(Allan & Harden, 2015; The Editors of The, 2010). Argüt ve ark. 2016'da yaptığı bir

çalışmada aşı kabulünü etkileyen faktörler Tablo 5.'te belirtilmiştir(Argüt, Yetim, & GöKçAY, 2016).

Tablo 5. Aşı Kabulünü Etkileyen Faktörler

1. Durumlara Özgü Faktörler	a. İletişim ve Medya Araçları b. Toplum Üzerinde Etkili Kişiler, Aşı Karşıtları ve Aşı Destekleyicileri c. Tarihi Olaylar d. Sosyodemografik Özellikler e. Politikalar/Kanunlar f. Coğrafi Nedenler g. İlaç/Aşı Endüstrisi
2. Kişisel ve Toplumsal Faktörler	a. Eski Aşı Uygulamaları Deneyimleri b. Sağlık ve Koruyucu Uygulamalara İlişkin İnanç ve Yaklaşımlar c. Bilgi/Farkındalık d. Sağlık Sistemi ve Sağlık Hizmeti Sunucularına Duyulan Güven, Kişisel Deneyimler e. Fayda/Zarar f. Sosyal Normlar
3. Doğrudan aşı veya aşılama ile ilgili faktörler	a. Fayda/Zarar (Bilimsel Kanıtlara Dayalı) b. Yeni aşı veya yöntemlerin tanıtımı c. Uygulama Şekli d. Aşı Programlarının Düzenlenmesi/Ulaştırma Şekli e. Aşı Kaynaklarına Ulaşım f. Ulusal Aşılama Takvimi g. Maliyet h. Sağlık Çalışanlarının Etkisi

3. Aşıların İçeriğinde Bulunan Maddeler

Sağlık Bakanlığının Aralık 2017'de yaptığı açıklamaya göre aşıyı reddeden ebeveyn sayısının 10,000'i geçtiği tespit edilmiştir(Akademi; Hürriyet Gazetesi). 2001 yılında yapılan bir araştırmada aşı olan çocukların yaşamlarının ilk altı ayı içerisinde vücutlarında biriken cıva dozu 187.5 µg olarak belirlenmiştir(Stratton, Gable, Shetty, McCormick, & Committee, 2001). Bu miktar Toksik Madde ve Hastalık Kayıt Ajansı (ATSDR) ve Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kabul edilen dozları geçmese de Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı (EPA) tarafından kabul edilen dozu aşmaktadır. Bu nedenle 2011 yılında aşılama oranlarının düşmesini engellemek amacıyla ABD'de aşıların içeriğindeki civanın çıkarıldığı bildirilmiştir(Offit, 2007; Offit & Jew, 2003).

Sağlık Bakanlığı aşıların içeriğinde bulunan maddelerin neler olduğunu, ne amaçla kullanıldığını ve hangi miktarda kullanıldığını açıklamıştır. (Tablo 6,7). Tabloya göre aşılardan hiçbirinin içeriğinde insan vücudu için toksik etki yaratabilecek miktarda madde kullanılmamaktadır(Sağlık Bakanlığı).

Tablo 6. Aşıların içerisinde bulunan maddeler

MADDE ADI	ÖZELLİKLERİ
Polisorbat 80	Enjeksiyon ya da infüzyon olarak hazırlanan bazı ilaçların içerisinde bulunmaktadır. Stabilizatördür.
Alüminyum Fosfat Alüminyum Hidroksit	İçme sularında (şebeke, plastik şişe), antiasitlerde (mide ilacı), doğal maden suyu, anne sütünde 40 mikrog/L, bebek mamalarında 225 mikrog/L. bebeklerde günlük olarak ağız yoluyla alınan güvenli alüminyum miktarı 1mg/kg'dir.
Laktoz, Sükroz, Mannitol, Sorbitol, Maltoz	Şeker yapılı bileşenler olup, protein yapılarının korunması ve ozmolar yoğunluğun ayarlanmasında stabilizatör amaçlı kullanılır. Tüm enjeksiyon ve infüze ilaçların yapısında bulunmaktadır.
Thiomersal	Çok dozlu aşılarda kontaminasyon riskine karşı kullanılır. Etil cıva bileşiğidir. Etil cıvanın vücuttan atılması 7-10 gün, metil cıvanın vücuttan atılma süresi 50 gündür. Metil cıva toksik özelliktedir.
Hanks Ortamı, L-Alanin, L-Arjinin Hidroklorür	Amino asitlerden oluşur
Neomisin Sülfat,Eritromisin, Kanamisin, Polimiksin B	Üretim esnasında eser miktarda kalıntıları bulunabilir. Antibiyotik özelliktedirler.
Formaldehit	Üretim esnasında eser miktarda kalıntısı bulunabilir.
Jelatin	Bitkisel veya hayvansal kaynaklıdır. Sağlık Bakanlığı'nın kullandığı aşılarda sığır (hayvansal kaynaklı) jelatini bulunmaktadır.

Tablo 7. Aşı Bileşenleri Miktarları

Beşli Karma (DaBT-IPA-Hib)	Alüminyum	0,25 mg/ml	0,20-0,45 mg/ml
	Sükroz	42,6 mg	31,9-53,1 mg
	Formaldehit	10,30 mik. gr/ml	4-15 mik.gr/ml
KPA (Konjuge Pnömokok Aşısı)	Alüminyum	0,25 mg/ml	0,2-0,3 mg/ml
Dörtlü Karma (Dabt-IPA)	Alüminyum	0,32 mg/ml	0,20-0,45 mg/ml
	Formaldehit	9,33 mg/ml	4-15 mg/ml
Hepatit B	Alüminyum	0,60 mg	<1,25
	Thiomersal	%0,0097 w/v	%0,0115 w/v
Td	Thiomersal	0,034 mg/0,5 ml	< 0,05 mg/0,5 ml
	Formaldehit	0,0019 g/lt	≤ 0,2 g/lt
Kuduz	Thiomersal	68,7 mik.gr/vial	59,5-80,5 mik.gr /vial
Hepatit A	Alüminyum	0,43 mg/ml	0,35-0,62 mg/ml

3. SONUÇ

Aşıların güvenli olup olmadığına dair tıp literatüründe yapılan çalışmalar aşıların hem güvenli hem de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Aşı ile ilgili tereddüt yaşayan veya aşılara karşı şüphe duyan kişiler değişen bilgiye ulaşım yollarından dolayı çoğunlukla internet üzerinden veya sosyal medyadan bilgileri edinmektedir. Aşı karşıtı sitelerde maruz kalınan olumsuz örneklerin kişilerin aşılarla ilgili risk algısında yükselmeye ve aşıların geciktirilmesine neden olduğu görülmüştür(Betsch, Ulshöfer, Renkewitz, & Betsch, 2011).

Ebeveynlerin çeşitli iletişim araçları kullanılarak yeterli düzeyde bilgilendirilmesinin aşı reddi oranlarını anlamlı düzeyde düşürdüğü gözlemlenmiştir(Williams et al., 2013).

Sonuç olarak aşılar uygulanageldiğinden beri bazı kesimler tarafından farklı nedenlerle sürekli olarak karalanmakta, rastlantısal olarak ortaya çıktığı anlaşılan bulgulara rağmen aşılar zararlı olarak gösterilmektedir. Aşının tamamen risksiz demek mümkün değildir ancak düzenli izlemlerle aşıların yaratabileceği yan etkilerin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Aşılamanın bireysel ve toplumsal getirileri düşünüldüğünde bu konuda ortaya atılacak hipotezler özenle seçilmeli, sağlık profesyonellerinin ve basının bu konudaki söylemlerinde daha dikkatli ve hassas olması gerektiği unutulmamalıdır.

Kaynakça

1. Agrawal, A., Kolhapure, S., Di Pasquale, A., Rai, J., & Mathur, A. (2020). Vaccine Hesitancy as a Challenge or Vaccine Confidence as an Opportunity for Childhood Immunisation in India. *Infectious Diseases and Therapy*.
2. Akademi, M. Türkiye'de aşı reddi 23 binlere çıktı.
3. Allan, N., & Harden, J. (2015). Parental decision-making in uptake of the MMR vaccination: a systematic review of qualitative literature. *Journal of public health, 37*(4), 678-687.
4. Argüt, N., Yetim, A., & GöKçAY, G. (2016). Aşı kabulünü etkileyen faktörler. *Çocuk Dergisi, 16*(1), 16-24.
5. Arısoy, E. S., Çiftçi, E., Hacımustafaoğlu, M., Kara, A., Kuyucu, N., Somer, A., & Vardar, F. (2015). Clinical practical recommendations for Turkish National Vaccination Schedule for previously healthy children (National Vaccination Schedule) and vaccines not included in the Schedule-2015. *J Pediatr Inf, 9*, 1-11.
6. Badur, S. (2011). Aşı Karşıtı Gruplar ve Aşılara Karşı Yapılan Haksız Suçlamalar. *ANKEM Dergisi, 25*(2), 82-86.
7. Betsch, C., Ulshöfer, C., Renkewitz, F., & Betsch, T. (2011). The influence of narrative v. statistical information on perceiving vaccination risks. *Medical Decision Making, 31*(5), 742-753.
8. Dempsey, A. F., Schaffer, S., Singer, D., Butchart, A., Davis, M., & Freed, G. L. (2011). Alternative vaccination schedule preferences among parents of young children. *Pediatrics, 128*(5), 848-856.
9. Gür, E. (2019). Aşı kararsızlığı-aşı reddi. *Türk Pediatri Arşivi, 54*(1), 1-2.
10. Hürriyet Gazetesi. İkiz Bebeklerine Aşı Yaptırmayan Savcının Hukuk Zaferi.
11. Karafillakis, E., & Larson, H. J. (2017). The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine, 35*(37), 4840-4850.
12. KUTLU, R. (2017). Çocukluk Çağı Aşıları. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular, 8*(5), 311-318.
13. Lehmann, B. A., De Melker, H. E., Timmermans, D. R., & Mollema, L. (2017). Informed decision making in the context of childhood immunization. *Patient Education and Counseling, 100*(12), 2339-2345.
14. Luthy, K. E., Beckstrand, R. L., Callister, L. C., & Cahoon, S. (2012). Reasons parents exempt children from receiving immunizations. *The journal of school nursing, 28*(2), 153-160.
15. Medimagazin.

16. Milli Pediatri.
17. Offit, P. A. (2007). Thimerosal and vaccines—a cautionary tale. *New England Journal of Medicine, 357*(13), 1278-1279.
18. Offit, P. A., & Jew, R. K. (2003). Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics, 112*(6), 1394-1397.
19. Özen, M., & Doğan, N. (2012). Aşı-Hastalık İlişkisi: Söylenti mi, Gerçek mi? *Klinik Gelişim, 25*, 16-20.
20. Plotkin, S. (2008). Short History of Vaccination,(Eds. Plotkin S, Orenstein W, Offit P).". *Vaccines", China: Saunders Elsevier*.
21. Plotkin, S., & Plotkin, S. (2013). A short history of vaccination. Vaccines (pp. 1-13). In: Edinburgh: Elsevier/Saunders.
22. Sağlık Bakanlığı. https://asi.saglik.gov.tr/genel-bilgiler/36-asi-icerikleri.html.
23. Sağlık Bakanlığı. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/asilama-takviminde-degisiklik-yapildi.html.
24. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri Yıllığı.
25. Sağlık Bakanlığı. UMUMİ HIFZISSIHHA KANUNU
26. Sağlık Bakanlığı. (2009). Genişletilmiş Bağışıklama Programı Genelgesi.
27. Stratton, K., Gable, A., Shetty, P., McCormick, M., & Committee, I. o. M. I. S. R. (2001). Immunization safety review: measles-mumps-rubella vaccine and autism. In *Immunization Safety Review: Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism*: National Academies Press (US).
28. The Editors of The, L. (2010). Retraction—Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet, 375*(9713), 445. doi:10.1016/S0140-6736(10)60175-4
29. Türk Tabipleri Birliği. (2018). Birinci Basamak Sağlık Çalışanları İçin Aşı Rehberi. *Türk Tabipleri Birliği Yayınları, Nisan, Ankara*.
30. Williams, S. E., Rothman, R. L., Offit, P. A., Schaffner, W., Sullivan, M., & Edwards, K. M. (2013). A randomized trial to increase acceptance of childhood vaccines by vaccine-hesitant parents: a pilot study. *Academic pediatrics, 13*(5), 475-480.
31. World Health Organization. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage.

Tamamlayıcı Tiroidektomi

Abbas Aras[1]

[1]*Doç. Dr., Van YYÜ Tıp Fakültesi,ORCID: 0000-0002-0041-3089*

Differansiye tiroid kanserleri dünyada en sık görülen kanserlerden biri olup en sık görülen endokrin kanser grubunu oluşturma ve insidansı da giderek artmaktadır(1). Tiroid bezinde bir nodül tespit edildiği zaman en önemli sorun malignite barındırıp barındırmadığının ortaya çıkarılmasıdır. Tiroid kanserlerinin tanısında altın standart USG dir(2,3). Tiroid nodülünün içeriği, ekojenitesi, şekli, sınırları ve kalsifikasyon durumları USG ile değerlendirilerek TI-RADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) skorlama sistemi ile skorlanmaktadır. Hastanın kliniği ve bu skorlama sonucuna göre hangi tiroid nodülünden tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi(TİİAB) yapılacağına karar verilir. Sitopatolojik incelenme Bathesta sistemine göre kategorize edilir. 3 ve 4. grupta malignite riskini belirlemede moleküler testler kullanılabilir veya cerrahi tedavi uygulanabilir, 5 ve 6. gruptaki hastalara ise cerrahi tedavi planlanır.

Son 2 dekatta, tiroid kanserlerinin iyi prognoza sahip olması ve tiroid cerrahisinin de ciddi komplikasyonlara sahip olması sebebi ile lobektomi gibi daha konservatif cerrahi prosedür uygulamaları artmaktadır. Bathesta sisteminde de 2009 da 6. kategoride total ya da near total tiroidektomi önerisini 2017 de lobektomi veya near-total tiroidektomi şeklinde revize edildi. Bu durum primer ameliyatta total tiroidektomi oranlarının azalmasına, lobektomi oranlarının artmasına ve lobektomi yapılan hastalardan final patolojisinde malignite tespit edilenlerde ikincil bir ameliyat olarak yapılan tamamlayıcı tiroidektomi sayılarının artırmasına sebep oldu(4).

Tamamlayıcı tiroidektomi kararı vermeden önce bazı soruların hasta bazlı irdelenmesi gerekiyor. Hangi hastaya yapalım, işlemin faydası ve zararı nedir, ne zaman yapalım ve kim yapsın.

Dünyada tamamlayıcı tiroidektominin endikasyonları ile ilgili fikir birliği yoktur. 2015 yılından önce ATA guidelinenında 1 cm'den büyük bütün differansiye tiroid kanserli hastalar için tamamlayıcı tiroidektomi yapılması önerilmekte iken, 2015 yılında ATA guideline'ı revize edilerek, 4 cm ve üzerindeki lezyonlar için tamamlayıcı tiroidektomi yapılması 1-4 cm arasında differansiye tiroid kanserleri için ilave risk faktörleri yok ise takip edilmesi tavsiye edilmektedir. Bizim kullandığımız TEMD-2019 klavuzu ise ülkemiz koşullarında hastaların takipten düşme ihtimali, lobektomi sonrası ömür boyu USG takip gerekliliği ve takibin tamamlayıcı tiroidektomi sonrası daha kolay ve güvenilir olacağı göz önüne alınarak 1 cm den büyük bütün differansiye tiroid kanserleri için tamamlayıcı tiroidektomi yapılmasını tavsiye etmektedir(5). Hangi hastaya tamamlayıcı tiroidektomi yapalım konusunda fikir birliği olmamakla beraber eğer final patoloji sonucu primer ameliyattan önce bilinse idi bilateral total tiroidektomi düşünülecek hastalara tamamlayıcı tiroidektomi yapılması uygun olacaktır.

Tamamlayıcı tiroidektomi ile karşı lobda olası bir malignite eradike edilmekte, radyoaktif iyot tedavisi ve tiroglobulin ile hastanın takibine olanak sağlamaktadır. Hasta bu faydalara karşılık tiroidektomi ile ilişkili komplikasyonlara maruz kalmaktadır bu komplikasyonlar tiroid kanserinin kendisinden daha kötü bile olabilir(6). Tiroidektomi ile ilişkili başlıca komplikasyonlar rekürren laringeal sinir(RLS) hasarı, hipokalsemi ve hematomdur. Bir metaanalizde; Tamamlayıcı tiroidektomide geçici RLS hasarı %10,1, kalıcı RLS hasarı %1,8, geçici hipokalsemi %12,9, kalıcı hipokalsemi %2,8 olarak bulunmuş (7), bizim serimizde(8) ise tamamlayıcı tiroidektomi sonrası kalıcı hipokalsemi oranı %1,6, geçici hipokalsemi oranı %10, kalıcı RLS hasarı oranı %0 olarak bulundu. Tamamlayıcı tiroidektomi, lobektomi sonrası değil de, ilk cerrahide karşı loba da müdahale edilmiş bir ameliyat sonrası yapıldığında komplikasyon oranı artacaktır(6). Bazı çalışmalarda düşük riskli papiller kanserlerde, tek taraflı lobektomi ile karşılaştırıldığında, total tiroidektominin, sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım üzerine bir avantajı tespit edilmemiştir(9,10,11).

Tamamlayıcı tiroidektomi zamanlaması ile komplikasyon görülme durumu arasındaki çalışmalar miks verilere sahiptir. Bir metaanalizde 90 gün ve üzerinde (geç dönemde) yapılan tamamlayıcı tiroidektominin anlamlı olarak düşük komplikasyon oranına sahip olduğu gösterilmiştir(7).

Tamamlayıcı tiroidektomi ameliyatının yüksek volümlü merkezlerde ve tecrübeli cerrahlar tarafından yapılması hususunda konsensüs vardır.

Kaynaklar

1. Cronin, K. A., Lake, A. J., Scott, S., Sherman, R. L., Noone, A. M., Howlader, N., ... & Jemal, A. (2018). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*, *124*(13), 2785-2800.
2. Baskin Sr, H. J., Duick, D. S., & Levine, R. A. (Eds.). (2012). *Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA*. Springer Science & Business Media.
3. Sakashita, T., Homma, A., Hatakeyama, H., Mizumachi, T., Kano, S., Furusawa, J., ... & Fukuda, S. (2014). The potential diagnostic role of the number of ultrasonographic characteristics for patients with thyroid nodules evaluated as Bethesda I–V. *Frontiers in oncology*, *4*, 261.
4. Kluijfhout, W. P., Pasternak, J. D., Drake, F. T., Beninato, T., Shen, W. T., Gosnell, J. E., ... & Duh, Q. Y. (2017). Application of the new American Thyroid Association guidelines leads to a substantial rate of completion total thyroidectomy to enable adjuvant radioactive iodine. *Surgery*, *161*(1), 127-133.5.
5. Tiroid çalışma grubu.Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD). Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi klavuzu-,4.baskı, Nisan 2019,ISBN: 978-605-4011-37-7
6. M. Dy, B., Strajina, V., Tuttle, M. *et al.* Completion Thyroidectomy: Revisited a Quarter of a Century Later. *Ann Surg Oncol* **26,** 694–696 (2019). https://doi.org/10.1245/s10434-018- 07102-z
7. Saleem, R. B., Saleem, M. B., & Saleem, N. B. (2018). Impact of completion thyroidectomy timing on post-operative complications: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surgery*, *7*(5), 458.
8. Aras, A., Karayıl R. A.(2020). Tamamlayıcı tiroidektomi materyalinde histopatolojik sonuca etki eden faktörler. Uzmanlık tezi
9. Adam, M. A., Pura, J., Gu, L., Dinan, M. A., Tyler, D. S., Reed, S. D., ... & Sosa, J. A. (2014). Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Annals of surgery*, *260*(4), 601.
10. Aj, A., D'Amico, T. A., Bentrem, D. J., Das, P., & Denlinger, C. S. (2019). National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Gastric Cancer Version 4*.
11. Kuba, S., Yamanouchi, K., Hayashida, N., Maeda, S., Adachi, T., Sakimura, C., ... & Eguchi, S. (2017). Total thyroidectomy versus thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: comparative analysis after

propensity score matching: a multicenter study. *International Journal of Surgery*, *38*, 143-148

Sağlıkta Eşitsizlik

Abdullah Çetin YİĞİT[1], Murat AÇIKGÖZ[2] Mehtap ÇINAR[3]

[1]Dr. Öğr. Üyesi; Toros Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü;
cetin.yigit@toros.edu.tr ORCID No:0000-0002-0840-6035
[2]Bilim Uzmanı; disci66@gmail.com ORCID No: 0000-0002-7943-7234
[3]Bilim Uzmanı; mehtapcnr@hotmail.com ORCID No: 0000-0002-1629-7211

GİRİŞ

Eşitsizlik kısaca “adil olmayan farklılıklar” anlamına gelmektedir. Eşitsizlik sadece günümüz toplumlarına özgü olmayıp, tarihin her döneminde eğitim, hukuk gibi alanlarda olduğu gibi sağlık alanında da görülmektedir (Belek, 1998a; Belek, 1999; Kim ve Chung, 2003). Eşitlik ve eşitsizlik kavramları “her şey zıddıyla vardır” ilkesine uygun olarak tarihsel bir birliktelik içindedir. İnsanlık tarihinin eşitsizliklerle dolu geçmişi, insanın eşitliği arayışını yani eşitlik kavramını yaratır. Tarihsel olarak 16-18. yy.larda daha çok gündeme gelmesine karşın ortaya çıkışı 1789 Fransız Devrimi’ndeki “eşitlik”, “kardeşlik”, “özgürlük” üçlemesine dayanır (Marks, 2003:5).

Dünya Sağlık Örgütü’ne göre sağlıkta eşitsizlik; yalnızca gereksiz ve önlenebilir değil aynı zamanda haksız ve adaletli olmayan farklılıklar olarak tanımlanmaktadır. Sağlıkta eşitsizlik olgusu 1970’lerin ortasından itibaren uluslararası sağlık kamuoyunun gündeminde önemli yer edinmeye başlamıştır.

Sağlıkta eşitsizliği azaltmak 2000’li yıllardan itibaren ülkelerin sağlık politikası temel konularından biri haline gelmiştir. Bunda Dünya Sağlık Örgütü’nün (WHO) “Herkes İçin Sağlık” stratejisi etkili olmuştur.Bu bağlamda ülkeler ve ülke içindeki sosyal grupların sağlık durumlarında meydana gelen eşitsizliği azaltmak öncelik kazanmıştır.

Sağlıkta olan belirteçlerde dünya çapında iyi yönde ilerlemeler gözlenmektedir. Ancak bu iyileşmeler her ülkeyi her toplumu ve ülkelerde yaşayan insanları aynı ölçüde etkilememektedir. Başka bir değişle gelir seviyesi yüksek toplumlarda yaşayan insanlar diğer insanlara göre sağlık ve sağlığa ulaşım yönünden daha avantajlı duruma gelmiştir..

Bu durum sağlık sektöründe çalışanlar ve sağlık sektöründe hizmet veren kuruluşlar tarafından dile getirilmektedir. Sağlıkta eşitsizlik tüm dünya ülkelerinin sağlık sistemlerinde müşterek olan bir problem olup çözümlenmesi gereken acil bir durumdur.

Sağlıkta olan eşitsizlikler birçok şekilde ifade edilebilir. Ancak bu konuda ki ortak kanı sağlık alanında karşılaşılan eşitsizliklerin istenmediği ve önlenebilir olduğudur. Bu konuda gereken tedbirler yeterince hassas davranılarak alınırsa yok edilebilir veya hafifletilebilir sorunlardır.

Sağlıkta oluşan eşitsizlikleri önlemede en önemli konu oluşan eşitsizlikleri tespit etmektir. Bunun içinde ulaşılacak dataların noksansız ve doğru olması gerekmektedir. Fakat bu verilere gelişmemiş ülkeler ile gelişmekte olan ülkelerde yeterince iyi bir düzeyde ulaşılamamaktadır.

Sağlıkta eşitsizliğin sebepleri, evrensel ekonomik durum, sosyal ve politik ortam politikalardaki öncelikler, eşitlik ve adalete özgü toplumsal erdem, adil olmayan maddi dağılım, ayrımcılık, yoksulluk, yoksunluktur.

SAĞLIKTA EŞITLIK

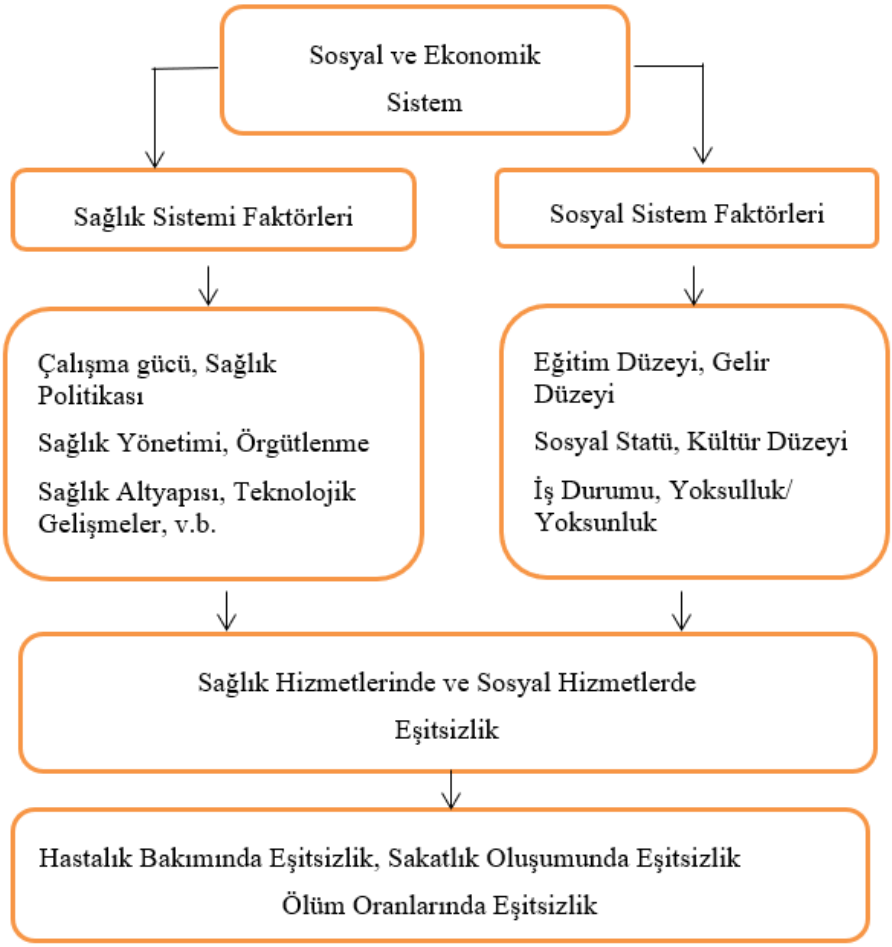
Sağlık hizmetlerinde eşitlik ise, herkesin, gereksinimi olduğu anda, gereksinimi olduğu kadar sağlık hizmeti alması yani eşit gereksinimler için eşit sağlık hizmeti sağlanmasıdır. Bu alanda eşitlik için sağlık hizmetlerinin organizasyonu ve sağlık sisteminin yapısı önem kazanır (Mills, 1998). Sağlık hizmetlerinin oluşmasında, sağlık sektöründe bulunan finansman kaynakları, sağlık personelinin örgütlenmesi, çalışma gücü, sağlık yönetimi ve politikaları önemli bir yer tutmaktadır. Bu sayılan faktörlerden birisi veya birkaçında oluşan aksamalar sağlık hizmetlerinin verilmesinde eşitsizlik, yetersizlik ve aksamalara sebebiyet verir.

Kamuda sağlık politikaları düzenlenirken sağlık hizmetleri ve sağlıkta adalet, denklik ve kapalı yada açık olması ana hedeftir. Sağlıkta eşitlik aşagıdaki gibi sıralanabilir.

- Eşit ihtiyaçlara eşit sağlık hizmetinden faydalanma ve sağlık ihtiyaçları için bu hizmetlere aynı seviyede ulaşmak
- Sağlıkta eşitlik her zaman ulaşılmak istenilen bir hedef olsada erişilmesi çok zordur.
- Bütün bireylerin tüm sağlık gücüne ulaşabilme fırsatı olması ve bireylerin bu fırsata ulaşmak konusunda önünde engel olmamamsıdır.

Sağlıkta Sosyal Belirleyici Eşitliği

Sağlıkta eşitsizlikleri yaratan sosyal etmenlerin olumsuz etkilerini yani sosyal eşitsizlikleri kontrol etmek, en aza indirmek ya da ortadan kaldırarak sağlıkta eşitliği sağlamaktır (Braveman, 1998). Bu konuda yapılan çalışmalar genelde bireylerin gelir seviyeleri, toplumda bulundukları sınıf, eğitim düzeyleri, yaşam ortamları v.b. sosyal konularda belirleyici ve toplumun genelinde yapılan araştırmalarla yapılmaktadır. Sağlıkta oluşan eşitsizlikler genellikle yukarıda belirttiğimiz iki nedenin birisinin veya her ikisininde negatif yönde etkilenmesine bağlı olarak değişir. Başka bir değişle belirtilen etkenlerde oluşan olumsuzluklar sağlıkta eşitsizliği ortaya çıkarır. Sağlıkta eşitsizliği derinlemesine incelediğimizde bu sorunun kökeninde Sosyal ve Ekonomik sistemlerin etkili olduğu görülmektedir. Bu durumda oluşan karmaşa gerek sosyal yapı gerek toplumsal yapı ile sağlık sisteminde oluşan parasal etmenleri de etkileyerek sağlık sisteminde eşitsizliklere yol açmaktadır. Sağlık sistemindeki değişkenler ile sosyal belirleyicilerdeki etkenlerin sağlık sistemin üzerinde oluşturacağı eşitsizlikler doğal olarak birbirinden ayrıcalıklıdırlar. Fakat etkileri birbirinden fazla bir ayrıcalık göstermezler. Hatta birbirlerinden etkilendikleri söylenebilir. Başka bir değişle sosyal değişkenler ve sağlık sistemindeki değişkenler sağlıkta eşitsizlik yaratmakta birbirleri ile koordineli olarak çalışabilirler.



Şekil 1: Sağlıkta Eşitsizliği Oluşturan Etkenler

SAĞLIKTA EŞİTSİZLİK

Sağlık sektörünün temel amacı; toplumun sağlığını korumak, iyileştirmek ve devamlılığını sağlamaktır. Sağlık hizmetlerine erişim, erişimde hakkaniyet çağımızda sağlık sektörünün önemli bir boyutu olarak ele alınmaktadır (Neutens, 2015:16). Dünya genelinde sağlık hizmetlerine erişimin istenilen düzeyde olmadığı görülmektedir. Özellikle az gelişmiş ülkelerde sağlık hizmetlerine erişim gelişmiş ülkelere kıyasla çok daha zordur (Wang vd, 2007:844).

Sağlıkta eşitsizlik ile ilgili yazıların çoğunda, birbirlerine yakın fakat anlamca farklı iki kelime sıkça kullanılmaktadır. Bunlar ingilizcede equal kelimesinden türeyen"Inequalty" ve equity kelimesinden türeyen "Ineqity" kelimeleridir. Equal kelimesi matematiksel eşitlik durumunu anlatmak için kullanılır. Equity kelimesi

ise hakça, adaletli davranma anlamına gelmektedir. Literatürlerde sağlıkta eşitsizlikten söz edilirken "Ineqity" kullanılmakta olup böylece durumun etik ve ahlaki boyutuda yansıtılmaktadır. Inequalty ise toplumlarda sağlık durumları farklılıkları ve sağlık hizmeti kullanımı ile ilgili matematiksel olarak ifade etmekte tercih edilmektedir (Belek, 1998b).

Sağlıkta yapılan eşitsizlikleri bir bütün olarak düşünmek lazımdır. Yani sadece sosyal yapıdaki eşitsizlikler veya verilen sağlık hizmetlerindeki eksikleri tek başlarına değerlendirmek mümkün değildir. Bu durum büyük hatalara neden olabilir. Bu konulardan herhangi birisini ön plana çıkararak ve onun çözümüne önem vermek yanlış bir yaklaşım olacaktır. Her iki konuyu da eşit düşünerek ortak bir çözüm üretilmesi gerekmektedir. Yaş ve cinsiyet gibi kontrol edilemeyen etmenlerden kaynaklanan sonuçlar ise sağlıkta eşitsizlik değil "farklılık" olarak nitelendirilir (Whitehead, 1990). Örneğin, genç bir bayan veya erkeğin, kendilerinden yaşça büyük hem cinslerine göre hastalık risklerinin az olması bireyler arasındaki biyolojik bir farklılıktan kaynaklanmaktadır. Bu durum hiçbir şekilde sağlık eşitsizliği ile ilgili değildir. Fakat bu durum sosyal yapı ve maddi durum göz önüne alınarak değerlendirmeye alınırsa işte o zaman sağlıkta eşitsizlikten söz edilebilir. Çünkü bu durumda eşitsizlik doğar ama bu eşitsizlik önlenebilir bir eşitsizliktir. Yapılan araştırma veya çalışmaların çoğunda, sosyal/ etnik yapının ve bölgesel yaşama şartlarının birçok eşitsizliklerde ön planda olduğunu göstermektedir. Bu konu sağlıkta eşitsizlikte de geçerlidir. İnsanların yaşam alanlarında yeteri kadar iş imkânının bulunmaması, eğitimsizlik, yoksulluk/ yoksunluğun fazla olması, fiziki coğrafik yapıdaki olumsuzluklar ve aynı etnik kökene bağlı insanların bulunması o bölgedeki gelir dağılımının bozuk olma sebeplerindendir. Ama bu o coğrafyada yaşayan bütün insanların aynı gelire sahip olduğu anlamına gelmez. Bu coğrafyada yaşayan zengin insanların diğer coğrafyalarda yaşayan zengin insanlardan olanak olarak hiçbir farkı bulunmamaktadır. Bunu şöyle açıklayabiliriz, sosyal/ etnik yapısı ve bölgesel yaşam şartları düzgün olmayan zengin bir insanın bölgesel yaşam alanı daha düzgün ve olanakları bulunan bir yoksul/ yoksun insandan daha sağlıklı bir şekilde hayat sürmesi mümkündür.

Mısır, Sri Lanka ve Peru'da çocuk ölümlerinin daha düşük olduğu zengin semtlerde yoksul komşu çocuklarında (kapıcı çocukları) çocuk ölümleri daha yüksek olduğu bu raporda görülmektedir (World Bank World Development Report, 1993). Bu rapordan da anlaşılacağı gibi eşitsizliği ortaya çıkaran ana etkenler sadece sosyal/ etnik yapı veya bölgesel yaşam şartları ile sınırlı olmayıp, bölgelerde oluşan sınıfsal farklılıkları da değerlendirmeye alınması konusunun da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Yoksul/ Yoksun insanların yaşadıkları bölgelere yapılan sağlık yatırımlarının yetersiz olması, o bölgede

yaşayan insanların sağlık hizmetlerine erişimini kısıtlamakta ve güçleştirmektedir. Dolayısı ile bu bölgelerde sağlık riskleri daha fazla olan insanlar sağlık hizmetlerine yeterince ulaşamamakta ve kendilerine göre zengin insanlardan daha az sağlık hizmeti almaya mahkûm olmaktadırlar.

"Ters Hizmet Kuralı" olarak adlandırılan bu durum eşitsizlikleri daha da artırır (Whitehead 1990).

Sağlıkta karşılaşılan eşitsizlikler karşımıza hastalık bakımında eşitsizlik, sakatlık oluşumunda eşitsizlik, ölümler oranlarında eşitsizlik olarak çıkar. Bu konular genel olarak değerlendirildiğinde, karşımıza çıkan sebepler, sağlıksız beslenme, kötü yaşam şartları, yoksulluk/ yoksunluk, etnik köken, mesleki hastalıklar, eğitim konusundaki yetersizlikler v.b. konulardan ortaya çıkan sebeplerdir. Aslında tüm bu sebepler üst üste konulup değerlendirildiğinde asıl sebebin bunlar olmadığı anlaşılacaktır. Buradan şuna ulaşılabilir sorunun kökeninde sosyal ve ekonomik eşitsizlikler ile toplumun sınıflara ayrılması yatmaktadır. Bu alanda yapılan araştırmalarda kullanılan bağımlı değişkenler, sağlık anketleri, kısa ve uzun süreli sakatlıklar, özürlülük ve engelli durumları, mortalite, sağlık hizmetleri kullanım sayısı veya sıklığı, doğum oranları, sağlık algılamaları, morbidite vb. değişkenlerden oluşmaktadır. Bağımlı değişkenler ise, sosyo ekonomik değişkenler, demografik değişkenler, toplumsal sınıflar gibi değişkenlerdir.

Eşitsizliklerle ilgili çalışmalarda şiddet (cinayet) ve insanların birbirine güven düzeyi de son zamanlarda kullanılmaya başlanan bağımlı değişkenlerdendir (Wilkinson, 2009).

Sosyal ve Ekonomik Eşitsizlikler

Bu konuda sağlık eşitsizliğini inceleyen ve bu konuya açıklık getirtmek isteyen birçok bilimsel yazılar, teoriler olduğu bir gerçektir. Bu çalışmaların neredeyse hepsinde sağlık eşitsizliklerinin belirlenmesi aşamasında genel olarak kullanılan materyaller insanların gelir durumu ile sağlık durumları arasındaki bağlantıya endekslenmiştir.

Oysa sosyal tabakalanma ya da hiyerarşinin en temel belirleyicisi sayılan sosyo-ekonomik düzey, sağlıkta eşitsizlik çalışmalarında da kullanılan öncelikli bağımsız değişkendir. Sosyo ekonomik düzey ’in esas belirleyicisi ise sınıfsal yapıdır. Sınıfsal yapıya ilişkin Marx ve Weber’e ait iki görüş bulunur. Marx’a göre sınıf bireyin üretim araçlarına sahip olma durumuna bağlıdır. Weberci yaklaşımda ise sınıf bireylerin tüketici özelliklerine bağlıdır (Belek, 1998b). Weberci yaklaşımda bireylerin sosyal hiyerarşi içindeki konumları piyasa ilişkileri içindeki konumları ile belirlenir ve bu konumu belirleyen üç temel değişken gelir, öğrenim durumu ve meslektir (Galobardes, vd. 2006a). Sosyo

ekonomik düzeyi belirlemede kullanılan değişkenlerden birisi insanların gelir durumudur. Gelir insanların maddi açıdan ulaşabilecekleri maddi varlıklar arasında bulunan ulaşım farklılıklarını ifade eder.

Eşitsizliğe materyalist yaklaşıma göre yüksek gelirli kişilerin sağlıklı, güvenli konutlara ve gıdaya, nitelikli sağlık hizmetlerine erişim olasılığının yüksek olduğu, bu etmenlerin de sağlık durumunu ve mortaliteyi etkilediği belirtilir (Grundy ve Holt, 2001). Geliri, Sosyo Ekonomik Düzey değişkeni olarak kullandığımızda karşılaşılacak sorunların bulunması kaçınılmazdır. Bu sorunlara kısaca değinmek gerekirse, insanların bu konuda gerçekçi olmamaları gelirin doğru olarak tespit edilmesinde güvenilir bir sonuç alınamaması neden olmaktadır. İnsanlar kazançlarını olduğundan fazla söyleyebileceği gibi azda söyleyebilir veya gösterebilirler. Aslında yüksek gelir düzeyi kişinin sosyal konumu ile ilgili olmayabilir. Çok para kazanan kişinin illaki yüksek eğitim alması veya toplumda saygılı bir kişi olması gerekmemektedir. Başka bir değişle yüksek gelir düzeyi kişinin toplumda saygın bir kişi veya eğitim düzeyi yüksek birisi olduğu anlamı taşımamaktadır. Gelir, günlük, haftalık, aylık veya yıllık geliri, kişi başı gelir, birikim, yoksulluk gibi birçok şekilde değerlendirilebilir. Yaşanılan haneye giren toplam aylık gelirin hanede bulunan kişi sayısına bölünmesi ile o hanenin kişi başı gelir düzeyi hesaplanır. Bu hesaplamada yaşanılan evde bulunan kişilerin gelir getirip getirmediğine veya büyük küçük olup olmadığına bakılmaz ve değerlendirmede hepsi aynı düzeyde değerlendirilir. Kişi başı gelir düzeyini belirlemede tabi ki bu hesaplama biçimi tek değildir. Örneğin Oxford Ölçeğinde birinci yetişkin 1,0, diğer yetişkinler 0,7, 18 yaş altı bireyler 0,5 katsayı ile çarpılır, elde edilen toplam sayı hanenin toplam gelirine bölünür (Rahkonen, vd. 2000).

Öğrenim durumu, bu konuda kullanılan en önemli ve doğruları yansıtan bileşendir. Öğrenim durumu, kişinin iş seçiminde gelir düzeyinde veya gelir kazanma şeklinde belirleyici olabilmekte, hayatının belirli bölümünden sonra genel olarak sabit kalmakta, güvenilirlik konusunda diğer etmenlere göre daha güvenilir olmakta, kişilerin olanaklara bilgilere daha rahat ulaşabilmesinde etken olması ve bu konuda çalışma yapanlara doğru bilgiler sunmakta, kişilerin ekonomik olarak gelir düzeylerinde etkin bir rol oynaması ve bu konuda yapılan ulusal veya dünya çapındaki araştırmalarda her zaman kullanılabilecek durumda olmakta ve kişilerin sağlıklı, sakat veya sağlam olması ile ilişkili olmaması nedeni ile değerlendirmelerde kullanılan en doğru ve gerçekçi bileşen olarak kabul edilebilir.

Ancak eksik istihdamın ve işsizliğin yaygın olduğu ülkelerde öğrenim düzeyinin yüksek olması Sosyo Ekonomik Düzey ’in de yüksek olduğunun göstergesi olmayabilir (Belek, 1998b). Genel olarak bu konuda yapılan

araştırmalarda, kişilerin okudukları okul, mesleği ile ilgili eğitim alıp almadığı, diploma seviyesi, yaşadığı evdeki öğrenim seviyesi gibi değişkenler incelenir. Kişilerin bitirdikleri öğrenim düzeyleri sabit olarak düşünülebileceği gibi bu durum genel olarak bir kategori çevresinde de incelenebilir. Öğrenim durumunun belirlenmesinde birden çok yöntem vardır. Bunlardan biriside kişilerin bitirdikleri okul seviyesidir. Hanenin ortalama öğrenim düzeyi hane reisinin öğrenim düzeyine ya da hanede gelir getirici işte çalışan bireylerin ortalama öğrenim düzeyine göre belirlenir. Bu yöntemde hanede çalışan kişilerin en son mezun oldukları okul ve bu okullara göre öğrenim yılları toplanıp kişi sayısına bölünerek elde edilir (TÜSİAD, 2000).

Meslek, bu konu Sosyo Ekonomik Düzey bileşeni olarak değerlendirilirken meslekleri kendi içerisinde konumsal olarakta farklılaştırmak gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır. Meslek, çalışanlara yukarıdaki diğer bileşenlerle beraber harmanlanarak kendi bulunduğu meslek ortamında bir yer sağlamada etken bir bileşendir.

Meslekten yola çıkarak sıklıkla Weberci yaklaşımın sonucu olarak "Ulusal Mesleki Sınıflamalar" ve Amerikan ekolünün uzantısı olarak oluşturulan "Mesleki Saygınlık Ölçekleri" kullanılır. Mesleki saygınlık ölçeklerinin başlıcaları Duncan ve Treiman'ın Standart Uluslararası Mesleki Saygınlık ölçekleridir. Türkiye'de genellikle Kasnakoğlu-Erdil Mesleki Saygınlık Ölçeği kullanılır (Yardım ve Cebeci, 2010).

Ayrıca Erick O. Wright, Marksist kurama göre iyelik; iş ve öğrenime göre nitelik; yönetici, idareci ve işçi olmaya göre örgütsel boyutları belirleyerek 12 sınıf oluşturmuştur (Wright, 2000). Bu sınıflandırma genel olarak ailede aile reisi olarak adlandırılan kişi veya değerlendirme esnasında çalışma süresi çok olan kişi üzerinden belirlenebilir. Sınıf belirlemede en çok rastlanan sorunlar, o evde yaşayan işsizler, ev hanımları, çocuklar ve emeklilerin tespitidir. Her bir sınıf kendi aralarında değerlendirileceği gibi ayrı ayrıda değerlendirilmeye alınabilir. Örneğin issiz aile halkı kendi arasında değerlendirilebileceği gibi, daha önceden çalıştıkları en son işleri ile veya daha önceden çalıştıkları en uzun süreli iş ile değerlendirmeye alınabilirler.

Eşitsizlikte "yaşam boyu yaklaşım" nedeniyle bireylerin o andaki sınıfları dışında doğumdaki ya da çocukluk dönemindeki sınıfları da bir değişken olarak alınabilir. Bu çalışmalarda kişilerin doğumunda ya da çocukluk döneminde babalarının ve/veya annelerinin Sosyo Ekonomik Düzey 'ine ya da yaşanılan evin özelliklerine göre sınıf belirlenir (Galobardes vd. 2006b). Sağlıkta eşitsizlik üzerine yapılan araştırma ve çalışmalarda, yaşanılan veya ikamet edilen evin özellikleri, hayatlarını idame ettirmek ve kolaylaştırmak için kullandıkları sosyal ve yaşam kolaylaştırıcı araçların ne kadarına sahip oldukları, sosyal güvence

durumları gibi yaşan biçimlerini doğrudan etkileyebilecek Sosyo Ekonomik Düzey belirleyicilerinin kullanılması da elzem konular arasında yer almaktadır. Yaşanılan evin özellikleri, konumu (apartman dairesi, müstakil ev, gecekondu), mülkiyeti (kira mı yoksa ev sahibi mi), büyüklüğü (odaların sayısı, suyun olup olmadığı ve ısınma durumu, evde yaşayan kişi sayısına göre odaların yerlilik durumu ve odabaşına düşen kişi sayıları, ortak kullanım alanlarının sayısı vb.)'ne bağlı değerlendirmeye alınmalıdır. Hane halkının hayatlarını idame ve kolaylaştırma amaçlı sahip oldukları yaşam kolaylaştırıcı malzemeler Sosyo Ekonomik Düzey hakkında hatta sağlıklı yaşam süreci hakkında da araştırmacılara önemli veriler vermektedir. Tabi ki bu etmenler dünya üzerinde bulunan ülkeler arasında değişkenlikler gösterir.

Dünya üzerinde bulunan ülkeler arasında kendi konum ve durumlarına göre yaşamakta olan insanların mensup oldukları etnik kökenleri, toplum içindeki sosyal konumları (sığınmacı, azınlık, göçmen vb.), fakirlik sebebiyle devletten almış oldukları ekonomik yardımlar, yaşanılan toplunda bulunan issizlerin sayısı, toplumda yaşayan yoksul/ yoksun sayısı gibi bir sürü etmende Sosyo Ekonomik Düzey eşitsizliklerinde kullanılan değişkenler arasında sayılabilir.

Sağlık Hizmetlerinin Sunumunda Cinsiyet Eşitsizliği

Erkek düşünce tarafından oluşturulan toplumsal cinsiyet ayrımı kadın ve erkeklere yüklediği davranış şekilleri roller ve diğer değerleri içermekte olup bu durum kadınlar üzerinde aleyhte bir durum yaratmaktadır.

Ayrımcılık veya dezavantajlı durumdan etkilenenler kendilerine göre avantajlı durumda olanlaradan sağlık bakımından daha kötü durumda olmaları anlamına gelen "sağlık eşitsizliği" kavramı cinsiyet eşitsizliği ile örtüşmektedir.

Toplumdaki cinsiyet eşitsizliğinin ortaya çıkardığı sağlık ile ilgili sonuçlar toplumun genelinde aynı görülmemektedir. Bu durum kadınların sosyal statüleri, bulundukları mevkii, yaşları vb. durumlara göre değişmektedir.

Farklı kökenden, sınıflardan, ırklardan vb. oluşan kadın toplumunun bağdaşık bir topluluk olmadığı bir gerçektir. Fakat toplumdaki cinsiyet eşitsizliğinin bütün sosyal türleri ilgilendirmesi ve her şekilde sağlıkta oluşan eşitsizliklere tesirinin saptanması oluşan eşitsizliklerin bertaraf edilmesi için zorunludur.

Sağlıkta eşitsizlik kavramı IX. Yüzyıl süresince esas olarak toplum sınıfı ile bağlandırılmış olup 1960 yıllarından sonra toplumsal cinsiyet ile de birleştirilerek değerlendirilmeye alınmıştır. 1980 li yıllardan sonra ise toplumsal cinsiyet sağlıkta esas alınmaya başlanmış ve sağlığın sosyal kimlikleyicilerinden birisi olduğu kabul edilmiştir.

Toplumsal cinsiyet genel olarak, sağlık hizmetine ulaşıma, sağlığın durumuna, sağlıkta bulunan tehlikelerin dağılımına ve sağlık hizmetinin alım basamaklarına tesir eden değişkenlerden sayılabilir.

Saydığımız bu durumlara ek olarak sağlık personelinin erkekler ve kadınlar arasında bulunan farkları göz önünde bulundurarak yapacakları eşit olmayan davranışlar sağlık kapsamında denklik ve eşitlikçilik yönünden önem arz etmektedir. Fakat sağlık personelleri tarafından bu konuda maalesef yeterli duyarlılık gösterilmediği akademik çalışmalarda görülmektedir.

Sağlık personelinin bu taraflı davranışları ya kadın ve erkeğin sağlık bakımından riskleri aynı olmamalarına rağmen eşit olarak değerlendirmeleri ya da sağlık sorunlarını her hangi bir sebebe bağlı olmadan toplumsan cinsiyete bağlı olarak değerlendirmeleridir.

Toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin tıp ilimi içerisinde oluşturulmadığı bir gerçektir. Fakat alanın içerisindeki hâlihazırdaki enformasyon ve uygulamalar bu eşitsizlikleri tekrar oluşturmaktadır.

Sağlık alanında yapılan cinsiyetçi ayırıma yaklaşık olarak son 50-55 yıldır kadınlar tarafından gösterilen tepki artmıştır (Verdonk vd. 2009) Bu tepkileri aşağıdaki başlıklarda sıralayabiliriz;

* Eril yanlılık (Male bias),
* Toplumsal cinsiyet rolü ideolojisi (Gender role ideology),
* Toplumsal cinsiyet eşitsizliği (Gender inequality),
* Toplumsal cinsiyet körlüğü (Gender blindless).

➢ ***Eril yanlılık (Male Bias)***

Sağlık alanında cinsiyet temelli araştırmalarda eril düşünce ve davranış biçimlerinin yanlılığa neden olduğunu ifade etmek için kullanılan bir terimdir (Verdonk, 2007).

➢ ***Toplumsal cinsiyet rolü ideolojisi (Gender role ideology)***

Toplumsal cinsiyete ideolojik olarak bu açıdan yaklaşılırsa sağlık hakkına ulaşımı olumsuz yönde etkilediği söylenebilir.

Sağlık hizmetlerinin sunumunun farklı aşamalarında toplumsal cinsiyet rolü ideolojisi tesir etmektedir.

Yapılan birçok araştırmada erkekler vücutlarındaki sorunları makinalardaki arızalar gibi anlatmakta olduğunu, kadınların ise daha çok sosyal bağlamda anlattıklarını göstermiştir.

Eril yanlı ayrımcılığa kadınlar sadece kadın olduğu için uğrayabilmektedirler. Ayrıca bu ayrımcılık tanı konulma işlemi sürecinde de görülmektedir.

Toplumsal cinsiyet rolü ideolojisi erkeksi ve kadınsı ayrımcılığın kuvvetlenmesine sebep olmaktadır. Erkeklere görev olarak verilen ve üstünlük olarak görülen “erkeksi davranış kalıbı” erkekler de sağlıklarını tehdit eden tehlikeli durumlara neden olmaktadır. Bu sebepten dolayı erkeklerde ölüme ve

sakatlığa neden olacak davranışlarda bulunma, hastalıkları konusunda yalanlama, hastalık tedavileri ve kontrolleri konusunda yaptırmama meğili vardır.

Erkeklerin özellikle çocukluk döneminden erişkinlik dönemine geçiş aşamasında intihara meyilli olmaları, trafik kazaları, cinsel yollarla bulaşan hastalıklar erkeksi davranış kalıbı sebebiyle tehlikeyi arttıran durumlar olarak sayılabilir.

Erkeksi davranış kalıbını düzeltmek için yapılacak olan tanı ve tedavi evrelerinde sağlık personelinin cinsiyetçi davranışları görülebilmektedir.

- ***Toplumsal cinsiyet eşitsizliği (Gender inequality)***

Toplumsal cinsiyet eşitsizliği erkekler ve kadınlar için gerçek anlamda sağlıklı olabilmeleri uğrunda önemli bir engeldir. Erkek ve kadınlar arasında başkalık ve eşitsizliğin oluşması sadece biyolojik olarak değil sağlık hizmeti sunumunda cinsiyet açısından da bakış açısının önemli olduğu bir gerçektir.

Endüstrileri gelişmiş ülkelerde erkeklere nazaran kadınların daha çok hastanelere başvurdukları ve ilaç kullandıkları görülmektedir. Bu durum toplumsal cinsiyet eşitsizliğine ters bir durum gibi görülse de aslında ağır hastalık vakalarının tedavi süreçlerine kadınlar daha az ulaşabilmektedir.

İşçi sağlığı alanında da cinsiyet eşitsizliği görülmektedir. Kadınların iş gücü küresel dünyada artmaktadır. Fakat çalışılan mesleklerde oluşabilecek riskler toplumsal cinsiyet ve kadına yönelik ayrımcılığın iş kollarındaki değerlendirilmesi özgürce olmamaktadır.

- ***Toplumsal cinsiyet körlüğü (Gender blindless)***

Toplumsal cinsiyet körlüğünün ana nedeni kadınlara ait problemleri incelerken üreme sağlığı dışındaki başka bağlantılı ve tesir eden nedenleri göz ardı etmektir.

Kadınların biyolojik yapısını esas olarak düşünülerek değerlendirilen ilim, kadınları sağlık ile ilgili tehlike bağlamından ayrı ve konunun dışında değerlendirmeye sebep olan körlük davranışıdır.

Kadın ve erkek arasında bulunan simetrik olmayan güç ve toplumsal cinsiyet standardı, sağlıksal inceleme, klinik araştırmalarında ve öğretimde ön yargıya sebep olmaktadır.

Toplumsal cinsiyet körlüğüne örnek olarak tıp eğitiminden önceden beri erkek anatomisinin kullanılmasını gösterebiliriz. Erkek vücudu üstünde yapılan uygulamalar neticesinde hastalıklara atıfta bulunmak tedavi evrelerinde toplumsal cinsiyetin, ortamın, oluşacak psikososyal neticelere gereken önemin verilmemesine sebep olmuştur.

Bu konunun sonucunda bazı önemli hastalıkların tanı ve tedavisinde cinsiyet farklığı ortaya çıkmış ve bu sorunlar yeniden ortaya çıkmıştır.

Toplumdaki cinsiyet körlüğü ile alakalı üstünde durulması gerekli diğer bir konuda sağlık sektöründe çalışanların cinsiyetlerinin bu konuya nasıl yaklaştıkları ile alakalıdır. Bu konudaki araştırmalar erkek sağlık çalışanlarında kadın sağlık çalışanlarına göre daha fazla cinsiyet körlüğü olduğu yönündedir.

YENİLİKÇİ SAĞLIK TEKNOLOJİLERİNE ERİŞİMDE EŞİTSİZLİK

Teknolojinin hızla gelişmesi nedeni ile sağlıkta sosyal eşitsizlikler dünya üzerindeki özellikle gelişmiş ülkelerde daha fazla arttığı gözlenmektedir.

Modern toplumlarda sağlığın sayısallaşması arttıkça ve reformcu sağlık teknolojileri bu geçiş döneminin esası olarak görülmeye başlandıkça sağlık ile teknoloji arasındaki bağlantıda artma ilgi çekmektedir.

Sağlık hizmetlerinde teknoloji kullanımında ki artış son dönemde dikkat çekici duruma ulaşmıştır.

Sağlık teknolojilerinde oluşan süratli büyümeler ve değişiklikler dünya çapında yaygınlaşmaktadır. Bu gelişmeler gelişmiş ülkeler tarafından dikkatle takip edilirken gelişmemiş ülkeler bu konuda geride kalmışlardır.

Gelişmemiş ülkeler sağlık hizmetlerine erişimde uğradıkları eşitsizlikler gibi yenilikçi sağlık hizmetleri teknolojilerine erişimde de karşılaştıkları sorunlar yüzünden yeterince istifade edememektedirler.

Sağlık alanında yapılan gelişmeler çoğunlukla yararlı olarak değerlendirilmekte, hastalık teşhisinde, rehabilitasyonunda ve halk sağlığını tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konu üzerinde sosyal etkilerinin daha yaygın etkilerinin tespiti için çalışmalar sürdürülmektedir.

Fakat gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki teknolojik gelişmelerin az olması ülkelerin vatandaşlarının ve ekonomisinin bu husustan yeterince faydalanamadığını göstermektedir.

Genel olarak sağlık teknolojileri ülkelerin halk sağlığına olumlu katkıları olmaktadır. Ancak bu durum sağlıktaki eşitsizliğin artmasına mani olmamaktadır.

PANDEMİ DÖNEMLERİNDE SAĞLIKTA EŞİTSİZLİK

Hastalıkların evrensel tesir ve salgınlar sonucunda oluşan neticelerini inceleyerek değerlendirilecek olursak pandemiler insanlığın var oluşundan bu yana yaşadığı ve kötü sonuçlar ile karsı karşıya kaldığı en zor imtihanlardan biridir. Hastalıkların süratli bir hız ile yaygınlaşması, insanların kişisel olarak gerekli özeni göstermemeleri, uygulanan yaptırımların ülkelerin ekonomilerinin bozulmasına neden olması ve uygulanan bütün çevreyi menfi yönde etkilemesi pandemi dönemlerinin çok daha ağır sonuçlar doğurmasına neden olmuştur.

Olaya geniş perspektiften bakacak olursak, çoğu konuda olduğu gibi salgın hastalıkların toplumu tamamen ve aynı seviyede etkilemediğini söyleyebiliriz. Ortamda yayılma hız ve gücü toplumun her kesiminde farklılık göstermemesine rağmen, toplumsal kesimlerin gelir düzeyleri, refah seviyeleri, eğitimleri, sağlık hizmetine ulaşmadaki fırsatlar pandemiler de toplumlar arasındaki eşitsizliği daha fazla göz önüne koymaktadır.

Pandeminin Tanımı ve Özellikleri

Pandemi, Eski Yunanca'da "pan (tüm)" ve "demos (insanlar)" kelimelerinin birleşiminden oluşmakta ve "tüm insanları etkileyen" anlamına gelmektedir (Honigsbaum, 2009). Epidemiyoloji Sözlüğü'nde ise pandemi: "Dünya çapında veya çok geniş bir alanda meydana gelen, uluslararası sınırları aşan ve genellikle çok sayıda insanı etkileyen bir salgın" olarak tanımlanmaktadır (Spasoff, Harris ve Thuriaux, 2001: 131).

Pandemiler çoğunlukla bir ülkenin tümünde, aynı zamanda birden fazla ülkede, kıtada veya dünya genelinde salgın şeklinde görülen bulaşıcı hastalıklar olarak vasıflandırılırlar.

Pandemilerin meydana gelmesi için bazı şartların oluşması gerekmektedir. Bunlar;

* İnsan bağışıklık sisteminin tanımadığı bir yeni virüsün oluşması,

* Bu virüsün canlılar üzerinde hastalık yapıcı özelliğe sahip olması,

* Virüsün bulaşmasının kolayca ve süratli bir şekilde olması (el sıkışma, hapşırma, öksürme gibi)

Pandemi teriminin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak bazı özellikleri vardır. Bunlar (Morens vd. 2009: 1019):

* Geniş Coğrafi Yayılma: Pandemi terimi genellikle geniş coğrafi alanlara yayılan hastalıkları ifade eder.

* Hastalık Hareketi: Beklenmedik hastalık hareketini veya bir yerden bir yere izlenebilen bulaşma yoluyla yayılmayı ifade eder.

* Yüksek Risk Oranları ve Patlayıcılık: Pandemiler, yüksek risk oranları ve hızlı bulaşma (patlayıcı yayılma) ile karakterizedir. Yavaş bulaşan hastalıklar veya düşük semptomatik hastalık oranları, yaygın yayılım gösterseler bile nadiren pandemi olarak sınıflandırılır.

* Minimal Nüfus Bağışıklığı: Pandemilerde bağışıklığın olmadığı ya da az olduğu durumlarda nüfusun büyük bir kısmının enfekte olması kolaydır.

* Yenilik: Pandemi terimi yaygın olarak, yeni meydana gelen veya mevcut organizmaların yeni varyantlarıyla ilişkili hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır.

* Bulaşıcılık ve Etkileme: Pandemik hastalıklar, bir kişiden diğerine bulaşır. Bu aktarım doğrudan (kişiden kişiye) veya dolaylı (kişiden vektöre) olabilir.

* Şiddet/Önem: Pandemi terimi, hafif hastalıklardan ziyade ağır veya ölümcül hastalıklar için daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Geçmişten Günümüze Pandemiler

Önceden meydana gelen bulaşıcı salgınların, gribal salgınların araştırılması sonucunda, bulaşıcı hastalıkların yoksunluğun, yoksulluğun ve eşitsizliğin ortaya çıkardığı nedenlerle daha hiddetli şekilde geçirildiği saptanmıştır.

Sağlık alanında görülen eşitsizliklerden dolayı bulaşıcı hastalıklar salgınlara dönüşmüş ve bu salgınlar salgınların görüldüğü ülkelerin dışına taşarak süratle diğer dünya ülkelerine ulaşmakta bunun sonucu olarak ta pandemiler ortaya çıkmaktadır. Maalesef pandemiler gerilerinde birçok hasta ve ölüm bıraktıkları için gerilerinde ağır hasarlar bırakmaktadırlar. (Örneğin, Kara Veba Pandemisi, Covid 19 Pandemisi vb.)

İnsanlık Tarihi boyunca görülen bazı büyük pandemiler şunlardır;

* Kara Veba Pandemisi,
* Kolera Pandemisi,
* Domuz Gribi Pandemisi,
* Covid-19 Pandemisi.

Sağlıkta eşitsizliğin pandemilerde bulaşıcı hastalığın bulaşma süratini arttırdığı kabul edilen bir durumdur. Buna ek olarak pandemilerden etkilenen büyük kesimin sağlık hizmetlerine ulaşımda problem yaşayan yoksul, yoksun kesim olduğu da göz ardı edilmemelidir.

Pandemilerin Etkileri

Geçmişteki pandemiler incelendiğinde, salgınlar ülkelerde birçok değişime neden olmuşlardır. Örneğin, insanların yaşam şekilleri, dünyaya bakış açıları, değer yargıları, alış veriş şekilleri, üretim yapıları, ticaret şekilleri ve dahi yönetim biçimlerinde bile değişimler gözlemlenmiştir.

Pandemik salgınlardan direkt olarak etkilenenler sadece hastalık veya ölümcül neticelenen sorunlar dışında birçok menfi ekonomik, sosyal veya politik sorunlarla da karşılaşmaktadırlar.

Pandemilerin toplumlar üzerinde menfi neticeleri vardır. Çünkü salgın hastalılar dünya üzerindeki birçok insanı hasta ederler. Bu insan topluluğunun yer değiştirmesi neticesinde yayılan salgın hastalık ciddi sorunlar ortaya çıkarmakla beraber bir sürü ölüm olayına da sebep olurlar.

Pandemiler sadece insanlar için değil dünya ve ülke ekonomileri içinde bir tehdittir. Pandeminin ülkelere ekonomik olarak etkisi uzun süreli olmaktadır.

Önce ekonomide kayıplara neden olur. Daha sonraları maliyetlerde artışlar, üretimde düşüşler ve durağan bir seyir görülür. Bütün bunlar ekonomide dengelerin bozulmasına sebep olur. Pandemiler sosyal hayatıda olumsuz yönde etkiler. İnsanların seyahat etmeleri kısıtlanır, eğitime ara verilir, alış veriş alışkanlıkları değişmek zorunda kalır.

Taylor (2020) pandemilerin etkilerini beş ana başlıkta açıklamıştır. Bunlar;

* Bireylerin, salgının bulaşma ve ölüm riskinin olması nedeniyle panik bir şekilde alışverişe yönelmesi, gıda ve temizlik malzemesi stoklamaya başlaması,

* Virüsün kaynağı olarak kabul edilen ve tüm dünyaya yayılmasına neden olduğu varsayılan toplumlara karşı dışlanma ve damgalanmayı içeren ırkçı tutum ve davranışların sergilenmesi,

* Sağlık kaygısı ve bulaşma şüphesi nedeniyle gereksiz bir şekilde sağlık sisteminin meşgul edilmesi,

* Salgının bulaşmaması için uygulanan zorunlu izolasyon, sosyal mesafeyi koruma, evde kalma gibi durumlara tahammül edememe ve yasaklara uymama davranışları,

* Salgınla ilgili gerçek ve doğru bilgilerin yanında asılsız iddialarda ve komplo teorilerinde bir artışın olmasıdır.

❖ ***Pandemilerin Sosyal Hayata Etkileri***

Pandemiler sosyal hayata çeşitli şekillerde etki ederler. Bunlar;

* İnsan nüfusunun yer değiştirmesi,

* İnsanların hareket etmelerinde kısıtlamalar (Evde kalmak, Sokağa Çıkma Yasağı vb.)

* Eğitime ara verilmesi,

* Ülkelerin özel günleri ve bayramlarında kutlama kısıtlamaları

Pandemilerde denk olmayan koşullarda insanlar için alınan önlemlere bütün herkesin eşit olarak uyması gerektiği beklenir. Fakat toplumda yaşayan fakir kesimler pandemileri daha ağır koşullarda hissederler.

Genel olarak alınan pandemi tedbirleri o toplumda yasayan gelir düzeyi düşük insanlarda daha çok etki göstermekte onların sağlık ve maddi durumlarında kayıplara neden olmaktadır.

Her dönemde olduğu gibi zengin ve maddi durumu düşük olan insanlar arasında büyük farklar olduğu bir gerçektir. Fakat bu durum maddi durumu düşük olan insanlarda pandemi dönemlerinde daha fazla hissedilmektedir.

Maddi durumu iyi olmayan insanlar pandemilerin kötü durumları, zorlukları ile direkt olarak uğraşmak zorunda kalırlar. Zenginlerin ise bu durumda yapabilecekleri alternatifleri vardır.

Dünyada bulunan ülkelerde yaşayan her insan pandemilerin yarattığı sıkıntılı durumlar ile karşılaşmak zorundadır. Dünyadaki birçok ülke pandeminin etkisini azaltmak için sosyo-ekonomik sıkı tedbirler almaktadır. Bu durumda insanlar üzerinde travmalara neden olmaktadır.

❖ ***Pandemilerin Sağlığa Etkileri***

Pandemiler başlamadan evvel sağlık hizmetlerine ulaşmak için problem yaşayan insanlar dikkate alınmaz iken, pandemilerin başlaması ile bu insanların pandemiyi daha süratli yaydıkları bahanesi ile karşılaşmaktadırlar.

Gelir bakımından yeterli seviyede olmayan ülkeler pandemilerde daha çok yük yüklendikleri görülmüştür.

Böyle ülkelerde halk sağlığı sistemi yeterince gelişmemiştir. Kırsal kesimlerde sağlık hizmetlerine erişim yeterli değildir. Sağlık hizmetlerindeki altyapı yetersiz olduğundan tıbbı tedavide oluşan eşit olmayan erişim gözlemlenmektedir. İnsanların sağlık hizmetine ulaşım sorunu nedeniyle menfi şartlarla mücadele etmek zorunda kalmışlar ve bu vaziyette insanların sağlığına yansımaktadır.

❖ ***Pandemilerin Ekonomiye Etkileri***

Dünya üzerindeki birçok ülkede yaşayan toplumlardaki yoksul insanların oluşturduğu kesimler genel olarak gündelik yaşamlarını sürdürebilecek kadar kazanç almaktadırlar.

Aldıkları ücretin büyük bölümünü temel ihtiyaçlarına harcamaktadırlar. Bu yüzden pandemilerin karantina, izolasyon ve sokağa çıkma yasağı dönemlerinde hayatlarını idame etmeleri için gereken maddi tasarrufu yapmaları zordur.

Bu durumda yoksul insanların hayatlarına devam edebilmeleri için uygulanan yasaklara karşı çıkmalarına neden olmakta ve kendileri ile ailelerini pandemi riskine karşı daha savunmasız bir duruma düşürmelerine sebebiyet vermektedir.

Toplumlara yaşayan yoksul kesimler çalışma ortamlarında düzenli bir işe sahip olsalar bile eğitim düzeylerimin az olması ya da olmaması bu alanda çalışacak personelin bulunmasının daha kolay olması dolayısı ile işlerinden çıkarılma olasılıkları daha fazladır.

Bu durum sosyal güvenlik sistemleri güçlü olmayan ülkelerde daha da vahimdir.

Pandemilerin kötü tesirlerini yalnızca insanlara bağlamak alıkçı bir yaklaşım değildir.

Dünya üzerindeki ülkeler arasında bulunan ekonomik gelişme düzeyleri pandemi dönemlerinde dada da önem kazanmaktadır. Bu ekonomik düzeylerin iyi seviyede olması ülkelerin pandemi konusunda alacakları önlemleride etkilemektedir.

Pandemilerin hem ekonomik hemde toplum düzeyinde tesirleri olduğu bir gerçektir.

Pandemi süreçlerinde ülkeler ekonomik bakımdan diğer ülkelerden de etkilenmektedir. Bu durum pandemilerin beklenen bir sonucudur.

Dünya üzerinde geçmişte olan pandemiler ülkelerin ekonomilerinde önemli ölçüde tesir göstermiştir. Bu durum göz önüne alınarak ülkelerin ve o ülkede yaşayan insanların bu konuda daha hassas davranarak tedbir almaları gerekmektedir.

En son pandemi olan Covid-19 pandemisinde de geçmişte olan vahim durumların halen devam ettiği görülmektedir.

Covid-19 pandemisi ekonomik olarak tüm dünya ülkelerini etkilemiştir. Pandeminin başlamasından itibaren üretimde yavaşlama ve azalmalar, ürün sevkiyatlarında aksamalar, ulusal ve uluslararası ticari işlemlerde azalma ve kayıp yaşanmıştır. Bunun yanı sıra gelir artışında önemli yavaşlama ve düşüşler ile alış veriş ortamındaki yetersiz nakit dönüşümü gibi etkileri olmuştur.

Pandemi dönemlerinde alınan tedbirlerden en çok özel sektör ve bunların çalışanları etkilenmektedir.

Hastalığın yayılmasının hızlanması ile önlemler daha da arttırılmakta bu durumda her türlü ulaşımı etkilemekte ve insanların sosyal yaşamını daha çok zorlaştırmaktadır.

Bu durum ülkelerin ekonomisini olumsuz etkilemekte ve iş kayıpları ortaya çıkmaktadır. İş kayıplarından en çok etkilenen gruplar da sosyo ekonomik düzeyleri iyi olmayan toplumun fakir kesimleri olmaktadır. Ortaya çıkan bu adaletsiz durum da ülkelerin sosyal yapılarında geri dönüşümü çok zor olan durumlar meydana getirmektedir.

BESİNE ERİŞİMDE EŞİTSİZLİK

Sosyo-Ekonomik Eşitsizliklerin Besine Ulaşıma Etkisi

Yoksulluk; Günlük temel gereksinimlerin tamamını veya bir kısmını karşılayacak gelire sahip olmama durumudur. Gelişmişlik düzeyi az ülkeler arasında olduğu kadar gelişmiş ülkeler arasında da görülmektedir (Güneş, Demir, Özer, 2012, 803). Gelir düzeyi düşük ülkelerde toplumun açlıkla mücadele edebilmesi amacıyla tarım sektöründe bir takım düzenlemeler yapılarak endüstrileşmeye gidilmiştir. Tarım sektöründe endüstrileşmeye gidilmesinin temel nedeni hızla artan nüfusun karşısında dünyaya yetecek besin üretilememesi ve daha fazla besin üretilmesinin bu problemi çözeceği gösterilmiştir.

Çağımızda halen besin maddelerine erişim sağlanamadığı için sağlık sorunları yüzünden ölen insanların varlığı gözler önüne serildiğinde tarımdaki politikaların yeterli olmadığı asıl sorunun üretim yetersizliği ya da besin yetersizliğinden çok gelirin ve besin maddelerinin adil dağıtılmaması ile ilgili olduğu görülmektedir.

Dolayasıyla sadece besin üretim artışı dünya genelindeki aç bireylerin sayısını ciddi oranlara indirmek için yeterli görülmemektedir. (Bakır, 2019, 3). Açlık kavramı genellikle, yetersiz kalori alımıyla ilgili sıkıntıdan dolayı meydana geldiği düşünülmektedir (FAO ve diğ., 2017, 14). Ulusal Araştırma Konseyi'nin tanımına göre açlık; kronik yiyecek eksikliği sonucu ortaya çıkan kısa süreli fiziksel rahatsızlığı veya ağır vakalarda hayati tehlike oluşturan yiyecek kıtlığı olarak tanımlamaktadır. Dünyadaki açlık, kavramı esasen içerisinde gıda güvenliğinin olmadığı ve yetersiz beslenme kavramlarını da ifade etmektedir. Yetersiz beslenme, gereksinim duyulan besinlerin yeterli miktarda alınmamasından kaynaklanan bir durumdur (National Research Council, 2006, 47).

Küresel açlığın temel sebebi yetersiz beslenmektir. Yetersiz beslenme ve aşırı beslenme şekli kötü beslenme olarak tanımlanmaktadır. Yetersiz beslenme bireylerin yaşı, cinsiyeti ve fiziksel aktivite düzeyi dikkate alındığında her bireyin sağlıklı bir hayat sürdürebilmesi için gereksinim duyulan beslenme enerjisi miktarını sağlamak için çok az kalori tüketimine sahip olması şeklinde tanımlanmaktadır (FAO ve 44 diğ., 2017, 30).Kötü beslenme hem yetersiz beslenme hem de aşırı beslenme (dengesiz beslenmenin neden olduğu, örneğin mikro besin değeri zengin gıdaların alımının düşük olduğu gereksinimle ilgili olarak çok fazla kalori tüketmek) anlamlarına gelmektedir (IFPRI, Concern Worldwide, Welthungerhilfe, 2018, 7).

Sosyo-Ekonomik Bağlamda Beslenmeden Kaynaklı Eşitsizlikler

Beslenme, birey ve toplumların sağlığının korunması, iyileştirilmesi ve insanların yaşamlarını daha kaliteli sürdürebilmeleri için önemli bir eylemdir. İnsanlar gereksinim duydukları besin maddelerini yeterli ve dengeli bir şekilde, doğru zamanda alınmasına dikkat etmeleri gerekmektedir. Dünya genelinde ortalama besin tüketim seviyesine baktığımızda, çok ciddi oranda beslenme problemleri olduğu görülmektedir (Baysal, 2003, 66).

Eşitlik; Toplumlar arasında, Sosyo-Ekonomik gelişmelerin sağlanabilmesi için gerekli en önemli faktörlerden biridir. Eşitlik kavramı toplumlar arasında bireylerin aynı haklara sahip olması denk ya da eşit muamele gördüğü evrensel bir kavramdır. Eşitlik konusunda önemli konulardan biri bireylere aynı şekilde davranılması ve bu davranışların hangi durumlarda doğru ve yanlış olması ile ilgilidir. Eşitlik kavramı, gelir eşitliği, ahlaki eşitlik, yasalar karşısında eşitlik, fırsat eşitliği, politik anlamda eşitlik olarak gruplandırılır (Ashford, 2009, 37).

Eşitsizlik; Toplumlar arasında ya da bireyler arasındaki büyük ayrımları ifade eder. Eşitsizlik farklı olan bireylere farklı muamele gösterilmesi anlamına gelmektedir. Bu farklılıklar toplumun tutum ve davranışlarında gelirde ve tüketimde meydana gelmektedir. Gelirin toplumun farklı kesimlerine farklı dağıtılması ülkelerin sosyo-ekonomik bakımdan olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır

(Sayın, 2004, 160). Eşitsizlik, gelir dağılımının eşit bir biçimde adaletsiz dağıtılması aynı zamanda eğitim ve sağlık hizmetlerine erişmedeki farklılıklar cinsiyet, ırk, din, dil gibi faktörlere yönelik yapılan ayrımcı tutumlarda eşitsizlik kavramını son derece arttırmaktadır. Eşitsizlik, gelirin adil şekilde dağıtılmaması ile zengin kesim bu durumdan olumlu etkilenirken ülkede yoksulluk oranının artmasına neden olmaktadır. Dünya Yoksulluk ve Eşitsizlik Raporu (2018)'na göre, dünyadaki en zengin 10 ülkenin gelirinin en yoksul 10 ülkenin gelirinin 77 katı olduğu açıklanmaktadır (Emin, 2018).

Dünyada eşitsizliğin ve adil olmayan dağılımın bu denli ciddi boyutlarda gerçekleşmesi, yoksulluğun artmasına ve beraberinde birçok sorunlara neden olmaktadır. Küresel anlamda eşitsizlik sadece ekonomik problemlere yol açmamakta aynı zamanda toplumsal açıdan büyük bir problem haline gelen yetersiz ve aşırı beslenmeye de sebep olmaktadır. Gelir dağılımının adaletsiz dağıtılması zengin kesim daha da zenginleşmektedir ve buna bağlı olarak aşırı beslenme problemi ortaya çıkmaktadır. Yoksul kesim ise daha da yoksullaşarak yetersiz beslenme problemi ile savaşmak zorunda kalmaktadır. Dünyadaki genel duruma bakıldığında bir grup aşırı besin tüketirken diğer grup ise gereksinim duyduğu besine bile ulaşamamaktadır. Buna ilaveten toplumun genelinde açlık ve dengesiz beslenme diğer taraftan ise aşırı beslenmenin beraberinde getirdiği sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır.

Beslenme Eşitsizliğinde Sağlık Statüsünün Önemi

Beslenme eşitsizliği, sosyo-ekonomik düzeydeki eşitsizliklerin neden olduğu en önemli problemlerden biridir ve bu problem küresel bağlamda tüm dünya için yüksek bir risk oluşturmaktadır. Bu noktada beslenme eşitsizliğinin sebep olduğu aşırı tüketimden kaynaklı obezite çok önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Obezite; DSÖ'nün 2017 yılında yayınladığı, vücutta gerçekleşen, anormal derecede ya da aşırı miktardaki yağın birikimi sonucunda meydana gelen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2017).

Yapılan birçok araştırma obezitenin ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile ilişkili olduğunu savunmuştur. Obezitedeki artış batılı ülkelerdeki gelir etkisi ile ilişkilendirilmiştir. İstikrarlı bir şekilde gelişmiş ülkelerin ekonomik büyümenin getirdiği kişi başına düşen gelirdeki artışın tüm besin maddelerine erişilebilmesine gereksiniminden daha fazla tüketilebilmesi sonucuna yol açmıştır. Çağımızda teknolojinin gelişmesi ile besin maddelerinin üretimi kolaylaşmıştır ve buna bağlı olarak gelişmiş ülkelerde gereksiniminden fazla gıda tüketimine yol açarak toplumsal bir sağlık sorunu olan obeziteyi tetikleyici bir etki yaratmıştır. (Mavromaras, 2008, 80).

Gelişmiş ülkelerin gelir artışı ile obeziteyi ilişkilendiren çalışmalar mevcut iken aynı zamanda gelir düzeyi düşük ülkeler ile obeziteyi ilişkilendiren çalışmalarda

yapılmaktadır öyle ki gelir düzeyi düşük ülkelerde obezite refah ve sağlık belirtisi olarak görülmektedir ve toplumların bir statü göstergesi halini alabilmektedir (Özden, 2016, 192).

Gelişmiş ülkelerde gelir artışına bağlı olarak sağlıklı gıdalara talebin artış gösterdiği ve gelir düzeyi düşük toplumlarda sağlıksız gıdalara erişimin daha kolay ve ucuz olması gerçeğini gözler önüne sermektedir (Cummins, Macintyre, 2005,100).

Obezite görüldüğü gibi hem sosyo-ekonomik hem de ciddi bir sağlık sorunudur. Ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre varlığını sürdürmektedir. Bu sebeple toplumun her kesimine uygulanacak politikalar geliştirilmelidir. Obezite bir sağlık sorunudur ve bu sorunun önüne geçilmelidir.

TÜRKİYE'DE SAĞLIKTA EŞİTLİLİK/ EŞİTSİZLİK

Türkiye'de sağlık düzeyleri her coğrafi bölgede farklılıklar göstermektedir. Oluşan bu farklılıklar bölgeler arasında bulunan etnik-kültürel yapı ve sosyoekonomik alanlardaki olan farklılıklardan meydana gelmektedir. Bu bağlamda özellikle ülkemizin doğu ve güneydoğusundaki eşitsizlikler daha belirgin bir şekilde fark edilmektedir. Türkiye geneli incelendiğinde sağlık kurumlarının varlığı, sağlık personelinin istihdamı, anne ve bebek ölüm oranları, sağlık hizmetlerine ulaşım, önemli bazı hastalıkların görülme oranları gibi bazı faktörler incelendiğinde bu gerçekler daha net olarak görülmektedir.

Tablo 1: Türkiye'de İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırılması (İBBS)-1'e Göre 2020 Kişi Başı Hekime Müracaat Sayısı (Tüm Sağlık Sektörü)

BÖLGELER	YÜZDE ORANLARI
Batı Marmara Bölgesi	7,9
Doğu Marmara Bölgesi	7,5
Ege Bölgesi	7,8
Akdeniz Bölgesi	7,7
Batı Anadolu Bölgesi	6,7
Orta Anadolu Bölgesi	7,2
Orta Doğu Anadolu Bölgesi	6,1
Doğu Karadeniz Bölgesi	7,5
Batı Karadeniz Bölgesi	7,7
Kuzey Doğu Anadolu Bölgesi	6,1
Güney Doğu Anadolu Bölgesi	6,5
TÜRKİYE ORTALAMASI	7,2

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 2: Kişi Başı Hekime Müracaat Sayısının Uluslararası Karşılaştırması 2020

ÜLKELER	YÜZDE ORANLARI
Güney Kore	13
OECD Ülkeleri (37)	6,6
Avrupa Birliği Ülkeleri (24)	6,8
Şili	4,5
Birleşik Devletler	4,8
TÜRKİYE ORTALAMASI	7,2

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 3: Türkiye'de İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırılması İBBS-1'e Göre Kişi Başı Hastanelere Müracaat Sayısı 2020, (Tüm Sağlık Sektörleri)

BÖLGELER	YÜZDE ORANLARI
Batı Marmara Bölgesi	4,2
Doğu Marmara Bölgesi	4,0
Ege Bölgesi	4,0
Akdeniz Bölgesi	4,0
Batı Anadolu Bölgesi	3,8
Orta Anadolu Bölgesi	3,9
Orta Doğu Anadolu Bölgesi	3,7
Doğu Karadeniz Bölgesi	4,2
Batı Karadeniz Bölgesi	4,3
Kuzey Doğu Anadolu Bölgesi	3,6
Güney Doğu Anadolu Bölgesi	3,7
TÜRKİYE ORTALAMASI	4,0

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 4: Türkiye'de İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırılması İBBS-1'e Göre Hastanelerde Yatan Hasta Ortalama Kalış Oranları (Sağlık Bakanlığı, 2020)

BÖLGELER	YÜZDE ORANLARI
Batı Marmara Bölgesi	5,4
Doğu Marmara Bölgesi	5,6
Ege Bölgesi	5,4
Akdeniz Bölgesi	4,5
Batı Anadolu Bölgesi	6,1
Orta Anadolu Bölgesi	5,0
Orta Doğu Anadolu Bölgesi	5,2
Doğu Karadeniz Bölgesi	5,5
Batı Karadeniz Bölgesi	5,5
Kuzey Doğu Anadolu Bölgesi	5,1
Güney Doğu Anadolu Bölgesi	4,0
TÜRKİYE ORTALAMASI	5,2

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 5: 2019 Yılı Uluslararası Bazı Ülkelerin Hastanelerde Yatan Hasta Ortalama Kalış Süreleri Karşılaştırması

ÜLKELER	YÜZDE ORANLARI
Finlandiya	8 ve üzeri
Japonya	30 ve üzeri
AB (25) Ülkeleri	7,6
Meksika	4,2
Güney Kore	18 ve üzeri
Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Ülkeleri (OECD)	8,0
Amerika Birleşik Devletleri	6,2
TÜRKİYE	4,2

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 6: Türkiye'de İstatistiki Bölge Birimleri Sınıflandırılması İBBS-1'e 2020 Yılı Bebek Ölüm Hızı, (1.000 Canlı Doğumda Tüm Haftalar)

BÖLGELER	YÜZDE ORANLARI
Batı Marmara Bölgesi	6,8
Doğu Marmara Bölgesi	6,8
Ege Bölgesi	6,7
Akdeniz Bölgesi	8,2
Batı Anadolu Bölgesi	7,1
Orta Anadolu Bölgesi	9,2
Orta Doğu Anadolu Bölgesi	11,5
Doğu Karadeniz Bölgesi	6,6
Batı Karadeniz Bölgesi	6,4
Kuzey Doğu Anadolu Bölgesi	10,4
Güney Doğu Anadolu Bölgesi	12,9
TÜRKİYE ORTALAMASI	8,5

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Tablo 7: Bebek Ölüm Hızının Uluslararası Karşılaştırması, (1.000 Canlı Doğumda) 2020

ÜLKELER	YÜZDE ORANLARI
Orta Üst Gelir Grubu Ülkeler	14,7
Dünya Sağlık Örgütü Ülkeleri	5,7
Üst Gelir Grubu Ülkeler	5,0
OECD Ülkeleri	3,7
AB Ülkeleri	3,2
TÜRKİYE	8,5
Dünya Geneli	27,4

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020

Türkiye'de 2020 yılı itibariyle toplam sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurtiçi Hâsıla (GSYİH)'ya göre oranı % 4,6' dir. Türkiye'nin 2020 yılında kamu ve özel sağlık harcamasının GSYİH içindeki payı, Kamu Sağlık Harcamalarında % 3,9, Özel Sağlık Harcamalarında % 1, Toplamda % 4,9' dir. (T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020).

Ülke kaynakların bölgesel dağılımlarda tutarlı bir politikası bulunmamaktadır. Devlet hastaneleri ülkenin her yerinde aynı çoklukta değildir. Ülkenin batı kesiminde ve kentsel kesimlerde daha fazla olduğu, doğu kesimlerde bunun daha az olduğu görülmektedir. Bu durum son zamanlarda yapılmakta olan Bölge Hastaneleri projeleri ile azaltılmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde uygulanan erken emeklilik sistemi dolayısı ile emekli potansiyeli artmış buda sağlık harcamalarında devletin yükünü arttırmaktadır. Bu uygulamaya 2000 yılların başında bir düzenleme getirilmiş olmasına rağmen halen gerekli düzenlemeler tam olarak sağlanamamıştır.

SONUÇ

Sağlıkta eşitsizliği ortadan kaldırabilmek için, öncelikle dünyada yaşayan tüm insanların sağlık ihtiyaçlarının eşit bir şekilde karşılanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı, sağlık hizmetlerinde verilen hizmetlerden aynı kalitede faydalanması, sağlık hizmetinde yeni politikalar geliştirilmesi ve sağlık altyapısı ile sağlıkta yeni gelişmeler ve teknolojilere daha çok önem verilmelidir. Sağlıkta eşitsizliklerin bireysel değil de toplumsal farklılıklardan kaynaklandığı bir gerçektir. Sağlıkta eşitsizliği ve eşitliliği bir bütün olarak düşündüğümüzde, sağlık hizmetinden yararlanan insanların yaşı, cinsiyeti, eğitim durumu, kültür durumu, maddi durumu, yerleşik olduğu bölge, yoksulluk/ yoksunluk durumu, morbidite, morbilite, sosyal güvenlik durumu, çalışmakta olduğu iş veya meslek, kişisel ve toplumsal yaşama şekilleri, demografik yapısı gibi etkenlerin iyi bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir. Sağlıkta eşitsizlik konusunda yapılan çalışmalarında hangi değişken türü kullanılırsa kullanılsın aslen eşitsizliğin kökeninde sosyal sınıf farklılığından dolayı ortaya çıktığı her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden sağlıkta eşitsizliği azalmanın temelinde sosyal sınıf farklılıklarını ortadan kaldırmak veya en alt düzeye indirmenin yanı sıra sağlık hizmetlerinin bütün herkesi kapsayacak bir şekilde düzenlenmesini sağlayarak mümkünse sosyal sınıf kavramını saf dışı bırakarak yapılmalıdır. Sosyal sınıf kavramının ortadan kaldırılması ile bütün insanlara eşit bir şekilde sağlık hizmetinin verilmesi sağlanabilir. Buda şu demek olur ki, "eşit toplumlarda eşit sağlık hizmeti". Bu

durumda şunu göstermektedir, sağlıkta eşitsizliklerin ortadan kaldırılması veya yok edilebilmesi için fikir, ideoloji ve düşüncelerde köklü bir değişime ihtiyaç vardır. Devletin üzerinde sağlıkta eşitliliği sağlamak için çok büyük bir yük vardır. Bunun yanı sıra sağlıkta eşitsizliğin giderilmesi için, devletin üzerine düşen vazifeyi yapması tek başına yeterli değildir. Özel ve Kamu sektöründe sağlık hizmetinde çalışan tüm sağlık personelinde, özellikle bürokrat ve üst seviyedeki personelin bu konu ile ilgili olarak koordinasyonlu bir şekilde çalışması gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki, insan yeryüzündeki en kıymetli varlıktır ve her konuda eşit olmaları gerektiği gibi sağlık hizmetlerinden de eşit ve en güzel şekilde yararlanmalıdır.

REFERANSLAR

1. Ashford, Nigel. 2009. Özgür Toplumun Ülkeleri (C. Madenci, Çev.). Ankara. Liberte Yayınları: 37-47
2. Bakır, Zülfiye. Z. [02.05.2019]. Başka Bir Tarım Mümkün Mü? . https://insamer.com/tr/baska-bir-tarim-mumkun-mu_1992.html .
3. Baysal, A. 2003. Sosyal Eşitsizliklerin Beslenmeye Etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. c.25. s.4: 66-72.
4. Belek, İ. (1998b) Sınıf Sağlık Eşitsizliği, Sorun Yayınları, İstanbul, 100-147
5. Belek, İ. (1998a) Sağlıkta eşitsizlik, Önlenebilir ve kabul edilemez bir politik ekonomi sorun, Toplum ve Hekim, 13: 2.
6. Belek, İ. (1999). Sınıflar, sağlık düzeyleri, sağlık hizmeti kullanımları ve yararlandıkları sağlık kurumları, Antalya'da iki bölge yedi sınıf, Toplum ve Hekim.
7. Braveman P. (1998), Monitoring equity in healt, A policy-oriented approach in low and middle income countries. Geneva: WHO/CHS/HSS/98. 1,
8. Key issues and WHO's role. Geneva: WHO/CHS/HSS/98.3, 1998.
9. Concern Worldwide; Welthungerhilfe. 2018. [10.05.2022].Global Hunger Index. https://www.globalhungerindex.org/results/
10. Cummins, Steven, Sally Macintyre. 2005. Food Environments and ObesityNeighbourhood or Nation?. International Journal of Epidemiology. v.35. i. 1: 100-104.
11. Emin, Emin. 2018. Küresel Adaletsizlik: Dünya Yoksulluk ve Eşitsizlik Raporu. İNSAMER.
12. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. 2017. The State of Food Security and Nutrition in the World 2017: Building Resilience for Peace and Food Security. Rome: FAO.
13. Galobardes B, Smith GD, ve Lynch JW. (2006a), Review of the influence of childhood socioeconomic circumtances on risk for cardiovasculer disease in adulthood. Annual Epidemiology; 16: 91-104.
14. Galobardes B, ve Shaw M, Lawlor DA, Lynch JW ve Smith GD. (2006b), Indicators of socioeconomic position (part 1). J Epidemiol Community Health 60:7- 12.
15. Güneş, Erdoğan, Yasemin Demir, O. Orkan Özer. Türkiye'de Gıda Açlığı Sorunsalı ve Nedenselliği Üzerine Bir Araştırma. 10. Ulusal Tarım Ekonomisi Kongresi. 5-7 Eylül 2012: 803-809. Konya.

16. Grundy E, ve Holt G. (2001), The socioeconomic status of older adults: How should we measure it in studies of health inequalities? J Epidemiol Community Health; 55:895-904.
17. Honigsbaum, M. (2009). "Historical Keyword Pandemic", The Lancet, 373(9679): 1939.
18. Kim, H. ve Chung, W. J. (2003). Changes in morbidity and medical care utilization after the recent economic crisis in the Republic of Korea, Bulletin of the World Health Organization, 81 (8).
19. Marks K. (2003), Kapital, Kapitalist Üretimin Eleştirel Bir Tahlili, Birinci Cilt, 3. Baskı. Eriş Yayınları, 5
20. Mavromaras, Kostas (2008). Economics and Obesity. Australian Economic Review. v.41. i.1: 78-84.
21. Mills C. (1998), Equity and health, Key issues and WHO's role. Geneva: WHO/CHS/HSS/98. 3,
22. Morens, D. M., Folkers, G. K. and Fauci, A. S. (2009). "What is a pandemic?" The Journal of Infectious Diseases, 200(7): 1018–1021. Doi: 10.1086/644537
23. National Research Council. 2006. Food Insecurity and Hunger in the United States: An Assessment of the Measure. Washington. The National Academies Press.
24. Neutens, T. (2015). Accessibility, equity and health care: review and research directions for transport geographers, Journal of Transport Geography, 43 (1), 14-27
25. Özden, Engin. 2016. Türk Vergi Sisteminin Obeziteyle Mücadeleye Katkı Sağlamaya Yönelik İşlevselleştirilmesi. Bartın Üniversitesi Ġ.Ġ.B.F. Dergisi. c.7s.14: 189-220.
26. Rahkonen O, Arber S, Lahelma E, Martikainen P, ve Silventoinen K. (2000), Understanding income inequalities in health among men and women in Britain and Finland. Int J Health Serv. 30:27-47.
27. Sayın, Önal. 2004. Dünyada Yeni Eşitsizlik Anlayışları. Sosyoloji Dergisi. s.12-13: 159-171.
28. Spasoff, A. R., Harris, S. S. and Thuriaux, C. M. (2001). "A Dictionary of Epidemiology". (Ed.) John M. L. 4th Edition. Oxford University Press.
29. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü (2020) Sağlık İstatistikleri Yıllığı,
30. Taylor, Y. K., (2020). "Black Plague", https://www.newyorker.com/news/our-columnists/the-black-plague. adresinden 21 Temmuz 2022 tarihinde alınmıştır.

31. Tüsiad. (2000), Türkiye'de Gelir Dağılımı ve Yoksulluk, İstanbul: Lebib Yalkın Yayınları,
32. Wang, P. S., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Angermeyer, M. C., Borges, G., Bromet, E. J., ... & Haro, J. M. (2007). Use of mental health services for anxiety, mood, and substance disorders in 17 countries in the WHO world mental health surveys. The Lancet, 370(9590), 841-850.
33. WHO Regional Office for Europe. 2016. Turkish Healthy Nutrition and Active Life Programme. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe.
34. Wilkinson R, ve Pickett K. (2009), The spirit level, Why greater equality makes societies stronger. New York: Bloomsbury Press,
35. Whitehead M. (1990), The concepts and principles of equity and health, Copenhagen: EUR/ICP/RPD/414,
36. World Bank. World Development Report (1993), Investing in Health, New York: Oxford University Pres,
37. Wright EO. (2000), Class counts, Comparative studies in class analysis: Student Edition. Cambridge: Cambridge University Pres,
38. Verdonk P. (2007), Gender Matters in Medical Education: Integrating a gender perspective in medicalcurricula. Radboud Univ Nijmegen Med Cent, Netherlands.
39. Verdonk P, Benschop YWM, De Haes HCJM ve Lagro-Janssen TLM (2009), From gender bias to genderawareness in medical education. Adv Heal SciEduc. 14(1):135-152.
40. Yardım MS, ve Cebeci H. (2010), Ankara İli Çankaya İlçesi'nde 25 yaş ve üzeri nüfusun sağlık düzeyinde sosyoekonomik farklılıklar, Ege Tıp Dergisi; 49(1):19-30.

ICRU-83 Protokolü[1]

Hatice ERDEM[2], Hacer KABAKOĞLU[3],
İlyas KÜÇÜK[4], Narin KÜÇÜK[5]

[1] Erdem,H.(2019). Özofagus kanserlerinin radyoterapisinde üç boyutlu konformal radyoterapi, yoğunluk ayarlı radyoterapi ve hibrit yoğunluk ayarlı radyoterapi planlama tekniklerinin dozimetrik olarak karşılaştırılması. Yüksek lisans tezi: Dr. Öğr. Üyesi Timür Koca

[2]Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0003-4409-7505
[3] Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-6191-5867
[4]Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-9768-3770
[5]Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-6191-5867

1. Giriş

Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümleri Komisyonu (ICRU), 1925'teki başlangıcından bu yana, radyasyon onkolojisi merkezleri arasındaki klinik bilgi ve sonuç alışverişi, dozlar ve bunların verildiği hacimleri belirtmek için kullanılan yöntemlerin düzen ve anlaşılırlığı üzerine tavsiyeleri bulunmaktadır (1). Radyoterapi; iyonize edici özelliği olan X-ışınları, gama ışınları, elektronlar, protonlar ve ağır yüklü parçacıkların kötü huylu (malign) ve iyi huylu (benign) tümörlerin tedavisinde kullanılmasıdır. Radyoterapinin amacı; tümör hacmi ve eklerine verilebilecek en yüksek dozu verirken, çevre normal doku ve organların mümkün olan en üst düzeyde korunmasıdır (2).

İlk kılavuzlar seti, ICRU 29, 1978'de yayınlanmıştır. Daha sonra elektron ve proton ışınları dahil olmak üzere radyoterapideki yeni gelişmeleri entegre etmek için ICRU 50, 1993; ICRU 62, 1999; ICRU 71, 2004; ICRU 78, 2007 olarak güncellenmiştir (1).

Konformal tedavilerin, yoğunluk ayarlı (IMRT) planlamalarla verilebilmesi sonrasında bu raporların yetersiz kalması nedeniyle 2010 yılında ICRU-83 foton ışınları IMRT'sinde doz tanımlamaları için geliştirilmiştir (1).

2. 3D-Konformal ve IMRT Tedavi Planlaması Arasındaki Farklılıklar

3D-Konfarmal radyoterapi tekniğinde hedef hacmi tedavi etmek amacıyla özel olarak şekillendirilmiş homojen doz yoğunluğuna sahip tedavi alanları kullanılarak tedavi planları tasarlanmakta ve hastaya uygulanmaktadır. Konformal radyoterapi tekniğinde hastaya özel sabitleme araçları kullanılarak bilgisayarlı tomografide (BT) kesitsel görüntüler elde edilir. Görüntüler üzerinde tedavi planlaması öncesinde görüntülenebilir tümör hacmi (GTV), Klinik Hedef Hacim (CTV), Planlanan Hedef Hacim (PTV) ve risk altındaki organlar (OAR) konturlanır. Konturlanan 3D yapılar dikkate alınarak, tedavi planlama sistemi (TPS) yazılımı ile uygun ışın alanları belirlenir. Tedavi alanları çok yapraklı kolimatörlerin (ÇYK) kullanımı ile şekillendirilir. Gerektiğinde kama filtrelerde kullanılmaktadır. Doz ve doz dağılımı hesaplamaları için gerekli olan parametrelerin değerleri TPS'e girilir. Doz dağılımı değerlendirmesi için 2 ve 3 boyutlu doz dağılımlarının yanı sıra doz hacim histogram (DVH) verileri incelenir. Uygun doz dağılımı için Monitor Unit (MU) sayısı hesaplatılır. Bu tedavi tekniği normal yapılardaki dozu azaltırken tümöre radikal dozun verilmesine imkân sağlayarak tedavinin yan etkilerini de azaltmaktadır (3,4,5).

Bilgisayar teknolojisinin gelişmesi ÇYK'ları, ileri ve ters planlama yazılımlarını kullanan 3D TPS'lerin geliştirilmesine imkân sağlamıştır. Böylece radyasyon yoğunluk ayarlı radyoterapi tekniğinin (IMRT) uygulanması mümkün olmuştur. IMRT, birçok farklı yönden hedef hacme yüksek doz ve çevresindeki

sağlıklı dokulara kabul edilebilir düşük doz sağlarken, optimize edilmiş düzensiz yoğunluk demetleriyle tedavi planları oluşturulabilmektedir. IMRT'de 3D TPS'de kullanılan optimizasyon işlemi ile tedavi alanlarında ÇYK hareketleriyle farklı doz yoğunlukları oluşturacak şekilde daha küçük ışın demetçikleri tasarlanmış olur. Böylece her demetin yoğunluğu tek tek ayarlanarak konkav ya da konveks hacimlerde tümörü daha iyi kapsayarak daha iyi konformal planların elde edilmesi sağlanır. Bu teknikte ileri veya ters planlama yazılımlarının kullanımı tedavi planlama sağlayıcıların ürünlerine bağlıdır. Lineer hızlandırıcının yapısına bağlı olarak IMRT tekniği, statik IMRT (step and shoot) veya dinamik IMRT olarak uygulanabilmektedir (5).

Konformal ve IMRT tedavi teknikleri incelendiğinde bu methotlar arasındaki temel farklar:

1. Matematiksel amaç fonksiyonlarının kullanımı ve kullanıcı tanımlı doz-hacim kısıtlamalarının dahil edilmesi
2. Optimal çözümü bulmak için tekrarlı bir bilgisayar tabanlı IMRT algoritmasının kullanılmasıdır.

Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D-CRT) ve Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) optimizasyon işlemleri karşılaştırılması sonrası elde edilen veriler Tablo 1.' de verilmiştir (1).

Tablo 1. 3D-CRT-IMRT tekniklerinin optimizasyon işlemleri karşılaştırmasına ait veriler.

Basit	Kompleks
OAR hacmine ihtiyaç yok	Hedef ve OAR tanımlanmalı
İleri hesaplama	Ters hesaplama
Hedef hacim verilebilir	Doz hacim sınırlamaları gerekir
Uniform akı	Non-uniform
Kesin çözüm	Yaklaşık çözüm
Uniform doz	Yüksek doz gradienti
Düşük MU	Yüksek MU
Analog doz	Dijital doz
Doz hacme tanımlanır eşmerkeze özellenir.	Doz eşmerkeze tanımlanmaz ve anlamsızdır.

3.1. ICRU-83 Raporu

Mevcut rapor, daha önce 50 ve 62 sayılı raporlarda sunulan kavram ve tanımlara dayanmaktadır. Dozun tanımlanması, kaydedilmesi ve raporlanması gibi önerileri göstermek amacıyla IMRT'nin klinik örneklerine raporda yer verilmektedir. Yeni kavramlar detaylandırılmıştır. Hedef hacimlerin ve risk altındaki organların seçiminde ve tarifinde önerilerde bulunulur. Doz tanımlama

ve doz hacim raporlama kavramları da düzenlenmiştir. Teknikleri ve prosedürleri standartlaştırmak için gerekli bilgiyi sağlamaktadır. IMRT'yi uygulamak ve gerekliliklerini anlamak için temel altyapı niteliğindedir.(1)

ICRU-83 raporunda;

- Tedavi hacimlerinin yeniden sınıflandırılması
- DVH bazlı doz tanımlaması
- Doz-min ve Doz-max'ın yeni tanımları
- ICRU noktasının yeni temsilcisi
- Biyolojik metrikler (örneğin, EUD, TCP, NTCP…)
- Hastaya özel QA talep edilmesi
- Tedavi doğruluğu için yeni kriterler ile ilgili düzenlemelere yer verilmiştir.

3.2. ICRU-83 Hacim Tanımlamaları:

Hacimlerin belirlenmesi planlama sürecinde zorunlu bir adımdır.

Tedavi planlama ve raporlama süreçlerinde kullanılmak üzere, hem tümör hem de normal dokularla ilişkili birçok hacim tanımlanmıştır (1).

Görüntülenebilir Tümör Hacmi (GTV):

Tümör hücrelerinin, fiziki olarak veya çeşitli görüntüleme teknikleri ile görüntülenebilen, en yoğun olduğu bölgedir. GTV, bir primer tümör (primer tümör GTV veya GTV-T), metastatik bölgesel nod (lar) (nodal GTV veya GTV-N) veya uzak metastaz (metastatik GTV veya GTV-M) içerebilir (1).

Klinik Hedef Hacim (CTV):

GTV'ye subklinik hastalığın eklenmesiyle oluşan hacimdir. Tümör tipi ve yerleşimine göre değişir (1).

Dahili Hedef Hacim (ITV):

Bu hacim ICRU-62 (ICRU, 1999) nolu protokolde IMRT planları için belirlenmiş olup, solunum, yutkunma, kalp atımı, rektum veya mesane doluluğu gibi fizyolojik organ hareketlerinin payı (IM), CTV'ye verilen alanı genişleterek ITV hacmi tanımlanır (ITV=CTV+IM) (1).

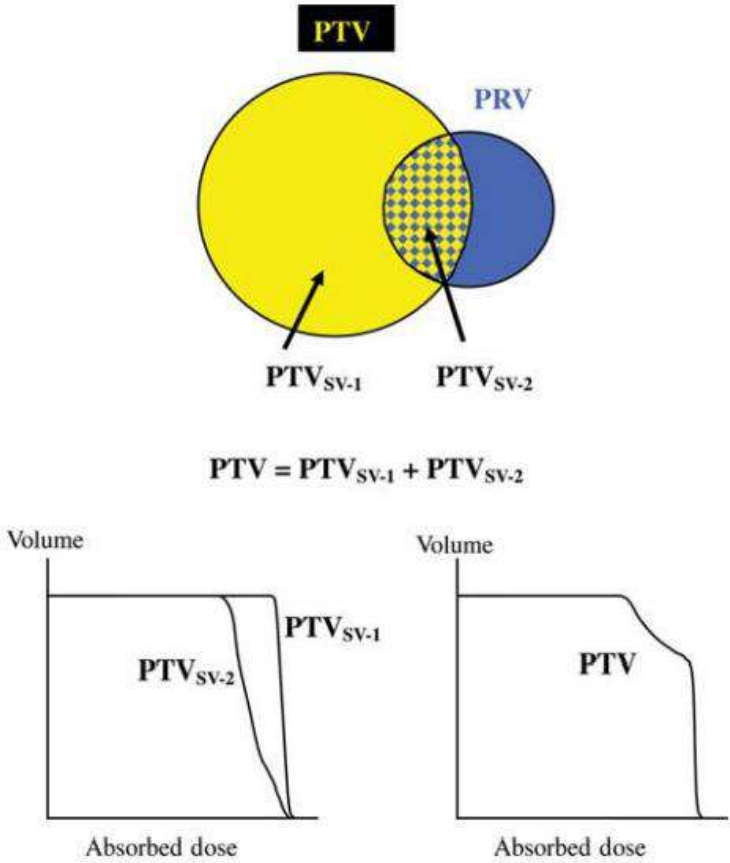
Planlanan Hedef Hacim (PTV):

ITV'ye olası set-up hata payını, hastaya özgü 'klinik' ve aygıta özgü 'mekanik' hataların eklenmesi ile CTV'nin tedavi alanın dışına çıkmaması amaçlanır (PTV=ITV+SM) (1).

PTV'nin başka bir PTV, OAR veya PRV'ye çakıştığında veya üst üste geldiği durumlarda PTV'ye tanımlanan dozun doğru bir şekilde rapor edilmesini sağlamak için, birincil PTV sınırlarının tehlikeye atılmaması önerilmektedir (1).

Bu gibi durumlarda PTV'nin farklı tanımlanan dozlara (PTV-sub volümleri, PTV-SV) sahip bölgelere bölünmesi kullanılabilir (Şekil 1. PTV/PRV ilişkisine göre PTV alt völümü tanımlama) (1).

Bununla birlikte doz raporlaması tüm PTV için yapılmalıdır.



Şekil 1. PTV/PRV ilişkisine göre PTV alt völümü tanımlama (International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010)

Planlanan Riskli Organ Hacmi (PRV):

Planlanan hedef hacmin içinde kalacak sağlıklı organların hareketlerindeki belirsizliğe marj vererek, bu sağlıklı organlardaki istenmeyen yüksek dozlar minimize edilmiş olur (1).

Tedavi Hacmi (TV):

Planlanan tedavi hacminde doz dağılımına göre referans izodoz seçilir ve bu seçilen izodozun kapsadığı hacim tedavi edilen hacim olarak tanımlanır (1).

Işınlanan Hacim (IR):

Her organa özgü tolerans dozuna göre anlamlı bir doz alan tüm normal doku hacimlerinide içermektedir (1).

Kalan Riskli Hacim (RVR):

İdeal olarak, özellikle IMRT için OAR'lar tanımlarken potansiyel olarak ışınlanabilecek tüm normal dokular özetlenmelidir. Hastada görüntülenen hacim, herhangi bir belirgin OAR ve CTV (ler) hariç, RVR olarak tanımlanmalıdır (1).

Doku organizasyonu kavramı, doz hacmi kısıtlamalarının belirlenmesi ve DVH'lerin değerlendirilmesi için işlevsel olarak faydalıdır. Farklı organların DVH'lerini karşılaştırmak için riskteki organın özelliğini bilmek önemlidir. Doku organizasyonu kavramsal olarak "seri", "paralel" veya "seri-paralel" olarak ayrılmıştır. Seri organlar veya seri benzeri organlar (örneğin, omurilik, sinir, gastrointestinal sistem), her bir dokunun işlevselliğini garanti etmek için korunması gereken fonksiyonel birimler zincirinden oluşmaktadır. Paralel organlar veya paralel benzeri organlar (örneğin akciğer, parotis), birbirinden bağımsız hareket eden fonksiyonel birimlerden meydana gelmektedir. Böbrek gibi bazı organların karışık seri ve paralel organizasyonları vardır. Mevcut raporda seri organ ve yapılarda OAR'a sınır eklenmesi önerilirken, paralel yapılarda ise zorunluluk bulunmamaktadır (1).

3.3. Doz Tanımlama ve Raporlama

Tarihsel olarak, ICRU (1993, 1999, 2004 ve 2007) üç düzeyde doz tanımlama ve raporlama belirlemiştir (1).

- Düzey 1
- Düzey 2
- Düzey 3

Düzey 1 Tavsiyeler:

Tanımlama ve raporlama için minimum standarttır.

Tüm merkezlerde gerekli olan minimum standart kabul edilir, standartın altında bir radyoterapi yapılmamalıdır.PTV içindeki minimum ve maksimum doz noktaları standart izodoz eğrileri ve derin doz tablolarından yararlanılarak tahmin edilebilir.Gelişen teknolojilerin kullanıldığı günümüzde sadece palyatif tedavilerde referans nokta tanımları yeterli kabul edilebilir (1).

Düzey 2 Tavsiyeler:

Bu düzey, ileri tekniklerdeki gereksinimleri (ICRU 50, 62, 83) tanımlar. Tanımlama ve raporlama, tedavilerin hesaplamalı dozimetri ve 3D görüntüleme kullanılarak gerçekleştirildiğini ima eder.

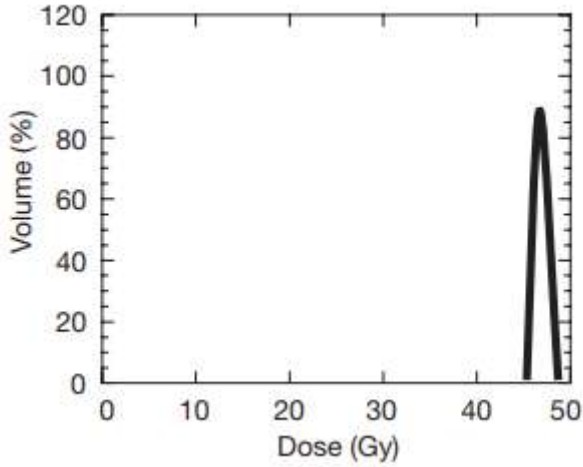
İleri teknikte BT ve MR görüntülerinden yararlanılarak GTV; CTV, PTV, OAR ve PRV tanımlanır. Nitelik güvenirliği (QA) programlarının olması ve uygulanması gereklidir. Plan değerlendirilmesinde ilk basamak 2 ve 3 boyutlu

doz dağılımlarını incelemektir. Her bir kesitsel görüntü incelenerek hedef hacim ve normal dokular açısından doz verisi değerlendirilmektedir. İzodoz eğrileri, eşit dozdaki noktaları birleştiren çizgilerdir. Doz dağılımının izodoz eğrileri veya yüzeyler şeklinde gösterilmesi yararlıdır, çünkü sadece homojen doz, yüksek doz veya düşük doz bölgelerini değil aynı zamanda anatomik konumlarını ve boyutlarını da göstermektedir. Hedef hacimlerin izodoz dağılımının değerlendirilmesi ICRU kriterlerine göre yapılmakta olup, PTV için referans izodoz seçimi tanımlanan dozun -%5'ni ve +%7'ni sağlayacak şekilde yapılmaktadır. Tüm kesitlerde normal doku ve PTV açısından doz dağılımı incelenir. Üç boyutlu tedavi planlamasında bu bilgi önemlidir, ancak bölünmüş yapılar, örneğin hedefler ve kritik yapılar için DVH'ler tarafından desteklenmesi gerekmektedir. (1,3).

Tüm hacimler için doz-hacim histogramlarının (DVH) rutin olarak hesaplanması beklenmektedir. Bu raporda tanımlama, kayıt ve raporlamada DVH'lerin kullanımı üzerinde durulmuştur. Doz-hacim histogramı, karmaşık 3 boyutlu absorbe-doz dağılımlarını değerlendirmek için kritik bir araç haline gelmiştir ve IMRT için daha da önemlidir (1).

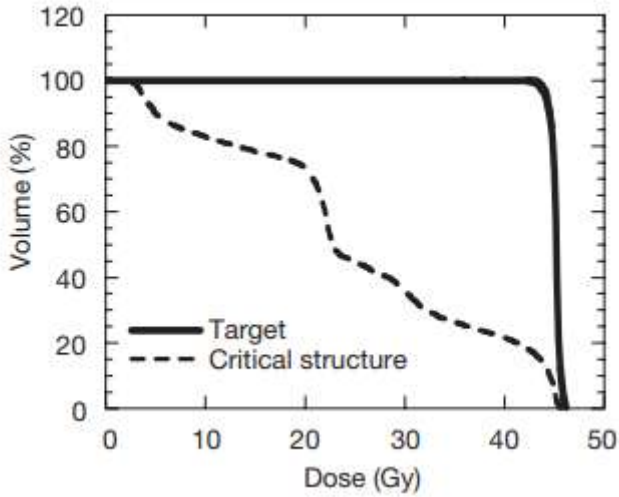
DVH'ler, üç boyutlu tedavi planlamasında, hastanın anatomisine ait doz dağılım bilgilerini özetlemektedir ve tedavi planlarının nicel değerlendirmesi için son derece güçlü araçlardır. En basit haliyle DVH, PTV için tanımlanmış bir hacim veya PTV'nin yakınında belirli bir organ için dozun frekans dağılımındaki değerleri temsil eder. Genellikle toplam hacim yüzdesi olarak görüntülenir (5). Tedavi planı ile ilgili PTV'nin ve riskli yapıların hacimlerinde toplam doz dağılımlarını grafiksel olarak 21 gösterirken ortalama, minimum ve maksimum doz verileri de aynı anda değerlendirilebilmektedir. Bir DVH sadece ne kadar hacimde ne kadar dozun soğurulduğuyla ilgili nicel bilgiyi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda tüm doz dağılımını, ilgilenilen her anatomik yapı için tek bir eğri halinde özetler. Bu nedenle, verilen bir planı değerlendirmek veya rekabet eden planları karşılaştırmak için harika bir araçtır. "Diferansiyel" ve "Kümülatif" olmak üzere iki tip DVH vardır (1,3).

Diferansiyel DVH: Bilgisayar, voksel numarası ile verilen aralıktaki ortalama dozu toplar ve grafiği dozun fonksiyonu olarak çizmektedir. Hedef hacim için ideal DVH, hacmin % 100'ünün öngörülen dozu aldığını belirten tek bir sütun olacaktır (Şekil 2.). Kritik bir yapılar için DVH, organın farklı hacimlerinin farklı dozlar aldığını gösteren birkaç pik içermektedir (1, 5).



Şekil 2. Diferansiyel DVH (Podgorsak, 2005).

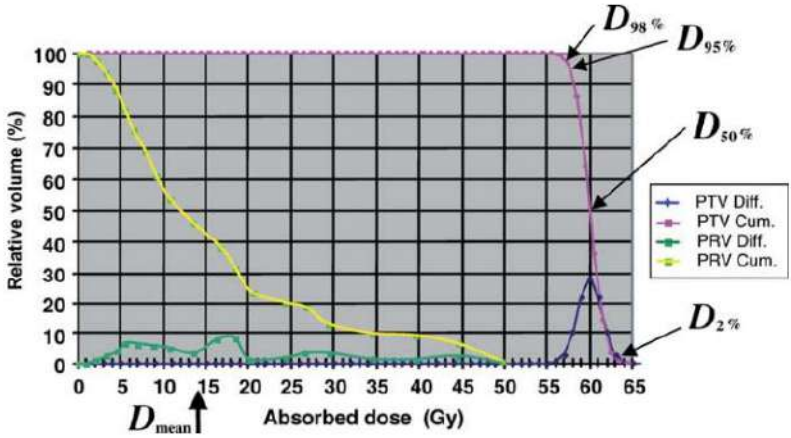
Kümülatif DVH: Kümülatif DVH, spesifik doz almış anatomik yapının hacmini göstermektedir. (Şekil 2.). Geleneksel olarak sorulan "% izodoz eğrilerinin kapsadığı hacim ne kadardır?" sorusuna diferansiyel DVH ile cevap verilemez. Bunun için kümülatif DVH kullanılmaktadır. Bilgisayar, hedef hacmine (veya kritik yapıya) verilen dozu hesaplar ve bu hacme (hacim yüzdesi) karşı dozları çizmektedir. Kümülatif DVH, 0 Gy doz için % 100 hacimle başlamaktadır ve bütün hacimlerin aldığı doza kadar devam etmektedir (5).



Şekil 3. Kümülatif DVH (Podgorsak, 2005).

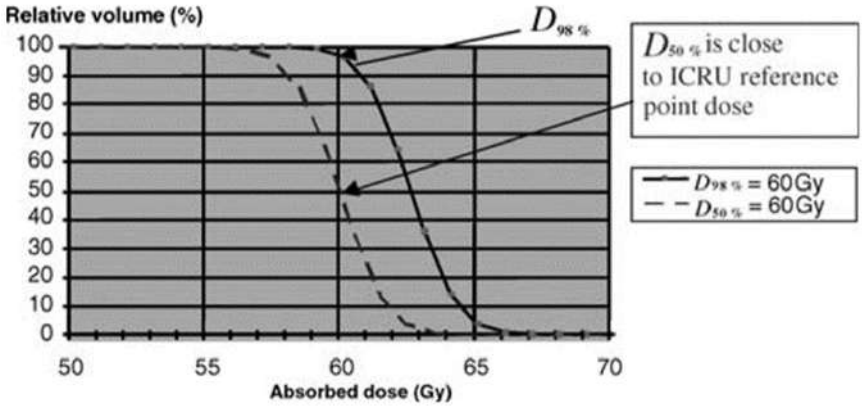
DVH'lerin ana dezavantajı, DVH'ler hesaplandığında verilerin yoğunlaşmasından kaynaklanan uzaysal bilgi kaybıdır. Bununla birlikte, doz hacmi histogramlarında yer alan çok sayıda veri, çok sayıda eğri ve çizgi bir planının analizini zorlaştırabilir ve bu nedenle hedefin kapsamının basit bir analizini sağlayabilecek bir araç kullanma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır (5).

Tedavi planını raporlamak için DVH kullanılması önerilir. Belirtilen fraksiyonel hacim v, Dv'yi kapsayan absorbe doz bildirilmelidir.



Şekil 4. Kümülatif ve Diferansiyel DVH Örneği International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010).

Raporda, ICRU referans noktası Dref'de daha önce tanımlanan doz yerine, D50% ile belirtilen medyan tanımlanan dozun bildirilmesi önerilmektedir. PTV için temsili tanımlanan doz değeri için iyi bir seçimdir (1).



Şekil 5. D50, D98 International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010)

Doz hacim ölçüsü D100% genellikle minimum doz olarak adlandırılır. Minimum doz, PTV'nin kenarındaki yüksek gradyanlı bir bölgede yer alır ve hesaplamanın çözünürlüğüne son derece hassasdır, doğru bir şekilde belirlenemeyebilir. Bu nedenle, D%100'ün bildirilmesi tavsiye edilmez, çünkü PTV yeterli bir doğrulukla belirlenemez (1).

Önceki ICRU raporlarında, "maksimum doz" ve "minimum doz" rapor edilmesi tavsiye edildi. ICRU 83, doz tanımlamalarına IMRT için yenilikler getirmiştir: Minimum absorbe doz yerine "Near-minimum" absorbe doz (Dnear-min, D98%), D95% ayrıca tanımlanmalı, maksimum absorbe doz yerine "near-maximum" absorbe doz (D2%) kullanılmalıdır. D50% mutlak tanımlanmalı ve hedef için reçete edilen dozu almalıdır. Tanımlanan tedavinin doğru bir şekilde iletilmesini sağlamak için eksiksiz bir Kalite Güvence programının mevcut olması ve uygulanması gerekmektedir.(1, 4)

Düzey 3 Tavsiyeler:

Araştırılmakta ve gelişmekte olan teknikleri içerir. Raporlama kriterlerinin henüz oluşturulmadığı yeni tekniklerin ve / veya yaklaşımların geliştirilmesini içerir.

Tümör kontrol olasılığı (TCP), normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) veya eşdeğer üniform doz (EUD) gibi kavramların kullanımını içerir (1).

Düzey 3' teki prosedürlerin gelecekte düzey 2 'ye eklenebileceği kabul edilmektedir. Radyasyon tedavisinin temel amacı, TCP'yi en üst düzeye çıkarmak ve NTCP'yi en aza indirmektir (1).

Konformite indeks (CI) ve homojenite indeks (HI), soğurulan doz dağılım kalitesinin bağımsız özellikleridir (1, 3).

Konformite indeksi: Doz uygunluğu, yüksek doz bölgesinin hedef hacme uyma derecesini gösterir. Uygunluk endeks (CI) 1999 yılında ICRU 62 numaralı raporunda tanımlanmış olup, RTOG önerileri doğrultusunda radyoterapide yerini almıştır(1, 3).

$CI=TV/PTV$

TV: Tedavi edilen hacim

PTV: planlanan hedef hacim

Homojenite indeksi: Doz homojenliği, soğurulan dozun hedef hacim içerisindeki dağılımına ait bir veridir. PTV'ye mükemmel derecede homojen bir doz, diferansiyel DVH'de bir sivri uç (bir delta fonksiyonu) veya soğurulan dozda, PTV için kümülatif DVH hattının dikey bir düşüşü ile karakterize edilir. ICRU 83 protokolüne göre Homojenite Index değeri yorumlandığında ise HI'nin 0'a yaklaşması PTV'deki doz dağılımının oldukça homojen olduğunu göstermektedir. HI değeri 0'dan uzaklaştıkça doz homojenitesi azalmakta bu yüzden yapılan planın tercih edilme oranı azalmalıdır. Bu durumda yapılan plan

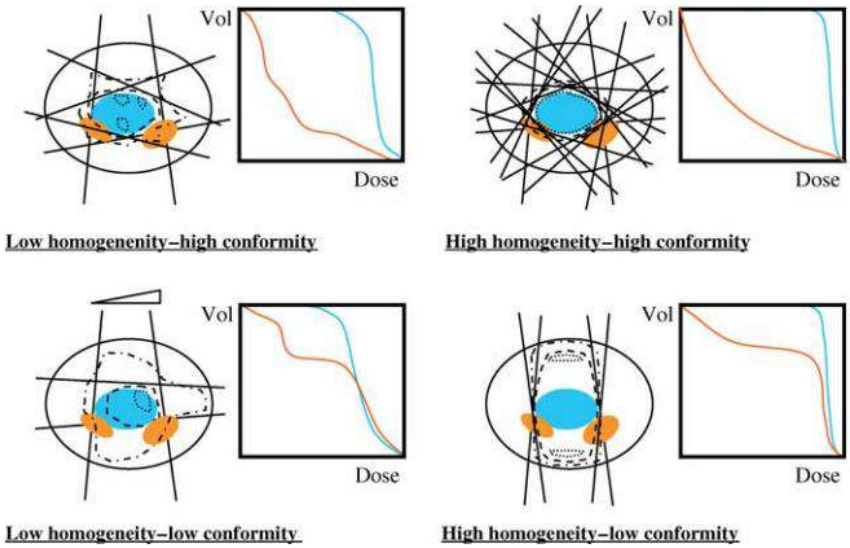
tekrar gözden geçirilmeli, yapılabilecek en iyi plan yapılmalı ve en uygun HI değeri elde edilmelidir. Aksi durumda hastaya uygulanan tedavinin yararından çok zararı olacaktır (1, 2, 3)

$HI=(D_2-D_98)/D_50$

D2: Hedef hacmin %2'sinin aldığı doz (Dmax)

D98: Hedef hacmi %98'inin aldığı doz (Dmin)

D50: Hedef hacmin %50'sinin aldığı doz değeridir.



Şekil 6. Düşük ve yüksek doz homojenliği ve doz uygunluğu örnekleri International Commission on Radiation Units and Measurements, 2010)

4. ICRU-83 Önerisi

ICRU-83, kayıt ve raporlama için tanımlanan son güncellemedir. Bu raporun amacı tüm bu süreci standartlaştırmak ve düzenlemektir. Radyoterapinin amacına ulaşmak için bu önerileri takip etmek çok önemlidir. CTV & PTV tanımlaması için BT ve MRI ile birlikte, PET görüntülemenin kullanımı araştırılmalıdır. PTV ve PRV arasında örtüşen alt hacim tanımlanmalıdır. RVR tanımlanmalıdır (1).

Bu rapor kapsamında medyan doz % D50, minimum doz %D98 ve maksimum doz %D2 bildirmelidir (1).

Ayrıca biyolojik modellerin (TCP, NTCP, EUD) gelecekte düzey 2 'ye eklenebileceği kabul edilmektedir (1).

Belirsizlik ve güven aralığı dahil edilmelidir. IMRT optimizasyonu ve IMRT'nin benzersizliğinin çözümü için kalite güvencesi ayrıntılı bir şekilde araştırılmalıdır. Tedavi planlama sistemi, heterojenite düzeltmesi için algoritma

içermeli ve doz hesaplamasında kullanılmalıdır. Model tabanlı doz hesaplama algoritmaları kullanılmalıdır (1).

Güncel radyoterapi uygulama tekniklerinin tümünde ICRU raporlarına ihtiyacımız var. Konformal tedavilerde ICRU 50 ve 62 nolu raporları yeterli iken, IMRT/IMAT/VMAT ve bu yöntemlerle uygulanan stereotaksik radyoterapi tekniklerinde mutlaka ICRU-83 raporunun kolaylaştırıcı tanımlamalarını kullanmamız gerekmektedir (1).

KAYNAKLAR

1. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Report No. 83. Journal of the ICRU-vol 10, no:1, 2010. Oxford University Press.; 2010.
2. Erdem H. Özofagus Kanserlerinin Radyoterapisinde Üç Boyutlu Konformal Radyoterapi, Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Ve Hibrit Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Planlama Tekniklerinin Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması. A.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2019, Antalya (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Timur KOCA).
3. Khan FM, Gibbons JP. Physics of Radiation Therapy. 5th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins Company; 2014, p: 20-423.
4. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. Principles and Practice of Radiation Oncology. 7 th ed. In: James A. Mutic P, Mutic S, eds. Conformal Radiation Therapy Physics, Treatment Planning, and Clinical Aspects. In: Wang TJ, Wuu C, Chao KS, eds. Intensity-Modulated Radiation Treatment Techniques and Clinical Applications Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018, p: 807-909.
5. Podgorsak EB., Radiation Oncology Physics, A Handbook For Teachers And Students. International Atomic Energy Agency Vienna, 2005.
6. ICRU. ICRU report Vol. 29. Washington: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1978. Dose specification for reporting external beam therapy with photons and electrons
7. ICRU. ICRU report Vol. 50. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1993. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy
8. ICRU. ICRU report Vol. 62. Bethesda: International Commission on Radiation Units and Measurements; 1999. Prescribing, recording, and reporting photon-beam therapy (Supplement to ICRU report 50)
9. ERDEM, H., KOCA, T., TUNÇEL, N., & KORCUM, A. F. (2020). Comparison of Three Dimensional Conformal, Intensity Modulated and Hybrid Intensity Modulated Planning Techniques for Thorasic Esophageal Cancer. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, *40*(4), 443-450.

Çocuklarda D Vitamini Eksikliği

Abdulvahit AŞIK[1], Semih BOLU[2]

[1] Uzm. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Adıyaman,Türkiye

ORCID: 0000-0002-5508-1181

[2] Doç. Dr., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Endokrinoloji, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Endokrinoloji Bölümü, Bolu, Türkiye

ORCID: 0000-0002-8183-2188

GİRİŞ

D vitamini bağırsaktan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimini sağlayarak, Ca/P düzeylerini normal fizyolojik aralıkta tutan, kemik mineralizasyonu üzerinde önemli fonksiyonları olan steroid yapıda bir hormondur. D vitamini Ca ve P metabolizmasında hedef etkilerini bağırsak, böbrekler ve kas iskelet sistemi üzerinde göstermektedir (1, 2).

D vitamini hücre içindeki etkinliğini reseptörüne bağlanarak sağlamaktadır. D vitamini reseptörleri kemik doku dışında birçok dokuda (akciğerler, kalp, beyin, deri ve gonadlar gibi) bulunur. Bu reseptörler aracılığıyla D vitamini kalp kası kasılmasında, insülin ve renin sentezinde, immün mekanizmaların düzenlenmesinde rol alır. Hücrelerin farklılaşması, çoğalması, anjiogenez ve apoptozise etki eder. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin bazı otoimmün hastalıklar, bazı solunum yolu hastalıkları, kalp ve damar hastalıkları, bazı kanser çeşitleri, bozulmuş glukoz metabolizması, depresyon, obezite, kas ve iskelet sistemi hastalıkları gibi hastalıkların oluşmasında rolü olduğu gösterilmiştir (3, 4, 5, 6).

D vitamini eksikliğinin çocukluk çağındaki en önemli sonucu riketstir. Rikets, büyüme dönemindeki organizmada kemik mineralizasyonunda yetersizlik olmasıdır. Kemiklerdeki mineralizasyon yetersizliği kemiklerin büyümesini ve sağlamlığını etkiler (7). Rikets gelişmiş ülkelerde bazı etnik gruplar dışında çok nadir görülmesine rağmen, üçüncü dünya ülkeleri ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemidir (8, 9). Ülkemizde bölgelerin sağlık hizmetlerine ulaşmasındaki bazı zorluklar, toplumun konu hakkında yeterince bilinçli olmaması, beslenme yetersizliği gibi nedenlerden dolayı özellikle bebeklerde ve gebe kadınlarda D vitamini yetersizliği sık görülür. Sağlık bakanlığının ve sağlık merkezlerinin tüm çabalarına rağmen ülkemizin bazı bölgelerinde 0-3 yaş arası çocuklarda raşitizm görülme oranı hala %6 civarındadır (10). Bebeklerde D vitamini eksikliğinin en sık nedeni maternal D vitamini yetersizliğidir. Bu nedenle, doğumdan itibaren tüm bebeklere D vitamini takviyesi yapılmaktadır. Amerikan Pediatri Akademisi raşitizmden korunmak için tüm süt çocuklarına günlük 400 IU/gün D vitamini verilmesini önermektedir (11).

D VİTAMİNİNİN YAPISI VE KAYNAĞI

D vitamini steroid yapıda bir ön hormon olup, insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir (12). D vitamininin kolekalsiferol (D_3 vitamini) ve ergokalsiferol (D_2 vitamini) olmak üzere iki ana formu vardır. D_3 vitamini güneş ışınlarının etkisiyle (290–310 nm dalga boylu) deride 7- dehidrokolesterolden oluşur. Vücudumuzdaki D vitamininin %90'ı bu yolla elde edilir. D_3 vitamini

ayrıca bazı hayvansal gıdalar, D vitamininden zengin besinler ve ilaçlar ile alınabilir. Vitamin D_2 ise bitkisel kaynaklı olup mantarlarda ve deniz yosunlarında bulunur. Ana kaynağı ergosteroldür. D vitamini formları benzer yolla metabolize olduklarından her ikisi de D vitamini şeklinde isimlendirilir (13). Deride oluşan ve diyetle alınıp bağırsaklardan emilen D vitaminleri karaciğere taşınarak burada aktif şekillerine çevrilir. D vitaminleri karaciğere kanda bulunan D vitamini bağlayıcı protein (D-binding protein:DBP) ile taşınır (14, 15). Güneş ışınlarına uzun süreli maruz kalınması durumunda ciltte fazla sentezlenen vitamin D_3 ultraviole B ışınlarının etkisiyle biyolojik olarak inaktif fotoizomerler olan lumisterol ve takisterole dönüşür. Bu durum D vitamininin ihtiyaçtan fazla sentezlenmesini engelleyerek, canlıyı güneşe bağlı D vitamini toksisitesinden korumuş olur (16). Deride D vitamini sentezlenmesinde güneş gören deri yüzeyinin alanı, güneşe maruz kalma süresi ve güneş ışınlarının vücuda gelme açısı önemlidir.

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen provitamin D_3 (7-dehidrokolesterol) kan yoluyla derinin epidermis tabakasında bulunan malpighi tabakasına gelir. Epidermiste güneş ışınlarında bulunan ultraviole B ışınları (290-310 nm dalga boyunda) etkisi ile önce previtamin D_3'e, sonrasında vücut ısısı ile D_3 vitaminine dönüşür. Pro-vitamin D_3'ten pre-vitamin D_3'e dönüşüm 15 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleşirken, pre-vitamin D_3'ten vitamin D_3'e dönüşüm ise oldukça yavaştır ve bu sentez organizmanın ihtiyacına göre ayarlanır (17). İnsan vücudunda üretilen ve besinler aracılığıyla alınan D vitamini inaktif formdadır. Aktif formuna dönüşmesi için karaciğerde birtakım hidroksilasyon işlemlerinden geçmesi gerekir. Ağızdan besinlerle alınan D vitamini şilomikronların yapısında kana geçer. Deride sentezlenen ve diyetle alınan D vitaminleri kanda bulunan DBP'e bağlanarak karaciğere taşınır. Kan yoluyla karaciğere gelen D vitaminleri 25 Hidroksilaz etkisiyle 25-hidroksikolekalsiferole (25-OH D_3) dönüşür. 25-OH D_3 alfa-2 globüline bağlanarak kan aracılığıyla böbreğe taşınır. Böbreğe ulaşan 25-OH D_3 proksimal tübül hücrelerinde mitokondrial enzimlerden olan 1-α hidroksilaz aracılığıyla aktif D vitamini olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e ($1,25(OH)_2D_3$) dönüşür. Vitamin D'den 25-OH D_3 sentezi 25 hidroksilaz enzimi tarafından kontrol edilmektedir. Bu enzim aktivitesi 25-OH D_3 ile inhibe olmaktadır. Renal 1 alfa hidroksilaz aktivitesi ise paratiroid hormon (PTH), Ca ve P tarafından kontrol edilir. 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25 OH D_3'ten aktif D vitaminine dönüşüm böbrekler dışında kemik doku, akciğerler, prostat, deri, kalın bağırsaklar, paratiroid bezi ile monosit ve makrofajlarda da olur.

D vitamininin aktif formu olan $1,25(OH)_2D_3$ kalsitriol olarak bilinir. Kalsitriol günümüzde hormon olarak kabul edilir. $1,25(OH)_2D_3$'ün binde bir etkisine sahip olan 25-OH D_3 daha çok D vitamini deposu olarak kullanılmaktadır (6). 25-OH D_3"ün serum seviyesinin ölçümü, vücut D vitamini düzeyinin ana göstergesi olarak kabul edilmektedir (18).

SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- **UVB Işınları:** Bu ışınların deriye ulaşmasını engelleyen nedenler vitamin D üretimini azaltır. Maksimum D vitamini sentezi için en uygun UVB dalga boyu 295-300 nanometredir. Hava kirliliği, aerosoller, su buharları gibi maddeler bu ışınların yeryüzüne ulaşmasında engelleyici rol oynamaktadırlar. Güneş ışınları yaz mevsiminde, havanın açık olduğu öğle saatlerinde en yoğun olarak yeryüzüne ulaşır.
- **Giyim tarzı:** Naylon, ipek, polyester ve yün giysiler UV ışınlarının deriye ulaşmasını açık renkli, ince ve keten giysilere göre daha fazla engeller.
- **Topikal güneşten koruyucu kremler:** Bu kremler UVB ışınlarının provitamin D ile etkileşime girmesini engeller.
- **Melanin:** Derideki 7 dehidrokolesterol ile yarışa girerek UVB fotonlarını absorbe eder ve böylece D vitamini sentezini engeller. Bu nedenle koyu renkli deriye sahip kişilerin D vitamini sentezi için daha uzun süre ve daha yüksek miktarda güneş ışığına ihtiyaçları vardır.
- **Deri sıcaklığı:** Pre-vitamin D'den vitamin D sentezi ısıya ihtiyaç duyan izomerizasyon ile gerçekleşir. Deri sıcaklığı azaldıkça izomerizasyon hızı da azalmaktadır.

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ NEDENLERİ

- D vitamini sentez bozuklukları
- Deride pigmentasyon artışı
- UV ışınlarının deriye ulaşmasını engelleyen durumlar
- Güneş koruyucu kozmetik ürünler
- Derinin güneşle temasını engelleyen giyim tarzı
- Yaşanılan coğrafya
- Güneş ışınlarının geliş açısı
- Hava kirliliği, havanın kapalı olması, bulutlu şehirler, rakımın yüksek olması
- Besinler ile yetersiz D vitamini alınması
- Malabsorbsiyon (çölyak, pankreas yetersizliği, kistik fibroz, biliyer atrezi gibi hastalıklar)
- Kronik karaciğer hastalığı

- İlaçlar (özellikle antiepileptikler)
- Yalnız anne sütü ile beslenme ve annedeki D vitamini depolarının yetersiz olması

D VİTAMİNİ ETKİSİ

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırarak PTH ile birlikte vücudun kalsiyum ve fosfor dengesini düzenler (19). Bu emilim bağırsaklardaki kalbindin D9k, bağırsağın fırçamsı kenarındaki transmembran proteini TRP5 ve 6 ile bazal membran kalsiyum ATPaz gibi moleküllerin aktif D vitamini tarafından uyarılmasıyla olur. D vitamini büyüme ve gelişmede, iskelet yapısının düzenlenmesinde önemli rol alır. D vitamini yetersizliğinde bağırsaklardan Ca ve P emilimi %10-%20'lere kadar düşerken, D vitamininin normal seviyelerde olduğu durumlarda bu emilim %70-%90 seviyelerine ulaşır (20). D vitamini eksikliğinin başlangıç evresinde hipofosfatemi, sonrasında hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi sekonder hiperparatiroidiye neden olarak fosfatüriye yol açar. Bu durumun uzun süre devam etmesi kemiklerde demineralizasyon yaparak çocuklarda riketse neden olur. D vitamini eksikliğinde, vücudun Ca düzeyi normal değerlerde tutulursa hiperparatiroidizm ve raşitizm oluşması önlenebilir. Diğer yandan D vitamininin normal olduğu durumlarda yetersiz alımı veya malabsorpsiyon nedeni ile yetersiz kalsiyum temini de raşitizme yol açabilir (21).

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ TANIMI

Dolaşımdaki ana D vitamini formu 25 OH D_3 vitamini olup vücuttaki D vitamini düzeyinin en iyi göstergesidir (22). Yarılanma ömrü 2-3 hafta kadardır. Çocuklarda D vitamini eksikliği düzeyi için kanıta dayalı bir fikir birliği yoktur. Bağırsaklardan kalsiyum emilimini en uygun düzeyde sağlayan, serum PTH ve ALP düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi normal olarak tanımlanmaktadır. Küresel uzlaşı raporunda 25 OH D_3 vitamin düzeyinin 20 -100 ng/mL olması normal, 12-20 ng/mL arası yetersizlik, <12 ng/mL ise eksiklik olarak tanımlanmaktadır (23). PTH ve ALP düzeylerinde artış çoğunlukla serum 25 OH D_3 vitamin düzeyi 20 ng/mL'den daha düşük olduğunda gerçekleşmektedir (24). Bununla birlikte D vitamini eksikliğine zemin hazırlayan kronik rahatsızlıkları olan hastalarda, D vitamini düzeyinde klinik hedefler >30 ng/mL olarak belirlenmektedir.

Hangi Çocuklarda D vitamini Düzeyi Araştırılmalıdır?

Toplumda her çocuğun serum 25 OH D_3 vitamin düzeyini ölçmeye gerek yoktur. Sadece risk altındaki çocukların D vitamini eksikliği açısından taranması

önerilmektedir (23). D vitamini eksikliği açısından riskli gruplar Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. D vitamini eksikliği açısından riskli gruplar

Perinatal risk faktörleri	
Maternal D vitamini eksikliği	Koyu tenli hamile kadınlarda, özellikle sınırlı güneşe maruz kalanlarda (kış aylarında daha yüksek enlemlerde yaşama veya rutin olarak ciltlerini örtme) sık olarak görülür.
Prematüre doğum	Prematüre bebeklerin anneden transplasental yol ile çoğunlukla üçüncü trimesterde gerçekleşen D vitamini kazanımı için daha az zamanı vardır.
Doğum sonrası risk faktörleri	
Emzirme	Özellikle annede D vitamini eksikliği varsa, anne sütü doğal olarak D vitamini bakımından düşüktür.
Koyu cilt rengi veya düşük güneşe maruz kalma	
Obezite	D vitamini düzeyi, obez çocuklarda yağda sekestrasyon nedeniyle genellikle daha düşüktür.
Diğer risk faktörleri	
İlaçlar	Bazı antikonvülsanlar, antiretroviral ilaçlar (D vitamini katabolizmasını artırırlar) Glukokortikoidler (D vitaminine bağlı kalsiyum emilimini inhibe eder) Antifungal ajanlar (örn. ketokonazol) (1 alfa hidroksilaz enzimini inhibe eder)
Malabsorbsiyon	Ekzokrin pankreas yetmezliği, kolestaz, geniş bağırsak rezeksiyonu dahil olmak üzere herhangi bir yağ emilim bozukluğu D vitamininin aktif forma dönüşümünü engelleyen karaciğer ve böbrek hastalıkları
Genetik Bozukluklar	D vitamini eksikliği veya direncinin nadir görülen genetik nedenleri: 25-hidroksilaz eksikliği 1-alfa-hidroksilaz eksikliği D vitaminine kalıtsal direnç

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Çocuklarda serum 25 OH D_3 vitamin düzeyi <15 ng/mL olduğunda, etkilenme süresine bağlı olarak riketse ait klinik bulguların gelişmesi beklenmektedir (1). Rikets, kalsiyum ve fosfor eksikliğine bağlı olarak büyümekte olan kemiğin yetersiz mineralizasyonu ve bunun sonucunda kemiklerde yumuşama ve şekil bozukluğu ile giden metabolik bir hastalıktır (25). D vitamini eksikliği olan çocukların çoğunda semptom yoktur. Eksikliğin derecesine bağlı olarak ön fontanelin kapanmasında gecikme, kraniotabes, frontal çıkıntıda artış, kostakondral eklem bölgelerinde genişleme (raşitik tespih), el ve ayak bileklerinde genişleme, diş çıkışında gecikme, bacak deformiteleri (genu varum ve genu valgum) gibi kemiğe ait semptom ve bulgular görülebilir. Radyolojik bulgular arasında metafizyel genişleme, düzensizlik ve çanaklaşma, büyüme plağında genişleme, stres kırıkları ve uzun kemiklerde osteopeni sayılabilir. Bununla birlikte maternal D vitamini eksikliğine bağlı olarak doğum sonrası erken dönem çocuklarda (0-3 ay) klasik rikets bulgularının belirgin olmayabileceği ve çocukların bu dönemde tetani ve hipokalsemik nöbetle başvurabileceği akla gelmelidir (25, 26). Ayrıca küçük çocuklarda şiddetli hipokalsemiye bağlı olarak apne nöbetleri, stridor, hipotoni ve hiperrefleksi de görülebilir. Hipokalsemik dilate kardiyomiyopati ise D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen çok nadir bir komplikasyondur (27, 28). Diğer yandan ağır D vitamini eksikliği olan çocuklarda düşük serum fosfor düzeyleri kas güçsüzlüğü ve kaba motor gelişimde gecikmeye neden olabilir.

D vitamini eksikliği bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini azaltır. 25 OH vitamin D eksikliği derinleştikçe PTH ve ALP düzeyleri artmaya başlar. PTH düzeyindeki artış kemikten kana kalsiyum geçişine neden olur ve böylece serum kalsiyum düzeyi normal aralıkta kalır. Fakat ciddi D vitamini eksikliğinde kalsiyum düzeyleri düşük bulunabilir. Diğer yandan bağırsaklardan azalan P emilimi ve artan PTH düzeyine ikincil olarak böbreklerden P atılımı artar, serum P düzeyleri azalır. Hem kalsiyum hem fosforun azalması sonucu kemikte mineralizasyon bozukluğu gelişir. Ayrıca düşük fosfor hipertrofik kondrositlerin apoptozunu önleyerek çocuklarda büyüme plağının düzensizleşmesine ve metafizlerde raşitik değişikliklere neden olur (29). D vitamini eksikliği düşünülen olgularda serum 25 OH D_3 vitamin düzeyi ile PTH düzeyinin birlikte istenmesi önemlidir. Serum 1,25 OH D_3 vitamin düzeyinin ise D vitaminine dirençli rikets düşünülen olgularda ölçülmesi gereklidir. Tablo-2'te riketsli olgularda ayırıcı tanıda istenmesi gerekli testler verilmiştir.

Tablo 2. Riketsli olgularda ayırıcı tanıda yapılması gereken labaratuvar testleri

Serum Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, serum parathormon, 25(OH)VitD$_3$, 1,25(OH)$_2$VitD$_3$ ve genetik analiz için kan örneği ayrılmalı
İdrar Kalsiyum, fosfat, kreatinin Renal tübüler fosfat reabsorpsiyon oranı
Röntgen El bilek ve/veya diz grafisi

D VİTAMİNİ TEDAVİSİ

D vitamini düzeyini belirlemek için biyokimyasal olarak D vitamini seviyelerine bakılır. Yarılanma ömrünün uzun olması ve vücuttaki depo durumunu göstermesi nedeniyle vücuttaki D vitamini seviyesini gösteren en ideal ölçüt serum 25-(OH)D$_3$ düzeyidir (30). D vitamini seviyesinin mevsimlere göre değişmesi, labaratuvarların serum 25(OH)D$_3$ seviyesini ölçerken kullandıkları yöntemlerin farklı olması uygun D vitamini seviyelerinin belirlenmesinde bazı zorluklara sebep olur. Bu nedenle çocuklarda D vitamini seviyelerinin hangi düzeyde olması gerektiğine dair net bir görüş yoktur. 2016 yılında yayınlanan küresel uzlaşı raporuna göre çocuklarda nutrisyonel riketsin yönetimi ve önlenmesi için kullanılacak referans değerler belirlenmiştir. (Tablo.3) (23). D vitamini düzeyinin düşük olması (<20 ng/mL) veya rikets varlığında D vitamini replasmanı verilmelidir.

Tablo 3. Serum 25(OH)VitD$_3$ düzeyleri

D vitamini düzeyi (ng/ml)	**Yorum**
≤12	D vitamini eksikliği (raşitizm ile ilişkili)
12-20	D vitamini yetersizliği (çocuklarda kemik gelişimi ve genel sağlık açısından)
≥20	D vitamini yeterli düzey

D vitamini eksikliğinde en çok kullanılan tedavi yöntemi uzun süreli yüksek dozda (1000-5000 IU/gün) D vitamini kullanımıdır. Küresel uzlaşı raporu, 12 aylıktan küçük çocuklarda 6 ila 12 hafta boyunca günlük 2000 ünite D vitamini replasman tedavisi verilmesi sonrası günde en az 400 ünite D vitamini idame dozu ile devam edilmesini, 12 aydan büyük çocuklarda ise 6 ila 12 hafta boyunca günlük 2000 ünite D vitamini replasman tedavisi verilmesi sonrası günde 600-

1000 ünite D vitamini idame dozu ile devam edilmesini önermektedir (23). 12 aydan büyük çocuklarda alternatif diğer bir tedavi yaklaşımı ise 6 hafta boyunca haftada bir 50.000 İU D vitamini verilmesi, ardından idame dozda D vitamini ile devam edilmesidir. Malabsorbsiyon bozukluğu veya obezitesi olan çocuklar ile D vitamini metabolizmasını bozan ilaç kullanan çocuklarda D vitamini replasman ve idame dozları, normalde gereken dozlardan iki veya üç kat fazla olmalıdır (31). Ayrıca rikets saptanan >12 ay ile 12 yaş arası çocuklarda 3000-6000 IU/gün, >12 yaş çocuklarda ise 6000 IU/gün D vitamini 12 hafta boyunca verilir ve ardından idame doz D vitamin uygulamasına geçilir.

Diğer bir tedavi yöntemi kısa süreli yüksek doz D vitamini uygulaması olarak bilinen Stoss tedavisidir. Oral tedaviye uymayan hastalar için iyi bir çözüm olabilir. Küçük bebeklerde (<3 aylık) stoss tedavisi kullanılmamalıdır ve hiperkalsemi risklerinden kaçınmak için dikkatli dozlama önemlidir. Riketste 150.000-300.000 IU/gün D vitamini (2-4 doza bölerek) oral veya intramuskuler olarak verilebilir (32).

D vitamini tedavisi alan hastaların tedaviden birkaç ay sonra 25 OH vitamin D düzeyleri kontrol edilmelidir. Ayrıca tüm bebeklerin ve günde >2000 IU/gün D vitamin tedavisi verilen bireylerin, tedaviden bir ila iki ay sonra hiperkalsemi açısından takip edilmesi gerekir (25). Özellikle CYP24A1 geninde inaktive edici mutasyona sahip bireylerde hiperkalsemi görülebilir. Diğer yandan bu protokoller ile istenilen 25 OH vitamin D düzeyine ulaşılamayan çocuklarda ise D vitamin dozunun artırılması gerekir.

Klinik olarak rikets tanısı alan veya yüksek PTH düzeylerine sahip olgularda D vitamini ile birlikte kalsiyum desteği de verilmelidir. D vitamini desteği ile yüksek olan PTH düzeylerinin gerilemesi sonucunda kemiklerden kalsiyum temini engellenir ve hipokalsemi oluşabilir. Hipokalsemiyi önlemek için, kalsiyum replasmanı iki veya üçe bölünmüş dozlar halinde 30 ila 75 mg/kg/gün elemental kalsiyum dozlarında verilmelidir. Kalsiyum desteğine iki ila dört hafta süreyle devam edilmelidir (23).

Çocuklarda D vitamini eksikliğinin bulguları veya D vitamini eksikliği için risk faktörleri olmadıkça düşük-normal 25 OH vitamin D düzeylerinde (20-30 ng/mL) D vitamini replasman tedavisine gerek yoktur. Fakat bu çocukların diyeti gözden geçirilmeli ve idame dozda D vitamini desteği almaları sağlanmalıdır.

Riketsli olgularda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin normal düzeylere gelmesi ve ALP düzeylerindeki düşme ile birlikte klinik ve radyolojik olarak düzelme iyileşmenin kanıtı olarak bilinmektedir. Uzun süreli tedavide kalsiyum ve fosfor düzeyleri 6-10 günde düzelirken, PTH düzeylerinin normale gelmesi için birkaç ay gereklidir. ALP düzeylerinin normalleşmesi ve riketse ait radyolojik bulguların düzelmesi 3-6 ayı bulabilir. Stoss tedavide iyileşme daha hızlıdır,

biyokimyasal düzelme birkaç günde, radyolojik düzelme ise 10-15 günde sağlanabilir (26, 32).

KORUNMA

Endokrin Topluluğu risk faktörü olmayan bebekler için doğumdan 1 yaşına kadar 400 IU/gün, 1-18 yaş arası çocuk ve ergenler için 600 IU/gün D vitamini desteği önermektedir. Preterm bebeklerde ilk aylarda günlük D vitamini ihtiyacı 800 IU/gündür (33). Doğumda bebeğin D vitamini durumunu ve kemik sağlığını en uygun hale getirmek için, annenin gebelik boyunca yeterli D vitamini almasını sağlamak önemlidir. Amerikan Endokrin Cemiyeti gebelik döneminde serum 25 OH vitamin D düzeyinin >30 ng/mL olması gerektiğini bildirmiştir (25). Gebe ve emziren kadınlarda, önerilen D vitamini miktarı 600 IU/gündür (34). Fakat gebelerde bu D vitamini düzeylerine ulaşmak için daha yüksek dozda D vitamini alınması gerektiğini bildiren çeşitli çalışmalar vardır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihli genelgesi ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren 1200 İU/gün D vitamini desteği başlanmıştır.

Açık tenli çocuklarda öğlene yakın saatlerde 10-15 dakika güneşe maruz kalmak yeterli D vitamini sentezi için önemlidir (25). Fakat koyu cilt rengine sahip olmak, bol miktarda güneş kremi kullanmak, kış mevsimi ve kuzey enlemlerde yaşamak D vitamini sentezini önemli ölçüde azaltabilir. Bu nedenle D vitamini eksikliği açısından risk faktörü taşıyan çocuklarda kış ayları boyunca günde 500-1000 İU/gün D vitamini profilaksisi verilmesi önerilmektedir (35).

REFERANSLAR

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006 Aug;116(8): 2062-72.
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008 Apr;87(4): 1080S-6S.
3. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 2012. 3(4): p. 300.
4. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr 2004;80(Suppl 6):1678-88.
5. Angellotti E, D'Alessio D, Dawson-Hughes B, Nelson J, Cohen RM, Gastaldelli A, et al. Vitamin D supplementation in patients with type 2 diabetes: the vitamin D for established type 2 diabetes (DDM2) study. Journal of the Endocrine Society, 2018. 2(4): p. 310-321.
6. Bouillon, R., Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. Front Horm Res, 2018. 50: p. 72-88.
7. Wharton B, Bishop N. Rickets. Lancet 2003 Oct 25;362(9393): 1389-400.
8. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. J Pediatr 2000; 137: 153-7.
9. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. Arch Dis Child 2002; 86: 147-9.
10. Özkan B, Büyükavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yas grubu çocuklarda nütrisyonel raşitizm sıklığı. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999; 42: 389-96.
11. Lawrence M, Gartner M, Frank R. Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. Pediatrics 2003; 111: 908-10.
12. Dunn, P.M., Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition, 1998. 78(2): p. F154-F155.
13. Nair, R. and A. Maseeh, Vitamin D: The “sunshine” vitamin. Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics, 2012. 3(2): p. 118.
14. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. Indian J Med Res. 2008 Mar;127:256-62.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov (erişim tarihi Mart 2015.

16. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. Recent Results Cancer Res 2003; 164 :3-28.
17. Hatun Ş, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224-41.
18. Yurdakök M, Bilginturan N, Özsoylu S, Yordan N ve Coşkun T. D vitamini yetersizliğine bağlı rikets. Katkı Pediatri Dergisi 1990 11(4): 345-86.
19. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem 2003 Feb 1;88(2): 296-307.
20. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289(1): 8-28.
21. Yavuz D. Mete T. Yavuz R. Altunoğlu A. D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitaminin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nütrisyonel D Vitamini Kullanımı. Ankara Medical Journal, 2014. 14(4).
22. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. Am J Clin Nutr 1999;69:842–56.
23. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:394-415.
24. Valcour A, Blocki F Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 97 (11): 3989-3995.
25. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008 Aug;122(2):398-417.
26. Greenbaum LA. Rickets and hypervitaminosis D. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegran RM, Arvin A, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Pennsylvania: WB Saunders; 2007: 253-63.
27. Hunter L, Ferguson R, McDevitt H. Vitamin D deficiency cardiomyopathy in Scotland: a retrospective review of the last decade. Arch Dis Child 2020; 105:853.
28. Glackin S, Mayne P, Kenny D, McMahon CJ, Cody D. Dilated cardiomyopathy secondary to vitamin D deficiency and hypocalcaemia in the Irish paediatric population: A case report. Ir Med J 2017; 110:535.

29. Tiosano D, Hochberg Z. Hypophosphatemia: the common denominator of all rickets. J Bone Miner Metab. 2009;27(4):392-401.
30. Taylor, S.N., B.W. Hollis, and C.L. Wagner, Vitamin D needs of preterm infants. NeoReviews, 2009. 10(12): p. e590-e599.
31. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1132-41.
32. Cesur Y, Caksen H, Gündem A, Kirimi E, Odabaş D. Comparison of low and high dose of vitamin D treatment in nutritional vitamin D deficiency rickets. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Oct-Nov;16(8):1105-9.
33. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. Eur J Pediatr 2015;174:565-76.
34. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
35. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M, Bechtold-Dalla Pozza S, Bührer C, Heidtmann B, et al. Vitamin D supplementation after the second year of life: joint position of the Committee on Nutrition, German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ e.V.), and the German Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology (DGKED e.V.). Mol Cell Pediatr. 2019 May 6;6(1):3.

Göğüs Cerrahisinde Yapay Zeka Uygulamaları

Adem GENCER [1]

[1] *Dr. Öğretim Üyesi, Göğüs Cerrahisi,*
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Afyonkarahisar, Türkiye
E-mail: dr.ademgencer@gmail.com, ORCID: 0000-0003-1305-6524

İlk kez 1955 yılında John McCarthy tarafından [1,2] telaffuz edilmeye başlanan "yapay zeka" terimi teknolojideki hızlı değişim ile birlikte günlük yaşantımızda sıkça karşımıza çıkmaktadır.

Yapay zeka en genel tanımı ile belli görevleri yerine getirmek için "karşılaştırma", "öğrenme", "planlama" ve "yaratıcılık" gibi özellikleri olan ve bu anlamda insan zekasını taklit eden, topladığı bilgileri çok hızlı şekilde analiz ederek elde ettiği yeni bilgilerle kendilerini geliştirebilen teknik sistemler olarak tanımlanabilir [3].

Yapay zeka; kalıpları tanıyabilir, gelecekteki olayları tahmin edebilir, iyi kararlar verebilir, hatalarından öğrenebilir, klinik karar desteği sunabilir ve verilerden işe yarar bilgileri ortaya çıkartabilir [1]. Dahası dijitalleşme ile ortaya çıkan muazzam boyutlardaki düzensiz veri geleneksel yöntemlerle değerlendirilemez [2].

Farklı terimler olsa da "makine öğrenmesi", "derin öğrenme", "büyük veri", "nöral ağlar", "doğal dil işleme" gibi pek çok teknolojik terim "yapay zeka" ile ilişkili olarak sıklıkla birbiri yerine kullanılmaktadır.

Algoritma

Veriye uygulanan ve model oluşturmayı sağlayan matematiksel yaklaşımdır [4].

Büyük veri - big data

Lojistik zorluklar nedeniyle eldeki veri yönetim araçları ve geleneksel veri analiz yöntemleri ile işlenemeyecek kadar büyük boyutlardaki dijital verilere verilen isimdir [1]. Ağ sunucuları, kişisel bilgisayarlar, cep telefonları, mobil uygulamalar, giyilebilir teknoloji sensörleri, DICOM resimleri, PACS sistemleri, elektronik sağlık kayıtları, genom veri tabanları gibi pek çok platform büyük verilerin oluşturulmasına ve toplanmasına katkı sağlar [1].

Makine öğrenmesi - machine learning (ML)

Makine öğrenmesi büyük miktarda veriden öğrenen ve belirli bir görev için doğru tahminler yapmak üzere kazandığı deneyim ile kendini geliştiren yapay zekanın bir alt kümesidir [3,4].

Derin öğrenme - deep learning

Makine öğrenmesinin alt kategorisidir [1,5]. Resim veya konuşma gibi sayısallaştırılmış bir input birbirine bağlı çok sayıda yapay sinir ağı katmanından geçerek bir sonuç üretilir [1,5]. İlk sinir ağında üretilen sonuç bir sonraki sinir ağı için girdi niteliğindedir [1,5,6]. Sistem çok büyük miktardaki veri üzerindeki kalıpları bağımsız olarak tanıyarak tahminlerde bulunur [1,5].

Sinir ağları - neural networks (NN)

Artificial Neural Networks (ANN), Convolutional Neural Networks (CNN) ve Recurrent Neural Networks (RNN) olmak üzere üç gruba ayrılan, beyindeki biyolojik sinir ağlarından ilham alınarak tasarlanan sistemlerdir [2,6,7]. Her bir nöron kendi basit matematiksel hesabını yaparken, nöronların oluşturduğu ağ bu hesabı güçlendirir [1,6]. Bu teknoloji; tahmine dayalı analiz, görüntü tanıma ve konuşma işlemede faydalıdır [1]. Sinir ağlarının çalışma prensibi Şekil-1'de gösterilmiştir [5].

Doğal dil işleme - natural language processing (NLP)

Büyük miktardaki doğal konuşma dilini işleyerek analiz etmek üzerine çalışan yapay zeka koludur [1]. Konuşma tanıma, anlamlandırma ve doğal dil üretmek için bir dizi matematiksel süreç ve karşılaştırma kullanır [1].

Bilgisayarla görme - computer vision (CV)

Bilgisayarla görme; görüntülerin ve videoların makineler tarafından anlaşılmasını tanımlamakta ve nesne tanımlama, sahne tanımlama gibi alanlarda önemli başarılar sağlamaktadır [3,8].

YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

Bizlere sunduğu avantajlar sayesinde yapay zeka günlük hayatta pek çok uygulamada karşımıza çıkmaktadır. Haritalar trafik modellerini analiz ederek daha verimli rotalar oluşturmak için yapay zekayı kullanmaktadır [1]. Akıllı telefonlar yapay zekayı kullanarak yüzleri tanıyabilir ve doğal dil işleme teknikleri ile sesli komutları algılayabilir [1]. Cep telefonlarında yer alan pek çok uygulama doğal dil işleme tekniği sayesinde daha doğru çeviri imkanı sunabilmektedir [3]. Bilgisayarla görme ve NLP kombinasyonu sayesinde Google Image© metin olarak istenen resimleri kısa bir süre içerisinde doğru şekilde görüntüleyebilmektedir [3]. Hatta yeni geliştirilen yapay zeka uygulamaları sayesinde metin olarak verilen bir sahnenin dijital resmi çizilebilmektedir. Sürücüsüz araç olarak isimlendirilen otonom araçlar yapay zekanın bir başka getirisidir. Yakın bir gelecekte otonom robotik cerrahi de yapay zeka sayesinde mümkün olabilecektir [3].

SAĞLIK ALANINDA KULLANILAN YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

Sağlık alanındaki yapay zeka uygulamaları "tanısal uygulamalar", "toplum sağlığı uygulamaları", "tedavi edici uygulamalar", "yönetim ve düzenleyici uygulamalar" olarak sınıflandırılabilir [7]. Yapay zeka uygulamaları tanı koyma,

tedavi seçimi, risk tahmini, hastalık sınıflaması, tıbbi hataların azaltılması ve üretkenliğin arttırılması konusunda hastalara, hekimlere, hastanelere, ve sağlık yöneticilerine fayda sağlayabilir [7].

Yapay zeka uygulamaları sağlık alanında özellikle radyoloji, dermatoloji ve oftalmatoloji görüntülerinin yorumlanmasında hali hazırda başarıyla kullanılmaktadır [2,3]. "Bilgisayarla görme" sayesinde laparoskopik ve endoskopik ameliyatlarda intraoperatif klinik karar desteği sağlayabilir [3]. Ayrıca NLP ve ML teknolojileri sayesinde postoperatif kolorektal cerrahi hastalarında anastomoz kaçakları başarıyla tespit edilebilmektedir [3]. Ayrıca yapay zeka ilaç araştırmalarında da yeni anti kanser ilaç hedeflerin belirlenmesinde ve ilaç etkinliği tahmininde yoğun olarak kullanılmaktadır [9].

Günümüzde inovasyon aşamasını geçip rutin kullanıma giren FDA tarafından onaylanmış medikal yapay zeka uygulamaları da bulunmaktadır. "Arterys©" akciğer tomografisi, karaciğer tomografisi ve MRI görüntülerinde lezyonların ve modüllerin tanımlanmasına yardımcı FDA tarafından onaylanan ilk derin öğrenme platformudur. "IDx-DR©" ise diyabetik retinopati için kullanılan FDA onaylı ilk otonom yapay zeka tabanlı tanısal sistemdir. Guardian Connect (Medtronic©) ise glikoz düzeylerini takip eden ve majör dalgalanmaları tahmin edebilen yapay zeka tabanlı bir uygulamadır. [2,7]

GÖĞÜS CERRAHİSİNDE KULLANILAN YAPAY ZEKA UYGULAMALARI

Yapay zeka daha iyi sonuçlar sunarak ve daha düşük maliyetlere imkan tanıyarak kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti sunumunda üretkenliği arttırma potansiyeline sahiptir [4]. Örneğin bilgisayarlı tomografi tanısında yapay zekanın kullanılması radyasyon dozunu önemli ölçüde azaltabilir [2] veya akciğer rezeksiyonları sonrasındaki cerrahi risk ANN kullanılarak öngörülebilir [6].

Yapay zeka hem göğüs cerrahisinde, hem de göğüs cerrahisi ile ilişkili olan radyoloji, patoloji ve göğüs hastalıkları gibi alanlarında umut verici sonuçlar vadetmektedir [1].

Yapay zeka sayesinde görüntü ve metinler üzerinde yapılan analizler ile pek çok faydalı çalışma ortaya konmuştur [1,4]. Göğüs cerrahisi alanında akciğer kanserleri ve nodüllerin preoperatif tanısı, akciğer kanseri taramaları, prognoz destekli karar destek sistemleri ve robotik cerrahi alanlarında yapay zeka kullanılarak pek çok çalışma yapılmıştır [1].

Robot destekli cerrahi platformlar ve bilgisayar destekli tanı sistemleri sıklıkla yapay zeka ile ilişkili olarak anılmaktadır [2,8,10]. Bu alanda geliştirilen teknolojiler sayesinde intraoperatif olarak benzer vakalar taranabilmekte, tümör cerrahi sınırları, tümör sınıflandırması doku identifikasyonu gibi intraoperatif patolojiler

hızlandırılabilmekte ve karar destek sistemleri ile cerrahi aşamalar önerilebilmektedir [10].

Literatürde göğüs cerrahisi alanında yapay sinir ağları ve makine öğrenmesi kullanılarak yapılan pek çok çalışma bulunmaktadır [4,5]. Tablo-1'de makine öğrenmesi kullanılarak yapılan bazı göğüs cerrahisi çalışmalarının listesi bulunmaktadır [4].

YAPAY ZEKA TARTIŞMALARI

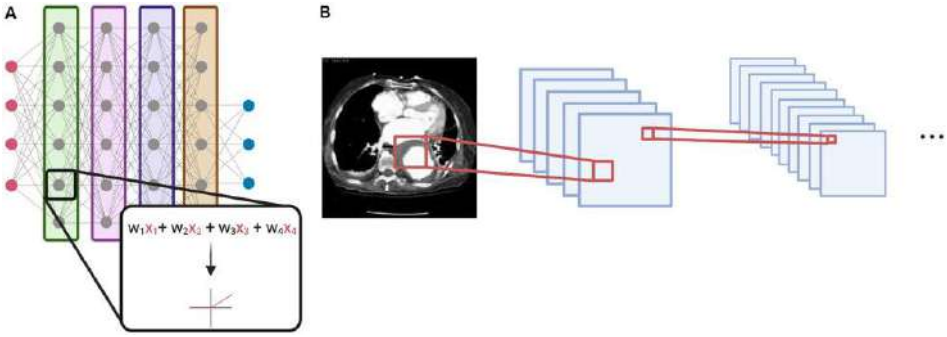
Teknolojik gelişmeler ile birlikte yapay zeka uygulamaları artarken aynı zamanda yapay zeka ile ilgili çekincelerde tartışılmaya başlanmıştır. Sağlıkta yapay zekanın kullanımı ile birlikte veri paylaşımı, şeffaflık, hasta güvenliği, standardizasyon, finansal konularla birlikte yapay zeka eğitimi, etik ve yasal konularda tartışılmaktadır [1,3,5,7].

KAYNAKLAR

1. Etienne H, Hamdi S, Le Roux M, et al. Artificial intelligence in thoracic surgery: past, present, perspective and limits. *Eur Respir Rev*. 2020;29(157):200010. doi:10.1183/16000617.0010-2020
2. Herrmann D, Oggiano M, Hecker E. Einsatz künstlicher Intelligenz in der Thoraxchirurgie. *Chir*. 2020;91(3):206-210. doi:10.1007/s00104-019-01089-3
3. Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Ann Surg*. 2018;268(1):70-76. doi:10.1097/SLA.0000000000002693
4. Seastedt KP, Moukheiber D, Mahindre SA, et al. A scoping review of artificial intelligence applications in thoracic surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2021;61(2):239-248. doi:10.1093/ejcts/ezab422
5. Ostberg NP, Zafar MA, Elefteriades JA. Machine learning: principles and applications for thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021;60(2):213-221. doi:10.1093/ejcts/ezab095
6. Esteva H, Núñez TG, Rodríguez RO. Neural Networks and Artificial Intelligence in Thoracic Surgery. *Thorac Surg Clin*. 2007;17(3):359-367. doi:10.1016/j.thorsurg.2007.07.012
7. He J, Baxter SL, Xu J, Xu J, Zhou X, Zhang K. The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine. *Nat Med*. 2019;25(1):30-36. doi:10.1038/s41591-018-0307-0
8. Hu X, He X. Evaluation of the Postoperative Nursing Effect of Thoracic Surgery Assisted by Artificial Intelligence Robot. *Contrast Media Mol Imaging*. 2021;2021:3941600. doi:10.1155/2021/3941600
9. You Y, Lai X, Pan Y, et al. Artificial intelligence in cancer target identification and drug discovery. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):156. doi:10.1038/s41392-022-00994-0
10. Navarrete-Welton AJ, Hashimoto DA. Current applications of artificial intelligence for intraoperative decision support in surgery. *Front Med*. 2020;14(4):369-381. doi:10.1007/s11684-020-0784-7

Tablo 1: Makina öğrenmesi kullanılarak yapılan göğüs cerrahisi çalışmaları[4]

Tanısal çalışmalar * Akciğer kanseri taramaları (Ardilla 2019) * Solunum fonksiyon testi yorumlama (Topalovic 2015) **Preoperatif tahmin çalışmaları** • Akciğer kanserinin erken tespiti (Peng 2019) • Özofagial hastalıklarda modül tespiti (Rice 2017) • Özofagus kanserlerinde tedavi yanıtı (Duong 2007, Wen 2016) • Özofagus kanserlerinde sağkalım arttırma (Rice 2019)
Postoperatif komplikasyon tahmini • Postoperatif bozulma (Escobar 2020) • Postoperatif komplikasyonlar (Esteva 2002, Santos 2003) • Taburculuk tahmini (Safavi 2019) • Pulmoner rezeksiyonlardan sonra solunum yetmezliği (Bolourani Resp 2020) • Özofajektomi sonrası erken başvuru (Bolourani Esoph 2020)
Moleküler marker'lar kullanılarak yapılan tahmin çalışmaları • Özofajektomi sonrası sağkalım (Hoseok 2010) • Küçük hücreli akciğer kanserlerinde prognoz (Saito 2016) • Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde prognoz (Jin 2018, Yang 2019)
Postoperatif sağkalım tahminleri • Özofagial kanserlerde postoperatif metastaz (Yang 2013) • Akciğer kanserlerinde prognoz (Poullis 2012) • Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde prognoz (Lopez 2011, Alcantud 2019, She 2020)



Şekil-1: Derin öğrenme yöntemleri.
A: Artificial neural network (ANN). B: Convolutional neural network (CNN)

Bronşektazi

Ahmet Dumanlı[1]

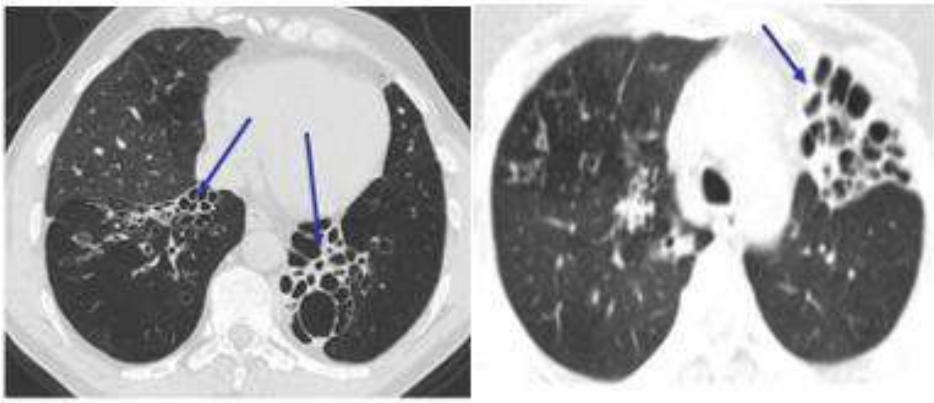
[1]*Doç. Dr. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi, Türkiye*
ORCID: 0000-0002-5768-7830

GİRİŞ: Bronşektazi, bronş duvarının anormal kalıcı dilatasyonu ile seyreden kronik inflamatuvar bir akciğer hastalığıdır (1). İlk kez 1819 yılında Laennec tarafından tanımlanmıştır (2,3). Subsegmental hava yollarının anormal ve kalıcı dilatasyonu olarak ifade edilmiştir (3,4). Çeşitli etiyolojiler hastalığa neden olmaktadır (5,6,7). Bronşektazi olguların ciddiyetlerine göre; varriköz, silendirik, yada kistik yapıda olmak üzere 3 tipe ayrılmaktaır (3,4,8,9).

Silendirik tipte; bronşların homojen olarak aşırı sekresyonla tıkanması sonucu oluşmaktadır. Bronş dallanmaları normal sınırdadır (10).

Variköz tipte; etkilenmiş olan bölgedeki bronşlar varis damarları gibi görünüm vermektedir. Bu tipte bronş daşllanmaları azalmıştır (10).

Kistik tipte *ise*; periferik bölgedeki bulunan bronşlar dilate olmuştur ve kese haline dönüşmüştür. Genişlemiş bronşun distalinde bronşial yapı tamamen bozulmuştur ve fonksiyonunu yitirmiştir. (10).



Bronşektazi Alanları

Bronşektazi tüm yaş gruplarında görülür, ancak hastalığın en yüksek prevalansı 60 yaş üstünde daha sık görülmektedir(5). Bronşektazi kadınlarda erkeklere oranla daha sık gözlenmektedir(1,5). Bronşektazinin prevalansı dünya çapında artmaya devam etmektedir (7). Gelişmiş ülkelerde aşı uygulamaları ve uygun antibiyotik kullanımı sonucunda bronşektazi insidansı azalmıştır. Ancak gelişmekete olan ülkelerde ise aşılamanın düzenli yapılamaması, sağlık sistemine ulaşımın zor olması nedeni ile uygun antibiyotiklerin kullanılamaması, sık tekrarlayan alt solunum yolu enfeksiyonların olması, akciğer tüberkülozu yaygınlığının fazla olması nedeni ile bronşektazi yaygınlığı artmaktadır (1).

ETYOLOJİ: Bronşektazi vakaların büyük bir kısmı idiyopatiktir (7,11). Genellikle daha önce geçirilmiş olan alt solunum yolu enfeksiyonu yada inflamasyonun bir komplikasyonu olarak meydana gelmekedir(12). Bronşektazi

oluşumunda rol alan birçok hastalık ve durum söz konusudur. Çocukluk çağında geçirilen; kızamık, boğmaca ve pnömoni gibi enfeksiyonlar, bronş obstrüksiyonuna neden olan; neoplazmlar, mukus tıkaçları, yabancı cisim aspirasyonları (YCA), tüberküloz, sarkoidoz, hiler adenopati yapan nedenler, astım ve kronik bronşit gibi obstrüksiyona neden olan akciğer hastalıkları, konjenital anatomik defektler olan trekeobronkomegali sekestrasyon, bronkomalazi, bronşiyal kist, lenfatik ve damarsal bozukluklar, immün yetmezlik durumlarından; IgA, IgG yetmezliği ve lökosit disfonksiyonu, herediter anomalilerden; immotil sillia ve Kartegener sendromu, α1 -antitripsin eksikliği, kistik fibroz gibi nedenler, inhaler irritanlar olan; silikatlar, alkol, sigara, deterjanlar, nitrojen dioksit, bağ doku hastalıklarındn; Sjögren sendromu ve romatod artrit gibi hastalıklar ve nörolojik bozukluklara bağlı aspirasyon pnömonileri bronşektazinin oluşumunda rol alan predispozan faktörlerdir (1,11). Ayrıca gastroözofageal reflü (GÖR), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronşiolitis obliterans sebep olabimektedir (11). Diğer bronşektazi sebepleri ise; herpes virüs, adenovirüs, aspergillus fumigatus sayılabilir(2,,8,9)

KLİNİK: Bronşektazi hastalarındaki semptomlar; kronik öksürük, bol balgam çıkarma ve tekrarlayan pulmoner enfeksiyon ile oluşan klinik bir durumdur (7). Hastaların başvuru şikayetleri; en sık öksürük (%96) olmakla birlikte, ateş (%68), bol balgam çıkarma (%46), nefes darlığı, hemoptizi ve göğüs ağrısıdır (2,7). Ayrıca wheezing (%36), solunum güçlüğü (%34), hemoptizi (%8), göğüs ağrısı (%3) ve çabuk yorulma görülmektedir (2). Bronşektazi hastalarının yaşam kalitesindeki bozulma, ağır KOAH hastalarda görülen bozulmaya eşdeğerdir (13).

TANI; Özellikle hastanın şikayetleri olan öksürük, bol balgam çıkarma ve sık akciğer enfeksiyonu geçirme hikayesi bizi şüphelendirmelidir. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) bronşektazinin tanısında, yayılım ve tipini belirlemede sıklıkla kullanılmaktadır (5,14). Radyolojik olarak YRBT göğüs taramasında bronş eşlik eden arterden daha geniş olması ile teşhis edilir (7). Bronşektaziler en sık olarak sol alt lobda gelişmektedir (2).

TEDAVİ:

***Medikal tedavi*:** Bronşektazide tedavinin amaçları; semptomları azaltarak yaşam kalitesini iyileştirmek, alevlenmeleri azaltmak ve hastalığın ilerlemesini sınırlandırmaktır (13). Sigara içenlerin sıgarayı bırakmaları desteklenmeli, tüm hastalara influenza ve pnömokok aşısı yaptırılması sağlanmalıdır (7). Hava yolu temizliği ve solunum fizyoterapisi bronşektazi yönetiminin temel taşı olmaya devam etmektedir (7). Etkili hava yolu temizliği yapılmalı ve yeterli egzersiz kapasitesi olmayan hastalara solunum fizyoterapisi yapılmalıdır. Alevlenme

sıklığını azaltmak için seçilmiş hastalarda oral antibiyotiklerin uzun süreli kullanımınası gerekmektedir (7). Astım yada KOAH mevcut olan hastalarda uzun süreli inhale kortikosteroidlerin ve/veya uzun etkili bronkodilatörlerin rutin kullanımı gerekebilir (7).

Cerrahi tedavi:

Fonksiyonunu yitirmiş olan bronş ve parankim dokusunun çıkartılması en önemli tedavi seçeneğidir (10). YCA şüphesi olan hastalara bronkoskopi yapılmalıdır (7). Optimal tedaviye rağmen lokalize hastalığı olan ve sık alevlenmeleri olanlarda cerrahi düşünülmelidir (13). Amaliyat öncesinde YRBT yada bilgisayarlı toraks tomografisi, rutin kan tetkikleri, solunum fonksiyon testleri ve gerekli durumlarda ventilasyon perfüzyon sintigrafisi yapılmalıdır. Cerrahide küratif rezeksiyon önemlidir. Tam rezeksiyonda hastaların %80 inden fazlasında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (10). Sonuç verilerinin az olmasına rağmen, ağır hastalığı olan seçilmiş hastalar akciğer nakli için uygun olabilir (15).

Komplikasyonlar: Bronşektazide cerrahi sonrasında apse, ampiyem, pnömoni, bronkoplevral fistül, mediastinit, hemoptizi ve sepsis görülebilmektedir (10).

KAYNAKLAR

1- Arslan S. Bronşektazi: demografi, risk faktörleri ve lokalizasyonları. Cumhuriyet Tıp Derg 2009; 31: 140-144

2- Çokuğraş H, Akçakaya N, Söylemez Y, Dayıoğlu E, Kulak K, Aydoğan M. 10 Yıllık Bronşektazi Olgularımızın Değerlendirilmesi. GKD Cer. Derg. 1994; 2:371-374

3- Kornreich L, Horev G, Ziev N, Grunebaum M. Bronchiectasis in children: assessmeny by CT. Pediatr Radiol 23:120- 123,1994. DOI: 10.1007/BF02012402

4- Nikolaizik WH, Warner JO: Aetilology of chronic suppurative lung disease. Arch Dis Child 70:141-142, 1994. DOI: 10.1136/adc.70.2.141

5- Anne E. O'Donnell. Bronchiectasis update. Curr Opin Infect Dis 2018, 31:194–198. DOI:10.1097/QCO.0000000000000445

6- Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. Eur J Respir Dis Suppl 1986; 147:6–15. PMID: 3533593

7- Visser SK, Bye P, Morgan L. Management of bronchiectasis in adults. https://www.mja.com.au/podcasts. DOI: 10.5694/mja17.01195

8- Lewiston NJ: Bronchiectasis. Hilman B: Pediatric Respiratory Disease. Philadelphia WB Saunders Company, 222-229,1993.

9- Brown M, Lemen RJ: Bronchiectasis. Chernick V; Disorsers of the Respiratory Tract in children. 5. edition Philadelphia Saunders Company, 416-428,1990.

10- Ed: Eren TŞ. İn Şahin A, Eren TŞ. Torasik Cerrahi. İstanbul Tıp Kitabevi, 1. baskı 2019, S 271-277

11- Bülbül Y, Diken ÖE, , Chousein ECU. Ulusal yayınlar ışığında Türkiye'de bronşektazi. Tüberk Toraks 2020;68(1):48-65. DOI: 10.5578/tt.69231

12- Escurra CM, Reijers MHE. Bronchiectasis. BMJ Clinical Evidence 2015;02:1507

13- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017;50: 1700629. DOI: 10.1183/13993003.00629-2017

14- Tabakoğlu E, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Çakır B, Erdoğan S, Agun K. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi ile Bronşektazi Saptanan Hastalarda Akciğer Grafisi ve Dinleme Bulgularının Tanısal Verimliliği. Toraks Dergisi, 2000;2:11-16

15- Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax 2010;65(Suppl 1): i1-58. DOI: 10.1136/thx.2010.136119

İnsanda Otonom Pleksuslar

Ahmet DURSUN[1], Kenan ÖZTÜRK[2]

[1]Doç.Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı
ORCID-ID: 0000-0003-4568-8761
[2]Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı
ORCID-ID: 0000-0002-5552-8684

Otonom Sinir Sistemi (OSS); vucudun vejetatif fonksiyonlarından sorumludur. Çok sayıda ganglion, pleksus, serebrospinal çekirdek ve sinirden oluşmuştur. Visseral ya da vejetatif sinir sistemi olarak da bilinen OSS kan basıncı, sindirim sistemi motilitesi, salgı bezleri, mesane fonksiyonları, terleme, vücut ısısı ve birçok başka faaliyetin kontrolüne yardım eder. Bütün düz kasları ve kalbi innerve eden OSS, iç ortamın belli sınırlar dâhilinde sabit ve kararlı kalmasını sağlar.

OSS sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu bölümlerin her birinde afferent ve efferent lifler bulunur. Bu iki bölüm hem morfolojik hem de fizyolojik olarak birbirinden farklıdır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Sempatik sistemin presinaptik nöronları, medulla spinalisin T1-L2 arasındaki cornu lateralesinde yer alır. Bunların aksonları, medulla spinalisin radix anteriorundan çıkarlar. Bu aksonlar üç farklı seviyedeki postsinaptik nöronlarla sinaps yaparlar.

1- paravertebral sempatik ganglionlarda (ggl. trunci sympathici).

2- prevertebral sempatik ganglionda (ggl. coeliacum gibi).

3- glandula suprarenalisin medullasında

Parasempatik sistem presinaptik nöronları beyin sapında ve medulla spinalisin sakral kısmında yer alır. Beyin sapındaki kranial sinir (CN) III, VII, IX, X'da ve medulla spinalisin S2-4 segmentlerinde bulunur. Bunların aksonları, kranial sinirler ve nn. splanchnici pelvici ile merkezi sinir sisteminden (MSS) çıkarlar ve genelde hedef organ içinde yer alan postsinaptik parasempatik nöronlarla sinaps yaparlar.

Sempatik sinir sistemi vücudu ani tehlikelere karşı hazır tutar. Parasempatik sistem ise vücudun enerji depolamasını sağlar.

Otonom sinir sisteminin periferik etkileri farklı düzeylerdeki merkezler tarafından kontrol edilir. En üst merkez; hipotalamus, bulbus ve medulla spinalis aracılığıyla etkili olan limbik sistemdir. Kontrol düzeyi yükseldikçe hedef organ üzerindeki etkisi daha ince ve karışık hale gelir.

Sempatik ve parasempatik lifler çeşitli iç organların yakınında ve damarların etrafında sinir ağları oluştururlar. Otonom pleksus olarak adlandırılan bu ağlarda, visseral afferent lifler ve bazı ganglionlar da bulunur.

Otonom pleksuslar boyun, göğüs, karın ve pelvis olmak üzere 4 farklı topografik bölgede bulunurlar (Toprak ve Yıldırım, 1995).

Sinir Sisteminin Embriyolojik Gelişimi

Sinir sistemi, embriyonik ektodermin kalınlaşmış alanı olan nöral plak'dan gelişir. Nöral plağın ektoderminden de MSS'i gelişir. Yaklaşık 18. günde, nöral

plak merkez ekseni boyunca invajine olur ve nöral oluğu oluşturur. Nöral kıvrımlar embriyonun kraniyal ucunda daha kabarık görünümdedir, bu da beyin gelişiminin ilk belirtisidir. Üçüncü haftanın sonunda nöral kıvrımlar birbirine yaklaşıp birleşir ve nöral tüpe dönüşür. Nörulasyon dördüncü haftada tamamlanır (Moore ve Persaud, 2009).

Nöral tüp yüzey ektoderminden ayrıldıkça nöral krest hücreleri nöral tüp ile üzerinde uzanan yüzey ektodermi arasında nöral krest adı verilen yassılaşmış düzensiz bir kitle oluşturur. Daha sonra nöral krest ikiye ayrılarak nöral tüpün dorsolateraline doğru yer değiştirir; burada spinal ve kraniyal sinirlerin duyusal ganglionlarına köken verir. Nöral krest hücreleri spinal ganglionlar (arka kök ganglionları) ve otonomik sinir sisteminin ganglionlarını oluşturur. Ganglion hücrelerini oluşturmanın yanı sıra nöral krest hücreleri periferik sinirlerin nörolemma kılıfını oluşturur. (Moore ve Persaud, 2009).

Nöral tüp, MSS'ni oluşturan beyin ve medulla spinalis'e farklanır. Nöral plağın ve nöral tüpün kraniyal 2/3'si gelecekteki beyni; kaudal 1/3'i ise gelecekteki medulla spinalis'i oluşturur. Nöral kanal; beynin ventriküler sistemine ve medulla spinalis'in santral kanalına dönüşür.

Nöral krest, periferik sinir sistemi ve otonom sinir sistemine dâhil kraniyal, spinal ve otonomik ganglionları oluşturan hücrelerin çoğunu oluşturur.

Spinal sinirler, spinal kordun ön boynuz sinir hücrelerinden köken alan motor sinir hücreleri, gelişimin dördüncü haftasında ortaya çıkarlar. Demetler halinde bir araya geldiklerinde ventral sinir kökleri adını alırlar. Dorsal sinir kökleri de dorsal kök ganglionlarındaki (spinal ganglionlar) hücrelerinden çıkan lif demetleridir. Distal çıkıntılar ventral sinir kökleriyle birleşerek spinal siniri oluşturur. Hemen ardından da spinal sinir dorsal ve ventral primer ramuslara bölünür. Dorsal primer ramuslar dorsal aksiyal kasları, vertebral eklemleri ve sırtın derisini innerve eder. Ventral primer ramuslar ise, ekstremiteleri ve vücut ön duvarını innerve eder ve cervical, brachial ve lumbosacral sinir pleksuslarını oluştururlar (Sadler, 2005).

Spinal Ganglionlar

Spinal ganglionları meydana getiren ünipolar nöronlar, nöral krest hücrelerinden köken alırlar. Başlangıçta spinal ganglionlardaki nöronların ganglionları bipolardır, fakat hemen sonra her iki uzantı birleşerek "T" biçimli bir hücreye dönüşür. Spinal ganglionlardan çıkan periferik uzantı dentrit olarak fonksiyon gösterir, somatik ve visseral yapılarda duyusal sonlanmalar yaparlar. Santral uzantıları ise spinal sinirin dorsal köklerini oluşturarak medulla spinalise girer.

Otonom Sinir Sistemi Gelişimi

Fonksiyonel olarak otonom sistem, pars sympathica (sempatik) ve pars parasympathica'ya (parasempatik) ayrılır.

Sempatik Sinir Sistemi Gelişimi

Gelişimin beşinci haftasında torakal bölgedeki nöral krest hücreleri omuriliğin iki yanı boyunca, aortanın dorsolateralinde ganglia oluşturmak için migrasyona uğrarlar. Segmental olarak sıralanmış ganglia trunci sympathici'ler çift taraflı zincir oluşturacak şekilde longitudinal sinir lifleri ile birbirlerine bağlanırlar.

Bu ganglionları içeren truncus sympathicus'lar vertebra corpusunun her iki yanında yerleşmişlerdir. Bazı nöral krest hücreleri aortanın önüne geçerek ganglia coeliaci, ganglia mesenterica superior gibi ganglionları, diğer nöral krest hücreleride kalp, akciğer, gastrointestinal trakt yakınında veya organ içinde konumlanmış otonom pleksusların terminal ganglionlarını oluştururlar.

Parasempatik Sinir Sistemi Gelişimi

Preganglionik parasempatik lifler, truncus cerebri ve medulla spinalisin sakral bölümündeki çekirdeklerin nöronlarından çıkar. Beyin sapından lifler nervus oculomotorius (CN III), nervus facialis (CN VII), nervus glossopharyngeus (CN IX) ve nervus vagus (CN X) aracılığı ile çıkar. Postganglionik nöronlar periferik ganglionlarda veya innerve ettiği organın yakınındaki pleksuslarda bulunurlar.

Otonom Sinir Sistemi Fizyolojisi

Otonom sinir sistemi arteryel basınç, gastrointestinal motilite ve sekresyon, mesane boşalması, terleme, vücut ısısı ve diğer birçok aktivitenin kontrolüne yardım eder ve bunlardan bazıları tamamen, bazıları da kısmen otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir.

Otonom sinir sistemi başlıca medulla spinalis, beyin sapı ve hipotalamusta sınırlandırılmış olan merkezler tarafından aktive edilir. Aynı zamanda serebral korteks kısımları, özellikle limbik korteks impulsları daha alt merkezlere iletebilir ve bu yolla otonom kontrolü etkiler.

Otonom sinir sistemi sık sık visseral refleksler yolu ile de etki gösterir. Yani, otonom ganglionlara, omuriliğe, beyin sapına veya hipotalamusa giren duysal sinyaller doğrudan visseral organlara geri dönen ve onların aktivitelerini kontrol eden uygun refleks yanıtları ortaya çıkartabilir.

Efferent otonom sinyaller vücuda sempatik sinir sistemi ve parasempatik sinir sistemi olarak adlandırılan iki temel alt grupla aktarılır.

Sempatik ve parasempatik sinir lifleri, iki sinaptik transmiter maddesinden, yani asetilkolin veya norepinefrin, birini salgılar. Asetilkolin salgılayanlara

kolinerjik, norepinefrin salgılayanlara adrenerjik denir ki bu terim adrenalinden türemektedir. Adrenalin epinefrinin İngilizce karşılığıdır. Sempatik ve parasempatik sinir sistemlerinin her ikisinde de bütün preganglioner nöronlar kolinerjiktir. Bu nedenle, asetilkolin ya da asetilkolin benzeri maddeler ganglionlara uygulandığında hem sempatik hem de parasempatik postganglioner nöronları uyarırlar. Parasempatik sistemin postganglioner nöronlarının hepsi kolinerjiktir. Diğer yandan, postganglioner sempatik nöronların çoğu adrenerjiktir, ancak bu tümü için doğru değildir. Çünkü ter bezleri, piloerektor kaslar ve bazı kan damarlarının postganglioner sempatik sinir lifleri kolinerjiktir. Bu yüzden parasempatik sistemin terminal sinir uçlarının tamamı ya da tamamına yakını asetilkolin ve sempatik sinir uçlarının da çoğu norepinefrin salgılar. Bu hormonlar farklı organlar üzerinde kendilerine özgü sempatik ve parasempatik etkiler gösterirler. Bu nedenle, asetilkolin parasempatik transmiter ve norepinefrin de sempatik transmiter olarak adlandırılır (Guyton ve Hall, 2001).

Otonom sinir uçlarından salgılanan asetilkolin, norepinefrin veya epinefrin efektör organı stimule edebilmek için önce efektör hücrelerdeki son derece spesifik reseptörler ile bağlanmak zorundadır. Reseptör hücre membranının dışındadır ve prostetik grup olarak hücre membranının enine ve bütünüyle kaplayan bir protein molekülüne bağlanır. Transmiter, reseptöre bağlandığında bu durum protein molekülünde bir biçimsel değişikliğe yol acar. Diğer yandan değişime uğrayan protein molekülü sıklıkla hücre membranının permeabilitesinde bir veya birden çok iyona karşı değişiklik sağlayarak veya reseptör proteinin hücre içine bakan diğer ucuna bağlı bir enzimi aktive veya inaktive ederek hücreyi uyarır ya da inhibe eder (Widmaier ve ark. 2006).

Asetilkolin iki tip reseptörü aktive eder. Bunlara muskorinik ve nikotinik reseptörler adı verilmektedir. Bu adların verilmesinin nedeni, bir cins zehirli mantardan elde edilen bir zehir olan muskorinin sadece muskorinik reseptörleri aktive etmesi ve nikotinik reseptörleri aktive etmemesi; buna karşılık, nikotinin sadece nikotinik reseptörleri aktive etmesi ve asetilkolinin ise her iki reseptöre etkili olmasıdır. Muskorinik reseptörler, parasempatik sinir sisteminin postganglioner nöronları tarafından uyarılan bütün efektör hücrelerde bulunduğu gibi, sempatik sistemin postganglioner kolinerjik nöronlarının stimule ettiği hücrelerde de bulunur. Nikotinik reseptörler hem sempatik, hem de parasempatik sistemlerin preganglioner ve postganglioner nöronları arasındaki sinapslarda bulunur (Widmaier ve ark. 2006).

Otonom Sinir Sistemi Anatomisi

Kalp, damar ve visseral fonksiyonları düzenleyen bu sistem sempatik ve parasempatik olarak iki bölümden oluşur. Hypothalamusun ön ve iç bölümü parasempatik, arka ve dış bölümü sempatik sistemin merkezidir.

Otonom sinir sistemi nöronları hem merkezi hem periferik sinir sisteminde yer alır. Preganglionik ve postganglionik olmak üzere iki tane nöronu vardır. Bir merkezi otonom nöron yaklaşık 15-20 tane periferik nöronla sinaps yaptığı için periferk nöron sayısı daha fazladır.

Hedef organa adrenal medulla hariç periferik otonom nöronun uzantısı gider. Adrenal medulla da ise merkezi otonom nöronun uzantısı gider.

Merkezi sempatik nöronlar, medulla spinalisin T1 (torakal 1) ve L2 (lumbar 2) segmentlerinde bulunur. Parasempatik merkezi nöronlar, beyin sapındaki parasempatik çekirdeklerde ve medulla spinalisin S2-4 (sakral 2-4) segmentinde bulunur (Ozan, 2014).

Sempatik Sinir Sistemi Anatomisi

Sempatik sistemin periferik bölümünün temel elemanı truncus sympatheticus'tur. Columna vertebralisin her iki yanında, kafa tabanından coccyx'e kadar uzanan iki truncus sympatheticus aşağıda os coccygis hizasında ganglion impar olarak adlandırılan ganglionda birleşirler. Truncus sympatheticus yaklaşık 70 cm uzunluğunda, 22-23 adet ganglia trunci sympathetici ile bunları birbirine bağlayan rami interganglionares' den oluşur (Gökmen, 2008).

Truncus sympatheticus'un OSS'nin merkezi bölümü ile olan bağlantısını rami communicantes albi'ler sağlar. Rami communicantes albiler sempatik efferentlerin başladığı Th1-L2 medulla spinalis segmentlerindeki nucleus intermediolateralis ve nucleus intermediomedialis'teki nöronlardan çıkıp medulla spinalisin radix anteriorlar (ön kökler), spinal sinirler ve spinal sinirlerin ön dalları içinde seyredip truncus sympatheticus'a geçen myelinli preganglioner liflerden oluşurlar. Truncus sympatheticus'a ulaşan myelinli preganglioner lifler üç ayrı şekilde sonlanırlar.

1. Çıktığı medulla spinalis segmentindeki ganglia trunci sympathetici'de sinaps yapar
2. Çıktığı medulla spinalis segmentindeki ganglia trunci sympathetici'de sinaps yapmadan üst ya da alt medulla spinalis segmentindeki ganglia trunci sympathetici'e gider ve orada sinaps yapar
3. Medulla spinalis segmentindeki ganglia trunci sympathetici'de sinaps yapmaz. Organların yakınındaki ganglionlarda sinaps yapar (ganglion coeliacum gibi)

Ganglia trunci sympathetici'deki periferik nöronların bir bölüm lifi ramus communicans griseus olarak spinal sinire girer ve derideki ter bezleri, kan damarları ve musculus arrector pili'ye gider.

Ganglia trunci sympathetici'de sinaps yapmadan preganlioner özelliklerini koruyarak truncus sympatheticusu terk eden bu sinir liflerinin oluşturduğu sinire nervus splanchnicus denir. Th 5-9 ganglionlardan geçen preganglioner sempatik liflerin oluşturduğu sinire nervus splanchnicus major, Th10-11 ganglionlardan geçen preganglioner sempatik liflerin oluşturduğu sinire nervus splanchnicus minor, Th12 ganglionlardan geçen preganglioner sempatik liflerin oluşturduğu sinire nervus splanchnicus imus denir. L1-2 ganglionlardan geçen preganglioner sempatik liflerin oluşturduğu sinire ise nervus splachnicus lumbales denir (Ozan, 2014).

Truncus sympatheticusun oluşumuna katılan 22-23 adet ganglion ganglia trunci sympathetici veya ganglia paravertebralis olarak adlandırılır. Paravertebral ganglionlar yuvarlak, iğ veya düzensiz şekilli ganglionlardır. Sempatik ganglionların sayısı başlangıçta her spinal segment için bir çifttir fakat gelişmenin ileri dönemlerinde servikal ve sakral bölgedeki ganglionlardan bazıları birleşir. Yetişkinde servikal bölgede 3, torakal bölgede 11, lumbal bölgede 4 veya 5, sakral bölgede 4 veya 5 çift sempatik ganglion vardır.

Herbir paravertebral ganglion, bağlantı kurduğu spinal sinirlerin epineurium'u ile uzanan bir bağ dokusu kapsülüne sahiptir (Toprak ve Yıldırım, 1995).

Sempatik Sinir Sisteminin Bölümleri

Sempatik Sinir Sisteminin Kranial Bölümü

Truncus sympatheticus'un ganglion cervicale superius'un yukarısında kalan uzantıları, kranial bölümü oluşturur. Bu bölümde secde sinir lifleri bulunur ganglion bulunmaz. Bu sinir uzantılarının en önemlisi nervus caroticus internustur. Bu dallar a. carotis interna, a. carotis externa ve a. vertebralis çevresinde özellikle baş ve boyunda dağılır. Bunlar kılları dikleştirir, belirli bölgelerin terlemesini sağlar, tükürük bezlerinin damarlarını daraltarak salgısını azaltır ve yüzün periferik damarlarını daraltarak yüzün soluk gözükmesine neden olurlar.

N. caroticus internus ggl. (ganglion) cervicale superiorun üst ucundan çıkarak a. carotis interna ile birlikte canalis caraticus'a girer. Burada lateral ve medial olmak üzere iki dala ayrılarak a. carotis internanın her iki yanında uzanır. lateral dal plexus caroticus internus'u oluşturur. Medial dal ise canalis caroticustan çıktıktan sonra plexus cavernosus'u oluşturur (Dere, 2010).

N. caroticus externus ise ggl. cervicale superiordan çıkan ve a. carotis externa boyunca uzanan postganglionik dallardır. A. facialis etrafında uzanan lifler glandula submandibularis ve sublingualise giderler.

Sempatik Sinir Sisteminin Cervical Bölümü

Ggl. cervicale superius, medius ve inferius ve bu ganglionları birbirine bağlayan lifler tarafından oluşturulur. Bu ganglionların bulunduğu medulla spinalis segmentlerinden sempatik çıkış merkezi olmadığı için preganglionik sempatik lifler medulla spinalisin T1-5 segmentlerinden gelir.

Ggl. cervicale superius ilk dört sempatik boyun ganglionunun birleşmesiyle oluşur. Bu ganglion 2. ve 3. boyun omurunun transvers çıkıntıları hizasında bulunur. Ggl. cervicale superius'dan ayrılan dallar;

1. N. caroticus internus
2. N. caroticus externus
3. Rr. laryngeopharyngei
4. N.cardiacus cervicalis superior

Ggl. cervicale medium 5. ve 6. sempatik boyun ganglionunun birleşmesiyle oluşur. Bu ganglion bazen bulunmayabilir, ggl. cervicale superius ve ya ggl. cervicale inferius ile birleşmiş olabilir. Ggl. cervicale medius'dan ayrılan dallar;

1. N. cardiacus cervicalis medius
2. A. thyroidea inferiora gelen ince dallar

Ggl. cervicale inferius son iki servikal sempatik ganglionun birleşmesi ile oluşur. Eğer bu ganglionlara T1 ve 2 bazen sadece T1 ganglion katılırsa bu gangliona ggl. cervicothoracicum (ggl. stellatum) denir. Ggl. stellatum'un dalları;

1. N. cardiacus cervicalis inferior
2. N. vertebralis
3. A. subclavia çevresinde plexus subclaviusa giden dallar

Sempatik Sinir Sisteminin Torakal Bölümü

Bu kısımda torakal spinal sinir sayısı kadar ggl. trunci sympathici vardır. Fakat genellikle T1 ggl. truncus sympathecus ggl. cervicale inferior ile birleşip stellat ganglionu oluşturduğundan 11 adet ggl. trunci sympathici bu bölümde bulunur.

Torakal sinirlere katılan rami communicans griseus'ları verirler.

Torakal parçadan çıkan dallar;

1. Rr. cardiaci thoracici
2. Rr. pulmonales

3. Rr. oesophageales
4. N. splanchnicus major
5. N. splanchnicus minor
6. N. splanchnicus imus

Sempatik Sinir Sisteminin Lumbal Bölümü

Genellikle her bir tarafta dört tane ggl. trunci sympathici içerir. Sağdaki v. cava inferior, soldaki lateral aortik lenf düğümleri ve kısmen de aorta abdominalis ile örtülüdür. Bu komşuluklar lumbal sempatektomide önemlidir (Ozan, 2014).

Lumbal kısmın genellikle 4 tane nn. splanchnici lumbales dalı vardır.

Sempatik Sinir Sisteminin Pelvik Bölümü

Sacrumun önünde 4 veya 5 tane ggl. trunci sympathici içerir. Bu bölümde ramus communicans albus yoktur fakat sakral ve koksigeal spinal sinirlere katılan ramus communicans griseus vardır. Bu bölümden nn. splanchnici sacrales'ler çıkar.

Parasempatik Sinir Sistemi Anatomisi

Merkezi sinir sistemini beyin sapından ve medulla spinalisin sakral segmentlerinden terk ederler. Bu nedenle OSS'nin kraniosakral bölümü olarakta isimlendirilir. Parasempatik sistem baş, torakal organlar, abdominopelvik organlar ve dış genital organların erektil dokularına gider. Kranial ve sakral olmak üzere iki kısımda incelenir (Akyüz ve Akdeniz, 2012).

Parasempatik Sinir Sisteminin Bölümleri

Parasempatik Sinir Sisteminin Kranial Bölümü

Bu bölümü nervus oculomotorius (CN III), nervus facialis (CN VII), nervus glossopharyngeus (CN IX) ve nervus vagus (CN X) ve bu kranial sinirlerin beyin sapındaki çekirdekleri tarafından oluşturulur.

N. Oculumotorius (CN III)

Mesencephalonun tegmentum bölümünde bulunan nucleus visceralis (Edinger-Westphal Çekirdeği)' den merkezi parasempatik lifleri başlar. N. oculomotorius içine katılan lifler daha sonra sinirin m. obliqus inferiora giden dalı içine geçerek ggl. ciliareye gelir. Ggl ciliare'de periferik parasempatik nöronlarla sinaps yapar ve gangliondan çıkan postganglionik lifler nn. ciliares breves adı ile hedef organı olan m. ciliares ve m. sphincter pupillae gider (Arıncı ve Elhan, 2006).

N. Facialis (CN VII)

Pons'da bulunan nucleus salivatorius superior ve nucleus lacrimalis'den çıkan preganglionik nöron uzantıları, beyni n. intermedius ile terk eder. Nucleus lacrimalis'den çıkan parasempatik lifler n. facialis'in n. petrosus major dalı ile fossa pterygopalatinum'da bulunan ggl. pterygopalatinumda sinaps yapar. Postganglionik nöronlar ise ilgili hedef organlara giderler. Nucleus salivatorius superior'dan çıkan parasempatik lifler n. facialis'in chorda tympani dalı ile ggl. submandibulariste sinaps yapar. Postganglionik nöronlar ise glandula sublingualis ve glandula submandibulare'ye giderler (Arıncı ve Elhan, 2006).

N. Glossopharyngeus (CN IX)

Bulbus'da bulunan nucleus salivatorius inferior'dan çıkan preganglionik lifler n. glossopharyngeus'a geçer. N glossopharyngeus'a geçen lifler bu sinirdeki seyrin ardından sinirin n. tympanicus dalına geçer ve buradan plexus tympanicusun oluşumuna katılır. Plexustan çıkan n. petrosus minor içine içinde seyreden lifler ganglion oticum'a gelir ve burada sinaps yapar. Gangliondan çıkan postsinaptik lifler n. auriculotemporalis'e katılarak glandula parotidea'ya gider. Bir kısım liflerde dil ve ağız mukozasındaki bezlere giderek innerve eder.

N. Vagus (CN X)

Bulbus'da bulunan nucleus posterior nevri vagi'den çıkan preganglionik lifler n. vagus içinde seyreder ve innervasyonunu yapacağı toraks organları, böbrek, ureter, pankreas, dalak, karaciğer, safra kesesi, safra yolları, özofagus, mide, ince bağırsaklar ve colon transversumun 2/3 proksimal kısmının (Canon-Böhm noktasının proksimal kısmının) çevresinde bulunan ganglionlarda (ggl. coeliacum gibi) ya da organların duvarlarında bulunan mural ganglionlarda sinaps yapar ve postsinaptik nöronlarda ilgili hedef organı innerve eder.

Parasempatik Sinir Sisteminin Sakral Bölümü

Merkezi sinir sisteminin bu bölümdeki nöronları medulla spinalisn S2-4 segmentinde yer alır. Preganglionik nöronları medulla spinalisin aynı segmentlerinin (S2-4) ön köklerinden çıkar ve spinal sinirlerden ayrılarak nn. splanchnici pelvici'yi oluştururlar. Nn. splanchnici pelvici, splanchnic olarak adlandırılan sinirler içinde parasempatik lif taşıyan tek sinirdir. Diğer splanchnic sinirler sempatik lif içerirler.

Nn. splachnici pelvici ile ayrılan lifler plexus hypogastricus inferior'a gelir. Bu plexustan da colon transversumun 1/3 distalinden itibaren kalan bağırsak bölümünü, mesane, uterus, vagina, prostat gibi pelvik organların çevresindeki plexuslar içinde bulunan ganglionlarda veya ilgili organın duvarında bulunan

mural ganglionlarda sinaps yaparlar. Postganglionik liflerde ilgili hedef organ ve dokuyu innerve eder (Drake ve ark. 2007).

OTONOM PLEXUSLAR

Sempatik ve parasempatik lifler birlikte göğüs, karın ve pelviste ganglionlarda içeren çeşitli pleksuslar oluştururlar. Bu pleksuslar genel olarak organı besleyen arterler çevresinde organa girerler (Arıncı ve Elhan, 2006). Pleksuslarda bulunan lifleri morfolojik olarak sempatik ve parasempatik olarak ayırmak mümkün değildir.

Üç tane major otonom pleksus vardır; Plexus Coeliacus, Plexus Cardiacus, Plexus Hypogastricus (superior ve inferior olarak iki bölümdür). Major pleksuslardan derive olan pleksuslarda vardır ve bunlara sekonder pleksuslar denir (Ozan, 2014).

Plexus Cardiacus

Basis cordis'de aortanın yakınında bulunur. Fonksiyonel bir fark olmamasına rağmen topografik olarak Plexus cardiacus superficialis (yüzeyel) ve Plexus cardiacus profundus (derin) olarak ikiye ayrılır.

Plexus cardiacus'a parasempatik lifler n. vagusun; rr. cardiaci superiores, rr. cardiaci inferiores, rr. cardiaci thoracici dallarından gelir. Sempatik lifleri ise ganglion cervicale superior'un kardiak dalı rr. cardiaci superior, ganglion cervicale medius'un kardiak dalı rr. cardiaci medius, ganglion cervicale inferior'un kardiak dalı rr. cardiaci inferior ve ganglia thoracica 2-5 den gelen rr. cardiaci thoracici'den gelir.

N. vagusun kardiak dalları hem afferent hem efferent lifler içerir. Sempatik dallarda rr. cardiaci superiores hariç hem afferent hem efferent lifler içerir rr. cardiaci superiores'ler ise sadece efferent lifler içerirler (Schünke ve ark. 2007).

Plexus cardiacus içindeki sempatik lifler postganglioniktir bu liflerin preganglionik sempatik nöron aksonları T1- 5 spinal segmentin intermediolateral nöronlarından başlar. Bu nöronlardan bazıları karşılık geldiği sempatik ganglionda sinaps yapar, bazıları ise yukarı çıkarak servikal ganglionlarda sinaps yapar. Bu ganglionlardan çıkan postganglionik lifler ise sempatik kardiak sinirleri oluşturur. Parasempatik lifler ise preganglioniktirler bu preganglionik kardiak parasempatik lifler bulbustaki nuc. dorsalis nervi vagi'den başlar, n. vagusun içinde aşağıya uzanır ve kardiak plexusa katılır. Kalbe giden preganglionik parasempatik lifler, intrinsik kardiak nöronlarla sinaps yaparlar. İntrinsik kardiak nöronlar atrium ve septum interatrialede bulunurlar ve bunların da çoğunluğu SA düğüm (Sinoatrial nod) ve AV düğümde (Atrioventriküler nod) yer alır.

Plexus cardiacus içinde birkaç küçük ganglion bulunur. Bu ganglionlara ganglia cardiaca denir. Ganglia cardiaca'lardan en büyüğü olan ve ligamentun arteriosum'un sağında arcus aorta'nın hemen altında bulunan gangliona Wrisberg ganglionu denir.

Plexus Cardiacus Superficialis

Arcus aortanın inferiorunda ve sağ pulmoner arterin önünde bulunur. Sol tarafta bulunan ggl. cervicale superior'dan gelen rami cardiaci superiores ve sol n. vagus'dan gelen rami cardiaci superior ve inferior plexus cardiacus superficialis'i oluşturur.

Plexus cardiacus superficialisin arcus aortanın hemen altında ligamentum arteriosumun sağında genellikle küçük bir ganglionu bulunur. Bu gangliona Wrisberg ganglionu denir. Wrisberg ganglionun plexus cardiacus profundus, plexus coronarius dexter ve sol plexus pulmonalis anterior ile bağlantısı vardır.

Plexus Cardiacus Profundus

Bifurcathio trachea'nın anteriorunda, trunkus pulmonalisin dallarına ayrıldığı noktanın üstünde, arcus aortanın posteriorunda bulunur. Plexus cardiacus profundus, plexus cardiacus superficialis den daha büyüktür.

Sol tarafta bulunan ggl. cervicale superior'dan gelen rami cardiaci superiores hariç diğer bütün ggl. cervicale'lerin kardiak dalları, ganglia thoracica 2-5 den gelen rr. cardiaci thoracici, n. vagusun ve n. laryngeus recurrensin kardiak dalları tarafından oluşturulur. Ayrıca plexus cardiacus superficialis ile de bağlantıları vardır.

Plexus cardiacus profundusun sağ yarısının dalları sağ pulmoner arterin anterior ve posteriorundan geçer. Sağ pulmoner arterin önünden geçen bazı dalları sağ plexus pulmonales anterior'a katılır. Plexus cardiacus profundusun sol yarısı ise sol plexus pulmonales anterior'a katılır.

Plexus Coronarius Dexter, Sinister

Plexus coronarıus dexter, hem plexus cardiacus superficialis hem de plexus cardiacus profundus tarafından oluşturulur. Sağ koroner arterin dağıldığı sağ atrium ve sağ ventriküle dağılım gösterir.

Plexus coronarius sinister, başlıca plexus cardiacus profundusun sol yarısından gelen liflerle oluşur. A. coronaria sinistra'nın dağıldığı sol atrium ve sol ventriküldeki alanlara dağılım gösterir. Plexus coronarius sinister, sağ koroner plexusdan daha büyüktür.

Plexus Cardiacus Varyasyonları

Than ve Dharp 1996 yılında yaptıkları bir çalışmada; 2 erkek 4 dişi toplam 6 fetusta plexus cardiacusun ve oluşumuna katılan sinirlerin varyasyonlarına bakmışlar. 5 fetusta T2-5 ganglionu ayrı ayrı tespit etmişler 1 fetusün sol tarafında T4 ve 5. ganglionu kaynaşmış olarak bulmuşlar. N. laryngeus recurrens'den ayrılan torasik kardiak dalı bütün fetuslarda göstermişler. Hiçbir fetusta plexus cardiacus superficialis ve profundayı ayıramamışlar. N. pherenicustan plexus cardiacusa gelen bir dal tespit edememişlerdir (Than ve Dharap 1996).

Plexus Pulmonalis

Plexus pulmonalis, akciğer hilumundaki yapıların anterior ve posteriorunda bulunur ve buna göre anterior plexus pulmonalis ve posterior plexus pulmonalis olarak ayrılır.

Anterior plexus pulmonalis, n. vagusdan gelen parasempatik ve plexus cardiacus superficialis ten gelen sempatik dallardan oluşur. Anterior plexus pulmonalis, posteriora göre daha küçüktür.

Poterior plexus pulmonalis ise, n. vagusdan gelen dallar ve T2-5 bazende T6 sempatik gangliondan gelen kardiak dallar tarafından oluşturulur. Sol tarafta bulunan posterior plexus pulmonalise n. laryngealis recurrens sinistradan da dallar gelir.

Plexus Coeliacus

En büyük otonom plexustur ve T12-L1 vertebra seviyesinde bulunur. Truncus coeliacusun etrafında birbiri ile bağlantılı iki büyük coeliac gangliondan oluşur. Mide ve bursa omentalisin posteriorunda, diaphragmanın cruslarının anteriorunda, aorta abdominalisin başlangıcında bulunur.

Plexus coeliacus ve coeliac ganglionlar n. sphlanchnicus major ve minor ile n. vagus ve n. phrenicusun dallarıyla bağlantılıdır. Plexus coeliacus komşu arterler boyunca çok sayıda ikincil plexusa uzanır ve bu plexuslarla bağlantı kurar.

Bağlantı kurduğu ikincil plexuslar;

1. Plexus pherenicus
2. Plexus splenicus
3. Plexus hepaticus
4. Plexus gastricus
5. Plexus mesenterica superior
6. Plexus aorticus abdominalis
7. Plexus mesentericus inferior

8. Plexus suprarenalis
9. Plexus renalis
10. Plexus testicularis (ovarica)

Coeliac ganglionlar; trunkus coeliacusun yanında, suprarenal bezlerin arasında, diaphragmanın cruslarının önünde düzensiz kitlelerdir. Sağ ganglion vena cava inferiorun posteriorunda, sol ganglion ise a. sphlenicanın kökünün posteriorundadır.

Sağ ve sol n. splanchnicus major her iki gangliona, ganglionun üst tarafından katılır. Herbir ganglionun inferiorundan belirgin bir division oluşur ve genellikle aorticorenal ganglionda sonlanır. Her iki n. splanchnicus minor ise aorticorenal gangliona katılır. Aorticorenal ganglion, plexus renalisin en büyük dalını verir ve bu dal da genellikle a. renalisin anteriorunda uzanır.

20 kadavrada yapılan bir çalışmada, ganglion coeliacumun boyut ve pozisyonlarını tanımlamışlar. Boyutlarını 0,5-4,5 cm çapında bulmuşlar ve pozisyonunuda T12-L1 intervertebral disk ile L2 vertebra corpusunun ortasına kadar uzanmakta, truncus coeliacus'un 0,6 cm sağında ve 0,9 cm solunda, vertebranın 1,5 cm önünde olarak tarif etmişlerdir (Ward ve ark. 1979). Bir çalışmada da plexus coeliacus'un diafragmanın cruslarına ve adrenal bezlere olan uzaklıklarını ölçmüşler ve plexusun konumunu tanımlamışlar (Dal Pozzo ve ark. 1985). Başka bir çalışmada 65 kadavra ile ggl. coeliacumun komşu yapılarla mesafelerine ve boyutlarına bakmışlar. %94 T12-L1 seviyeleri arasında, diafragmanın cruslarının önünde ve gl. suprarenalislerin arasında, aorta abdominalise yakın, truncus coeliacus ve a. mesenterica superior arasında tanımlamışlar. Ggl. coeliacumun boyutlarını sağda 21,43 - 5,53 mm, solda 20,02-10,13 mm bulmuşlardır (Zhang ve ark. 2006).

Plexus Coeliacus Blokajı intraabdominal kanser ağrılarını özelliklede pankreas kanseri ve kronik pankreatitin ağrı tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. CT, Endoskopik USG, Laparotomi, MR eşliğinde plexus coeliacus blokajı yapılmaktadır. Fakat CT eşliğinde perkütan ganglion blokajının en iyi yöntem olduğu iddia edilmiştir (Akıncı ve Akhan 2005). Plexus coeliacus blokajında komplikasyon riski minimal olsa da ağrının geçmemesi, hipotansiyon, abdominal ve torakal aort diseksiyonları gibi komplikasyonlar tanımlanmıştır (Ozyalçın ve ark. 2004).

Plexus Hepaticus

Plexus coeliacus'dan derive olan en büyük plexustur. Anterior ve posterior n. vagustan dallar alır. Plexusun lifleri hepatik arter ve portal venin dallarına eşlik ederek karaciğerin parankim dokusuna girer. Plexusun lifleri hepatik damarlara

ve safra ağacına yakın seyirlidirler ve bu yapıların vasomotor fibrillerinin innervasyonunu yapar ve hepatositleri de direkt olarak inerve ederler.

Plexus hepaticusun ductus hepaticus etrafındaki ince lifleri safra kesesi etrafında plexus cysticusu oluşturur. Plexus cysticus içindeki vagal lifler safra kesesinin ve safra kanallarının motor innervasyonunu yapar ve safra kanalının sfinkterini inhibe eder.

Plexus hepaticus, a. hepatica communisin dallarının dağılımına eşlik eder. A. gastrica dextrayı takip eden lifler pylora, a. gastroduodenalisi takip eden lifler pylor ve duodenumun ilk kısmına, a. gastroomentalis dextrayı takip eden lifler curvature majorun küçük bir kısmına ve a. pancreaticoduodenalis superioru takip eden lifler duodenum descendesi, pankreas başını ve ampulla hepatopancreatica'yı innerve eder.

Plexus Phrenicus

Diaphragmanın cruslarının üzerinde a. phrenica inferiorun etrafında uzanır. N. phrenicustan bir veye iki duyu dalı ve coeliac ganglionların superiorundan ayrılan divisionlar tarafından oluşturulur. Sol plexus phrenicus genellikle sağdan daha büyüktür. Sağ plexus phrenicus n. phrenicusdan da dal alarak, küçük bir pherenik ganglion oluşturur.

Plexus Gastricus

Sempatikleri plexus coeliacus vasıtasıyla T5-12'den gelir. Curvatura minor'da a. gastrica sinistra etrafında pylora kadar uzanır ve burada n. vagusun dalları ile birleşir. Sempatik etki ile m. sphincter pylori kasılır ve mide duvarındaki düz kaslar gevşer. Parasempatik etki ile m. sphincter pylori gevşer ve mide duvarındaki düz kaslar kasılır.

Plexus Mesentericus Superior

Plexus mesentericus superior, plexus coeliacusun devamı gibidir. Plexus coeliacus ile n. vagusdan dallar alır. Plexus mesentericus superiorun dalları a. mesenterica superiorun dallarına eşlik eder. Ganglion mesenterica superior, plexus mesentericus superiorun üstündedir. Bu ganglion genellikle de a. mesenterica superiorun kökünün hemen üstünde yer alır.

Plexus Aorticus Abdominalis

Plexus aorticus abdominalis'e plexus intermesentericus da denir. A. mesenterica superior ve inferior arasında, abdominal aortanın anterior ve laterallerinde yer alır. Üstte plexus mesentericus superior ile altta ise plexus hypogastricus superior ile devam eder.

Plexus coeliacusdan gelen sempatik ve parasempatik dallar tarafından oluşturulur. L1-2 lumbal splanchnic sinirden de sempatik dallar gelir.

Plexus Mesentericus Inferior

A. mesenterica inferiorun kökünde bulunur ve arterin dallarının dağıldığı alanlara gider. Başlıca plexus aorticus abdominalis ve L1-2 sphlanic lumbal sinir tarafından oluşturulur. Plexus hypogastricus inferiordan da hem sempatik hem parasempatik lifler alır. Plexus mesentericus inferior ve plexus aorticus abdominalis'te meydana gelen bir bozukluk çok nadir olarak klinik öneme sahip bir otonom fonksiyon bozukluğuna yol açar.

Plexus Suprarenalis

Plexus coeliacus ve n. splancnicus majorden gelen liflerden oluşur. Organ küçük olmasına rağmen boyutuna göre oransal olarak en büyük plexustur. Plexus suprarenalisteki lifler genellikle myelinli preganglionik liflerdir. Bu lifler ggl. coeliacumda sinaps yapmadan geçerler ve glandula suprarenalisin medullasına girerler ve burada sinaps yaparlar.

Plexus Splenicus

Başlıca sol ggl. coeliacum ile sol n. vagustan gelen liflerden oluşur. Bu plexus, a. splenica etrafında dalağa kadar uzanır ve seyri boyunca pancreasa da dallar verir.

Plexus Renalis

Plexus coeliacus, plexus aorticus abdominalis ve n. splanchnicus lumbalis I'den lifler alır. A. renalis etrafında ilerler ve böbreğe girer. Damarlara, glomerüllere ve kortikal tubüllere gider. A. renalisin başlangıcının arkasında ggll. renalia olarak isimlendirilen küçük ganglionlar bulunur. Böbreğe gelen sinirlerin büyük kısmı vasomotor liflerdir. Plexus uretericus ve plexus testicularise (ovaricus) dallar gönderir. Sempatik etki vazokonstriksiyon yaparak glomerüler filtrasyonu azaltır. Prasempatik etki ise vazodilatasyon yaparak glomerüler filyrasyonu arttırır.

Plexus Uretericus

Ureterin etrafını saran bir plexustur. Başlangıç kısmına; plexus renalis ve aorticustan lifler gelir. Orta kısmına; plexus hypogastricus superior ve n. hypogastricustan, alt kısmına; plexus hypogastricus inferior ve n. hypogastricustan lifler gelir.

Plexus Testicularis

A. testicularis etrafında testise uzanır, dalları epididymis ve ductus deferens'e gider. Üst bölümü; plexus aorticus abdominalis ve plexus renalisten, Alt bölümü; plexus hypogastricus superior ve inferiordan lifler alır.

Plexus Ovaricus

A. ovarica etrafında ovarium ve tuba uterina'ya gider. Üst bölümü; plexus aorticus abdominalis ve plexus renalisten, alt bölümü; plexus hypogastricus superior ve inferiordan lifler alır.

Plexus testicularis'te (ovarica'da) sempatik lifler içerisinde afferent lifler de vardır. Sempatik lifler T10 -11 segmentinden çıkar ve vazokontriksiyon etki yapar. Parasempatik lifler ise plexus hypogastricus inferiordan gelir ve vasodilator etki yapar.

Plexus Hypogastricus Superior

Plexus aorticus abdominalis, bifurcatio aorta yı geçtikten sonra plexus hypogstricus superior adını alır. Genellikle n. presacralis veya plexus hovelacque olarak da bilinir. Bu plexus L4 den S1'e kadar uzanır. S1 hizasında n. hypogastricus dexter ve sinister olarak iki dala ayrılır. Bazı yazarlar plexus hypogastricus superiorun sağ ve sol dallarına ayrılmadığını ifade ederler (Baljet ve Drukker, 1981).

Presacral nevrektomi sacrumun ön yüzünden değil, bifurcatio aortanın aşağısından, L5 vertebranın ön yüzündeki iliaca internanın üçgeninde gerçekleştirilir. Presacral nevrektomi uriner retansiyonda uzun zamandır tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Fakat en önemli kullanım alanı dismenoredir (Carter,1988).

Plexus Hypogastricus Inferior

Pelvisin posterolateral duvarının derininde lokalizedir. T11-L2 den sempatik lifler ve S2-S4'den parasempatik lifler alır (Williams ve ark. 1995). Bazı yazarlar parasempatiklerin S1-S5'den de dallar aldığını belirtmektedir. Bununla birlikte liflerin büyük bir kısmının S3'ün ventral dalından geldiği bildirmiştir (Baljet ve Drukker, 1981).

Erkeklerde mesane, prostat ve penisin innervasyonundan sorumludur. Prostatla olan yakın ilişkisinden dolayı prostat cerrahisinde önemlidir. Bayanlarda lig. uterosacralenin kesilmesi hypogastric liflerin büyük bir kısmının kesilmesine sebep olur (Maas ve ark. 2005). Bu plexusun büyük kısmı a. v. vesicalis inferior seviyesindedir (Fritsch, 1989).

Plexus Uterovaginalis

Bazıları plexus utericus ve plexus vaginalis olarak ayırır. Bu plexusun uterin kısmı plexus ovaricus ile bağantılıdır. Bu plexus lig. uterosacrale'nin hemen lateralindedir. Bazı lifleri ise a. ve v. uterina ile beraber seyreder. Liflerin büyük bir kısmı ise a. uterinanın medialindeki lig. cardinale'de bulunur.

Plexus Vesicalis

Plexus hypogastricus inferior'un ön bölümünden oluşur. Sempatikler T11-12, L1-3'den gelir. Parasempatikler S2-4'den gelen nn. splanchnici pelvici ile gelir. A. vesicalis inferior ve ureter boyunca gelen dallar da vardır (Baader ve Herrmann, 2003). Mesanenin parasempatik inervasyonu m. detrusorun kasılması ile sonuçlanır. Sempatik sistem trigondaki düz kasları ve damarları inerve eder.

Plexus Rectalis Medius

Plexus hypogastricus inferiorun arka kısmından, a. rectalis media boyunca uzanır. Rectumun sempatik ve parasemptik innervasyonunu sağlar. Bazı yazarlar rectumun sadece parasempatik lifler aldığını ifade etmiştir.

Plexus Prostaticus

Plexus hypogastricus inferiorun alt kısmından çıkan liflerden oluşur. Prostata alt ve yan tarfından girerler. Penisin corpus cavernosum ve spongiosumuna giden lifler nn. cavernosi penisi oluşturur. Bazı yazarlar bayandaki n. cavernosusun tamamen plexus vaginalisden oluştuğunu söylemektedir. Yapılan bir çalışmada; N. cavernosusun plexus vaginalisden değil plexus hypogastricus inferiordan geldiği ifade edilmiştir (Baader ve Herrmann, 2003). Bu lifler diaphragma ürogenitaleyi delerek corpora cavernosayı innerve eder (Lepor ve ark. 1985).

Otonom sinir sistemi içinde incelenen otonom plexusların bilinmesi özellikle plexusların bulunduğu bölgelere yapılacak cerrahi müdahelelerde, plexusların innerve ettiği organ ve dokuların bozukluklarının tanısının konmasında çok önemlidir. Özellikle plexus coeliacus ve plexus hypogastricus gibi plexusların bilinmesi batın içi organların kanser, kronik iltihaplanması gibi patolojik durumlarda bu plexuslara yapılacak blokajın yapılmasını kolaylaştıracağı gibi bu işlemler esnasında olabilecek komplikasyonlarıda en aza indirir.

KAYNAKLAR

1. Akıncı, D. Akhan, O. (2005). Celiac ganglia block. *Eur J Radiol,* 55, 355–361.
2. Akyüz, G., Akdeniz, L. M. (2012). Anatomy and Assessment of the Autonomic Nervous System, *Türk Fiz. Tıp Rehab. Derg,* 58(Ozel Sayı 1), 1-5.
3. Arıncı, K. Elhan, A. (2006) Otonom Sinir Sistemi. İçinde: *Anatomi.* 2. Cilt. 4. Baskı. *Güneş Kitabevi*, Ankara, 235-71.
4. Baader, B. Herrmann, M. (2003). Topography of the pelvic autonomic nervous system and its potential impact on surgical intervention in the pelvis. *Clin Anat*, 16, 119–130.
5. Baljet, B. Drukker, J. (1981). Some aspects of the innervation of the abdominal and pelvic organs in the human female fetus. *Acta Anat,* 111, 222–230.
6. Carter, J. E. (1998). Surgical treatment for chronic pelvic pain. *JSLS,* 2, 129–139.
7. Dal Pozzo, G., Bozza, A., Fargnoli, R., Brizzi, E. (1985). CT identification of coeliac ganglia. *Eur J Radiol* 5, 24–26.
8. Dere F. (2010). Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, 6. Baskı, İstanbul, *Nobel Tıp Kitabevleri*, 400-430
9. Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, A.W.M., (2007). Gray's Tıp Fakültesi Öğrencileri için Anatomi, 1.Baskı, Çeviri: Yıldırım M., Ankara, Türkiye, *Güneş Tıp Kitabevi*, 203-240
10. Fritsch, H. (1989). Topography of the pelvic autonomic nerves in human fetuses between 21-29 weeks of gestation. *Anat Embryol,* 180, 57–64.
11. Gökmen, F. (2008). Sinir Sistemi. Sistematik Anatomi. İzmir, Türkiye, *İzmir Güven Kitabevi*.
12. Guyton, A.C., Hall, J.E. (2001). Otonom Sinir Sistemi ve Böbreküstü Bezi Medullası İçinde: Medical Physıology. Çavuşoğlu H (çev. ed.). Tıbbi Fizyoloji (Çeviri). 10. Baskı. İstanbul: *Yüce Yayımları ve Nobel Tıp Kitabevleri ortak basım*, 697-708
13. Lepor, H., Gregerman, M., Crosby, R., Mostofi, F.K., Walsh, P.C. (1985). Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol.* 133, 207–212.
14. Maas, C.P., Kenter, G.G., Trimbos, J.B., Deruiter, M.C. (2005). Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: Immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84, 868–874.

15. Moore, K.L., Persuad, T.V.N. (2009). Sinir sistemi ve Germ tabakalarının oluşumu doku ve organların farklılaşmaya başlaması. İçinde: The Devoloping Human Embriyology. Yıldırım M, Dalçık H (çev. ed.). Klinik yönleriyle insan embriyolojisi (Çeviri). 2. Baskı. İstanbul: *Nobel Tıp Kitabevleri* 359-413.
16. Ozan H., Premium Ozan Anatomi, 3. Baskı, Ankara, Türkiye, *Klinisyen Tıp Kitabevleri*, 2014, 551-570.
17. Ozyalcin, S., Talu, G.K., Camlica, H., Erdine, S. (2004). Efficacy of coeliac plexus and splanchnic nerve blockades in body and tail located pancreatic cancer pain. *Eur J Pain*, 8, 539–545.
18. Sadler, T.W. (2005). Santral Sinir Sistemi. İçinde: Langman Medical Embryology. Başaklar AC (çev. ed.) Langman's Medikal Embriyoloji (Çeviri). 9. Baskı. Ankara: *Palme Yayıncılık,* 433.
19. Schünke, M., Schute, E., Schumache, U. (2007). Prometheus Anatomi Atlası, 3. Cilt, İstanbul, Türkiye, *Nobel tıp kitabevleri*, 34-56.
20. Than, M., & Dharap, A. S. (1996). Variations in the formation of the cardiac plexus—a study in human foetuses. Zeitschrift für Morphologie und Anthropologie, 179-188.
21. Toprak, M., Yıldırım, M. (1995). Klinik Yönleri ile Otonom Sinir Sistemi Yayın No.3901. İstanbul, Türkiye, İstanbul Üniversitesi Basımevi.
22. Widmaier EP., Raff H., Strang KT., (2006). Vander's human physiology: the mechanisms of body function. Ed.11th. Boston. *The McGraw-Hill Companies*, 137-73.
23. Ward, E.M., Rorie, D.K., Nauss, L.A., Bahn, R.C. (1979). The celiac ganglia in man: normal anatomic variations. *Anesth Analg,* 58, 461-465.
24. Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray's anatomy: the anatomical basis of medicine and surgery. Ed 38th. Edinburgh, *Churchill Livingstone,* 1995
25. Zhang, X.M., Zhao, Q.H., Zeng, N.L., Cai, C.P., Xie, X.G., Li, C.J., Liu, J., Zhou, J.Y. (2006). The celiac ganglia: Anatomic study using MRI in cadavers. *Am J Roentgenol,* 186, 1520–1523.

ORBİTA ANATOMİSİ

Ömer Furkan TÜRKİŞ[1]
Ahmet Faruk ÖZDEMİR[2]

[1]Op. Dr. Antalya Atatürk Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Antalya/Türkiye, omerfurkanturkis@outlook.com, ORCID ID: 0000-0002-6280-8131

*[2]Op. Dr. Lüleburgaz Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kırklareli/Türkiye, dr.ahmetfarukozdemir@gmail.com, ORCID ID: 0000-0002-*7919-1609

Giriş

Orbita; göz küresi, ekstraokuler kasları, sinirleri, kan damarlarını, lakrimal aparatı ve yağ dokusunu barındıran kafatasının kemik yapılarıdır. Önden küreye giriş yaklaşık 35 mm yüksekliğinde ve 45 mm genişliğindedir. Hem ırk hem de cinsiyet, kemik yörüngesinin ölçümlerini etkileyebilir. Orbita globu korurken, destekleyici dokular globun üç boyutta (yatay, dikey ve burulma) hareket etmesine izin verir[1, 2]. Orbitanın anatomisi, göz ile merkezi sinir sistemi arasındaki iletişimi ve malignite veya enfeksiyonun yayılma potansiyelini anlamak için hayati önem taşıyan karmaşık bir konudur. Bu makale orbitanın farklı bileşenlerinin yapısı ve işlevi hakkında fikir verecek ve orbita anatomisini ve fizyolojisini anlamanın önemini açıklayacaktır.

Orbitanın Kemik Anatomisi

Orbita, içersinde göz küresini, sinirleri, damarları ve yağ dokusu içeren yaklaşık 30cc hacimli yedi kemiğin birleşimiyle oluşan ovoid bir yapıdır. Orbitayı oluşturan kemikler; sfenoid, maksiller, zigomatik, frontal, palatin, etmoid ve lakrimal kemiklerdir. Orbita tavanını; sfenoid kemiğin küçük kanadı ve frontal kemik tarafından oluşturulur. Yan duvarını, sfenoid kemiğin büyük kanadını ve zigomatik kemik, medial orbita duvarı; sfenoid kemiğin küçük kanadı lakrimal, etmoid, maksiller kemik oluşturur. Son olarak, orbita tabanı maksiller, palatin ve zigomatik kemiklerinin birleşimi ile oluşur [3, 4]. Orbitanın lateral duvarı, dört duvarının içersinde en güçlüsüdür[4]. Orbitanın duvarları, gözü künt travmadan korur, kasların ve bağların orbita içersinde tutunması sağlar ve ayrıca nörovasküler yapının içinden geçmesi için foramenler ve kanallar oluşturur.

Orbita kemiklerinin birleşmesiyle ya da kemiklerin üzerinde bulunan mevcut boşluklar sebebiyle orbitanın anatomik açıklıkları oluşur. Bunlardan ilki sfenoid kemiğin küçük kanadında yer alan içerisinde optik sinir, oftalmik arter ve koroid pleksusun semptatiklerinin geçtiği optik kanaldır. Bir diğeri frontal kemikte bulunan supraorbital sinirin geçtiği supraorbital foramendir.

Frontal ve etmoidal kemiğin birleşimiyle oluşan anterior etmoidal foramen frontoetmoid sütürde bulunurken, posterior etmoidal foramen orbitanın tavanı ile medial duvarın birleştiği yerde bulunur. Bu iki foraminadan sırasıyla anterior etmoidal arter ve siniri, posterior etmoidal arter ve siniri geçer.

Inferior orbital fissur sfenoid kemik büyük kanadı, maksillar ve zigomatik kemiğin birleşimiyle oluşur içerisinden trigeminal sinirin maksillar dalının infraorbital dalı, infraorbital arter ve ven geçer.

Superior orbital fissür, sfenoid kemiğin büyük ve küçük kanatları arasında yer alır.Trigeminal sinirin oftalmik dalından çıkan lakrimal ve frontal sinir, trohlear

sinir, superior oftalmik ven anulus tendinozusun(Zinn halkası) üzerinden geçerek superior orbital fissürden orbita girer, bu karşılık okülomotor sinirin inferior ve superior bölümü, V1 den gelen nasosiliyar sinir, ganlion siliare'nin sempatik dalları ve nervus abducens Zinn halkasının içinden geçerek superior orbital fissurden orbitaya girer.

Arterial ve Venöz Dolaşım:

Oftalmik arter (OA) kavernöz sinüsün distalindeki internal karotid arterin ilk dalıdır. Oftalmik arterin dalları, göz çevresindeki tüm yapıların yanı sıra burun, yüz ve meninkslerdeki bazı yapıları besler. Oftalmik arterin veya dallarının tıkanması görmeyi tehdit eden durumlara neden olabilir. Oftalmik arter internal karotid arterden çıkar[5], genellikle internal karotid arterin kavernöz sinüsten çıkmasından hemen sonra olur. Oftalmik arter, anterior klinoid procesin medial tarafında yer alır, optik kanaldan optik sinirin inferolateralinden uzanarak optik sinirle birlikte geçer; nadir olarak optik sinirin üzerinde de yer alabilir[5]. Orbitanın arka üçte birinde, oftalmik arter orbitanın medial duvarı boyunca ilerlemek için keskin ve medial olarak döner.

Oftalmik arterin dalları genellikle iki gruba ayrılır: göz küresini besleyenler (oküler grup) ve oküler olmayan orbital yapıları besleyenler (orbital grup)[5].

-Orbital grup

Orbita ve çevre yapıları besleyen arterler

- Lakrimal arter
- Supraorbital arter
- Posterior etmoidal arter
- Anterior ethmoidal arter
- Medial palpebral arter
- Supratroklear arter
- Dorsal nazal arter

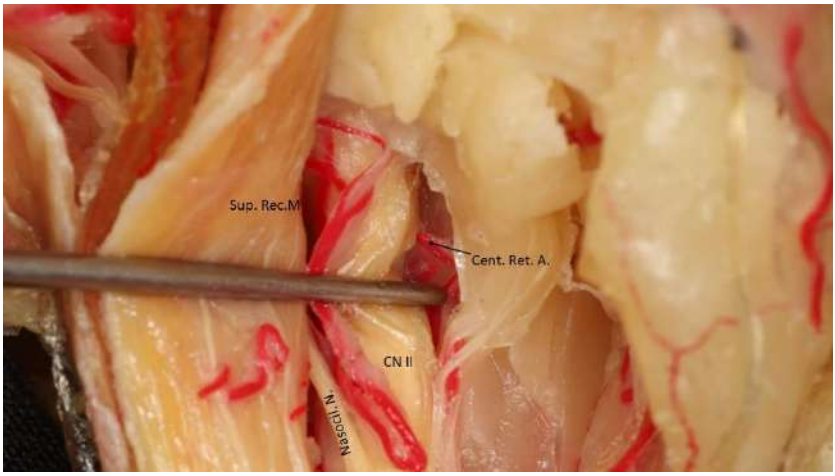
-Oküler grup

Göz küresini besleyen arterler

- Uzun posterior siliar arter
- Kısa posterior siliar arter
- Anterior ciliary artery
- Santral retinal arter
- Superior musküler arter
- İnferior musküler arter

Santral retinal arter

Santral retinal arter oftalmik arterin ilk ve küçük dallarından biridir, optik sinirin altında uzarak ilerler ve durayı delerek optik sinir merkezine yerleşir. Optik sinirle birlikte ilerledikten sonra göz küresinde retinanın iç katmanlarına kadar besler(Figür-1).



Figür-1: Santral retinal arter oftalmik arterin ilk ve küçük dallarından biridir, optik sinirin altında uzanarak ilerler ve durayı delerek optik sinir merkezine yerleşir.

Lakrimal arter

Oftalmik arterin en büyük dallarından biri olan lakrimal arter, OA orbitaya girerken ortaya çıkar ve lakrimal bezi, göz kapaklarını ve konjonktivayı beslemek için lateral rektus kasının üst kenarı boyunca ilerler.

Posterior siliar arterler

Oftalmik arter orbitanın arka üçte birinden mediale keskin bir dönüş yaptıktan sonra 1 ile 5 adet posterior siliyer arter dallarını verir, bunlar uzun ve kısa posterior siliyer ayrılır(sırasıyla LPCA ve SPCA) ve optik sinir ve makula civarında sklerayı posteriorda deler[6]. Posterior siliyer arterler doğrudan OA'dan kaynaklanır ve hiçbir posterior siliyer arter veya dallarından herhangi birinin başka bir arterle anastomoz yapmadığı uç arterlerdir. Sonuç olarak, herhangi bir posterior siliyer arterin ani tıkanması, bu arterin sulama alanındaki koroid bölgesinde bir enfarkta neden olacaktır.

Musküler arterler

Oftalmik arter mediale dönüşünden sonra, ektraokuler kasların kan akımını sağlayan superior ve inferior muscular arterler ya doğrudan oftalmik arterden

kaynaklanır ya da oftalmik arterin ana gövdesi sonra ekstraoküler kasları beslemek için superior ve inferior dallara ayrılır.

Supraorbital arter

Supraorbital arter, optik sinirin üzerinden geçerken oftalmik arterden ayrılır. Supraorbital arter, superior rektus ve levator palpebranın medial sınırı boyunca ilerler supraorbital foramenlerden geçerek alnın kaslarını ve derisini besler.

Etmoidal arterler

Orbitanın medial duvarına ulaştıktan sonra oftalmik arter tekrar öne doğru dönerken posterior etmoidal arter dalını veriri, posterior etmoidal kanal yoluyla buruna girer ve posterior etmoidal sinüsleri besler ve meninksleri beslemek için kafatasına girer.

OA, anterior etmoidal kanalı geçtikten sonra buruna giren ve ön ve orta etmoid sinüslerin yanı sıra frontal sinüsü besleyen ve ayrıca meninksleri beslemek için kafatasına giren anterior etmoidal arteri vererek anteriorda devam eder.

Medial palpebral arterler

OA, trokleanın önünde göz kapaklarını besleyen medial palpebral arterler (üst ve alt) dallarını vererek devam eder.

Terminal dallar

OA, supratroklear (veya ön) arter ve dorsal nazal arter olmak üzere iki dalda vererek sonlanır. Her ikisi de alnı ve kafa derisini beslemek için orbitanın medialinden çıkar.

Superior oftalmik ven, anguler venden (orbital septum yoluyla) ve supraorbital venden (supraorbital çentik yoluyla) kan alır[5]. Oftalmik arter ile tam olarak aynı rotayı izlemez. Oftalmik arter optik kanaldan geçerken superior oftalmik ven superior orbital fissurden geçer. Superior rektus kasının altından ve lateral rektus kasının iki başı arasından geçerek, optik siniri (CN II) lateralden mediale çaprazlayarak[5] superior orbital fissürün üst kısmından geçer [5] ve kavernöz sinüse dökülür.

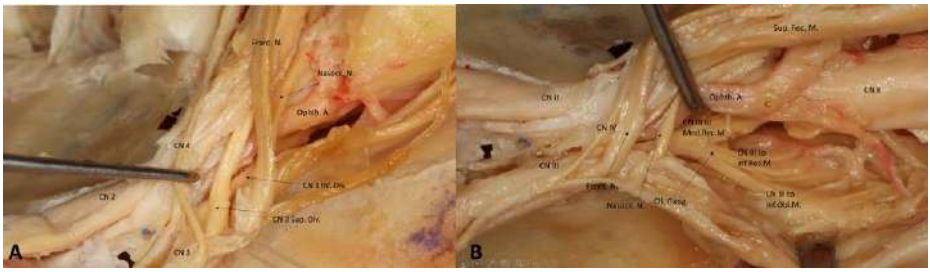
Superior oftalmik ven, inferior oftalmik venden daha büyüktür[7]. Anterior etmoidal ven, posterior etmoidal ven, lakrimal ven, santral retinal ven, superior ve medial rektus kasından gelen venler superior oftalmik vene katılır[5].

İnferior oftalmik ven orbitanın ön tabanında ve medial duvarında bir venöz ağda başlar[7]. Inferior rektus kasından, inferior oblik kastan, lateral rektus kasından, lakrimal keseden ve konjonktivadan vorticoz venlerle kan toplar[5]. Orbitanın tabanında inferior rektus kasının üzerinde seyir eder.

İnferior oftalmik ven iki dala ayrılır[5] . Bir dal inferior orbital fissürden geçerek pterygoid venöz pleksusa katılır[5] . Diğer dal ise superior orbital fissürden geçerek kavernöz sinüse dökülür[5, 7]. Bazen superior oftalmik venle birleşikten sonra kavernöz sinüse dökülebilir [6].

Orbitanın Sinirleri:

Orbita esas olarak optik sinirin, okülomotor, troklear ve abdusens sinirinin bir bölümünü içerir(Figür-2). Optik sinir canalis opticus boyunca ilerler, diğer sinirler ise SOF yoluyla orbitaya girerler. Optik sinirin intraoküler, intrakanaliküler, intraorbital ve intrakranial olmak üzere dört segmenti vardır[8]. Optik sinirin intraorbital segmenti, göz küresi ile optik kanalın ekstrakraniyal kısmı arasında bulunur ve yağ dokusu ile çevrilidir.



Figür-2: A. Oftalmik sinirin ilk dalı olan lakrimal sinir, SOF'nin arkasından ayrılarak, SOF'nin lateral kenarından anüler tendonun dışında ve frontal sinirin lateralinde ilerleyerek oftalmik ven üzerinden lakrimal beze ulaşır. Frontal sinir, lakrimal sinirin medialini ve oftalmik venle birlikte SOF'den geçer, anüler tendonun üstünden ilerler ve orbitada supratroklear ve supraorbital sinirler olarak ikiye ayrılır. Nazosilier sinir, okülomotor sinirin superior ve inferior bölümleri arasından geçerek, optik sinirin üzerinden mediale yönlenir ve SOF içinden geçerek siliyer gangliyona duyu dalını verir. Abdusens siniri, SOF ve annuler tendondan geçer velateral rektus kasını innerve eder. **B.** Okülomotor sinir, SOF'nin posterior sınırında superior ve inferior bölümlerine ayrılır ve okülomotor foremen olarak adlandırılan, SOF'nin merkezinde olan anulus tendinozusdan geçer. Okülomotor sinirin superior bölümü, üst rektus kasının altından orbitaya girer ve üst rektus ve levator kasınlarını innerve eder. Inferior bölümü ise, SOF' ta abdusens ve nazosilier sinirin medialinden uzanarak orbitaya girer. Okülomotor sinirin inferior bölümü, orbitanın tavanında medial rektus, inferior rektus ve inferior oblik kasa ulaşan üç dala ayrılır.

Kısa ve uzun siliyer sinirler ve siliyer arterler optik siniri çevreler birlikte göz küresine ulaşırlar. Optik sinirin beslenmesini sağlayan santral retinal arter

oftalmik arterin ilk dalıdır orbitanın tabanında optik sinirin durasını penetre ederek optik sinirle birlikte ilerlerler [6].

Optik kanal ile intraorbital segment arasında dura ve araknoidle sarılmış intrakanaliküler segment yer alır[8]. İntrakanaliküler segmentte genellikle optik sinirin altında yer alan karotid arterin supraklinoid segmentinden gelen oftalmik optik sinirle birlikte bulunur.

Okülomotor sinir, optik sinirin lateralinde SOF'nin medialinden geçer. Okülomotor sinir, SOF'nin posterior sınırında superior ve inferior bölümlerine ayrılır ve okülomotor foremen olarak adlandırılan, SOF'nin merkezinde olan anulus tendinozusdan geçer. Okülomotor sinirin superior bölümü, üst rektus kasının altından orbitaya girer ve üst rektus ve levator kasınlarını innerve eder. Inferior bölümü ise, SOF' ta abdusens ve nazosilier sinirin medialinden uzanarak orbitaya girer. Okülomotor sinirin inferior bölümü, orbitanın tavanında medial rektus, inferior rektus ve inferior oblik kasa ulaşan üç dala ayrılır. Siliyer ganglionun motor dalı, 3. kranial sinirin inferior bölümünün inferior oblik kasa yönelen sinirlerden kaynaklanır. Kısa siliyer sinirler veya siliyer gangliyon hasar gördüğünde akomodasyon bozulur ve midriyazis oluşur[8, 9].

Troklear sinir kavernöz sinüsün çatısından geçer, okülomotor sinirin giriş noktasının posterolateral kısmında bulunur ve kavernöz sinüsün posterolateral duvarında okülomotor sinirin altında ilerler. Kavernöz sinüsün lateralinde ilerlerken mediale yönelir, daha sonra okülomotor, frontal sinir ve levator kası üzerinden geçerek superior oblik kasa ulaşır. Bu sinir, SOF'nin posterolateralinde, ancak annulus tendinöz dışından ilerler.

Trigeminal sinirin oftalmik dalı, SOF içinde 3 dala ayrılarak frontal, lakrimal ve nazosilier sinirleri oluşturur.

Oftalmik sinirin ilk dalı olan lakrimal sinir, SOF'nin arkasından ayrılarak, SOF'nin lateral kenarından anüler tendonun dışında ve frontal sinirin lateralinde ilerleyerek oftalmik ven üzerinden lakrimal beze ulaşır.

Frontal sinir, lakrimal sinirin medialini ve oftalmik venle birlikte SOF'den geçer, anüler tendonun üstünden ilerler ve orbitada supratroklear ve supraorbital sinirler olarak ikiye ayrılır.

Nazosilier sinir, okülomotor sinirin superior ve inferior bölümleri arasından geçerek, optik sinirin üzerinden mediale yönlenir ve SOF içinden geçerek siliyer gangliyona duyu dalını verir [8]. Nazosilier sinirden çıkan uzun ve kısa siliyer sinirler, optik sinir boyunca ilerler ve optik sinirin etrafındaki siliyer arterlerle birlikte sklerayı delerler.

Abdusens siniri, petrosfenoid (Graber) bağın altından Doriello kanalından geçerek kavernöz sinüse ulaşır. Oftalmik sinirin medialine doğru ilerler, karotisin

kavernöz segmentinin yatay kısmının lateral duvarına yapışır. SOF ve annuler tendondan geçer velateral rektus kasını innerve eder.

Siliyer ganglion, optik sinirin inferolateralinde, abdusensin medialinde bulunur. Okülomotor sinirin alt bölümünün inferior oblik kasa giden liflerden motor liflerini alır. Duyusal liflerini nazosilier sinirin dallarından alır. Sempatik liflerini ise iç karotisin çevresindeki sempatik pleksustan ve abdusensin sempatik liflerinden alır.

Orbitanın Kasları:

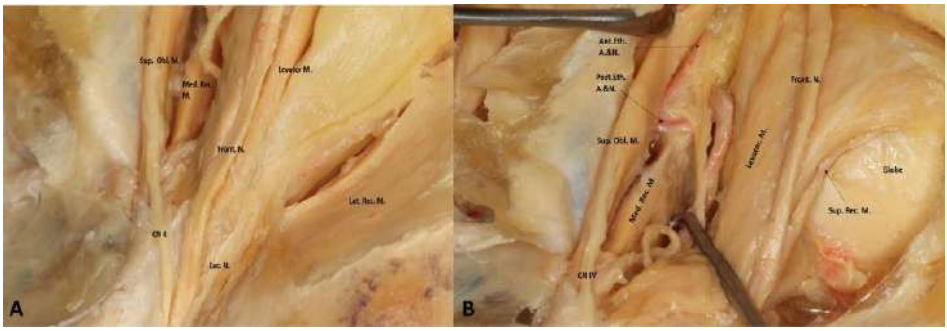
Orbitada yedi adet kas bulunur. Bunlar sırasıyla superior, inferior, lateral ve medial rektus kasları, superior ve inferior oblik ve levator kaslarıdır. Optik kanalı ve SOF'yi çevreleyen anulus tendinozus 4 rektus kası tarafından oluşturulur ve Zinn halkası bu kasların başlangıç noktasıdır.Rektus kasları dışındaki orbita kaslarından superior oblik kas, optik kanalın üst medialindeki sfenoid kemiğin gövdesinden kaynaklanır [8]. İnferior oblik kas orbitanın medialinden kaynaklanır. Levator kası ise, sfenoid kemiğin küçük kanadının ön yüzeyindeki periosttan kaynaklanır [10].

Orbita kaslarının fonksiyonları sırasıyla;

- Superior rektus: Göz küresinin, elevasyonu, adduksiyonu ve medial rotasyonunu sağlar.
- Medial rektus: Göz küresinin adduksiyonunu sağlar.
- Inferior rektus: Göz küresinn aşağı bakışını, adduksiyonunu ve lateral rotasyonunu sağlar.
- Lateral rektus: Göz küresinin abduksiyonunu sağlar.
- Superior oblik: Göz küresinin aşağı bakışını, abduksiyonunu ve medial rotasyonunu sağlar.
- Inferior oblik: Göz küresinin yukarı bakışını, abdüksiyonunu ve dışa rotasyonunu sağlar.

Göz kaslarının innervasyonu, okülomotor sinirin üst bölümü, üst rektus ve levator kasını innerve eder. Alt bölüm, alt oblik kas, alt rektus ve medial rektus kaslarını innerve eder. Abdusens siniri tarafından innerve edilen lateral rektus kası.

Müller'in kası orbitanın tabanını ve inferior orbital fissürünün çatısını oluşturur. Müller kası, orbital ve pterygopalatin fossa'yı ayırarak SOF'nin alt kısmına kadar uzanır[8](Figür-3).



Figür-3: Orbitada yedi adet kas bulunur. Bunlar sırasıyla superior, inferior, lateral ve medial rektus kasları, superior ve inferior oblik ve levator kaslarıdır. Optik kanalı ve SOF'yi çevreleyen anulus tendinozus 4 rektus kası tarafından oluşturulur ve Zinn halkası bu kasların başlangıç noktasıdır.

Lakrimal Gland:

Lakrimal bez, ana lakrimal bez ve aksesuar lakrimal olmak üzere 2 gruba ayrılır. Ana lakrimal bez, levator palpebrae superior'un aponevrozunun yan kenarında yerleşen palpebral ve orbital loblardan oluşur. Orbital lob, palpebral lobun yaklaşık iki katı büyüklüğündedir ve orbitanın anterolateralinde lakrimal fossada yer alır. Palpebral lob, levator palpebrae superiorun aponevrozunun altında yer alır ve konjonktivanın superior ve lateral forniksi ile temas halindedir [11].

Kaynaklar:

1. Voirol JR, Vilensky JA. The normal and variant clinical anatomy of the sensory supply of the orbit. Clinical Anatomy. 2014;27:169-75.
2. Maslehaty H, Schultheiss S, Scholz M, Petridis AK. Surgical Anatomy of the Orbit in Human Cadavers–An Endoscopic Pictorial Documentation. Journal of Neurological Surgery Part B: Skull Base. 2018;79:173-6.
3. Gospe III SM, Bhatti MT. Orbital anatomy. International Ophthalmology Clinics. 2018;58:5-23.
4. Turvey TA, Golden BA. Orbital anatomy for the surgeon. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics. 2012;24:525-36.
5. Ehrlich R, Harris A, Wentz SM, Moore NA, Siesky BA. Anatomy and regulation of the optic nerve blood flow. 2017.
6. Remington L. Orbital blood supply. Clin Anat Physiol Vis Syst. 2011:202-17.
7. Reis CV, Gonzalez FL, Zabramski JM, Hassan A, Deshmukh P, Albuquerque FC, et al. Anatomy of the superior ophthalmic vein approach for direct endovascular access to vascular lesions of the orbit and cavernous sinus. Operative Neurosurgery. 2009;64:ons318-ons23.
8. Matsuo S, Komune N, Iihara K, Rhoton Jr AL. Translateral orbital wall approach to the orbit and cavernous sinus: anatomic study. Operative Neurosurgery. 2016;12:360-73.
9. Lovasova K, Sulla IJ, Bolekova A, Sulla I, Kluchova D. Anatomical study of the roots of cranial parasympathetic ganglia: a contribution to medical education. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger. 2013;195:205-11.
10. Natori Y, Rhoton AL. Transcranial approach to the orbit: microsurgical anatomy. Journal of neurosurgery. 1994;81:78-86.
11. Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. Cornea. 2006;25:S82-S9.

Tükenmişlik Sendromunun İş Ortamı ve Çalışan Sağlığı Üzerine Etkisi

Ahmet GÜZEL[1]

[1]*Yüksek Mühendis, , Erciyes Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-9997-0802*

1. GİRİŞ

Bu çalışmada literatür taramasına dayalı olarak, örgütsel yapı içerisinde tükenmişliğin iş ortamında, işin güvenliği ve çalışan sağlığı üzerine etkisi irdelenecektir. Çalışmanın başında iş sağlığı ve güvenliği kavramının ve ortaya çıkışı, gümünüzdeki iş sağlığı ve güvenliği çalışmalarının ülkemizdeki durumu irdelenecektir. Diğer bölümlerde iş stresinin ve ona bağlı meydana çıkan tükenmişlik sendromunun iş ortamına, işin güvenliğine, işin verimliliğine ve çalışanın sağlığına olan etkisi irdelenecektir. Tükenmişliğin nedenleri, belirtileri ve sonuçları ilgili genel bir çerçeve çizilmeye çalışılacaktır. Bu bağlamda çalışmanın son kısmında ise tükenmişlik ile başa çıkmak için kullanılabilecek yol ve yöntemler tartışılacaktır.

2. İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ KAVRAMININ GELİŞİMİ

Koçali'ye göre (2021) insanların ihtiyaçlarını karşılamak için buldukları madenleri yeraltından çıkartılması ve sonrasında işlenmesi sürecinde ortaya çıkan sağlık ile ilgili problemler iş sağlığı ve güvenliği ilgili çalışmalara referans olmuştur. Daha sonraki süreçlerde Sanayi Devriminin geçekleşmesi ile başlayan ve teknolojinin hızlı ilerlemesi ile devam eden süreçte üretimde makinelere odaklanılmıştır. Bunu neticesinden toplumda hızlanan bir sosyal dönüşüm gerçekleşmiştir. Bazı önemli değer ve kriterlerin azalması ya da yok olması ile sağlık ve güvenlik önlemlerinin alınmadığı iş ortamlarında insanlar uzun süreler çalışmak zorunda kalmıştır. Bunun neticesinde meslek hastalıkları ve iş kazaları halkın arasında sıkıntı yaratacak şekilde belirginleşmiştir.

İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Merkezi (İSGÜM, 2022)'e göre Türkiye'de iş sağlığı ve güvenliğine olan ihtiyaç çoğu ülke örneğinde olduğu gibi kömür madenciliği ile doğmuştur. Osmanlı döneminde bu alanda ilk yasal düzenlemeler 1865 yılında yapılmıştır. Cumhuriyet döneminde ise 1936 yılında 3008 Sayılı İş Kanunu yasalaşmış olup 1974 yılında yapılan değişiklikler ile 2003 yılına kadar kalıcı hale gelmiştir.

Türkiye'nin Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO) ile ilişkileri 1932 yılında başlamıştır. 1945 yılında Çalışma Bakanlığı kurulmuştur. 1969 yılında İşçi Sağlığı Genel Müdürlüğüne bağlı olarak "İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Merkezi (İSGÜM)" kurulmuştur. Son yıllarda özellikle AB müktesebatının uyumlaştırılması sonucunda iş sağlığı ve güvenliği alanında yaşanan değişim ve gelişmeler doğrultusunda; iş sağlığı ve güvenliği konusunda işverenlerin daha fazla inceleme ve araştırma yapmaları veya yaptırmalarını gerektiren risk yönetimine dayalı yeni bir yaklaşım hayata geçirlmiştir İSGÜM, 2022).

İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, Birinci Bölüm, Madde 1'e göre İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunun amacı; işyerlerinde iş sağlığı ve güvenliğinin sağlanması ve

mevcut sağlık ve güvenlik şartlarının iyileştirilmesi için işveren ve çalışanların görev, yetki, sorumluluk, hak ve yükümlülüklerini düzenlemektir. (İş Sağlığı ve Güvenliği Kanunu, 2012). İş sağlığı ve güvenliği küresel boyutta bir sorun teşkil etmektedir. ILO'nun 2016 raporuna göre her sene 3,2 milyondan fazla insan, işle ilgili kaza ve hastalıklar sonucunda vefat etmektedir. Ayrıca her yıl 160 milyon yeni meslek hastalığı vakası ile 300 milyon ölümcül olmayan iş kazası meydana gelmektedir. İşle ilgili hastalık ve ölümlerin yarattığı ekonomik yük ile verimlilik kaybı küresel GSYH'nin %4'ünü teşkil etmektedir (ILO, 2016).

Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı'na göre (ÇSGB, 2016) iş sağlığı ve güvenliği disiplinler arası bir bilim dalıdır ve bir bütün olarak değerlendirilmelidir. İşyerlerinde fiziksel, biyolojik ve kimyasal risklerin yanı sıra psiko-sosyal risklerin de bulunmaktadır. İş kaynaklı stresin yol açtığı sağlık sorunları düşünüldüğünde psiko-sosyal risk faktörleri çalışanın verimini kötü etkileyen bir olgu olarak kabul edilmektedir. İş kaynaklı psiko-sosyal risk faktörleri çalışanın sadece çalışma hayatını etkileyen bir unsur olmaktan çıkarak çalışanın aile ve sosyal hayatını da olumsuz olarak etkilemektedir.

3. İŞ KAYNAKLI STRES VE TÜKENMİŞLİK SENDROMU

Bireyin enerji kaynaklarının stres yapıcı koşular altında azalmasını ifade eden tükenmişlik, çalışma yaşamının değişik evrelerinde ortaya çıkabilmektedir. Maslach (1993), tükenmişlik hissini, iş hayatında insanlarla yoğun bir ilişki içerisinde olan bireylerde görülmekte olduğunu ve insanlarla karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıkan duygusal tükenme, duyarsızlaşma ve düşük kişisel başarı hissiyatı olarak tanımlamaktadır (Balaban ve Özdemir, 2013; Maslach, 1993:20)

Bu sendrom, günümüzde stres tabanlı rahatsızlıkların bir sonucudur. Otomasyon ile şekillenmiş sanayi sektörü ile enformasyon teknolojilerinin hakimiyeti altındaki hizmet sektöründe sıklıkla görülmektedir. Psikolojik ve duygusal rahatsızlıklar açısından günümüzde patlama yaşanmasının sebebi, teknolojinin etkisiyle gündelik ilişkilerde ve çalışma hayatında sosyo-ekonomik açıdan zaman kavramının değişime ve dönüşüme uğramasıdır. Bu değişimin neticesinde hız-güdümlü bir toplumsal yapılanmanın ön plana çıkması ve gerek bireylerin gerekse çalışanların üzerinde gittikçe arttan bir düzeyde daha fazla baskı oluşmasıdır (Dolgun, 2010).

Beyoğlu ve diğerlerine göre (2022) tükenmişlik sinsi bir süreçte seyreden bir sendromdur. Birçok belirti ve bulgu veren tükenmişlik sendromu, çalışanların hem iş hayatını hem de sosyal hayatını olumsuz düzeyde etkilemektedir. Tükenmişlikle baş etmek ve bu olumsuzlukların önüne geçmek için sorunun nereden kaynaklandığı tespit edilip ona yönelik çözümler bulunması gerekmektedir.

3.1. İş Ortamında Tükenmişlik Üzerine Güncel Çalışmalar

Son yıllarda tükenmişlik sendromu istatistiki saha çalışmaları aşağıda kronolojik olarak sıralanmıştır;

Demir (2009), İstanbul ilinde çeşitli sektörlerde ve kurumlarda çalışan işgörenler üzerine gerçekleştirdiği araştırmasında, iş ortamında, çalışanların tükenmişlik düzeylerinin oldukça yüksek olduğu, buna karşılık iş tatmini ve bağlılık düzeylerinin orta seviyelerde olduğunu tespit etmiştir. Araştırmacı, tükenmişlik seviyesi yüksek olan bu çalışanların iş bağlılıklarının ve iş tatminlerinin düşük olması ön görülürken yüksek çıkmasının sebebini, genel ekonomik olanaklarının azalması, emek piyasasında ciddi bir daralmaya gidilmesine bağlamaktadır. Azizoğlu ve Özyer (2010) çalışmalarında, polislerde tükenmişlik sendromu ve bu sendrom üzerinde etkisi olabileceği düşünülen yaş, cinsiyet, medeni durum, ücret tatmini, meslekte çalışma süresi, unvan gibi bazı değişkenler incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda, yaşça büyük çalışanların gençlere göre, bekar çalışanların evlilere göre ve kariyerinde ilerlemiş çalışanların kariyerinin başında olanlara göre daha fazla tükenmişlik yaşadıkları ortaya çıkmışlardır. Diğer yandan, cinsiyet, ücret tatmini ve unvan tükenmişlik açısından fark yaratmadığını belirtmişlerdir. Okutan ve diğerleri (2013) ise muhasebe ve finans elemanlarının tükenmişlik düzeyinin belirlenmesi ve tükenmişlik düzeyleri ile demografik özellikleri arasındaki ilişkinin tespit edilmesi üzerine bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda genel olarak araştırma kapsamındaki meslek elemanlarının duygusal tükenme düzeylerinin düşük, duyarsızlaşma düzeylerinin normal, kişisel başarı düzeylerinin ise yüksek olduğu saptanmışlardır.

Kuru ve diğerleri (2014) yoğun bakım ünitesinde çalışan hemşireleri üzerinde çalışmışlardır. Çalışmalarının neticesinde, yoğun bakım ünitesi hemşirelerinin tükenmişlik skorlarının yüksek olduğu saptamışlardır. Bölümde kendi isteğiyle çalışan, hemşirelik mesleğini kendine uygun bulan, sosyal aktiviteleri yeterli ve iş ortamından memnun olan hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin daha az olduğunu belirlemişlerdir. Yasa Özeltürkay ve Boymul (2017) çalışmalarında özel sektör çalışanlarının iş tatmini ve örgütsel bağlılık düzeylerinin tükenmişlik düzeyleri üzerindeki etkisi hakkında çalışmışlardır. Çalışmaları sonucunda çalışanların kişisel başarıları ile yapmış oldukları işin doğası ve çalışma arkadaşlarıyla uyumları arasındaki pozitif bir ilişki tespit etmişlerken, iş hayatındaki belirsizlik ve iletişimsizlik arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir.

Beyoğlu ve diğerleri (2022) çalışmalarında, hekimlerin tükenmişlik seviyelerini incelemişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarına göre tükenmişlik sendromunun yapılan çalışmalarda asistan hekimlerde, uzman hekim ve diğer

sağlık çalışanlarına göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür. Demografik ve genel çerçevede hekimin genç yaşta olması, meslekte yeni olması, nöbet sayısının fazla olması, medeni durumun bekâr olması, cinsiyetinin kadın olması, yıllık izin kullanamaması, aylık maaşı yeterli bulmaması, dâhili bilimlerde çalışma gibi durumlar asistan hekimlerdeki tükenmişlik durumunu artırdığını tespit etmişlerdir. İnal (2022) bir kamu kurumunda tükenmişlik üzerine yaptığı çalışmasında, Defterdarlık çalışanlarının örgüt kültürü ve tükenmişlik algıları incelenmiştir. Analizleri sonucunda bu kamu kurumunda çalışanlarının kuruma bağlı olduğu ve tükenmişlik düzeylerini yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yalçın ve Yılmazer (2022) otel işletmelerinde iş stresi ve tükenmişlik sendromu üzerine yaptıkları araştırmanın sonucunda, iş stresi, tükenmişlik ve işten ayrılma niyeti arasında anlamlı ilişkiler saptanmışlardır.

3.2. İş Ortamında Tükenmişliğin Nedenleri, Belirtileri ve Sonuçları

İş ortamında mesleki tükenmişlik, işyerinde uzun mesai saatleri, aşırı iş yükü, başarılı olmayı engelleyen yetersiz kaynaklar gibi kronik stres yaratan durumlara karşı oluşan psikolojik bir tepkidir. İş ortamındaki bu durum, bireylerde kendini güçsüz hissetme, motivasyon ve heyecan kaybına uğrama ile karakterize olan tükenme duygularını kapsar. Bu duygular hayal kırıklığı ile birlikte daha da artarak iş yeri ortamında etkin ve verimli çalışmayı engeller (Kapucu, 2017; Ruotsalainen vd., 2014).

Ersoy ve diğerlerine göre de (2001) iş ortamına ve yönetime ilişkin etmenler bu ortamdaki bireyler üzerinde strese neden olabilmektedir. İş ortamında tükenmişliğe sebep olan faktörler arasında çalışanlara aşırı iş yükü verilmesi ve çalışanların dinlenme zamanlarının az olması yer almaktadır. Diğer faktörler ise sırasıyla bireylerin gereksinimlerinin finansal, bürokratik ve idari nedenlerden dolayı karşılanamaması, önderlerin yetersizliği, denetimin yetersizliği ya da her ikisinin iş ortamında var olması, yetersiz uzman eğitimi ve yönlendirmesi, çalışanın yaptığı işi kontrol etme ya da etkileme duygusundan yoksun olması, çalışanlar arasında destek ve sosyal ilişkilerin olmaması, aşırı zor ve yoğun bireylerden oluşan iş ortamı, kağıt işleri ve bürokratik işlerin beklenenden çok zaman almasıdır (Ersoy vd. 2001).

Geniş bir çerçevede incelendiğinde tükenmişlik sendromu fiziksel, duygusal ve zihinsel bulgu ve belirtiler içerir. Fiziksel tükenmişlik belirtileri; kronik yorgunluk, güçsüzlük, enerji kaybı, yıpranma, hastalıklara daha hassas olma, sık baş ağrıları, bulantı, kas krampları, bel ağrısı, uyku bozuklukları gibi değişik sorun ve yakınmaları içerir. Duygusal tükenmişlik bulguları depresif duygulanım, desteksiz, güvensiz hissetme, ümitsizlik, evde gerilim ve tartışma artışı, kızgınlık, sabırsızlık, huzursuzluk gibi negatif duygulanımlarda artış,

nezaket, saygı ve arkadaşlık gibi pozitif duygulanımlarda azalma içermektedir. Zihinsel tükenmişlik bulguları doyumsuzluk, kendine, işine ve genel olarak yaşama karşı negatif tutumlar içerebilir. Sonuçta işi bırakma, savsaklama gibi davranışlar görülebilir (Ersoy vd., 2001).

3.3. İş Ortamında Tükenmişlik İle Mücadele

İş stresi, kişilerin iş ilişkilerinden doğan ve insanı normal fonksiyonlarından alıkoyan değişiklikler getiren bir durum olarak da tanımlanmaktadır (ÇSGB, 2016; Erdoğan, 1996). İş stresinden kaynaklı psikolojik bir rahatsızlık olan tükenmişlik, özellikle iş stresinin yoğun ve iş yükünün ağır olduğu sektörlerde çalışanlar başta olmak üzere günümüzde oldukça yaygın görülen bir sendromdur. (Dolgun, 2010). İş hayatında tükenmişlikle mücadele hem çalışan sağlığı hem de işin güvenliği ve sürekliliği açısından oldukça önemlidir.

İş ortamında stres kaynaklı tükenmişlik ile aktif ve pasif baş etme stratejileri bulunmaktadır. Çalışanlar, tükenmişlikle baş ederlerken genellikle soruna ya da duygularına odaklanmaktadırlar. Tükenmişlik ile baş etmede iki farklı strateji uygulanabilmektedir. Bunlar sorunu çözmek için çabalamak ve/veya destek aramak gibi aktif ve proaktif davranışlardan oluşmaktadır. Aktif davranışlar, birey stres yaşamaya başladığında sergilenmektedir. Proaktif davranışlar ise stres etmeni henüz oluşmadan sergilenmektedir. Bu tür durumlarda birey stres etmeni ortaya çıkmadan önce onları sezmekte, ortaya çıkmalarını ummakta, önceden göstereceği tepkiyi belirlemekte ve önlem almaktadır. Diğer taraftan, duygu odaklı baş etme stratejisi stresin etkilerini azaltacak ya da onlardan etkilenmeyecek biçimde bireyin duygularını kontrol etmesini belirtmektedir. Dolayısıyla duygu odaklı baş etme stratejisi, stres etmenine karşı gösterilen pasif tepkilerden oluşmaktadır (Başar, 2020 ; Abellanoza vd., 2018).

4. SONUÇ

İş ortamında stres; fiziksel ve psikolojik rahatsızlıkları hızlandırabilmekte, iş tatminsizliği ve performans sorunlarına neden olabilmekte, çalışanların işten ayrılmasını ve devamsızlığını artırabilmekte, depresyon ve kaygı yaratabilmekte ve çeşitli fiziksel rahatsızlıklara yol açabilmektedir. Stresle ilgili birçok rahatsızlık işyerlerinde motivasyonun kaybolması, işi yavaşlatma, performansın değişmesi, üretkenliğin azalması, çeşitli hastalıklar ve ölüm gibi sonuçlar doğurabilmektedir (ÇSGB, 2016; Aytaç, 2009). Psiko-sosyal risklerin yönetilmesinin ulusal İSG politikalarına dahil edilmesi; psiko-sosyal risklerin, işyerinde değerlendirilmesi gereken riskler kategorisine alınması ve ruhsal ve davranışsal bozuklukların meslek hastalıkları listesine dahil edilmesi için,

hükümetlerin, işverenlerin, çalışanların ve temsilcilerinin ortak çaba göstermesi gerekmektedir (ILO, 2016b).

Sonuç olarak, iş ortamında çalışanların yaşadığı stresle mücadele etmeleri için bireysel olarak alacakları önlemlerin yanı sıra iş ortamının ve yönetim stratejilerinin de isabetli ve yeterli olası gerekmekledir. Mümkün ise psiko-sosyal risklerin oluşmana sebep olacak etmenler henüz oluşmadan engellenmelidir. Bu riskler engellenemiyorsa ya da zaten var ise mevcut sorunu olumlu yönde çözebilmek için ilgililer profesyonel bir şekilde çaba saf etmelidir. Ek olarak psiko-sosyal temelli iş stresi ve tükenmişliğe varan süreci yaşayan bireylere sorunu ile baş etmesi ve sorununu çözmesi için imkanlar dâhinde maddi manevi destek verilmelidir. Bu şekilde iş verimliliği ve işe ve örgüte olan bağlılık artmış olacak, iş kazaları engellenebilecek ve iş görenlerin fiziksel, mental ve psikolojik sağlığı korunabilecektir. Gerek hükümetlerin ve işverenlerin gerekse çalışanların ve temsilcilerinin iş yerinde stres kaynaklı rahatsızlıkları azaltılması yönünde ortak ve eş güdümlü çalışmaları gerekmektedir.

KAYNAKÇA

1. Abellanoza, A., Provenzano-Hass, N. & Gatchel, R. J. (2018). Burnout in ER nurses: Review of the literature and interview themes. *Journal of Applied Behavioral Research*, 23, 1-16. https://doi.org/10.1111/jabr.12117
2. Aytaç, S. (2009). *İş Stresi Yönetimi El Kitabı İş Stresi: Oluşumu, Nedenleri, Başa Çıkma Yolları, Yönetimi*. Ankara: Labour Ministry- CASGEM
3. Azizoğlu, Ö. & Özyer, K. (2010). Polislerde Tükenmişlik Sendromu Üzerine Bir Ampirik Çalışma . Anatolia: *Turizm Araştırmaları Dergisi*, Prof. Dr. Hasan Işın Dener Özel Sayısı , 137-147 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/en/pub/atad/issue/16799/174506
4. Balaban, Ö. & Özdemir, Y. (2013). Kadın Girişimcilerin İş-Yaşam Dengesi Algısının Belirlenmesine Yönelik Bir Araştırma: Sakarya Örneği. Farklı Boyutlarıyla Kadın Girişimcilik. Veritas Yayıncılık
5. Başar, U. (2020). Hemşirelerde tükenmişlik sendromu: nedenleri, sonuçları ve önleyici stratejiler. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi* 7(2):303-309
6. Beyoğlu, E. , Erdoğan, A. ve Okyay, R. A. (2022). Asistan Hekimlerde Tükenmişlik Sendromu. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 17 (2) , 222-227 . DOI: 10.17517/ksutfd.674291
7. Cam, E. (2011). Çalışma yaşamında stres ve kamu kesiminde kadın çalışanlar. *Journal of Human Sciences*, *8*(1).
8. T.C. Çalışma Ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı (2016). İş Sağlığı ve Güvenliği Genel Müdürlüğü, Psikososyal Risk Faktörleri Bilgilendirme Rehberi, https://www.csgb.gov.tr/medias/4595/rehber22.pdf , (Erişim 07. 9.2022).
9. Dolgun, U. (2010). Tükenmişlik sendromu. Örgütsel davranışta güncel konular, Ed. Derya Ergun Özler, ss 287-311, Bursa: Ekin Yayınevi.
10. Demir, N. (2009). Tükenmişlik Sendromunun Örgütsel Bağlılık Ve İş Tatmini Üzerindeki Etkisi . Öneri Dergisi , 8 (32) , 193-202 . DOI: 10.14783/maruoneri.696194
11. Erdoğan, İ. (1996). İşletme Yönetiminde Örgütsel Davranış, İşletme Fakültesi Yayını, İstanbul: Avcıol Basım Yayın.
12. Ersoy, F., Yıldırım, C., & Edirne, T. (2001). Tükenmişlik (staff burnout) sendromu. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 10(2), 46-47.
13. İnal, Fatih. (2022). Kurum Kültürü ve Tükenmişlik Sendromu İlişkisi: Bilecik Defterdarlığı Örneği. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bilecik.
14. İş Sağlığı Ve Güvenliği Kanunu. (2012). https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=6331&MevzuatTur=1&MevzuatTertip=5, (Erişim 10.10.2022).

15. İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Merkezi (İSGÜM) .(2022). 02.09.2022 tarihinde, https://www.csgb.gov.tr/isgum/contents/baskanlik/tarihce/ adresinden alındı.
16. Koçali, K. (2021). Sosyal Güvenlik Kurumu'nun 2012-2020 Yılları Arası İş Kazaları Göstergelerinin Standardizasyonu. *Akademik Yaklaşımlar Dergisi*, *12*(2), 302-327.
17. Kapucu, S. (2017). Hemodiyaliz Hemşirelerinde Tükenmişlik Ve Önlemler Hemotükenmişlik. *Bozok Tıp Dergisi*, *7*(1), 80-87.
18. Kuru, R. N., Menteş, S., & Ünver, S. (2014). Onkoloji Hastanesi Yoğun Bakım ünitesinde Hemşirelerin tükenmişlik Sendromu. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergis*i, 12: 57-62.
19. Ruotsalainen JH, Verbeek JH, Mariné A, Serra C (2014). "Preventing occupational stress in healthcare workers". The Cochrane Database of Systematic Reviews. Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858. CD002892.pub5/epdf
20. Maslach, C., & Schaufeli, W. B. (1993). Historical and conceptual development of burnout. In W. B. Schaufeli, C. Maslach, & T. Marek (Eds.), Professional burnout: Recent developments in theory and research (pp. 1–16). Taylor & Francis.
21. Okutan, E. , Yıldız, Ş. & Konuk, F. (2013). İş Hayatında Tükenmişlik Sendromu: Finans ve Muhasebe Çalışanlarının Tükenmişlik Düzeylerinin Belirlenmesine İlişkin Bir Çalışma . *Çankırı Karatekin Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi* , 3 (2) , 1-17.
22. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO). (2016a). İş Sağlığı Ve Güvenliği Profili: Türkiye Raporu, https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---europe/---ro-geneva/---ilo-ankara/documents/publication/wcms_498818.pdf , (Erişim 01. 9.2022).
23. Uluslararası Çalışma Örgütü (ILO). (2016b). ILO Türkiye Ofis,i Haberle,r https://www.ilo.org/ankara/news/WCMS_475262/lang--tr/index.htm, (Erişim 01. 9.2022).
24. Yalçın, B., & Yılmazer, A. (2022). İş Stresi ve Tükenmişlik Sendromunun Çalışan Performansı Üzerine Etkisi: Otel İşletmelerinde Bir Çalışma. *20. Geleneksel Turizm Sempozyumu*, 73.
25. Yasa Ozelturkay, E. & Boymul, E. (2017). İş Tatmini ve Örgütsel Bağlılığın Tükenmişlik Sendromu Üzerindeki Etkisi: Bir Sanayii Kuruluşunda Uygulama . *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi* , 12 (46) , 93-102 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/en/pub/jyasar/issue/31218/339644

Ventrikül Destek Cihazı Takılan Hastanın Postoperatif Dönemdeki Hemsirelik Bakımı

Ahmet Mücahit GÖKÇE[1]
Hatice ERDOĞAN[2]

[1]Hemşire, Maltepe Üniversitesi,, ORCID: 10000-0002-6772-3022
[2] Dr. Öğr. Üyesi, Maltepe Üniversitesi, ORCID: 20000-0001-6376-0267

Kalp yetersizliği (KY), kalbin periferde bulunan dokulara metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda ki kanı pompalayamaması sonucu oluşan, bireyin yaşam süresini ve yaşam kalitesini etkileyen bir sendrom olarak tanımlanır.(1,5)

Prevalansı dünya genelinde 23 milyonun üzerinde Amerika'da işe 5.8 milyonun üzerinde olan KY, maalesef genç nüfusa sahip bir ülke olmamıza karşın diğer Avrupa devletlerine oranla oldukça yüksektir.(2) Tedavi olanakları gün geçtikçe artmasına rağmen KY durağan değildir ve mortalitesi yüksektir. Tanı konulmasından 5 yıl sonra mortalite oranı ortalama %50'dir.(3)

KY' inde farmakolojik ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Bu tedavilerde kalbin kasılma gücünün arttırılması, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, kalbin yükünün azaltılması ve altta yatan diğer nedenlerin tedavi edilmesi amaçlanır.(4) Günümüzdeki teknolojik gelişmeler mekanik dolasım destek cihazlarının gelişmesini ve Ventrikül Destek Cihazlarının (VDC) implantasyonunu ve kullanımının yaygınlaşmasını sağlamıştır. VDC hastaların transplantasyon beklerken semptomlarının azaltılmasını ve olabildikçe günlük yaşam aktivitelerinin yerine getirebilmesine olanak sağlar.(5-6)

VDC ameliyatı sonrası hastanın yasam kalitesi artabileceği gibi istenmeyen komplikasyonlar hastanın mortalite oranını arttırmaktadır bu yüzden komplikasyonları önlemek amacıyla postop dönemde uygulanan hemşirelik bakımları oldukça önemlidir.(7)

Kanama

Operasyon sonrasında kanama oranı %48'lere ulaşmakta ve şık görülen komplikasyonlar arasında yer almaktadır.(8) Bu sebeple hasta postoperatif dönemde kanama açışından yakından takip edilmelidir.

- Hastanın vital bulguları yakından takip edilmeli ve değişiklikler kaydedilmeli.
- Drenaj takibi saatlik olarak yapılmalı olağandışı kanamalar hekime bildirilmeli.
- Hematüri, epistaksis, hematemez gibi anormal kanamalar hekime bildirilmeli.
- Endotrakeal aspirasyon içeriği değerlendirilmeli.
- ACT- Heparin takibinin yapılmalı.
- Kan gazını düzenli olarak alınmalı, Hb ve Htc değeri takip edilmeli
- Driveline, katater ve drenler etrafında, insizyon bölgesinde sızıntı olup olmadığı kontrol edilmeli.
- Doktor istemine göre kan ve kan ürünü replasmanı yapılmalı.

- Antikoagülan kullanan hastalarda gereksiz invazif girişimlerden kaçınılmalı ve mobilizasyon sırasında çarpmalar önlenmeli.
- VDC monitöründe ki uyarılar takip edilmeli
- Kapiller geri dolum kontrol edilmeli

Sıvı-Elektrolit Dengesizliği

VDC ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde %30-40 oranında sağ ventrikül yetmezliği görülmektedir.(8) Sağ ventrikül yetmezliği, venöz yükte artış, dren ve göğüs tüpleri ile aşırı sıvı kayıplarına bağlı Sıvı-Elektrolit dengesizlikleri neden olmaktadır. Bu sebeple hastanın Sıvı-Elektrolit dengesinin takibi önemlidir.

- Vital bulguları sık değerlendirilmeli ve kaydedilmeli.
- CVP ölçümü yapılmalı ve kaydedilmeli.
- Aldığı ve çıkardığı takibi yapılmalı ve kaydedilmelidir.
- Drenaj miktarı ve içeriği değerlendirilmeli.
- Düzenli kan gazı alınmalı ve elektrolitler değerlendirilmeli.
- Doktor istemine göre sıvı ve elektrolit replasmanı yapılmalı.
- İnsensible sıvı kayıpları, kusma, diyare varsa kaydedilmeli.
- VDC monitöründe ki uyarılar takip edilmelidir.

Enfeksiyon

VDC ilişkili komplikasyonlar değerlendirildiğinde VDC ilişkili enfeksiyonlar %18-59 olarak görülmektedir.(8) Cihaza bağlı enfeksiyon; hastane yatışının uzamasına, cihazın değişimine, acil transplantasyona ve maalesef hastaların ölümüne sebep olabilir.(10) VDC ilişkili enfeksiyonlar incelendiğinde başlıca etken driveline kaynaklı olduğu görülmüştür.(9,11)

- Hasta ile temas öncesinde ve sonrasında eller yıkanmalı.
- Düzenli olarak insizyon bölgesi katater ve driveline bakımı yapılmalı.
- Drenler vücut seviyesinin altında tutulmalı.
- Üriner kateter torbalarının yer ile temas etmemesi sağlanmalı.
- Ateş olduğunda kültürler alınmalı kayıt ve takibi yapılmalı.
- Antibiyotik tedavileri order edilen saatlerde uygulanmalı.
- Hastanın vücut bakımı düzenli bir şekilde yapılmalı.
- Aspirasyon sonrası ağız bakımı verilmeli.
- Santral ve IV kanülden ilaç uygulamadan önce ve sonra kataterler alkollü swab ile temizlenmeli.

Basınç Yaralanması

VDC implantasyonu sonrası uzun süreli yatışlarda basınç yarası oluşma riski oldukça fazladır. Tedavisinin önlenmesinden zor olduğu bu komplikasyonun gelişmemesine dikkat etmeliyiz.

- 2 saatte bir uygun pozisyon verilmeli. Ödem oluşmaması için ellerin elevasyonu sağlanmalı. Ayak tabanı foot drop engellenmesi amacıyla desteklenmeli.
- Havalı yatak kullanılmalı.
- Basınç noktalarına bariyer krem uygulanmalı.
- Sıvı setlerinin ve kabloların hasta ile temas etmemesi sağlanmalı.
- Yeterli beslenme sağlanmalı.
- Basınç yarası geliştiyse evrelendirilmeli ve uygun yara bakımı uygulanmalı.
- Erken mobilizasyon sağlanarak oksijen transportunun arttırılmasına destek olunmalı.

Yoğun Bakım Psikozu

Hastaların yoğun bakım sürecinde sıvı-elektrolit dengesizliği, kaygı, yalnızlık gibi nedenlere bağlı olarak yoğun bakım psikozu görülmektedir.

- Sıvı-elektrolit bozuklukları önlenmeli veya tedavi edilmeli
- Hastalar ile iletişim kurularak kaygıları azaltılmalı.
- Mümkünse yakınları ile görüşmesi sağlanmalı yalnız olmadığı hissettirilmeli.
- Altta yatan diğer nedenlerin atlanmaması için yoğun bakım sürecinde hastanın oryantasyon-kooperasyon ve pupil takibi yapılmalı.
- Bakıma hastayı da katarak motivasyonunun yükselmesi sağlanmalı
- Diğer hastalarda oluşan olumsuz durumlar hastaya yansıtılmamalı.
- Uyku düzensizliği gibi problemler var ise doktoru bilgilendirilerek farmakolojik destek alınmalı.

Beslenme

Yeterli beslenme preop dönmede yara iyileşmesini hızlandırdığı için enfeksiyon gelişmesini önler aynı zamanda basınç yarasının oluşmaması için de önemli bir etkendir. Bu nedenle preop dönemde hastanın beslenmesi takip edilmelidir.

- Hastanın aldığı besinler takip ve kayıt edilmeli.
- Defekasyon sıklığı takip edilmeli diyare vb durumlarda doktor ve diyetisyene danışılarak beslenme ürünü değiştirilmeli.

- Kan şekeri takibi yapılmalı.
- Enteral beslenen hastalarda tolerasyon kontrol edilmeli.
- Melena, tahta karın gibi bulgular izlendiğinde doktora iletilmeli ve beslenme stoplanmalı
- Paranteral beslenen hastalarda katater sık sık kontrol edilmeli
- Paranteral beslenme setleri 24 saatte bir değiştirilmeli

Mobilizasyon

Hastaların extübasyon sonrası yoğun bakım yatışları devam ettiği sürede mobilizasyonun sağlanması hastanın bağırsak peristaltizminin artmasını sağlayarak anestezinin etkisinin, oksijen transportunun artmasını sağlayarak da basınç yarası riskinin azalmasını sağlar. Hastanın yataktan kalkması kendine olan güveni de arttıracağı için yoğun bakım psikozunun da önlenmesi sağlanır.

- VDC olan hastalar mobilizasyon sırasında başta hipotansiyon olmak üzere vital bulgular yakından takip edilmeli ve uygunsa mobilize edilmeli.
- Hasta önce yatak kenarı oturtulmalı ve kas tonusu değerlendirilmeli.
- VDC bağlantıları kontrol edilmeli ve zarar görmesi engellenmeli.
- Hastaya bağlı sıvı hatları ve kabloların gerginliği kontrol edilmeli.
- Hasta otururken yalnız bırakılmamalı triflow vb. egzersizler yaptırarak uyanık kalması sağlanmalı.
- Gerekli koruyucu önlemler alınmalı.
- Hastanın mahremiyetine özen gösterilmeli.

KAYNAKÇA

1. Çil Akıncı, A. , Zengin, N. & Buğu, Y. (2014). Kalp Yetersizliği ve Hemşirelik Bakımı . Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi , 18 (2) , 52-61 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/ybhd/issue/26492/278792
2. Değertekin M. HAPPY çalışmasının ilk sonuçları:Kalplerimiz SOS veriyor. 25. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Haber Bülteni. Türk Kardiyoloji Derneği Ekim2009: 4. http://www. tkd-online.org/PDFs/Bultenler/Bulten_ 20091025.pdf
3. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Adams, R. J., Berry, J. D., Brown, T. M., Carnethon, M. R., Dai, S., de Simone, G., Ford, E. S., Fox, C. S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Greenlund, K. J., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Ho, P. M., Howard, V. J., Kissela, B. M., Kittner, S. J., … American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2011). Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 123(4), e18–e209. https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182009701
4. Akut ve Kronik Kalp Yetersizliği Tanı ve TedavisineYonelik 2012 ESC Kılavuzu. Türk Kardiyol Dern Arş2012; Suppl. 3:77-137.
5. Semizel, E. , Bostan, Ö. M. & Çil, E. (2006). Konjestif Kalp Yetmezliği . Güncel Pediatri , 4 (1) , 140-145 . Retrieved from https://dergipark.org.tr/tr/pub/pediatri/issue/51308/667557
6. Koçaşlı, Sema & Mercan Annak, İnci. (2015). Sağ ve Sol Ventrikül Destek Cihazı Takılan Hastanın Postoperatif Dönemdeki Hemşirelik Bakımı. 91-98.
7. Mellnick, V. M., Raptis, D. A., Raptis, C., & Bhalla, S. (2013). Imaging of left ventricular device complications. Journal of thoracic imaging, 28(2), W35–W41. https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e318232e5e4
8. Gordon, R. J., Quagliarello, B., & Lowy, F. D. (2006). Ventricular assist device-related infections. The Lancet. Infectious diseases, 6(7), 426–437. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70522-9
9. Kocabeyoğlu, S. S. & Sert, D. E. (2019). Sol ventrikül destek cihazı implantasyonu sonrası driveline ile ilişkili enfeksiyonlar: Tek merkez deneyimi . Turkish Journal of Clinics and Laboratory , 10 (3) , 377-383 . DOI: 10.18663/tjcl.617027
10. Haddad E, Lescure FX, Ghodhbane W, Lepage L, D"Humieres C, Vindrios W,Yazdanpanah Y, Nataf P, Kirsch M. Left ventricular assist pump pocket infection: conservativetreatment strategy for destination therapy candidates. Int J Artif Organs 2017;40:90-95.

11. Simon, D., Fischer, S., Grossman, A., Downer, C., Hota, B., Heroux, A., & Trenholme, G. (2005). Left ventricular assist device-related infection: treatment and outcome. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 40(8), 1108–1115. https://doi.org/10.1086/428728
12. Yurtsever, D. B. (Ventriküler Destek Cihazlı Hastalarda Yoğun Bakıma Yeniden Kabul, Morbidite Ve Mortaliteyi Etkileyen Faktörler: On Yıllık Sonuçlarımız.) Ankara. Aralık 2022 tarihinde alındı

Erkek Alt Üriner Sistem Semptomlarının Medikal Tedavi Seçenekleri Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzu (2022) Eşliğinde Gözden Geçirme

Akif KOÇ[1]

[1]*Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi*
Üroloji Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-9780-9732

GİRİŞ

Avrupa Üroloji Derneği Kılavuzları (European Association of Urology Guidelines-EAU Guidelines), ürolojide en çok okunan kılavuzlardan biridir. Her yıl güncellenen bu kılavuzlar önemli ürolojik durumlar hakkında kanıta dayalı en son önerileri sunmaktadır [1].

Alt üriner sistem semptomları (AÜSS) erişkin erkeklerde sık görülen bir şikayettir ve yaşam kalitesini (Quality of Life/QoL) önemli ölçüde etkiler [2]. AÜSS, depolama, işeme ve işeme sonrası semptomlar olarak alt gruplara ayrılabilir [3]. Bazı kişilerde AÜSS devam eder ve uzun yıllar boyunca ilerler ve bazı hastalarda ise zamanla hafifler. Alt üriner sistem semptomları genellikle olarak benign prostat hiperplazisine (BPH) bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu (MÇO) ile ilişkilendirilir. Bununla birlikte, artan sayıda çalışma AÜSS' larının sıklıkla prostatla ilişkili olmadığını göstermiştir [2]. Mesane disfonksiyonu, detrusor aşırı aktivitesi (AAM), detrusor yetersiz aktivitesi veya az aktif mesane, üriner sistem ve çevresindeki dokuların diğer yapısal veya fonksiyonel anormallikleri de AÜSS' ye neden olabilir (Şekil) [4]. İlaveten, ürolojik olmayan pek çok durum, özellikle noktüri olmak üzere birçok üriner semptoma katkıda bulunur [2].

Erkek AÜSS ile ilgili en yaygın durumların tanımları:

Akut idrar retansiyonu (AUR): Hastanın hiç idrar çıkaramadığı durumda ağrılı, ele gelen veya perküsyon yapılabilen bir mesane varlığı.

Kronik idrar retansiyonu: Hasta idrar yaptıktan sonra palpe edilebilen veya perküsyon yapılabilinen ağrısız bir mesane. Bu tür hastalar inkontinan olabilir.

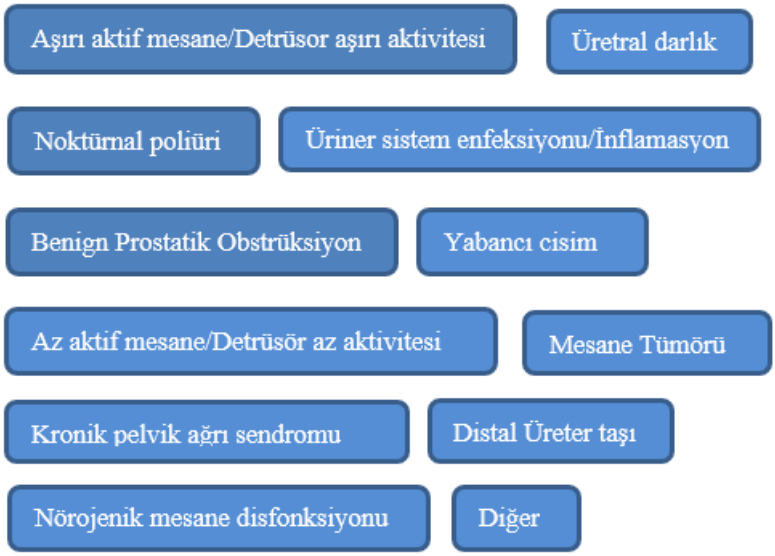
Mesane çıkış obstrüksiyonu: İşeme sırasındaki obstrüksiyonun genel adıdır ve artan detrüsör basıncı ve azalan idrar akış hızı ile karakterizedir. Genellikle akış hızı ve detrüsör basıncının eşzamanlı değerleri elde edilerek teşhis edilir.

Benign prostat obstrüksiyonu (BPO): Bir MÇO şeklidir ve çıkış obstrüksiyonunun nedeninin prostatın bening büyümesi olduğu bilindiğinde teşhis edilebilir.

Benign prostat hiperplazisi: Hastalığı tanımlayan tipik histolojik model için kullanılan bir terimdir.

Detrusor aşırı aktivitesi: Dolum fazı sırasında spontan veya provokasyonlu olabilen istemsiz detrusor kasılmaları ile karakterize ürodinamik bir gözlemdir [5].

Detrüsör az aktivitesi: İşeme sırasındaki, azalan idrar akış hızına yol açan azalan detrüsör işeme basıncı ile karakterizedir. Detrusor az aktivitesi, BPO' nun neden olduğu semptomlara benzeyen işeme semptomları ile karakterize AAM sendromuna neden olur [6].



Şekil: Erkek AÜSS' larının nedenleri [2]

Erkek AÜSS' nın tedavisinde semptomlar hafifse öncelikle bekle gör (Watchful waiting) ve/veya birtakım yaşam tarzı değişiklik seçenekleri (Ör: Gece veya toplum içine çıkarken sıvı alımının kısıtlanması, diüretik ve mesane aşırı aktivitesine neden olabilen kafein ve alkol alımından kaçınma, kabızlığın önlenmesi ve varsa tedavisi v.s.) değerlendirilir [2]. Buna rağmen semptomlarda gerileme olmaz veya ilerleme olursa medikal tedaviye geçilir.

MEDİKAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

α1-Adrenoseptör antagonistleri (α1-blokerler)

α1-blokerlerin kullanımı ile endojen olarak salınan noradrenalinin prostat düz kas hücreleri üzerindeki etkisini inhibe etmek ve böylece prostat tonusunu ve MÇO' nu azaltmak amaçlanır [7].

Güncel kullanımda olan α1-blokerler:

- Alfuzosin hidroklorür (alfuzosin)
- Doksazosin mesilat (doksazosin)
- Silodosin
- Tamsulosin hidroklorür (tamsulosin)
- Terazosin hidroklorür (terazosin)
- Naftopidil

Tüm α1-blokerler uygun dozlarda benzer bir etkinliğe sahiptir [8]. Etkinlikleri saatler-günler içinde ortaya çıkabilirken klinik etkilerin tam olarak gelişmesi birkaç haftayı alır [9].

α1-blokerler tipik olarak Uluslararası Prostat Semptom Skoru' nu (International Prostate Symptome Score/IPSS) yaklaşık %30-40 oranında azaltır ve maksimum idrar akış hızını (Qmax) yaklaşık %20-25 oranında artırır. Hem depolama hem de boşaltma semptomlarını azaltabilirler. α1-bloker etkinliği bir yıllık takipte prostat boyutundan etkilenmez, ancak daha uzun süreli takiplerde prostat boyutu 40 mL altındaki hastalarda α1-blokerler daha etkili görünmektedir [2]. α1-blokerlerin etkinliği yaş gruplarında benzerdir [10]. Prostat boyutunu küçültmez ve AUR' u önlemez [2]; ancak, son kanıtlar α1-blokerlerin (alfuzosin ve tamsulosin) kullanımının AUR rezolüsyonunu iyileştirebileceğini düşündürmektedir [11]. α1-bloker tedavisi sırasında IPSS düşüşü ve Qmax iyileşmesi en az dört yıl boyunca devam ediyor gibi görünmektedir [2].

α1-blokerlerin en sık görülen yan etkileri; asteni, baş dönmesi ve (ortostatik) hipotansiyondur. Vazodilatör etkiler en çok doksazosin ve terazosin ile belirgindir. Alfuzosin ve tamsulosin ile daha az yaygındır [12]. Kardiyovasküler komorbiditesi bulunan ve/veya vazo-aktif bir ilaç kullanan hastalar, α1-bloker kaynaklı vazodilatasyona duyarlı olabilirler [2].

Gevşek iris sendromu (Intra-operative floppy iris syndrome/IFIS) olarak adlandırılan ve katarakt cerrahisini etkileyen bir α1-bloker yan etkisi bulunmaktadır [13]. Alfuzosin, doksazosin, tamsulosin veya terazosinin IFIS yan etkilerini değerlendiren bir meta-analizde tamsulosin için çok daha yüksek olmakla birlikte tüm α1-blokerler için artmış bir risk bulunmuştur [14]. Planlanmış bir katarakt ameliyatından önce α1-bloker tedavisine mümkünse başlanılmaması ve göz doktoruna α1-bloker kullanımı hakkında bilgi verilmelidir [2].

Bir derlemeye göre α1-blokerler libidoyu olumsuz etkilemez, erektil fonksiyon üzerinde küçük bir yararlı etkiye sahiptirler ancak anormal ejakülasyona neden olabilirler [15]. Tamsulosin veya silodosin plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olarak anormal ejakülasyon ile ilişkiliyken hem doksazosin hem de terazosinde bu ilişki oranı düşüktür [16].

Özetle;

- α1-blokerler hızlı etki başlangıçları, iyi etkinlikleri ve düşük yan etki oranı ve şiddeti nedeniyle genellikle erkek AÜSS için birinci basamak ilaç tedavisi olarak kabul edilir.
- İdrar retansiyonu veya ameliyat ihtiyacını önlemezler.
- Katarakt cerrahisi öncesi göz doktorları α1-bloker kullanımı konusunda bilgilendirilmelidir.

- Selektif olmayan α1-blokerleri ile tedavi edilen yaşlı hastalar ortostatik hipotansiyon riski konusunda bilgilendirilmelidir.
- Selektif α1-blokerleri ile tedavi edilen ve cinsel açıdan aktif hastalara ejekülasyon disfonksiyonu riski konusunda danışmanlık yapılmalıdır.
- Orta-şiddetli AÜSS' si olan erkeklere α1 blokerleri önerilmelidir [2].

5α-redüktaz inhibitörleri (5-ARI)

5α-redüktaz enzimi tarafından testosterondan dönüştürülen dihidrotestosteron (DHT) prostatta androjenik etkilere neden olur. 5α-redüktaz enziminin iki izoformu vardır [17]: *Tip 1:* Deri ve karaciğer, *Tip 2:* Prostat dokusunda.

Klinik kullanım için iki 5-ARI mevcuttur:

1. *Finasterid:* Sadece 5α-redüktaz tip 2' yi inhibe eder.
2. *Dutasterid:* Her iki 5α-redüktaz tipini de inhibe eder.

5-ARI' ler, 6-12 aylık tedaviden sonra prostat boyutunda yaklaşık %18-28' lik bir azalmaya ve dolaşımdaki PSA düzeylerinde yaklaşık %50' lik bir azalmaya neden olurlar. Ortalama prostat hacmi ve PSA düşüşü, uzun süreli tedaviden sonra daha da belirgin olabilir.

Plaseboya göre klinik etkiler en az 6 aylık tedaviden sonra görülür. İki ila dört yıllık tedaviden sonra 5-ARI' ler, prostat büyümesine bağlı AÜSS' li hastalarda IPSS' yi yaklaşık %15-30 oranında iyileştirir, prostat hacmini %18-28 oranında azaltır ve Qmax' ı 1.5-2.0 mL/s artırır [2]. Dutasterid ve finasteridin AÜSS tedavisinde eşit derecede etkili olduğu gösterilmiştir [18,19]. Belirti azalması başlangıçtaki prostat boyutuna bağlıdır.

Prostat hacmi < 40 mL olan hastalarda finasterid plasebodan daha etkili olmayabilir. Dutasteridin IPSS' yi, prostat hacmini ve AUR riskini azalttığı ve prostat hacmi 30-40 mL arasında olan hastalarda bile Qmax' ı artırdığı görülmektedir.

5α-redüktaz inhibitörleri uzun vadeli (> 1 yıl) AUR riskini veya ameliyat ihtiyacını azaltır [2].

En yaygın yan etkiler libido azalması, erektil disfonksiyon (ED) ve daha seyrek olarak retrograd ejakülasyon, ejakülasyon başarısızlığı veya azalmış semen hacmi gibi ejakülasyon bozukluklarıdır [20–23]. Jinekomasti (meme veya meme başı hassasiyeti ile birlikte) hastaların %1-2' sinde gelişir.

Özetle;

- Orta ila şiddetli AÜSS ve prostat büyümesi (> 40 mL) ve/veya yüksek PSA konsantrasyonu (> 1.4-1.6 ng/mL) olan erkeklerde 5-ARI tedavisi düşünülmelidir.
- AUR riskini ve ameliyat ihtiyacını önleyebilirler.

- Etkilerinin yavaş başlaması nedeniyle kısa süreli kullanıma uygun değildirler.
- PSA üzerindeki etkilerinin prostat kanseri taraması ile ilişkili olarak değerlendirilmesi gerekir
- Orta-şiddetli AÜSS' si olan ve hastalık ilerleme riski yüksek olan (ör. prostat hacmi > 40 mL) erkeklerde 5α-redüktaz inhibitörleri (5-ARI'ler) kullanılmalıdır.
- Hastalara 5-ARI'lerin etkisinin yavaş başlaması konusunda danışmanlık yapılmalıdır [2].

Muskarinik reseptör antagonistleri

Detrüsör, muskarinik reseptörleri uyaran ana nörotransmitteri asetilkolin olan parasempatik sinirler tarafından innerve edilir. Muskarinik reseptörler ayrıca mesane ürotelyal hücreleri ve tükürük bezlerinin epitel hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde de bulunur [2].

AAM/depolama semptomlarının tedavisi için ruhsatlandırılmış olan antimuskarinikler:

- Darifenasin hidrobromür (darifenasin)
- Fesoterodin fumarat (fesoterodin)
- Oksibutinin hidroklorid (oksibutinin)
- Propiverin hidroklorür (propiverin)
- Solifenasin süksinat (solifenasin)
- Tolterodin tartrat (tolterodin)
- Trospiyum klorür

Tolterodin, aciliyet inkontinansını, gündüz veya 24 saatlik sıklığı ve aciliyetle ilişkili işemeyi önemli ölçüde azaltırken, hastanın tedavi yararına ilişkin algısını geliştirebilir [24]. Solifenasin, mesane durumu puanlarının ortalama hasta algısını, ortalama AAM anketi puanlarını ve mesane problemlerinin genel algısını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Fesoterodin işeme sıklığını, aciliyet epizotlarını ve acil idrar kaçırma epizodlarını iyileştirmiştir. Tolterodin ile yapılan çalışmalarda, gündüz sıklığı, noktüri, acil idrar kaçırma ve IPSS, on iki ila 25 hafta sonra başlangıç değerlerine kıyasla önemli ölçüde azaldığı tespit edilmiştir [25,26].

Daha ileri bir analiz, PSA seviyeleri <1,3 ng/mL olan erkeklerin (daha küçük prostatlar) antimuskariniklerden daha fazla fayda sağlayabileceğini göstermiştir [27].

İlaca bağlı yan etkiler arasında ağız kuruluğu, kabızlık, işeme güçlüğü, nazofarenjit ve baş dönmesi yer alır.

MÇO olmayan erkeklerde artan işeme sonrası kalan idrar (PVR) minimaldir ve plaseboya benzerdir.

Teorik olarak antimuskarinikler mesane gücünü azaltabilir ve dolayısıyla PVR veya idrar retansiyonu ile ilişkili olabilir [2]. MÇO' lu erkeklerde antimuskariniklerle kısa süreli tedavinin güvenli olduğunu gösterilmiştir [28].

Özetle;

- Tüm antimuskarinikler yaşlı erkeklerde test edilmemiştir ve AÜSS' lu herhangi bir yaştaki erkeklerde muskarinik reseptör antagonistlerinin etkinliğine ilişkin uzun vadeli çalışmalar henüz mevcut değildir.
- Çalışmalara yalnızca başlangıçta düşük PVR hacimleri olan hastalar dahil edildiğinden bu ilaçlar dikkatle reçete edilmelidir ve IPSS ile PVR' nin düzenli olarak yeniden değerlendirilmesi önerilir.
- Tedaviye başladıktan sonra boşaltım AÜSS' larında veya idrar akışında kötüleşme görülürse hastalara ilacı kesmeleri önerilmelidir.

Beta-3 agonist

Beta-3 adrenoseptörleri, detrusor düz kas hücrelerinde baskın beta reseptörleridir ve bunların uyarılmasının detrusor gevşemesini indüklediği düşünülmektedir. Beta-3 agonistlerinin etki şekli tam olarak aydınlatılamamıştır [29].

Mirabegron, AAM' li erişkinlerde kullanımı onaylanan beta-3 agonistidir. İşeme sıklığı, aciliyet ve acil idrar kaçırma dahil olmak üzere AAM semptomlarının tedavisinde, ayrıca hastanın tedavi yararı algısında önemli etkinlik göstermiştir [2].

Mirabegronun AAM semptomları üzerine etkileri ağırlıklı olarak kadın çalışma popülasyonlarında incelenmiştir [30,31].

Küçük bir erkek denek oranıyla yapılan bir faz IV çalışması, bir Japon popülasyonunda solifenasine rağmen devam eden aciliyeti olan kişilerde mirabegronun eklendiğini bildirmiştir [32].

Mirabegron gruplarında tedaviyle ilişkili en yaygın yan etkiler hipertansiyon, İYE, baş ağrısı ve nazofarenjittir [2]. Mirabegron kontrol edilemeyen şiddetli hipertansiyonu olan hastalarda (sistolik kan basıncı > 180 mmHg veya diyastolik kan basıncı > 110 mmHg veya her ikisi) kontrendikedir. Tedaviye başlamadan önce kan basıncı ölçülmeli ve tedavi sırasında düzenli olarak izlenmelidir. %25' i erkek olan 13.396 hastayı içeren on üç klinik çalışmanın bir kombinasyonu, AAM tedavilerinin (antikolinerjikler veya mirabegron) plaseboya kıyasla artmış hipertansiyon veya kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olmadığını göstermiştir [33]. Mirabegron gruplarında ağız kuruluğu ve kabızlığı olan hastaların oranı, diğer AAM ajanları veya aktif kontrol tolterodin ile yapılan çalışmalarda bildirilenden belirgin şekilde daha düşüktü [34]. Kombine MÇO ve AAM' li

erkeklerde ürodinamik parametrelerin değerlendirilmesi, mirabegronun Qmax, maksimum akışta detrusor basıncı ve mesane kontraktilite indeksi açısından plaseboya kıyasla işeme ürodinamik parametrelerini olumsuz etkilemediği sonucuna varmıştır. Mirabegron ile PVR' deki genel değişiklik küçüktür [2].

Yapılan çalışmalarda mirabegronun yaşlılarda kullanımının güvenli olduğu bulunmuştur [35,36].

Özetle;

- AÜSS' li herhangi bir yaştaki erkekte mirabegronun etkililiği ve güvenliliği ile ilgili uzun vadeli çalışmalar henüz mevcut değildir.
- AAM hastalarında antimuskariniklerle kombinasyon halinde mirabegron üzerine mevcut çalışmalar, ağırlıklı olarak kadın bir çalışma popülasyonuna sahipken, başka çalışmalar hala beklemededir.
- Esas olarak mesane depolama semptomları olan orta-şiddetli AÜSS' li erkeklerde beta-3 agonistleri kullanılabilir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5I' ler), hücre içi siklik guanozin monofosfatı artırarak detrüsör, prostat ve üretranın düz kas tonusunu azaltır. Ayrıca, PDE5I' lerle kronik tedavi, alt üriner sistemde kan perfüzyonunu ve oksijenasyonu artırıyor, prostat ve mesanedeki kronik enflamasyonu da azaltabiliyor gibi görünmektedir. PDE5I' lerin AÜSS üzerindeki kesin mekanizması belirsizliğini korumaktadır [2].

AÜSS' li erkeklerde çeşitli selektif oral PDE5I' lerin klinik deneyleri yapılmış olmasına rağmen, erkek AÜSS' nin tedavisi için yalnızca günde bir kez 5 mg tadalafil ruhsatlandırılmıştır.

Randomize kontrollü çalışmalar, PDE5I' lerin AÜSS' larını azalttığı ve QoL' yi iyileştirdiğini göstermiştir. Bununla birlikte, çoğu çalışmada Qmax' a etkileri plasebodan önemli ölçüde farklı tespit edilmemiştir [37]. IPSS etkileri açısından PDE5I' ler ile α1 blokerler arasında fark bulunamamıştır [2].

PDE5I' ler ile α-blokerlerin kombinasyonu değerlendirildiğinde kombinasyon tedavisinin tek başına α-blokerler ile karşılaştırıldığında IPSS skorunu, IIEF skorunu ve Qmax' ı önemli ölçüde iyileştirdiği göstermiştir [38]. Tadalafil ve finasterid kombinasyonunun depolama ve işeme semptomlarında ve QoL' de önemli bir iyileşme sağladığı iyi tolere edilebildiği ve erektil işlevi iyileştirdiği tespit edilmiştir [39]. Bununla birlikte, PDE5I' ler ve diğer AÜSS ilaçlarının kombinasyonlarına ilişkin veriler ortaya çıkarken, AÜSS yönetiminde tadalafil 5 mg ruhsatlandırılmıştır.

AÜSS' li erkeklerde tüm PDE5I' lerin bildirilen yan etkileri arasında ateş basması, gastroözofageal reflü, baş ağrısı, dispepsi, sırt ağrısı ve burun tıkanıklığı yer alır [38].

Tadalafil, nitratlar veya riociguat gibi guanilat siklaz stimülatörleri kullanan hastalarda ve cinsel aktivitenin önerilmediği kalp hastalığı olan erkeklerde kontrendikedir [40]. Tadalafil ayrıca son 90 gün içinde miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, kararsız anjina veya cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan anjinası olan hastalarda, son altı ayda New York Kalp Derneği Sınıf 2 veya daha büyük kalp yetmezliği olan hastalarda, kontrolsüz kalp yetmezliği olan hastalarda, kontrolsüz aritmi, hipotansiyon (< 90/50 mm Hg) veya kontrolsüz hipertansiyon varlığında, son altı ay içinde inme geçirmiş hastalar veya ani görme kaybıyla ön iskemik optik nöropati biliniyorsa veya daha önce PDE5I kullanımından sonra rapor edilmişse da kontrendikedir [40].

Özetle;

- Bugüne kadar, erektil disfonksiyonlu olan veya olmayan erkeklerin AÜSS' larının tedavisi için sadece günde bir kez 5 mg tadalafil resmi olarak ruhsatlandırılmıştır.
- AÜSS' li erkeklerde tadalafil ile uzun süreli deneyim, bir yıllık takibi olan bir çalışmayla sınırlıdır; etkililik veya tolere edilebilirlik hakkında bir yıldan fazla sonuçlar sınırlayıcıdır [41].
- Prostat boyutunun küçültülmesine ilişkin sınırlı bilgi vardır ve hastalığın ilerlemesine ilişkin veri yoktur.
- Erektil disfonksiyonu olan veya olmayan orta ila şiddetli AÜSS' li erkeklerde fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri kullanılabilir.

Bitki özleri - fitoterapi

Bitkisel ilaç müstahzarları köklerden, tohumlardan, polenlerden, kabuklardan veya meyvelerden yapılır.

Muhtemel ilgili bileşikler arasında fitosteroller, ß-sitosterol, yağ asitleri ve lektinler yer alır. In vitro, bitki özleri anti-inflamatuar, anti-androjenik ve östrojenik etkilere sahip olabilir; cinsel hormon bağlayıcı globülini azaltmak; prostat hücrelerinin, a-adrenoseptörlerin, 5 a-redüktazın, muskarinik kolinoseptörlerin, dihidropiridin reseptörlerinin ve vanilloid reseptörlerinin aromataz, lipoksijenaz, büyüme faktörü ile uyarılan proliferasyonunu inhibe eder; ve serbest radikalleri nötralize eder. Bu bileşiklerin in vivo etkileri belirsizdir ve bitki özlerinin kesin mekanizmaları belirsizliğini koruyor [2].

Kaynaklar

1. Science and Publications - Uroweb [Internet].
2. Management of Non-neurogenic Male LUTS - INTRODUCTION - Uroweb [Internet].
3. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn [Internet]. Neurourol Urodyn; 200;21:167-78.
4. Chapple CR, Wein AJ, Abrams P, Dmochowski RR, Giuliano F, Kaplan SA, vd. Lower urinary tract symptoms revisited: a broader clinical perspective. Eur Urol; 2008;54:563-9.
5. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, vd. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. Neurourol Urodyn; 2002;21:167-78.
6. Chapple CR, Osman NI, Birder L, Dmochowski R, Drake MJ, van Koeveringe G, vd. Terminology report from the International Continence Society (ICS) Working Group on Underactive Bladder (UAB). Neurourol Urodyn; 2018;37:2928-31.
7. Michel MC, Vrydag W. Alpha1-, alpha2- and beta-adrenoceptors in the urinary bladder, urethra and prostate. Br J Pharmacol; 2006;147 Suppl 2.
8. Djavan B, Chapple C, Milani S, Marberger M. State of the art on the efficacy and tolerability of alpha1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. Urology; 2004;64:1081-8.
9. Barendrecht MM, Abrams P, Schumacher H, de La Rosette JJMCH, Michel MC. Do alpha1-adrenoceptor antagonists improve lower urinary tract symptoms by reducing bladder outlet resistance? Neurourol Urodyn; 2008;27:226-30.
10. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. Prostate Cancer Prostatic Dis; 1998;1:332-5.
11. Karavitakis M, Kyriazis I, Omar MI, Gravas S, Cornu JN, Drake MJ, vd. Management of Urinary Retention in Patients with Benign Prostatic Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol; 2019;75:788-98.
12. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of alpha-adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. Int J Clin Pract; 2008;62:1547-59.

13. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. J Cataract Refract Surg; 2005;31:664-73.
14. Chatziralli IP, Sergentanis TN. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a meta-analysis. Ophthalmology; 2011;118:730-5.
15. van Dijk MM, de La Rosette JJMCH, Michel MC. Effects of alpha(1)-adrenoceptor antagonists on male sexual function. Drugs; 2006;66:287-301.
16. Gacci M, Ficarra V, Sebastianelli A, Corona G, Serni S, Shariat SF, vd. Impact of medical treatments for male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia on ejaculatory function: a systematic review and meta-analysis. J Sex Med; 2014;11:1554-66.
17. Andriole G, Bruchovsky N, Chung LWK, Matsumoto AM, Rittmaster R, Roehrborn C, vd. Dihydrotestosterone and the prostate: the scientific rationale for 5alpha-reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. J Urol; 2004;172:1399-403.
18. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther; 2007;29:17-25.
19. Nickel JC, Gilling P, Tammela TL, Morrill B, Wilson TH, Rittmaster RS. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS). BJU Int; 2011;108:388-94.
20. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damião R, Major-Walker K, Nandy I, vd. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. Eur Urol; 2010;57:123-31.
21. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Dixon CM, Kusek JW, vd. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med; 2003;349:2387-98.
22. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. Clin Ther; 2007;29:17-25.
23. Corona G, Tirabassi G, Santi D, Maseroli E, Gacci M, Dicuio M, vd. Sexual dysfunction in subjects treated with inhibitors of 5α-reductase for benign prostatic hyperplasia: a comprehensive review and meta-analysis. Andrology; 2017;5:671-8.

24. Gacci M, Sebastianelli A, Salvi M, Schiavina R, Brunocilla E, Novara G, vd. Tolterodine in the Treatment of Male LUTS. Curr Urol Rep; 2015;16:1-8.
25. Höfner K, Burkart M, Jacob G, Jonas U. Safety and efficacy of tolterodine extended release in men with overactive bladder symptoms and presumed non-obstructive benign prostatic hyperplasia. World J Urol; 2007;25:627-33.
26. Kaplan SA, Walmsley K, Te AE. Tolterodine extended release attenuates lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol; 2005;174:2273-6.
27. Roehrborn CG, Kaplan SA, Kraus SR, Wang JT, Bavendam T, Guan Z. Effects of serum PSA on efficacy of tolterodine extended release with or without tamsulosin in men with LUTS, including OAB. Urology; 2008;72:1061-7.
28. Chapple CR, Roehrborn CG. A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder. Eur Urol; 2006;49:651-9.
29. Andersson KE. On the Site and Mechanism of Action of β3-Adrenoceptor Agonists in the Bladder. Int Neurourol J; 2017;21:6-11.
30. Drake MJ, Chapple C, Esen AA, Athanasiou S, Cambronero J, Mitcheson D, vd. Efficacy and Safety of Mirabegron Add-on Therapy to Solifenacin in Incontinent Overactive Bladder Patients with an Inadequate Response to Initial 4-Week Solifenacin Monotherapy: A Randomised Double-blind Multicentre Phase 3B Study (BESIDE). Eur Urol; 2016;70:136-45.
31. Abrams P, Kelleher C, Staskin D, Kay R, Martan A, Mincik I, vd. Combination treatment with mirabegron and solifenacin in patients with overactive bladder: exploratory responder analyses of efficacy and evaluation of patient-reported outcomes from a randomized, double-blind, factorial, dose-ranging, Phase II study (SYMPHONY). World J Urol; 2017;35:827-38.
32. Yamaguchi O, Kakizaki H, Homma Y, Igawa Y, Takeda M, Nishizawa O, vd. Safety and efficacy of mirabegron as “add-on” therapy in patients with overactive bladder treated with solifenacin: a post-marketing, open-label study in Japan (MILAI study). BJU Int; 2015;116:612-22.
33. White WB, Siddiqui E, Tat T, Franks B, Schermer CR. Cardiovascular safety of mirabegron: analysis of an integrated clinical trial database of patients with overactive bladder syndrome. J Am Soc Hypertens; 2018;12:768-778.e1.

34. Chapple CR, Kaplan SA, Mitcheson D, Klecka J, Cummings J, Drogendijk T, vd. Randomized double-blind, active-controlled phase 3 study to assess 12-month safety and efficacy of mirabegron, a β(3)-adrenoceptor agonist, in overactive bladder. Eur Urol; 2013;63:296-305.
35. Lee YK, Kuo HC. Safety and therapeutic efficacy of mirabegron 25 mg in older patients with overactive bladder and multiple comorbidities. Geriatr Gerontol Int; 2018;18:1330-3.
36. Wagg A, Nitti VW, Kelleher C, Castro-Diaz D, Siddiqui E, Berner T. Oral pharmacotherapy for overactive bladder in older patients: mirabegron as a potential alternative to antimuscarinics. Curr Med Res Opin; 2016;32:621-38.
37. Nagasubramanian S, John NT, Antonisamy B, Mukha RP, Jeyachandra Berry CS, Kumar S, vd. Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. BJU Int; 2020;125:718-24.
38. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, vd. A systematic review and meta-analysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with α-blockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. Eur Urol; 2012;61:994-1003.
39. Casabé A, Roehrborn CG, da Pozzo LF, Zepeda S, Henderson RJ, Sorsaburu S, vd. Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. J Urol; 2014;191:727-33.
40. Adcirca (previously Tadalafil Lilly) | European Medicines Agency [Internet].
41. Donatucci CF, Brock GB, Goldfischer ER, Pommerville PJ, Elion-Mboussa A, Kissel JD, vd. Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a 1-year, open-label extension study. BJU Int; 2011;107:1110-6.

Karaciğerin İnflamatuar Psödotümörü

Ali Bal [1]

[1]*Dr., Ankara Şehir Hastanesi, dr_alibal@hotmail.com*
ORCID: 0000-0002-4259-3217, Tel:05054399567

1-GİRİŞ: İnflamatuar psödotümör (IPF), ilk kez 1939 yılında akciğerde tanımlanan nadir bir durumdur.(1) IPT en sık akciğerde görülür, ancak merkezi sinir sistemi, majör tükürük bezleri, böbrekler, karaciğer, omentum, yumurtalıklar, gırtlak, idrar kesesi, meme, pankreas, dalak, lenf düğümleri, deri, yumuşak dokular ve gözün yörüngesi gibi diğer yerlerde de bulunabilir.(2) Enflamatuar miyofibroblastik tümör veya plazma hücreli granülom olarak da bilinir.(3) Radyolojik çalışmanın tanısal yeteneğindeki son gelişmelere rağmen, karaciğerin IPT'sini atipik hepatosellüler karsinom (HCC), intrahepatik kolanjiyokarsinom (CC) ve metastatik kanser gibi malign tümörlerden ayırt etmek zordur. (4,5) Ayrıca, optimal tedavi ve prognoz halen belirgin değildir. (6)

2-ETYOLOJİ: HIPT(Hepatik İnflamatuar Psodotümör) 'nin etiyolojisi henüz bilinmemekle birlikte, patolojinin inflamatuar paterninin ve ilişkili laboratuvar bulgularının hepatobiliyer sistem yoluyla altta yatan enfeksiyonla olası bir ilişkisi olduğu birçok çalışmada ileri sürülmüştür.(7) Bazı çalışmalar hastaların %68-80'inde hepatobiliyer sistem hastalığı olduğunu göstermiştir. Karın ağrısı, ateş ve yüksek inflamatuar belirteçler (eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein ve lökosit sayısı dahil) HIPT olgularında yaygındır. (8) Çok sayıda çalışma, IPTL'den sorumlu mikroorganizmaların Bacteroides caccae, Actinomyces, Klebsiella, Escherichia coli, Gram-pozitif koklar ve b-hemolitik Streptococcus'u içerdiğini belirtmiştir. (9) Diğer çalışmalar, IgG4 sklerozan kolanjit gibi hepatopankreatobiliyer otoimmün hastalıkların da IPTL'ye neden olabileceğini bildirmiştir.(10)

3-KLİNİK: HIPT genelde tek , büyük, soliter kitle olarak ortaya çıkar. Ağırlıklı olarak sağ lobda görülür, ancak multisentrisite de tanımlanmıştır.(8) Korede yapılan çok merkezli bir çalışmada ortalama kitle boyutunun 4.4 cm olduğunu ve hastaların çoğunda sağ karaciğer baskınlığı olan tek bir tümör olduğunu göstermiştir.(6) IPTL'nin en yaygın semptomları karın ağrısı, ateş ve kilo kaybıdır. IPTL sıklıkla iyi bir prognoz ile kendiliğinden düzelir.(11) Safra kanalı tutulduğu takdirde obstrüktif sarılık gelişebilir.(12)

4-TANI:

4-1. LABORATUAR: Eritrosit Sedimantasyon Hızı, CRP, lökosit sayısı gibi artmış inflamatuar belirteçler karaciğer IPT'li olgularda sık görülür.(13) Serum AFP, CEA ve CA 19-9 düzeyleri çoğu hastada normaldir. Birkaç çalışmada Bacteroides caccae, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, gram-pozitif koklar IPT'den sorumlu mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir. (6) Anemi, trombositoz ve yüksek IgG düzeyleri de bildirilmiştir. Karaciğer enzimleri ve laktat dehidrogenaz yükselebilir.(14)

4-2. GÖRÜNTÜLEME: Literatürde HIPT radyolojik çalışmalarda spesifik görüntü bulguları olmaksızın tutarsız bir görünüm göstermiştir.(12) Sonografik olarak, hepatik IPT'ler değişken ekojenite gösterir. Hipoekoik lezyonlar daha sık görülürken, hiperekoik veya kompleks lezyonlarda tanımlanmıştır.(15,16) Korede çok merkezli bir çalışma dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve gadolinyum (Gd)-geliştirilmiş manyetik rezonans görüntüleme (MRG), karaciğer kitlesi ve normal tümör belirteç düzeyleri olan hastalarda HIPT tanısı için ipuçları sağlayabileceğini öne sürmüştür.(6)

5-TEDAVİ: Çalışmalarda karaciğerin IPT'lerinin intrahepatik CC, lenfoma, metastatik kanser ve HCC gibi malign lezyonları taklit ettiği bildirilmiştir. IPTL için optimal bir tedavi ve prognozunu belirleme yöntemi henüz belirlenememiştir. Tanısal belirsizliği nedeniyle antibiyotik ve/veya kortikosteroid alan bazı hastalarda lezyon tamamen düzelmiş, ancak bu lezyonların bir kısmında nüks etmiştir. Buna karşılık, çok sayıda çalışma, esas olarak tümörün preoperatif radyografiye göre malign olduğuna dair kanıtlar nedeniyle hepatik rezeksiyon yapıldığını ve bundan sonra IPTL'nin asla nüks etmediğini bildirmiştir(18). Klinik tedaviye rağmen semptomlar devam ettiğinde, lezyonun boyutunun arttığı, hayati yapıların tümör tarafından sıkıştırıldığı veya tanısal belirsizlik olduğu durumlarda cerrahi gerekli görülür(19).

6-SONUÇ: IPTL nadir görülen bir durumdur ve bu psödotümörün hepatik alan kaplayan lezyonlardan ayırt edilmesi çok önemlidir. IPTL kendiliğinden gerileyebilir ve diğer karaciğer tümörlerini taklit edebilir. Cerrahi rezeksiyon bir tedavi seçeneğidir ancak gereksiz rezeksiyondan kaçınılmalıdır. Özellikle ciddi semptomları veya belirsiz bir tanısı olan hastalar için tercih edilen tedavi hala cerrahi rezeksiyondur.

Kaynaklar:

1- Copin, M. C., Gosselin, B. H., & Ribet, M. E. (1996). Plasma cell granuloma of the lung: difficulties in diagnosis and prognosis. The Annals of thoracic surgery, 61(5), 1477-1482.

2- Hsieh, S. C., Wu, C. H., & Chan, W. P. (2010). Diagnosis of inflammatory pseudotumour of the urinary bladder aided by dynamic computed tomography. Acta Clinica Belgica, 65(5), 360-361.

3- Horiuchi, R., Uchida, T., Kojima, T., & Shikata, T. (1990). Inflammatory pseudotumor of the liver. Clinicopathologic study and review of the literature. Cancer, 65(7), 1583-1590.

4- Kitajima, K., Shiba, H., Nojiri, T., Uwagawa, T., Ishida, Y., Ichiba, N., & Yanaga, K. (2007). Intrahepatic cholangiocarcinoma mimicking hepatic inflammatory pseudotumor. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract, 11(3), 398–402.

5- Ishida, H., Tatsuta, M., Furukawa, H., Ohta, H., Hashimoto, K., Hayashi, N., ... & Hanai, J. (2000). Multiple inflammatory pseudotumors mimicking liver metastasis from colon cancer: report of a case. Surgery Today, 30(6), 530-533.

6- Park, J. Y., Choi, M. S., Lim, Y. S., Park, J. W., Kim, S. U., Min, Y. W., ... & Yoo, B. C. (2014). Clinical features, image findings, and prognosis of inflammatory pseudotumor of the liver: a multicenter experience of 45 cases. Gut and liver, 8(1), 58.

7- White, J. E., Chase, C. W., Kelley, J. E., Brock, W. B., & Clark, M. O. (1997). Inflammatory pseudotumor of the liver associated with extrahepatic infection. Southern medical journal, 90(1), 23-29.

8- Oh, K., Hwang, S., Ahn, C. S., Kim, K. H., Moon, D. B., Ha, T. Y., ... & Hong, S. M. (2021). Clinicopathological features and post-resection outcomes of inflammatory pseudotumor of the liver. Annals of Hepato-biliary-pancreatic Surgery, 25(1), 34-38.

9- Ntinas, A., Kardassis, D., Miliaras, D., Tsinoglou, K., Dimitriades, A., & Vrochides, D. (2011). Inflammatory pseudotumor of the liver: a case report and review of the literature. Journal of Medical Case Reports, 5(1), 1-4.

10-Kamisawa, T., & Okamoto, A. (2008). IgG4-related sclerosing disease. World journal of gastroenterology: WJG, 14(25), 3948.

11-Yamaguchi, J., Sakamoto, Y., Sano, T., Shimada, K., & Kosuge, T. (2007). Spontaneous regression of inflammatory pseudotumor of the liver: report of three cases. Surgery today, 37(6), 525-529.

12-Fukuya, T., Honda, H., Matsumata, T., Kawanami, T., Shimoda, Y., Muranaka, T., ... & Masuda, K. (1994). Diagnosis of inflammatory

pseudotumor of the liver: value of CT. AJR. American journal of roentgenology, 163(5), 1087-1091.
13-Horiuchi, R., Uchida, T., Kojima, T., & Shikata, T. (1990). Inflammatory pseudotumor of the liver. Clinicopathologic study and review of the literature. Cancer, 65(7), 1583-1590.
14-Chang, S. D., Scali, E. P., Abrahams, Z., Tha, S., & Yoshida, E. M. (2014). Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare case of recurrence following surgical resection. Journal of Radiology Case Reports, 8(3), 23.
15-Lim, J. H., & Lee, J. H. (1995). Inflammatory pseudotumor of the liver ultrasound and CT features. Clinical imaging, 19(1), 43-46.
16-Chang, S. D., Scali, E. P., Abrahams, Z., Tha, S., & Yoshida, E. M. (2014). Inflammatory pseudotumor of the liver: a rare case of recurrence following surgical resection. Journal of Radiology Case Reports, 8(3), 23.
17-Nam, K. J., Kang, H. K., & LIM, J. H. (1996). Inflammatory pseudotumor of the liver: CT and sonographic findings. American journal of roentgenology (1976), 167(2), 485-487.
18-Zhang, Y., Lu, H., Ji, H., & Li, Y. (2015). Inflammatory pseudotumor of the liver: A case report and literature review. Intractable & rare diseases research, 4(3), 155–158.
19-Akatsu, T., Wakabayashi, G., Tanimoto, A., Kameyama, K., & Kitajima, M. (2006). Inflammatory pseudotumor of the liver masquerading as hepatocellular carcinoma after a hepatitis B virus infection: report of a case. Surgery today, 36(11), 1028-1031.

Kalça Kırıklarında Rehabilitasyonun Önemi

Yaşar Mahsut DİNÇEL[1], Alper DÜNKİ[2]

[1]Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-6576-1802
[2]Arş. Gör. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, ORCID ID: 0000-0001-6577-3491

Kalça kırıkları özellikle ileri yaştaki hastalarda mortalite ve morbiditeye neden olduğundan önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (1). Gelecekteki kalça kırığı hastalarının sayısının tahmin edilmesi, sağlık ve sosyal hizmetler üzerindeki artan yüke, özellikle de dünyada eşi benzeri görülmemiş hızlı artışların görüleceği bölgelerde mümkün olduğunca hazırlıklı olmak için gereklidir.

Osteoporotik kalça kırıkları tipik olarak yaşlı popülasyonda meydana gelir ve düşük enerjili travmalardan (örneğin basit düşme) kaynaklanır. Birleşik Krallık Ulusal Kalça Kırığı Veri Tabanı'ndan yayınlanan en son rapor, kalça kırıklarının %91,6'sının 70 yaşın üzerindeki hastalarda meydana geldiğini ve çoğunluğunun (%72) kadın olduğunu ortaya koymaktadır (2). Bu dağılım, düşme olasılığının artmasını yansıtmaktadır. 65 yaş üstü üç kişi her yıl düşer, ve ilerleyen yaşla birlikte osteoporoz olur (3). Kalça kırığı geçirenlerde sıklıkla önemli komorbiditeler örnektir (4). Hasta genellikle kalça ağrısı ve ağırlık verememe ile başvurur. Etkilenen bacak kısaltılabilir ve dışa doğru döndürülebilir.

Kalça kırıklarının çoğu düz radyografilerle tanı alır. Bazı olgularda kalça kırığını düşündüren klinik belirti ve semptomlara sahip olan ama normal olarak değerlendirilen düz radyografili hastalarda da kalça kırığı ihtimali atlanmamalıdır. Görüntülemede altın standart görüntüleme tekniği manyetik rezonans görüntülemedir (5) . Bilgisayarlı tomografi (BT) çoğu hastanede daha kolay ulaşılabilir olduğundan tanıda daha önceliklidir.

Kalça kırıkları intra veya ekstrakapsüler yani kalça eklem kapsülünün içinde veya dışında oluşan kırık olarak sınıflandırılabilir. Bu geniş anatomik ayrım, femur başına kan akışının kesintiye uğrama olasılığını yansıttığı için önemlidir. Daha sonra, yer değiştirme ve ufalanma derecesini belirlemek için kırığın özellikleri daha detaylı incelenir. Bu, intrakapsüler kırıklar durumunda iç fiksasyona karşı artroplasti ile tedavi kararına rehberlik edecek veya iyileşmenin gerçekleşmesine izin vermek için ekstrakapsüler kırıkları stabilize etmek için gereken biyomekanik yapı tipine rehberlik edecektir (örn. PFN). Ameliyat sonrası mobilizasyonu kolaylaştırmak, ameliyatın risklerinden daha ağır basmak ve ameliyatsız yönetim nedeniyle uzun süreli hareketsizlikle ilişkili kötü sonuçları önlemek için erken tespitin yararları göz önüne alındığında hastaların çoğu ameliyat olacaktır (6,7).

Kalça kırığı, yaşlılarda yatarak tedavi süresince ve sonrasında uzun süre düşük fiziksel aktivite ile sonuçlanan majör bir travmadır (8-10). Kalça kırığından sonra birçok yaşlı insan, kırık öncesi hareketlilik ve aktivite seviyelerini asla geri kazanamaz, bu da yaşamlarında önemli değişikliklere yol açar ve uzun vadeli kişisel ve sosyal sonuçlar doğurur (11, 12). Kalça kırığı olan yaşlı kişilerde yüksek oranda bilişsel bozulma (örn. demans) vardır (13). Fiziksel aktivite ve

organize rehabilitasyon, daha fazla düşme, sakatlık ve çeşitli kronik hastalıkları önlemek için çok önemlidir (14, 15). Ek olarak, fiziksel aktivitenin, yaralanma veya ameliyattan sonra sağlık ve hareketlilik iyileşmesi üzerinde kısa vadeli olumlu etkileri vardır (16, 17).

Kalça kırığı sonrası hareketliliği ve fiziksel aktiviteyi geliştirmek için genişletilmiş rehabilitasyon programlarına daha fazla dikkat edilmelidir (18, 19). Ev tabanlı rehabilitasyon programları, ev dışında denetimli eğitim seanslarına katılamayan hastalar için tasarlanmıştır ve kalça kırığı olan zayıf hastalar için de uygun olabilir. Bu tür programlar temel olarak fiziksel egzersiz, güvenlik değerlendirmesi ve öz yeterliğe dayalı motivasyonel bileşeni içerir (20). Denetimli ev temelli eğitim programlarının kalça kırığı olan hastalarda egzersiz aktivitelerine harcanan süreyi ve aktivite düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (21,22). 12 aylık bireyselleştirilmiş bir evde rehabilitasyon programının, kalça kırığı olan yaşlı hastalarda fiziksel aktiviteyi arttırdığı ve uzun süreli etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (23).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, kalça kırığı geçiren hastaların %90'ı hastanede ortalama 6 gün kaldıktan sonra rehabilitasyon için akut post-akut bakım tesisine taburcu edilir (24,25). Hastaların çoğu, evde sağlık hizmeti ile eve gitmek veya yatan hasta rehabilitasyon tesisinde bakım almak yerine, akut post-akut bakım tesisi için vasıflı bir bakım tesisine kabul edilmektedir (26,27).

Hasta popülasyonlarında akut post-akut bakım tesisi rehabilitasyonunun odak noktası, topluma güvenli bir dönüşü kolaylaştırmak için tıbbi ve fonksiyonel iyileşmenin devamını desteklemektir (26). Bu istenen hasta hedefine ulaşmak, hasta, bakıcı ve doktorlar, hemşireler, sosyal hizmet uzmanları ve rehabilitasyon dahil olmak üzere bakım ekibinin tüm üyeleri arasında işbirliğini gerektirir. Ne yazık ki, bu kalça kırığı popülasyonu için sonuçlar yetersizdir. Az sayıda hasta önceki bağımsızlık seviyelerine geri döner ve uzun süreli sağkalım yaygındır (28-31). Hasta sonuçlarını iyileştirmeye yönelik çabalar, akut hastanelere odaklanmaktan akut post-akut bakım tesisi ortamlarını içerecek şekilde genişledikçe, rehabilitasyon hizmetlerinin kalitesine ilişkin artan bir inceleme vardır (32).

ABD ve diğer sanayileşmiş ülkelerde sağlık hizmeti kalitesinin göstergeleri arasında hastaneye yeniden yatışlar ve güvenli bir toplum geçişinin sağlanması (ör. başarılı toplum taburculuğu) dahildir (33). Bu sonuçları optimize etme çabaları, oldukları gibi sunulan bakım süreçlerine odaklanmaktadır. Bu yaklaşım, Donabedian'ın hasta sonuçlarını optimize etme çabalarının sağlık hizmeti ortamı (yani organizasyon yapısı) ve sağlayıcıların kanıta dayalı etkili bakım süreçleri – yüksek kaliteli bakım sunmaları tarafından yönlendirildiğini varsayan sağlık hizmeti kalitesi çerçevesinden alınmıştır. Sonuç olarak, yüksek kaliteli akut post-

akut bakım tesisi rehabilitasyon uygulamasını neyin oluşturduğunu belirlemeye ve klinik ortamda sunulmasını sağlamaya acil bir ihtiyaç vardır.

Mevcut kanıtlar, işbirliğine dayalı çoklu disiplin yaklaşımını vurgular ve kalça kırığı sonrası etkili müdahaleleri belgelemektedir (34-38). Örneğin kılavuzlar, kalça kırığının akut fazı sırasında cerrahlara, hemşirelere ve doktorlara rehberlik edecek, ameliyatın zamanlaması, anestezi, cerrahi prosedürler dahil parametreleri tanımlar ve ardından kapsamlı rehabilitasyon için önerilerle sona erer. Ayrıca kanıtlar, tıbbi iyileşme, ağrı yönetimi, deliryum ve düşmeyi önleme ve yara iyileşmesini ele almak için ameliyat sonrası aşamada doktor gözetimi ve hemşirelik bakımının önemini vurgulamaktadır; mesleki ve fizik tedavi daha sonra dahil edilir (39-43). Ancak bakım ekibine katkılarını yansıtan bakım süreçleri açıklanmamıştır. Bu boşluğu ele almaya başlamak için, rehabilitasyon kanıtları, istenen hasta sonuçları üzerinde mesleki ve fizik tedavi hizmetlerinin zamanlamasını, yoğunluğunu ve düzenini değerlendirdi ve ayrıca yoğun egzersiz, erken mobilizasyon, taburculuk öncesi evde değerlendirme gibi spesifik müdahalelerin faydasını belgeledi (44,45). Yine de, bakım ekibinin bir parçası olarak, disipline özgü değerlendirmelerin ötesinde yüksek kaliteli mesleki ve fizik tedaviyi yansıtan toplu rehabilitasyon uygulamalarını tanımlayan birkaç klinik kılavuz vardır (46).

Sonuç olarak, mesleki ve fizik tedavi pratisyenleri, kalça kırığı sonrası sonuçları iyileştirdiği bilinen kanıta dayalı uygulamalar dizisini uygulamak için yetersiz donanıma sahiptir. Bilgimizdeki bu boşluk, özellikle bu hasta popülasyonunda yaygın olarak kötü hasta sonuçları verildiği ve yüksek kaliteli bakım sunarak hasta sonuçlarını optimize etmeye artan vurgu ile ilgilidir (28,30). Ayrıca, bu tesisler, bakım sunumunu iyileştirmek ve hasta sonuçlarını iyileştirmek için finansal olarak teşvik edilir veya kötü sonuçlar için cezalarla karşı karşıya kalır (47-49). Bu nedenle, bakım ekibinin bir parçası olarak, hangi uygulamaların yüksek kaliteli rehabilitasyon oluşturduğunu belirlemeye ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın amacı, rehabilitasyon pratisyenlerinin, özellikle mesleki ve fizik tedavi uygulayıcılarının, yüksek kaliteli rehabilitasyon oluşturan kalça kırığı uygulamalarına bakış açılarını yakalamaktır.

Kalça kırıklarının patogenezi çok faktörlüdür, ancak bu durum için risk faktörleri kabaca kemik mineral yoğunluğunu azaltanlar ve düşme oranını artıranlar olarak ikiye ayrılabilir (50,51). Kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyen faktörler, değiştirilemeyen veya değiştirilebilir faktörler olarak sınıflandırılabilir (52,53). Birinci kategoriye düşük kemik mineral yoğunluğu/osteoporoza genetik yatkınlık, ileri yaş, kadın cinsiyet, ailede osteoporoz/kırık öyküsü ve düşük vücut ölçüleri yer alabilir. Düşük kemik mineral yoğunluğu için değiştirilebilir faktörler arasında düşük kalsiyum alımı,

güneş ışığına maruz kalmanın azalması, inflamatuar hastalıklar, bazı ilaçların kullanımı (örn. kortizon, diüretikler), aşırı alkol alımı, yeme bozuklukları (özellikle anoreksiya nervoza) ve düşük vücut kütle indeksi sayılabilir (54-56).

Yaşlı insanlar genellikle basit düşme gibi küçük bir travmadan sonra kalça kırığı geçirirler. Düşmeler için risk faktörleri subjektif (yani deneği etkileyen) veya objektif (yani kişinin yaşadığı ortamı etkileyen) olarak kategorize edilebilir. Her ikisi de düşmelerin ve dolayısıyla kalça kırığının başlangıcını tahmin etmede önemlidir. Ancak kalça kırığı için olası risk faktörleri ile ilgili literatür sürekli artmaktadır. Aslında, bir akdeniz diyetine bağlılık ve protein, meyve ve sebzelerden zengin bir diyetin yanı sıra fiziksel işlevin korunması da dahil olmak üzere çeşitli diyet faktörleri, kemik sağlığını iyileştiren ve sonuç olarak, değiştirilebilir farmakolojik olmayan risk faktörlerini temsil eder ve kalça kırığı riskini azaltır (57). Sarkopeni bu konuda daha önemli bir role sahip olabilir, muhtemelen erkeklerde kadınlardan daha fazladır (58).

1992'de Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), dünya çapında kalça kırıklarının kadınların %18'inde ve erkeklerde %6'sında meydana geldiğini öne sürdü (59). Daha yakın tarihli verileri (2012) gösterdi ki en yüksek kalça kırığı insidansı Danimarka'da (439/100.000), en düşük ise Ekvador'da (55/100.000) (60). Etkilenen en yaygın bölge femur boynudur, ancak yaşlı hastalarda intertrokanterik kırıkların sıklığı çok benzerdir ve beyaz kadınlarda erkeklere göre daha yüksek insidans vardır (61).

Gelecekteki insidansı tahmin etmede kilit faktör, popülasyonun ilerleyici yaşlanmasıdır, bunun sonucunda mutlak kalça kırığı sayısının 2050 yılına kadar 4,5 milyona ulaşması beklenmektedir (62). Bu, bazı ülkelerin bir artış, bazılarının bir düşüş ve diğerlerinin sabit oranlar bildirdiği, yaşa göre standardize edilmiş oranların ülkeler arasında farklı şekilde geliştiği gerçeğiyle karıştırılmamalıdır (63-74). Nüfusun yaşlanmasının etkisi bundan çok daha ağır basıyor ve gerçek kalça kırığı sayısının küresel olarak arttığı anlamına geliyor. Örneğin, tipik bir Batı ülkesi olan Birleşik Krallık'ta, yaşa göre standardize edilmiş her yıl %0,5'lik bir düşüş devam etmektedir, ancak yıllık insidansın önümüzdeki 25 yıl içinde ikiye katlanacağı tahmin edilmektedir (75).

Kalça kırığının epidemiyolojisini çeşitli faktörler etkileyebilir. Bunlar arasında cinsiyet en alakalı gibi görünmektedir. Aslında 80 yaşına kadar yaşayan kadınların yaklaşık üçte birinin kalça kırığı olacağı tahmin edilmektedir. Dünya çapında, kadınlarda, en düşük yıllık insidans oranı Nijerya'da (2/100.000), en yüksek ise Danimarka gibi Kuzey Avrupa ülkelerinde (574/100.000) görülmüştür (60). Ancak erkeklerde kalça kırığı riski 70 yaşından sonra katlanarak artar ve 80 yaşından sonra yaşayan erkeklerin %17'si kalça kırığı bildirecektir (76).

Kadınlara göre daha az sıklıkta olmakla birlikte, kalça kırığı bildiren erkeklerin üçte biri bir yıl içinde öldüğünden, erkeklerde kalça kırıkları daha tehlikeli görünmektedir (76). Ayrıca ırk, kalça kırığının epidemiyolojisindeki önemli farklılıkları belirleyebilir. Daha yüksek enlemlerde yaşayan beyazlar, Norveç'te her yıl 420/100.000 yeni kalça kırığı ile ABD'de 195/100.000 arasında değişen daha yüksek kalça kırığı insidansı sergilemektedir (77-78). 50 yaşından sonra beyaz kadınların kalça kırığı riski erkeklere göre neredeyse iki kat daha fazladır ve 80 yaşından sonra en yüksek yıllık kalça kırığı insidansıdır(76). Diğer ırklarla ilgili literatür sınırlıdır; örneğin, Asyalılar beyazlar ve siyahlar arasında orta düzeyde bir kalça kırığı riski göstermektedir ve dünyadaki kalça kırıklarının yaklaşık %30'u Çin'de meydana gelmektedir, bu da bunu bir halk sağlığı sorunu haline getirmektedir (79-81).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 300.000 kişinin kalça kırığı nedeniyle hastaneye yatırılması dikkate değerdir (82). ABD'de tahmini tedavi maliyeti 1990'da yılda yaklaşık 10,3 ila 15,2 milyar dolar ve 2002'de 17 milyar dolardı (83).

Kalça kırığına bağlı maliyetler, hastaneye yatış, rehabilitasyon, bakımevine yerleştirme ve diğer maliyetler dahil olmak üzere çeşitli yönlerden gelir. Mevcut veriler, kalça kırığının hastaneye yatış ve rehabilitasyon için yüksek maliyetlerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, ileriye dönük bir Belçika çalışmasında, ilk hastaneye yatışın ortalama maliyeti 9,534 dolardı ve taburcu olduktan sonraki yıl boyunca toplam doğrudan maliyetler 13,470 dolardı. Bu maliyetler, başka nedenlerle hastaneye yatırılan, kalça kırığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş yaşlı deneklerin neredeyse üç katıydı (84).

Kalça kırığı için gereken harcamanın meme ve jinekolojik kanserlerin toplamını aştığı tahmin edilmektedir (85). Hastane maliyetleri çoktur ve cerrahi, laboratuvar ve radyolojik incelemeler ve hastanede kalış süresi ile ilgili maliyetleri içerir. Bu son parametre ile ilgili olarak, ortalama süre, farklı sağlık sistemlerine ve her hastanede yatış günü maliyetlere bağlı olarak ülkeden ülkeye oldukça değişkendir. Örneğin, Birleşik Krallık'ta bir çalışma, ortalama hastanede kalış süresinin 23 gün olduğunu bildirirken, İtalya'da başka bir çalışmada ortalama hastanede kalış süresinin yaklaşık 15 gün olduğu bulunmuştur (86-87). Amerika Birleşik Devletleri'nde kalça kırığı nedeniyle hastanede ortalama kalış süresi yaklaşık yarı yarıya azaldı ve bu da ortalama 6,5 gün hastanede kalış süresine yol açtı (88). Uygun hastaneye yatış süresine ilişkin literatür inandırıcı değildir. Çünkü daha kısa kalış sürelerinin 30 günlük mortalite ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar, fakat aynı zamanda aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur (89-90). Bu fark esas olarak daha uzun hastanede kalışla ilişkili olan

ve aynı zamanda erken mortaliteyi öngörmede bir faktör olan cerrahiye kadar geçen süre ile ilgilidir (91).

Alzheimer hastalığı veya ilişkili hastalıkların prevalansı çoğu ülkede artmaktadır ve kalça kırığı yaşlı yetişkinlerin yaşadığı yaygın bir akut sağlık durumudur (92). Kalça kırığını takiben iyileşme, demansı olan bireyler için özellikle zorlayıcı olmaktadır (93). Kalça kırığı olan tüm yaşlı bireylerin yaklaşık %19'unda bunama vardır ve kalça kırığı olan bireylerin yaklaşık %40'ında bunama, deliryum, hafif bilişsel bozukluk veya diğer ameliyat sonrası bilişsel gerilemeyi içerebilen bir tür bilişsel bozukluk vardır (94). Buna ek olarak, demansı olan yaşlı bireylerin bakım ihtiyaçlarının karmaşıklığına katkıda bulunan birden fazla kronik tıbbi durumu vardır (95).

Kalça kırığı geçiren demanslı yaşlı bireyler genellikle daha fazla komplikasyona sahiptir ve uzun süreli bakım başvuruları ve daha yüksek mortalite riskleriyle karşı karşıyadır. Ancak şu anda, kalça kırığı sonrası bireylere yönelik rehabilitasyon hizmetlerinin çoğu, demansı olanların karmaşık ihtiyaçlarını karşılamak üzere tasarlanmamıştır. Demansı olmayan benzer bireylerle karşılaştırıldığında, bu bireylerin yoğun rehabilitasyona maruz kalma olasılıkları pek yoktur (96,97).

Kırık sonrası hizmetler sınırlıdır ve bu bireyler için akut sonrası rehabilitasyonun, ölüm riskinin azalması ve uzun süreli bakıma yerleştirme ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlara rağmen, demansın rehabilitasyonu engellediğine inanılmaktadır (94). Genellikle bilişsel bozukluğu olan yaşlı bireylerin geleneksel rehabilitasyon programlarına katılamayacakları ve/veya ilerleme gösteremeyecekleri varsayılır ve bu nedenle genellikle daha az yoğun rehabilitasyon programlarına kabul edilirler. Daha az yoğun programlara maruz kalan bireylerin, yüksek yoğunluklu programlara maruz kalan bireylere kıyasla daha az olumlu sonuçlara sahip oldukları kaydedilmiştir.

Ne yazık ki, post-akut dönemlerde kalça kırığı sonrası bilişsel bozukluğu olan bireyler için optimal rehabilitasyon müdahaleleri konusunda çok az araştırma bulunmaktadır (97-99). Ek olarak, bilişsel bozukluğu olan bireyleri içeren müdahaleler için, müdahalenin bileşenleri veya bu bakımı sağlayan personelin türü ve özel eğitimleri hakkında sınırlı bilgi vardır.

Akut dönemde bakım sonrası rehabilitasyon ortamlarındaki sağlık personeli, demans veya diğer tür bilişsel bozuklukları olan bireylere bakım sağlamak için genellikle yetersiz eğitim alır veya rehberlik edilir. Bu hassas grubun sonuçlarını optimize etmek için gereken en iyi bakım programlarını ve stratejileri oluşturmak için araştırmalara ihtiyaç vardır.

Rehabilitasyon, kalça kırığı geçirmiş kişilerde bir başka pahalı adımdır (99). Uzun süreli bakım tesisine ihtiyaç duyan kişilerin yüzdesinin, kalça kırığı olan

kişilerin %6 ila 60'ı arasında olduğu ve bunun sonucunda 19.000 ila 66.000 dolar arasında değişen bir maliyet olduğu tahmin edilmektedir (100). Yaşlı hastalarda rehabilitasyon için uzun süreli bakımmerkezlerinin rolü, özellikle maliyetleri için hala tartışılmaktadır. Rehabilitasyon hastanelerine başvuran kalça kırığı hastalarının, bakımevlerine kabul edilen hastalardan topluma dönüşlerinde veya özürlülük oranlarında farklılık göstermediği görülmektedir. Bununla birlikte, rehabilitasyon hastanesindeki hastalar için bakımevindeki hastalara göre maliyetler önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş ve bu organizasyonların yaşlılarda değeri hakkındaki kanıtlar çelişkilidir (101-103).

Kalça kırığından sonra ilk hastaneye kaldırılanlarda kalıcı sakatlık %32 ile %80 arasında değişmektedir (100). Engellilik üzerindeki etkisi çarpıcıdır: Kalça kırıldıktan bir yıl sonra, hastaların %40'ı hala bağımsız olarak yürüyemez, %60'ı günlük yaşamın en az bir temel aktivitesinde zorluk yaşar ve %80'i günlük yaşamdaki araba kullanmak ve market alışverişi yapmak gibi etkinliklerinde kısıtlanır (104). Son araştırmalar, kalça kırığı yaşayan kişilerde depresyon gibi bazı psikiyatrik durumların görülme sıklığının daha yüksek olduğunu ve sonuç olarak daha yüksek anti-depresan kullanımının olduğunu göstermiştir (105). Ayrıca, kalça kırığı, kardiyovasküler hastalık riskini bağımsız olarak arttırıyor gibi görünmektedir. Son olarak, kalça kırığı, yaşlı kişilerde düşük yaşam kalitesi için önemli bir risk faktörü olan daha yüksek sosyal izolasyon oranıyla ilişkili görünmektedir (106).

Kalça kırığı olan yaşlılar için ev tabanlı rehabilitasyonun, yürüme kabiliyeti açısından, barınma veya barınaklarda yaşamaktan daha uzun vadeli sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir. Literatürdeki bir meta-analiz, ev tabanlı rehabilitasyonun, kalça kırığından sonra önemli ölçüde geliştirilmiş hareketlilik, günlük aktivite, enstrümantal aktivite ve denge ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak çalışmada; evde rehabilitasyon ve kontrol arasında açık havada yürüme, normal yürüyüş hızı, hızlı yürüme hızı ve acil servis ziyareti açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Fiziksel işlevi zayıf olan katılımcıların ev temelli rehabilitasyon programlarından yararlanmadıkları bildirilmiştir (107). Bunun olası bir açıklaması, fiziksel işlevi zayıf olan katılımcıların, kalça kırığından önce zaten kas zayıflığı ve hareket bozukluğuna sahip olmalarıdır.

Bu hastalar ev egzersizleri yapmak veya ev dışı fiziksel aktiviteler için bağımsız olarak dışarı çıkmak için yeterli kapasiteye sahip olmayabilirler. Örneğin, demansı olan yaşlı insanlar normalde kalça kırığını takiben daha kısa süreli rehabilitasyon alırlar ve bu nedenle yürüme kabiliyetinde daha az gelişme gösterirler (107-109). Önceki yürüme yeteneği ve komplikasyonların varlığı (örn.

deliryum veya bası yaraları) işlevsel iyileşmeyi bilişsel bozulmadan daha fazla belirleyebilir (110).

Kalça kırığı olan hastalarda evde rehabilitasyonun etkinliğini artırmak için daha fazla gözetim ve bakıma ihtiyaç vardır. Ev tabanlı rehabilitasyonlar farklı süre, sıklık ve yoğunluğunun yanı sıra kalça kırığı öncesi farklı fiziksel işlevleri içerir. Bazı çalışmalar, kapsamlı rehabilitasyona giren kalça kırığı olan hastaların ameliyattan birkaç ay sonra fiziksel olarak daha aktif olduklarını ve daha iyi mobilite ve fiziksel fonksiyona sahip olduklarını göstermiştir (111, 112).

Kapsamlı geriatrik değerlendirme ve müdahalenin, özellikle kalça kırığı olan yaşlı kişilerde hareketlilik üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ortaya çıkmıştır. (113, 114). Kalça kırığı sonrası ev tabanlı rehabilitasyon müdahalelerinin optimal süresi, sıklığı ve yoğunluğu belirsizliğini koruyor ve fiziksel fonksiyonda iyileşmeler elde etmek için çok önemli olduğu vurgulanmaktadır (115). Evde rehabilitasyonun birkaç ev ziyareti gerektirdiği, ancak bağımsızlık, denge güveni ve fiziksel aktivitede önemli gelişmelere yol açtığı gösterilmiştir (107,116). Bunun olası faktörleri, çalışma katılımcılarının sıradan konutlarda yaşamaları ve ciddi bilişsel bozukluklarının olmaması ve kendi başlarına egzersiz yapma becerisine sahip olmalarıdır.

Sonuç olarak, evde rehabilitasyonun kalça kırığı sonrası fiziksel işlevsellik üzerinde önemli olumlu etkileri olduğunu gösterilmiş olup kalça kırığı sonrası hastalar için evde ya da bakım merkezinde etkin rehabilitasyon önerilir.

KAYNAKÇA

1) Maggi S, Kelsey JL, Litvak J, Heyse SP. Incidence of hip fractures in the elderly: a crossnational analysis. Osteoporos Int 1991;1:23
2) Falls and Fragility Fracture Audit Programme (FFFAP). National Hip Fracture Database (NHFD) annual report Royal College of Physicians, 2014 Sep.
3) De Laet CE, Pols HA. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000;14:171–9.
4) Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment among older adults with hip fractures. J Am Med Dir Assoc 2011;12:556–64.
5) Chatha HA, Ullah S, Cheema ZZ. Review article: Magnetic resonance imaging and computed tomography in the diagnosis of occult proximal femur fractures. J Orthop Surg (Hong Kong) 2011;19:99–103.
6) Parker M, Johansen A. Hip fracture. BMJ 2006; 333:27–30.
7) Gillespie WJ. Extracts from 'clinical evidence': hip fracture. BMJ 2001;322:968–75.
8) Taraldsen K, Sletvold O, Thingstad P, Saltvedt I, Granat MH, Lydersen S, et al. Physical behavior and function early after hip fracture surgery in patients receiving comprehensive geriatric care or orthopedic care – a randomized controlled trial. J Gerontol A Biol 2014; 69: 338–345.
9) Resnick B, Galik E, Boltz M, Hawkes W, Shardell M, Orwig D, et al. Physical activity in the post-hip-fracture period. J Aging Phys Activ 2011; 19: 373–387.
10) Taraldsen K, Vereijken B, Thingstad P, Sletvold O, Helbostad JL. Multiple days of monitoring are needed to obtain a reliable estimate of physical activity in hip-fracture patients. J Aging Phys Activ 2014; 22: 173–177.
11) Ziden L, Wenestam CG, Hansson-Scherman M. A lifebreaking event: early experiences of the consequences of a hip fracture for elderly people. Clin Rehabil 2008; 22: 801–811.
12) Cauley JA, Cawthon PM, Peters KE, Cummings SR, Ensrud KE, Bauer DC, et al. Risk factors for hip fracture in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOS). J Bone Miner Res 2016; 31: 1810–1819.
13) Handoll HHG, Cameron ID, Mak JCS, Finnegan TP. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD007125.

14) Kim SM, Moon YW, Lim SJ, Yoon BK, Min YK, Lee DY, et al. Prediction of survival, second fracture, and functional recovery following the first hip fracture surgery in elderly patients. Bone 2012; 50: 1343–1350.
15) Rodaro E, Pasqualini M, Iona LG, Di Benedetto P. Functional recovery following a second hip fracture. Europa Medicophysica 2004; 40: 179–183.
16) Fiatarone Singh MA. Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons. Curr Opin Clin Nutr 2014; 17: 12–24.
17) Lagerros YT, Hantikainen E, Michaelsson K, Ye W, Adami HO, Bellocco R. Physical activity and the risk of hip fracture in the elderly: a prospective cohort study. Eur J Epidemiol 2017; 32: 983–991.
18) Kronborg L, Bandholm T, Palm H, Kehlet H, Kristensen MT. Physical activity in the acute ward following hip fracture surgery is associated with less fear of falling. J Aging Phys Activ 2016; 24: 525–532.
19) Auais MA, Eilayyan O, Mayo NE. Extended exercise rehabilitation after hip fracture improves patients' physical function: a systematic review and meta-analysis. Phys Ther 2012; 92: 1437–1451.
20) Latham NK, Harris BA, Bean JF, Heeren T, Goodyear C, Zawacki S, et al. Effect of a home-based exercise program on functional recovery following rehabilitation after hip fracture: a randomized clinical trial. JAMA 2014; 311: 700–708.
21) Resnick B, Orwig D, Yu-Yahiro J, Hawkes W, Shardell M, Hebel JR, et al. Testing the effectiveness of the exercise plus program in older women post-hip fracture. Ann Behav Med 2007; 34: 67–76.
22) Orwig DL, Hochberg M, Yu-Yahiro J, Resnick B, Hawkes WG, Shardell M, et al. Delivery and outcomes of a yearlong home exercise program after hip fracture: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011; 171: 323–331.
23) Turunen K, Salpakoski A, Edgren J, Tormakangas T, Arkela M, Kallinen M, et al. Physical activity after a hip fracture: effect of a multicomponent home-based rehabilitation program-a secondary analysis of a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98: 981–988.
24) Gage, B., Morley, M., Potelle, J., Ingber, M. Assistant Secretary for Planning and Evaluation (ASPE) US Department of Health and Human Services. Waltham, MA 02451: RTI International; 2011. Post-Acute Care Episodes Expanded Analytic File: Data Chart Book.
25) Buntin MB, Colla CH, Deb P, Sood N, Escarce JJ. Medicare spending and outcomes after postacute care for stroke and hip fracture. Med Care. Sep.2010 48:776–84. [PubMed: 20706167]

26) Leland NE, Gozalo P, Christian TJ, Bynum J, Mor V, Wetle TF, et al. An Examination of the First 30 Days After Patients are Discharged to the Community From Hip Fracture Postacute Care. Medical Care. 2015
27) Nguyen-Oghalai TU, Kuo YF, Zhang DD, Graham JE, Goodwin JS, Ottenbacher KJ. Discharge setting for patients with hip fracture: trends from 2001 to 2005. J Am Geriatr Soc. 2008; 56:1063– 1068. [PubMed: 18422950]
28) Beaupre LA, Binder EF, Cameron ID, Jones CA, Orwig D, Sherrington C, et al. Maximising functional recovery following hip fracture in frail seniors. Best Pract Res Clin Rheumatol. Dec.2013 27:771–788. [PubMed: 24836335]
29) Beaupre LA, Binder EF, Cameron ID, Jones CA, Orwig D, Sherrington C, et al. Maximising functional recovery following hip fracture in frail seniors. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2013; 27:771–788. [PubMed: 24836335]
30) Beaupre LA, Carson JL, Noveck H, Magaziner J. Recovery of Walking Ability and Return to Community Living within 60 Days of Hip Fracture Does Not Differ Between Male and Female Survivors. Journal of the American Geriatrics Society. 2015
31) Burns A, Younger J, Morris J, Baldwin R, Tarrier N, Pendleton N, et al. Outcomes following hip fracture surgery: a 2-year prospective study. Am J Geriatr Psychiatry. Aug.2014 22:838–44. [PubMed: 23567372]
32) MEDPAC. Report to the Congress: Medicare payment policy. Medicare Payment Advisory Commission 1934-1296. 2015
33) N. I. f. H. a. C. Excellence. The management of hip fracture in adults : NICE Clinical Guidelines 124. Mar.2014
34) Beaupre LA, Binder EF, Cameron ID, Jones CA, Orwig D, Sherrington C, et al. Maximising functional recovery following hip fracture in frail seniors. Best Pract Res Clin Rheumatol. Dec. 2013 27:771–88. [PubMed: 24836335]
35) Handoll HHG, Sherrington C, Mak JCS. Interventions for improving mobility after hip fracture sugery in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011
36) Colon-Emeric CS. Postoperative management of hip fractures: interventions associated with improved outcomes. Bonekey Rep. 2012; 1:241. [PubMed: 24340216]
37) Chudyk AM, Jutai JW, Petrella RJ, Speechley M. Systematic review of hip fracture rehabilitation practices in the elderly. Arch Phys Med Rehabil. Feb.2009 90:246–62. [PubMed: 19236978]

38) Crotty M, Unroe K, Cameron ID, Miller M, Ramirez G, Couzner L. Rehabilitation interventions for improving physical and psychosocial functioning after hip fracture in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2010 CD007624.
39) Titler MG, Herr K, Brooks JM, Xie XJ, Ardery G, Schilling ML, et al. Translating research into practice intervention improves management of acute pain in older hip fracture patients. Health Services Research. 2009; 44:264–287. [PubMed: 19146568]
40) Basu N, Natour M, Mounasamy V, Kates S. Geriatric hip fracture management: keys to providing a successful program. European Journal of Trauma and Emergency Surgery. 2016:1–5.
41) Flikweert ER, Izaks GJ, Knobben BA, Stevens M, Wendt K. The development of a comprehensive multidisciplinary care pathway for patients with a hip fracture: design and results of a clinical trial. BMC Musculoskelet Disord. 2014; 15:188. [PubMed: 24885674]
42) Wilson H. Multi-disciplinary care of the patient with acute hip fracture: How to optimise the care for the elderly, traumatised patient at and around the time of the fracture to ensure the best shortterm outcome as a foundation for the best long-term outcome. Best Pract Res Clin Rheumatol. Dec.2013 27:717–30. [PubMed: 24836331]
43) Mak JC, Cameron ID, March LM, National H, Medical Research C. Evidence-based guidelines for the management of hip fractures in older persons: an update. Med J Aust. Jan 4.2010 192:37–41. [PubMed: 20047547]
44) Johnston K, Barras S, Grimmer-Somers K. Relationship between pre-discharge occupational therapy home assessment and prevalence of post-discharge falls. Journal of Evaluation in Clinical Practice. 2010; 16:1333–1339. [PubMed: 20738473]
45) Di Monaco M, Vallero F, De Toma E, De Lauso L, Tappero R, Cavanna A. A single home visit by an occupational therapist reduces the risk of falling after hip fracture in elderly women: a quasirandomized controlled trial. J Rehabil Med. Jun.2008 40:446–50. [PubMed: 18509559]
46) Riemen AH, Hutchison JD. The multidisciplinary management of hip fractures in older patients. Orthop Trauma. Apr.2016 30:117–122. [PubMed: 27418950]
47) Burwell SM. Setting value-based payment goals--HHS efforts to improve U.S. health care. N Engl J Med. Mar 5.2015 372:897–9. [PubMed: 25622024]

48) Leland NE, Mallinson T, Gage B. Value-Based Payment: Ensuring Rehabiliation Priorities are Reflected in Quality Measures. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2014; 95:e100.
49) VanLare JM, Conway PH. Value-based purchasing—national programs to move from volume to value. New England Journal of Medicine. 2012; 367:292–295. [PubMed: 22830460]
50) Falaschi P, Marsh DR. Orthogeriatrics. Springer; 2017.
51) Veronese N, Maggi S. Epidemiology of Hip Fracture and Social Costs, Springer, Cham; 2017, p. 19–30. doi:10.1007/978-3-319-43249-6_2.
52) Seeman E, Allen T. Risk factors for osteoporosis. Aust N Z J Med 1989;19:69–75. doi:10.1111/j.1445-5994.1989.tb01682.x.
53) Cummings SR ML. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. Lancet, 2002;359:1–1761.
54) Veronese N, Solmi M, Rizza W, Manzato E, Sergi G, Santonastaso P, et al. Vitamin D status in anorexia nervosa: A meta-analysis. Int J Eat Disord 2015;48:803–13. doi:10.1002/eat.22370.
55) Solmi M, Veronese N, Correll CU, Favaro A, Santonastaso P, Caregaro L, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and fractures among people with eating disorders: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2016. doi:10.1111/acps.12556.
56) De Laet C, Kanis J a, Odén a, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int 2005;16:1330–8. doi:10.1007/s00198-005-1863-y.
57) Haring B, Crandall CJ, Wu C, LeBlanc ES, Shikany JM, Carbone L, et al. Dietary Patterns and Fractures in Postmenopausal Women. JAMA Intern Med 2016. doi:10.1001/jamainternmed.2016.0482.
58) Cauley JA. Osteoporosis: fracture epidemiology update 2016. Curr Opin Rheumatol 2017;29:150–6. doi:10.1097/BOR.0000000000000365.
59) Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. Osteoporos Int 1992;2:285–9. doi:10.1007/BF01623184.
60) Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. Osteoporos Int 2012;23:2239–56. doi:10.1007/s00198-012-1964-3.
61) Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, Beach ML, Baron JA. Heterogeneity of hip fracture: age, race, sex, and geographic patterns of femoral neck and trochanteric fractures among the US elderly. Am J Epidemiol 1996;143:677–82.

62) Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2011;22:1277–88. doi:10.1007/s00198-011-1601-6.
63) Arakaki H, Owan I, Kudoh H, Horizono H, Arakaki K, Ikema Y, et al. Epidemiology of hip fractures in Okinawa, Japan. J Bone Miner Metab 2011;29:309–14. doi:10.1007/s00774-010- 0218-8.
64) Piscitelli P, Tarantino U, Chitano G, Argentiero A, Neglia C, Agnello N, et al. Updated incidence rates of fragility fractures in Italy: extension study 2002-2008. Clin Cases Miner Bone Metab 2011;8:54–61.
65) Mann E, Meyer G, Haastert B, Icks A. Comparison of hip fracture incidence and trends between Germany and Austria 1995-2004: an epidemiological study. BMC Public Health 2010;10:46. doi:10.1186/1471-2458-10-46.
66) Tuzun S, Eskiyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporos Int 2012;23:949–55. doi:10.1007/s00198-011-1655-5.
67) Langley J, Samaranayaka A, Davie G, Campbell AJ. Age, cohort and period effects on hip fracture incidence: analysis and predictions from New Zealand data 1974-2007. Osteoporos Int 2011;22:105–11. doi:10.1007/s00198-010-1205-6.
68) Nymark T, Lauritsen JM, Ovesen O, Röck ND, Jeune B. Decreasing incidence of hip fracture in the Funen County, Denmark. Acta Orthop 2006;77:109–13. doi:10.1080/17453670610045777.
69) Leslie WD, O'Donnell S, Jean S, Lagacé C, Walsh P, Bancej C, et al. Trends in hip fracture rates in Canada. JAMA 2009;302:883–9. doi:10.1001/jama.2009.1231.
70) Cassell E, Clapperton A. A decreasing trend in fall-related hip fracture incidence in Victoria, Australia. Osteoporos Int 2013;24:99–109. doi:10.1007/s00198-012-1937-6.
71) Adams AL, Shi J, Takayanagi M, Dell RM, Funahashi TT, Jacobsen SJ. Ten-year hip fracture incidence rate trends in a large California population, 1997-2006. Osteoporos Int 2013;24:373–6. doi:10.1007/s00198-012-1938-5.
72) Wu T-Y, Jen M-H, Bottle A, Liaw C-K, Aylin P, Majeed A. Admission rates and in-hospital mortality for hip fractures in England 1998 to 2009: time trends study. J Public Health (Oxf) 2011;33:284–91. doi:10.1093/pubmed/fdq074.

73) Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. Osteoporos Int 2006;17:464–70. doi:10.1007/s00198-005-0008-7.
74) Rosengren BE, Ahlborg HG, Gärdsell P, Sernbo I, Nilsson J-Å, Daly RM, et al. Forearm bone mineral density and incidence of hip fractures in Swedish urban and rural men 1987- 2002. Scand J Public Health 2012;40:102–8. doi:10.1177/1403494811425604.
75) White SM, Griffiths R. Projected incidence of proximal femoral fracture in England: A report from the NHS Hip Fracture Anaesthesia Network (HIPFAN). Injury 2017;42:1230–3. doi:10.1016/j.injury.2010.11.010.
76) Iqbal MM. Osteoporosis: epidemiology, diagnosis, and treatment. South Med J 2000;93:2– 18.
77) Emaus N, Olsen LR, Ahmed LA, Balteskard L, Jacobsen BK, Magnus T, et al. Hip fractures in a city in Northern Norway over 15 years: time trends, seasonal variation and mortality : the Harstad Injury Prevention Study. Osteoporos Int 2011;22:2603–10. doi:10.1007/s00198-010- 1485-x.
78) Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. Osteoporos Int 2010;21:25–33. doi:10.1007/s00198-009-1032-9.
79) Wong PC. Fracture epidemiology in a mixed southeastern Asian community (Singapore). Clin Orthop Relat Res 2008;45:55–61.
80) Chalmers J, Ho KC. Geographical variations in senile osteoporosis. The association with physical activity. J Bone Joint Surg Br 1970;52:667–75.
81) Chen F-P, Shyu Y-C, Fu T-S, Sun C-C, Chao A-S, Tsai T-L, et al. Secular trends in incidence and recurrence rates of hip fracture: a nationwide population-based study. Osteoporos Int 2017;28:811–8. doi:10.1007/s00198-016-3820-3.
82) Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M. Epidemiology of hip fractures. Bone 1996;18:57S–63S.
83) Cummings SR, Rubin SM, Black D. The future of hip fractures in the United States. Numbers, costs, and potential effects of postmenopausal estrogen. Clin Orthop Relat Res 1990:163–6.
84) Haentjens P, Autier P, Barette M, Boonen S. The economic cost of hip fractures among elderly women. A one-year, prospective, observational cohort study with matched-pair analysis. Belgian Hip Fracture Study Group. J Bone Joint Surg Am 2001;83–A:493–500.
85) Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, Lindrooth RC, Plouffe L, Wendling B, et al. Healthcare use among U.S. women aged 45 and older:

total costs and costs for selected postmenopausal health risks. J Womens Health Gend Based Med 1999;8:1077–89. doi:10.1089/jwh.1.1999.8.1077.
86) Lawrence TM, White CT, Wenn R, Moran CG. The current hospital costs of treating hip fractures. Injury 2005;36:88–91; discussion 92. doi:10.1016/j.injury.2004.06.015.
87) Piscitelli P, Iolascon G, Gimigliano F, Muratore M, Camboa P, Borgia O, et al. Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: A 4-year survey. Osteoporos Int 2007;18:211–9. doi:10.1007/s00198-006-0224-9.
88) National Hospital Discharge Survey. Health Data Interactive, Health Care Use and Expenditures. 2010.
89) Nordstrom P, Gustafson Y, Michaelsson K, Nordstrom A. Length of hospital stay after hip fracture and short term risk of death after discharge: a total cohort study in Sweden. BMJ 2015;350:h696–h696. doi:10.1136/bmj.h696.
90) Nikkel LE, Kates SL, Schreck M, Maceroli M, Mahmood B, Elfar JC. Length of hospital stay after hip fracture and risk of early mortality after discharge in New York state: retrospective cohort study. BMJ 2015;351:h6246.
91) Maggi S, Siviero P, Wetle T, Besdine RW, Saugo M, Crepaldi G. A multicenter survey on profile of care for hip fracture: predictors of mortality and disability. Osteoporos Int 2010;21:223–31. doi:10.1007/s00198-009-0936-8.
92) Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer Dement. 2012; 8:131– 168.
93) Seitz D, Adunuri N, Gill S, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16.(2):CD008191. doi: 101002/14651858CD008191pub2. 2011; 16(2). [PubMed: 21328305]
94) Seitz D, Gill S, Gruneir A, Austin PC, Anderson GM, Bell CM, Rochon PA. Effects of dementia on postoperative outcomes of older adults with hip fractures: a population-based study. J Am Med Direct Assoc. 2014; 15(5):334–41.
95) Bynum J, Rabins P, Weller W, Niefeld M, Anderson GF, Wu AW. The relationship between dementia diagnosis, chronic illness, medicare expenditures, and hospital use. JAGS. 2004; 52:187– 94.
96) Bentler S, Lui L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, et al. Wolinsky FD. The aftermath of hip fracture: Discharge placement,

functional status change, and mortality. Am J Epidemiology. 2009; 170:1290–9.
97) Allen J, Koziak A, Buddingh S, Liang J, Buckingham J, Beaupre L. Rehabilitation in Patients with Dementia Following Hip Fracture: A Systematic Review. Physiotherapy Canada. 2012; 64(2):190– 201. [PubMed: 23449813]
98) Wells JL, Seabrook JA, Stolee P, Borrie MJ, Knoefel F. State of the art in geriatric rehabilitation. Part II: clinical challenges. Arch Phys Med Rehabil. 2003; 84(6):898–903. [PubMed: 12808545]
99) De Rui M, Veronese N, Manzato E, Sergi G, De Rui Marina, Veronese N, et al. Role of comprehensive geriatric assessment in the management of osteoporotic hip fracture in the elderly: an overview. Disabil Rehabil 2013;35:758–65. doi:10.3109/09638288.2012.707747.
100) Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. J Am Geriatr Soc 2003;51:364–70. doi:10.1046/j.1532-5415.2003.51110.x.
101) Kramer AM, Steiner JF, Schlenker RE, Eilertsen TB, Hrincevich CA, Tropea DA, et al. Outcomes and costs after hip fracture and stroke. A comparison of rehabilitation settings. JAMA 1997;277:396–404.
102) Ward D, Severs M, Dean T, Brooks N. Care home versus hospital and own home environments for rehabilitation of older people (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2003;Issue 3:Art. No.: CD003164. doi:10.1002/14651858.CD003164.pub2.www.cochranelibrary.com.
103) Huusko TM. Randomised, clinically controlled trial of intensive geriatric rehabilitation in patients with hip fracture: subgroup analysis of patients with dementia. BMJ 2000;321:1107– 11. doi:10.1136/bmj.321.7269.1107.
104) Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. Am J Med 1997;103:S12–9. doi:10.1016/S0002-9343(97)90022-X.
105) Cristancho P, Lenze EJ, Avidan MS, Rawson KS. Trajectories of depressive symptoms after hip fracture. Psychol Med 2016;46:1413–25. doi:10.1017/S0033291715002974.
106) Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, Solmi M, Cooper C, Harvey NC, et al. Relationship Between Low Bone Mineral Density and Fractures With Incident Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res 2017;32:1126–35. doi:10.1002/jbmr.3089.
107) Karlsson A, Berggren M, Gustafson Y, Olofsson B, Lindelof N, Stenvall M. Effects of geriatric interdisciplinary home rehabilitation on walking

ability and length of hospital stay after hip fracture: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2016; 17: 464 e9–e15.
108) Seitz DP, Gill SS, Gruneir A, Austin PC, Anderson GM, Bell CM, et al. Effects of dementia on postoperative outcomes of older adults with hip fractures: a population-based study. J Am Med Dir Assoc 2014; 15: 334–341.
109) Allen J, Koziak A, Buddingh S, Liang J, Buckingham J, Beaupre LA. Rehabilitation in patients with dementia following hip fracture: a systematic review. Physiother Cana Physiother 2012; 64: 190–201.
110) Uriz-Otano F, Uriz-Otano JI, Malafarina V. Factors associated with short-term functional recovery in elderly people with a hip fracture. Influence of cognitive impairment. J Am Med Dir Assoc 2015; 16: 215–220.
111) Prestmo A, Hagen G, Sletvold O, Helbostad JL, Thingstad P, Taraldsen K, et al. Comprehensive geriatric care for patients with hip fractures: a prospective, randomised, controlled trial. Lancet 2015; 385: 1623–1633.
112) Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinos TM, et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2012; 13: 24–30.
113) Lihavainen K, Sipila S, Rantanen T, Kauppinen M, Sulkava R, Hartikainen S. Effects of comprehensive geriatric assessment and targeted intervention on mobility in persons aged 75 years and over: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2012; 26: 314–326.
114) Salpakoski A, Portegijs E, Kallinen M, Sihvonen S, Kiviranta I, Alen M, et al. Physical inactivity and pain in older men and women with hip fracture history. Gerontology 2011; 57: 19–27.
115) Liu C-j, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. Cochrane Database Syst Rev 2009: CD002759-CD.
116) Crotty M, Whitehead CH, Gray S, Finucane PM. Early discharge and home rehabilitation after hip fracture achieves functional improvements: a randomized controlled trial. Clin Rehabil 2002; 16: 406–413.

Akciğerin Hidatik Kist Hastalığı ve Tedavi Yöntemi

Arif Osman TOKAT[1]

[1]Prof. Dr. , Yozgat Bozok Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-6827-4604

AKCİĞERİN HİDATİK KİST HASTALIĞI VE TEDAVİ YÖNTEMİ

Hidatik Kist hastalığı Hippokrat zamanından beri bilinmesine rağmen günümüzde, Güney Amerika, Asya, Avustralya ve ülkemizin de dahil olduğu Akdeniz bölgesinde hala yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın sebebi köpek, kurt, çakal gibi etoburlarda bulunabilen Echinococcus granulosus'un larva formlarıdır. En yaygın bulunan Echinococcus türü olan bu tür ilk kez 1695'de Hartman tarafından köpeklerde bulunmuş, 1808 yılında ise Rudolphi Hidatik Kist hastalığı ismini kullanmıştır.

Echinococcus türleri arasında sadece Granulosis ve Multilocularis formları insanda hastalık oluşturmaktadır. Multilokularis silvatik konaklara ihtiyaç duyması nedeni ile sadece kuzey yarım kürede ve Granulosis'e göre daha az sıklıkla görülmektedir. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine göre ülkemizde görülme sıklığı 1995 yılına kadar yüz binde 14 iken bu sayı günümüzde giderek azalmaktadır.

Parazitin olgun hali kurt, köpek ve çakal gibi etoburların ince bağırsağında yaşayan Tenia Eccinicoccus'dur. Solucan formu 4-6mm boyundadır. Skoleks, boyun ve 3 segmentten oluşur. Skoleks, 3-4 vantuz ve rostellum denilen 30-40 adet çengelsi yapı bulundurur. Boyundan sonra gelen ilk segment olgunlaşmamış "İmmatur Segment" olarak adlandırılır. İkinci segmentte ise parazitin testis, ovaryum bulunur ve "Matur Segment olarak adlandırılır. Son segmentte ise parazitin yumurtaları bulunmaktadır ve "Gebe Segment" adı verilir. Son segment olgunluğa erişince yumurtalar serbest kalır. Ana konakçı etoburun dışkısı ile atılan yumurtalar, dış ortamda 2-30 hafta, suda 7-12 gün, kaynar suda ise 1 dakika canlı kalabilir.

Bu yumurtaların su veya iyi yıkanmadan veya pişirilmeden yiyecekler yoluyla veya konakçı hayvanlarla direkt temas sonucu oral yolla alınması ile arakonakçı enfekte olur ve parazitin larva evresi başlar. Larva evresi ana konakçıda görülmez. Sindirim sisteminde asit ortamdan etkilenmeyen yumurtaların, safra tuzlarının etkisi ile kabukları parçalanır. Serbest kalan embriyolar barsak duvarını delerek kan ve lenf yoluyla dolaşıma geçerler. Yaklaşık 0.3mm boyutlarında olan embriyolar karaciğer kapillerlerinden geçerek sağ kalbe ve akciğere ulaşırlar. Lenfatik sisteme ulaşan embriyolar ise duktus torasikus yolu ile direkt olarak sağ kalbe ve akciğerlere ulaşabilir. Akciğerlerde tutunamayan embriyolar sistemik dolaşıma karışarak tüm vücuda yayılabilir ve akciğer ve karaciğer dışındaki herhangi bir organda da hastalığa neden olabilir. Enfekte ara konakçının hasta organ ve dokularının ana konakçı tarafından oral alımı ile siklus tamamlanır.

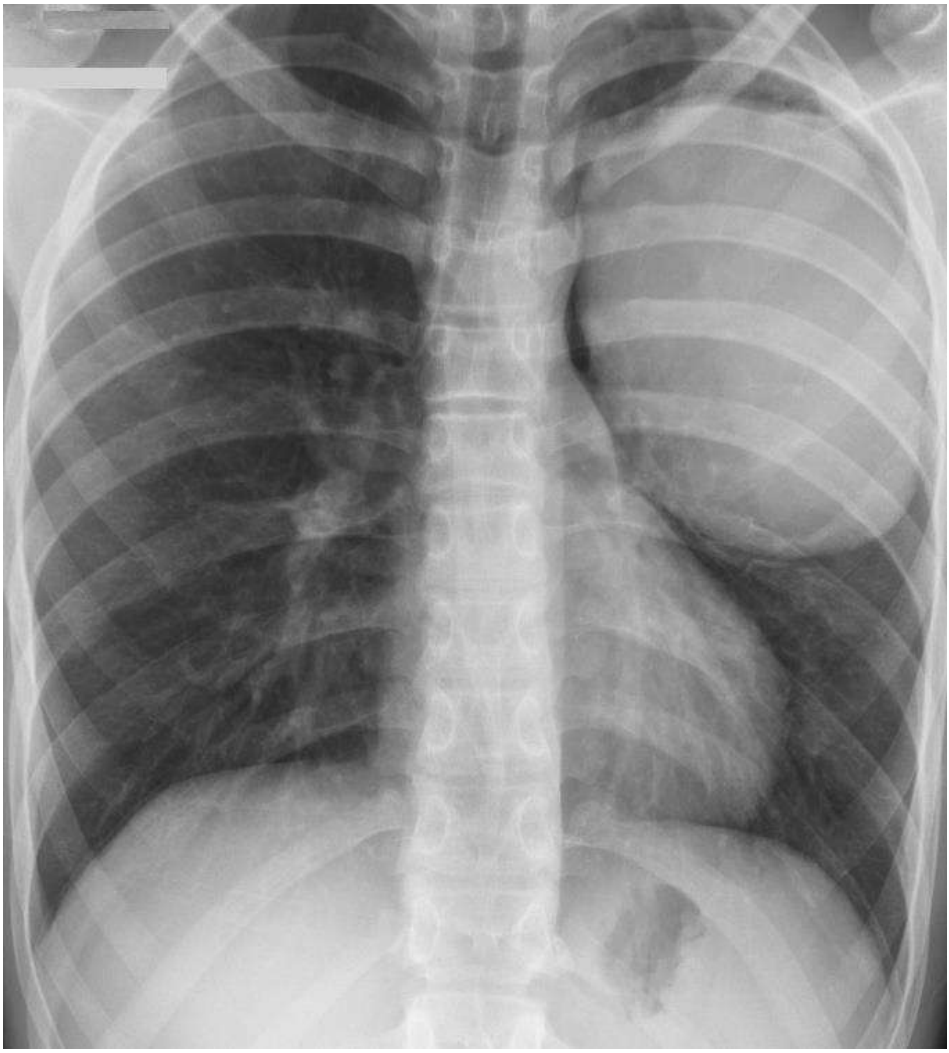
Akciğere ulaşan embriyo skolekslerini kaybeder ve büyümeye başlar. Akciğer hidatik kistleri dokunun elastik olması nedeni ile daha hızlı ve rahat büyürler. Olgun hale gelen kistin dışında 3 tabaka bulunur. En dışta ara konağın yani

insanın kiste karşı oluşturduğu fibröz dokudan oluşan kısım perikistik doku veya ektokist olarak adlandırılır. Bu tabakanın içinde eksokist veya kutikula denilen mukopolisakkaritten zengin, selektif geçirgen yapıda olan koruyucu beyaz renkli tabaka bulunur. En içte ise germinatif membran veya endokist denilen granüler yapıda ve üreme yeteneğine sahip olan tabaka bulunur. Bu membran tomurcuklanma ile oluşan protoskoleksler ve akciğer hidatik kistlerinde nadir görülen kız veziküllerin kaynağıdır. Kistin içini kaya suyu olarak isimlendirilen antijenik özelliğe sahip renksiz sıvı doldurmaktadır. Germinatif membrandan kist sıvısına düşen skolesksler hidatik kumu meydana getirirler.

Vücudumuzda tüm dokulara yerleşebilen ve pek çok hastalığı taklit etme potansiyeli olan Hidatik Kist hastalığı en sık karaciğere ve ardından akciğerler yerleşir. Olguların %14-30'unda multipl kist bulunmaktadır. Kistler sağ akciğerde sola göre, alt loblarda üst loblara göre daha sık yerleşir.

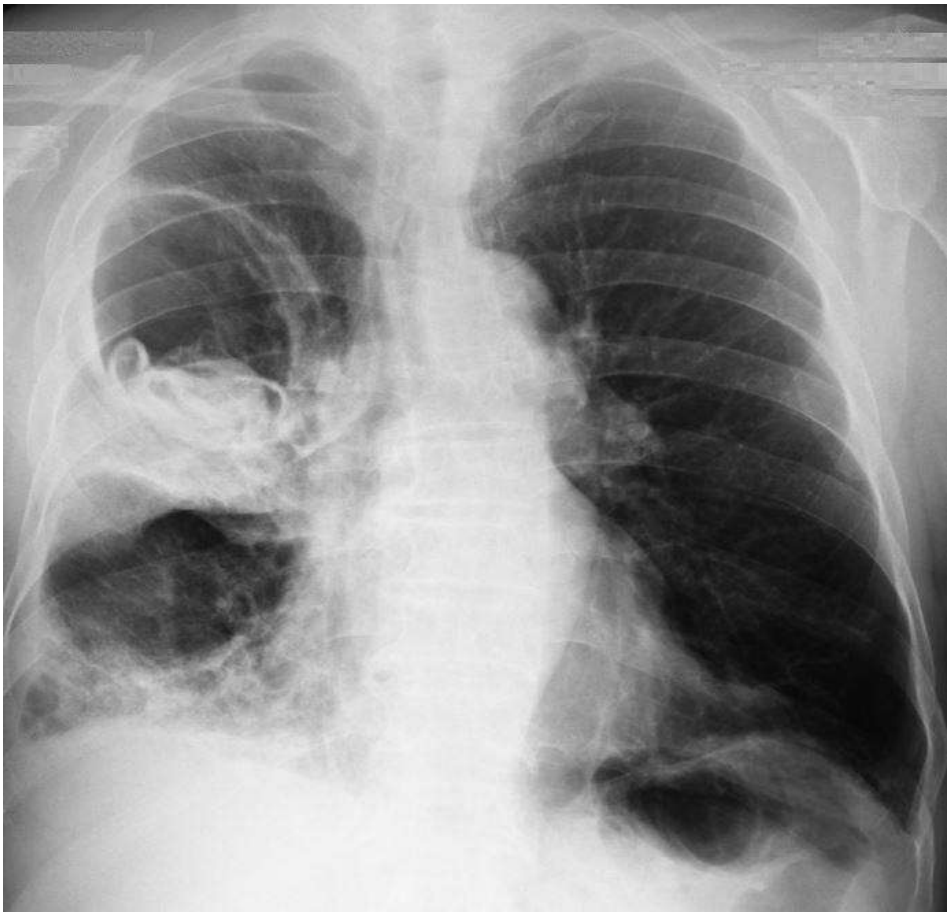
Kist komşu yapılara bası yapacak büyüklüğe eriştikten sonra semptom vermeye başlar. En sık görülen semptom öksürük, yan ağrısı ve hemoptizidir. Kist membranı normal canlılık ve elastikiyetini kaybetmeye başladığında, yani ölmeye başladığında rüptürler görülür. Kistin yerleşim yerine göre bronşa rüptür sonucu nadir görülen kaya suyu ekspektorasyonu Hidatoptizi olarak adlandırılır ve patognomoniktir. Plevraya olan rüptürler ise pnömotoraksa neden olabilir.

Direkt grafiler en yaygın kullanılan tanı aracıdır. Düzgün sınırlı, oval veya sferik, homojen dansiteler olarak görülürler (Resim 1). Karaciğer kistlerinde sık görülen kalsifikasyon, karaciğer dokusunun özelliğinden kaynaklanmaktadır. Akciğer kistlerinde kalsifikasyon ihtihabi reaksiyona sekonder görülür ve seyrektir.



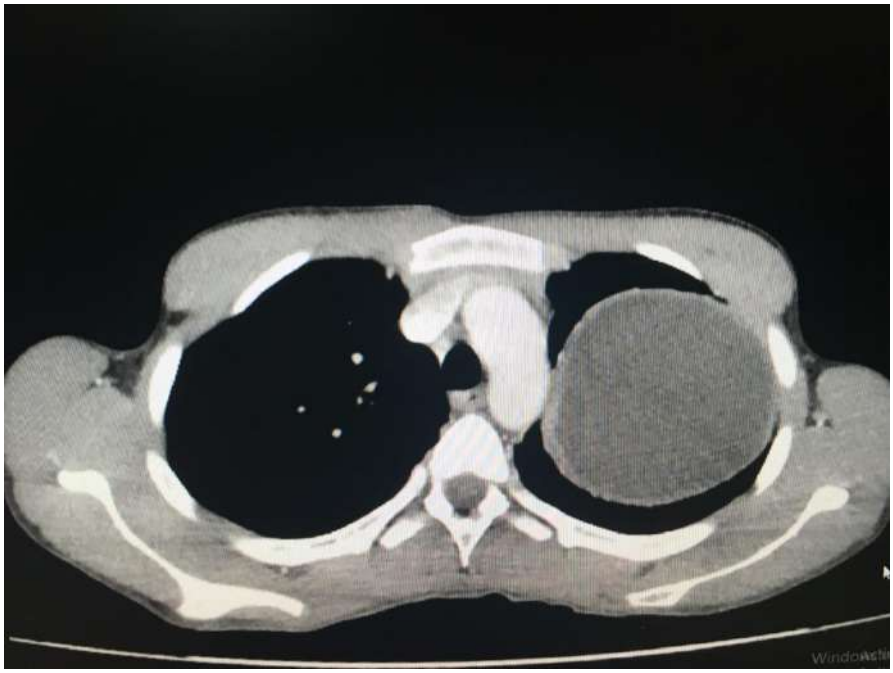
Resim 1: Posteroanterior grafide solda Hidatik Kist.

Perikisti ince duvarlı olan hastalarda derin inspirasyonla kistin daha oval bir hal alması "Escudero-Nenerow Arazı" olarak adlandırılır. Kist membranı ile perikist arasına hava girmesi direkt grafide "Hilal Arazı" olarak bilinir. Bu görünüm "Menisküs Sign" veya "Crescent Sign" olarak da adlandırılır. Rüptüre olan kistlerde kistin içine giren hava nedeni ile ikinci bir kubbe görüntüsü ortaya çıkabilir ve bu da "Çift Kubbe Arazı (Double-Dome Arc Sign)" olarak isimlendirilir. Kistin rüptüre olması ve kist sıvısının ekspektore edilmesi ile "Nilüfer Arazı", "Water Lily Sign" veya "Camelot Sign" denilen suda yüzen nilüfer görüntüsü oluşur (Resim 2).

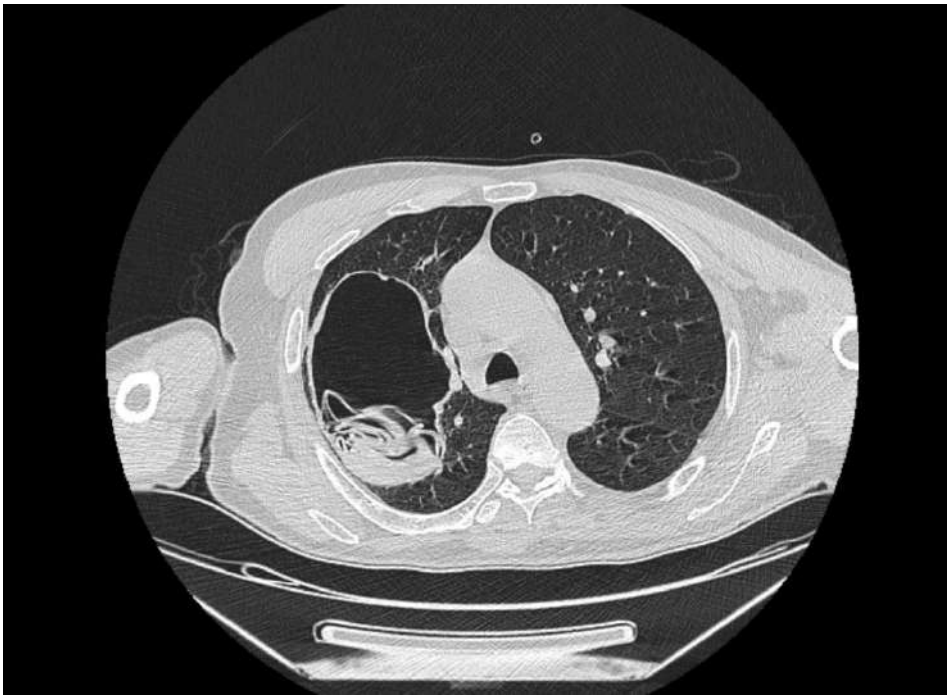


Resim 2: “Nilüfer Arazı”nın posteroanterior grafide görüntüsü.

Ayırıcı tanıda tomografik inceleme en önemli yardımcılardandır. Direkt grafi ile görüntülemenin sıkıntılı olduğu yerleşimlerde ve kist sayısının ve tam lokalizasyonunun saptanmasında önemli yeri vardır. Ayrıca operasyon sonrası takipte ve komplikasyonların saptanmasında gerek duyulan inceleme yöntemidir. Küçük çaplı kistlerin erken tanısında ve rüptüre olmuş kistlerin diğer akciğer hastalıklarından ayrılmasında önemlidir. Genellikle ince duvarlı kistik lezyonlar şeklinde görülürler (Resim 3). Perfore kistlerde kist duvarı katları arasında hava görülmesi tanı koydurucudur. Direkt grafide perfore kistlerde görülen “Hilal Arazı”, “Çift Kubbe Arazı” ve “Nilüfer Arazı” tomografik incelemelerde de gözlenebilir (Resim 4). Akciğer hidatik kisti için istenen tomografik incelemede olası kistleri değerlendirebilmek için kesit alanına karaciğerinde eklenmesi mutlaka gereklidir.



Resim 3: Tomografik incelemede solda Hidatik Kist.



Resim 4: “Nilüfer Arazı”nın tomografik görüntüsü.

Anamnezde kaya suyu ekspektorasyonu ve kist membranının görülmesi tanı koydurucudur. Direkt grafiler ve tomografik incelemeler tanıda önemli yer tutar. İlk olarak 1906 da kullanılmaya başlanan Casoni deri testi ve 1913'den beri kullanılan Weinberg kompleman fiksasyon testleri, spesifite ve sensitivitelerinin düşük olması nedeni ile günümüzde yerlerini serolojik testlere bırakmışlardır.

Akciğer Hidatik Kistlerinin tedavisi cerrahidir. Karaciğer Hidatik Kistlerinde uygulanan perkütan aspirasyon ve medikal tedavi yöntemleri, anaflaksi, bronşial disseminasyon ve apse oluşumu gibi komplikasyonlar nedeni ile akciğerde önerilmemektedir.

Günümüzde en sık kullanılan temel yaklaşım kistotomi yapılması ve ardından ortaya çıkan boşluğun kapitonaj ile kapatılmasıdır. Akciğer periferinde yerleşmiş olan kistlerde perikistin insizyonu ile hidatik kist membranına ulaşılması ve kistin perfore edilmeden, enükleasyon ile çıkarılması ilk olarak Ugon tarafında tarif edilmiş ve günümüzde de kullanılmaktadır. Ancak büyük çaplı kistlerin enükleasyon sırasında rüptüre olma riski nedeni ile dikkatli değerlendirme yapılarak kullanılmalıdır.

Kistin operasyon sırasında rüptüre olması ve toraks boşluğu ve kist boşluğunun kontamine olmasını engellemek için ilk olarak Barret tarafından tarif edilen, önce kistin aspire edilmesi ve sonra çıkarılması yöntemi daha güvenli görülmektedir. Olası perforasyon veya sızıntıdan intratorasik alanı korumak için germisid sıvılarla ıslatılmış kompreslerle etraf dokular korumaya alınır. Kist içindeki kaya suyu kalın bir enjektör ve bağlı aspiratör ile aspire edilir. Ektokist tabakası pens ile tutulur ve kist membranı yapılan pnömotomi ile çıkarılır.

Bu tekniğin geliştirilmiş bir versiyonunda, kist içindeki kaya suyu aspire edilirken başka bir sistemle kist içine hipertonik NaCl verilmesi de kullanılmaktadır. İşlem sırasında pnömotomi yapılarak kist membranı pensle yakalanarak germinatif membranın kist boşluğuna düşerek kontaminasyon engellenmekte ve pnömotomi ile çıkarılmaktadır. Kist içine verilen hipertonik sıvı, kistin enfeksiyon yeteneğini ortadan kaldırmaktadır.

Kistin çıkarılması ile ortaya çıkan kavite yine hipertonik NaCl emdirilmiş tamponlarla temizlenir. Kalan boşluk ile ilgili olarak bazı cerrahlar damar ve bronşlara zarar vermemek için kavite içine dikiş konmasını doğru bulmazlar. Akciğerin ekspansiyonu ile kavitenin zaten kapanacağını savunurlar. Ancak sadece bronşların kapatılmasında bile açık kalan bronşların enfeksiyona neden olma ihtimali vardır. Bu nedenle bronşların kapatılması ve ardından boşluğun akciğerin anatomik aksına uygun şekilde kapitone edilmesi daha yaygın kabul gören görüştür. Kavite içine açılan bronşlar eriyen materyalle sütüre edildikten sonra, boşluk yine eriyebilen materyalle akciğer ekspansiyonuna uygun şekilde kapatılır.

Perez-Fontana metodu olarak tariflenen kistektomi + kapitonaj yönteminde perikistik dokuda rezeke edilmektedir. Perikistik dokudan kastedilen, kist tarafından bası maruz kalan akciğer dokusudur ve normal akciğer parankiminden ayrılması zordur. İşlem sonrası boşluğun kapatılması kanama ve hava kaçaklarına neden olabilmektedir. Doku kaybına bağlı komplikasyon riski de yüksek olduğundan, küçük yüzeyel kistler ve apseleşmiş komplike kistler dışında yaygın kullanılmamaktadır.

Multipl hidatik kisti olan hastalarda kistlerin sayısı, yerleşimi ve komplike hastalarda enfeksiyonunu derecesi değerlendirilerek sınırlı parankim rezeksiyonları veya daha büyük anatomik rezeksiyonlar yapılabilir. Ancak literatürdeki büyük serilerin sadece birkaçında pnömonektomiye rastlanmaktadır. Qian 1010 operasyonda bir hastada, Doğan ise 1077 operasyonda sadece birer hastaya pnömonektomi yapmak zorunda kalmışlardır.

Bilateral kisti olan olgularda multipl olan tarafa veya kist çapı daha büyük olan tarafa öncelik vermek çıkması olası komplikasyonlardan kaçınmak için daha kabul edilir görünmektedir.

Medikal tedavi, çok sayıda kisti olması veya sistemik hastalık, yaş, genel durum bozukluğu gibi başka kontrendikasyonlar nedeni ile inoperabl kabul edilen olgularda ve nüksleri önlemek için postoperatif dönemde tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajan Albendazol 10mg/kg dozunda 14 günlük aralarla 28 günlük periodlarda 3 kür olarak kullanılır. Yapılan çalışmalar tek başına medikal tedavinin yüz güldürücü olmadığı yönündedir.

KAYNAKLAR

1. Aggarwal P, Wali JP. Albendazole in The Treatment of Pulmonary Echinococcosis. Thorax 1991; 46: 599-600
2. Aletros H, Symbos PN. Hydatid disease of the lung. In: Shields TW, Lo Cicero J III, Poon RB, eds. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams; 2000;1113–1122
3. Berret NR, Thomas D. Pulmonary Pulmonary Hydatid Disease. Br J Surg 1952 Nov; 40(161): 222-44. doi: 10.1002/bjs.18004016106
4. Dakak M, Genc O, Gurkok S, Gozubuyuk A, Balkanli K. Surgical treatment for pulmonary hydatidosis (a review of 422 cases). J R Coll Surg Edinb. 2002; Oct;47(5):689–692
5. Doğan R, Yüksel M, Cetin G, Süzer K, Alp M, Kaya S, Unlü M, Moldibi B. Surgical treatment of hydatid cysts of the lung: report on 1055 patients. Thorax. 1989 Mar; 44(3): 192-9. doi: 10.1136/thx.44.3.192
6. Karaoglanoglu N, Kurkcuoglu IC, Gorguner M, Eroglu A, Turkyilmaz A. Giant hydatid lung cysts. Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Jun;19(6):914-7. doi: 10.1016/s1010-7940(01)00687
7. Kavukçu Ş, Kılıç D, Tokat AO, Kutlay H, Cangır AK, Enon S, Okten I, Ozdemir N, Gungor A, Akal M, Akay H. Parenchyma-preserving Surgery in the Management of Pulmonary Hidatid Cysts. J Invest Surg, Jan-Feb; 19(1): 61-68 (2006) (Original Article) DOI: 10.1080/08941930500444586
8. Kokturk O, Ozturk C, Diren B, Unsal M, Ayla K. “Air bubble”: A new diagnostic CT sign of perforated pulmonary hydatid cyst. Eur Radiol. 1999;9:1321–1323
9. Kurutepe M. Kist Hidatik Hastalığının Parazitolojisi, İmmunolojisi ve Laboratuar Tanı Yöntemleri. Heybeliada Tıp Bülteni 1996; 1: 7-12
10. Papadimitriou J. Surgical treatment of hydatid disease of the lung. Surgery. 1969;66:488–491
11. Pedrosa I, Saiz A, Arrazola J, Ferreiros J, Pedrosa CS. Hydatid disease: Radiologic and pathologic features and complications. Radiographics. 2000;20:795–817
12. Perez-Fontana V. Nuevo metodo de operar en el quiste hidatico del pulmon. Arch Pediatr Uruguay. 1948;19:5–19
13. Qian Zhongxi. Thoracic Hydatid Cysts: A Report of 842 Cases Treated Over a Thirty-year Period. Ann Thorac Surg 1988; 46: 342-6
14. Şahin İ. Sestod’lar (Cestoda). Klinik Mikrobiyoloji. Ustaçebi Ş (ed). Güneş Kiatapevi 1999; Sayfa: 1241-52

15. Turna A, Yilmaz MA, Haciibrahimoglu G, Kutlu CA, Bedirhan MA. Surgical treatment of pulmonary hydatid cysts: Is capitonnage necessary? Ann Thorac Surg. 2002; 74: 191–195
16. Ugon AV, Victoria A, Suarez H, Marcalin I. La lobectomia en el tratamiento de las secuelas del quiste hidatice de pulmon. Boln Soc Chirurg Uruguay. 1946; 17: 465–470
17. Yalav E, Ökten İ. Akciğer Kist Hidatiklerinin Cerrahi Tedavi Yöntemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları Sayı: 356. Ankara Üniversitesi Basımevi. Ankara. 1977
18. Yuncu G, Sevinç S. Akciğer Hidatik Kistleri. Ökten İ, Güngör A (ed).Göğüs Cerrahisi. Ankara 2003. 1. Baskı. Cilt II. Sayfa: 1011-1024
19. Yüksel M, Kalaycı G. Akciğer Kist Hidatiğinin Cerrahi Tedavisi. Yüksel M, Kalaycı G (ed). Göğüs Cerrahisi. İstanbul 2001: Sayfa: 647-58

Tıp Eğitiminde ve Uygulamalarında Mobil Teknoloji Destekli Uzaktan Eğitim

Arzu ALTUNÇEKİÇ YILDIRIM[1]
Alper ALTUNÇEKİÇ[2]

[1]Doç Dr. ,; Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD
ORCID: 0000-0003-1141-9838.
[2]Dr.,Gazi Üniversitesi Tusaş Kazan Meslek Yuksek Okulu Bilgisayar Teknolojileri Bölümü,
ORCID: 0000-0002-3649-0991.

GİRİŞ:

Uzaktan eğitim öğrenen ve öğretenlerin zaman ve mekan olarak birbirlerinden ve öğrenme kaynaklarından uzak olduğu bir eğitim modelidir. Özellikle Sağlık Eğitiminde COVID-19 ile birlikte fark edilmiş olsa da tarihi 1700'lü yıllara dayanmaktadır (1). Bu yıllarda posta sistemi ile başlayan eğitim modeli ardından radyo ve televizyonun kitlesel eğitim amaçlı kullanılması ile 1900 'lü yıllarda devam etmiştir. Açık üniversite sistemleri ve telekonferanslar ile devam eden süreç bilgi ve iletişim teknolojilerinde yaşanan gelişmeler doğrultusunda yeni bir boyuta taşınmıştır. Pek çok alanda uzaktan eğitim kavramı kullanılır iken özellikle usta çırak ilişkisi temelinde sürdürülmekte olan geleneksel tıp eğitimi bu eğitim sistemine oldukça uzak kalmıştır. Yaşanılan pandemi dönemi ile birlikte eğitimin sürekliliğinin sağlanması gerekliliği doğduğunda zorunlu olarak uzaktan eğitim bu eğitim için de alternatif bir model halini almıştır.

TIP ÖĞRENCİSİ VE COVID

Tıp eğitimi, toplum icin nitelikli, koruyucu, tedavi edici ve rehabilitasyon hizmeti sunmayı amaçlayan ilgi, beceri, değer ve davranışlar konusunda yeterli ve yetkin "iyi hekimler" yetiştirmeyi hedefler. Tıp bilimi dinamiktir, uygulamalar kısa sürede değişebilir, mevcut bilgiler bilimsel çalışmalar ışığında değişikliklere uğrar. Dolayısıyla aslında bu eğitim içerisinde öğrenciler hem klasik bilgiler ile donatılmış sağlam bir temel bilgi düzeyine sahip olmalı, hem de aktif eğitimin tüm meslek hayatı boyunca devam etmesi gerektiğinin farkında olarak, bilgilerini güncel tutabilmeyi başarma kapasitesine sahip olmalıdır. Tüm bu nedenlerle eğitimin en iyi nasıl sunulacağına dair arayışlar her zaman aktif olmuş ve geçmiş yıllardan itibaren eğitim standartları ve eğitim modelleri tartışma konusu olmuştur. Probleme dayalı öğrenme, göreve dayalı öğrenme, mezuniyet hedeflerine dayalı öğrenme ve kanıta dayalı öğrenme bu modellere örnek verilebilir (2,3). Aralık 2019' da Çin 'de başlayan COVID-19 hastalığı kısa sürede pandemiye dönüşmüş ve ülkemizde de ilk korona virus vakası 11 Mart 2020 tarihinde görülmüştür. Korona viruse karşı alınan tedbirler kapsamında ülkemizde Mart 2020 tarihinde ilk, orta öğretim ve liselerde bir hafta, üniversitelerde ise üç hafta eğitime ara verilmiş ancak salgının hızlı ilerlemesi ile tamamen uzaktan eğitime geçilmesine karar verilmiştir. Özellikle kavramsal bilgi aktarımının ötesinde laboratuvar ve klinik uygulamaların yoğun olarak kullanıldığı, temel amacı toplumun sağlığını iyileştirmek ve kuramsal bilgilerin yanı sıra beceri kazandırmayı hedefleyen tıp eğitiminin çevrim içi verilmesi tereddütle karşılanmış ve tartışılmıştır. Salgının ne kadar süreceğinin ve sonuçlarının bilinmezliği tüm eğitim süreçlerinde olduğu gibi tıp fakültelerinde de eğitime ara verilmesi ile eğitim sürecini telafisi güç bir duruma sürüklemiştir. Uzaktan eğitimin başlaması ile kaygılar yeni bir boyut kazanmıştır. Türk Tabipleri

Birliği COVID-19 Pandemisi altıncı ay değerlendirme raporunda bu kaygılardan detaylı şekilde bahsedilmiştir. Hazırlıksız olma, bilgisayar donanımı ve işletim sistemine ilişkin altyapı yetersizliği, teknolojik okuryazarlık farklılıkları gibi nedenlerle değişiklik gösteren bu uygulamalar iki şekilde gerçekleştirilmiştir: 1. Asenkron Dersler - Çevrim içi eş zamanlı olmayan dersler (slayt sunuları, zenginleştirilmiş slayt sunuları, video kayıtları vb) 2. Senkron Dersler - Çevrim içi eş zamanlı dersler (Video konferanslar, MS Teams, Zoom, Skype gibi programlar kullanılarak yapılan canlı dersler, tartışma oturumları vb) (4). Tıp eğitimi için çok daha önemli olan öğrenen-öğreten etkileşiminin olmaması, devam etmekte olan bir eğitim sistemindeki acil yöntem değişikliği, uygulamalı eğitimlerin ve klinik pratiklerin ortadan kalkması yetişmekte olan hekim adaylarının gelecekteki yetkinlikleri açısından ciddi endişe yaratmıştır. Bir diğer boyutu ile bakıldığında ise bu yeni eğitim modeline temkinli yaklaşan hatta uzak duran tıp eğitimi kendini beklenmedik şekilde teknolojik eğitimin içinde bulmuş ve kullanmaya mecbur kalmıştır. Bu zorunluluğun zaman içerisinde eğitimde avantaja çevrilebilecek tarafları da böylece fark edilmeye başlanmalıdır.

Tıp Eğitiminde Mobil Teknoloji Destekli Eğitim Modelinin Avantajları

Nitelikli bir tıp eğitimi alabilmek, nitelikli bir çalışan olmak için öğrenmenin belirli bir süre ile sınırlandırılmadan yaşam boyunca devam ettirilmesi önemlidir. Uzaktan eğitim ortamları, tıp alanında çalışan uzmanlar için zamandan ve mekandan bağımsız bir çalışma, öğrenme ve bilgi paylaşımı ortamı sunar. Tıp alanında özelleşmiş ve uluslararası tıp camiasında geçerliliği olan çevrim içi öğrenme ortamlarının ve çevrim içi kaynakların artması ile birlikte doğru ve güncel bilgiye ulaşım kolaylaşacaktır. Geleneksel eğitim sisteminde karşımıza çıkan ve öğrenciyle öğretmenin aynı mekanda yani bir eğitim kurumunda bulunmasını gerektiren öğrenim anlayışındaki zorunluluk, uzaktan üniversite eğitimi sisteminde karşımıza çıkmaz. Özellikle internet üzerinden istedikleri eğitim kurumlarında yer alan programlara başvurarak sertifika ve diploma programlarından faydalanmak mümkün olacaktır. Ülkemizde mevcut Tıp Fakültelerinin eşit standartlarda olmaması ile ortaya çıkabilecek yetersizlikler bu eğitim modelinin etkin kullanımı ile fırsat eşitliğine dönüştürülebilir. Sosyalleşme açısından negatif yönleri olmakla birlikte öğrenciler eğitim alacakları kurumların siteleri ve online platformları üzerinden diğer öğrencilerle iletişime geçebilir, kendileri gibi dünyanın çeşitli ülkelerinden eğitim alan öğrencilerle tanışabilir ve sosyal bir ağ kurmuş olurlar. Doğru kullanıldığında klasik anlatıcı dinleyici pasif modelden çıkarak öğretim elemanları ile etkileşim içerisinde ve dinamik bir öğrenme sürecine dönüştürülebilir. Klasik eğitim sürecinin içerisinde çevrim içi öğrenme yer almasa da aslında tıp bilimi

teknolojiden uzak düşünülemez. Geliştirilen ve gelişmeye devam eden pek çok tanısal ve tedavi amaçlı teknolojik gelişme söz konusudur. Dolayısıyla aslında tıp biliminin gelişiminde ve standart hale gelmesinde teknoloji ile bu kadar iç içeyken eğitim süreci içerisinde bu konudan uzak kalınması düşünülemez. Pandemi belki de zaman içerisinde ve direnç göstererek kullanmak zorunda kalacağımız teknoloji ve mobil öğrenme süreçlerini ani bir şekilde hekimlik ve hekim yetiştirme sürecimize sızdırmış oldu.

Giderek gelişmekte olan simülasyon programları teknik becerilerin gelişmesi ve sürekliliğini destekleyebilir. Belirlenmiş zamanlarda online dersler, bireysel eksikliklere odaklı destek dersler ve takip toplantıları ile çalışma alışkanlıkları oluşturulabilir. Bu veya benzeri içeriklikler ile zenginleştirilmiş mobil öğreme modelleri ile sanal eğitim daha verimli hale getirilebilir.

Çeşitli teknolojik uygulamalar ile uzaktan eğitimin sağlandığı çok başarılı örnekler bulunmaktadır. Örneğin Stanford Üniversitesi çok çeşitli departmanlarında sanal gerçeklik teknolojisini kullanıyor. Stanford Sanal Kalp deneyimi, hem ailelerin çocuklarının kalpile ilgili sorunlarını anlamalarına yardımcı olurken hem de tıp stajyerleri için, etkilenen kalbi incelemelerini ve manipüle etmelerini, kanın nasıl aktığını görmelerini sağlamak için etrafta dolaşmalarını sağlayarak en yaygın ve karmaşık konjenital kalp anomalilerinin öğrenilmesi için sürükleyici ve ilgi çekici yeni bir yol sağlıyor. Oxford Üniversitesi tarafından oluşturulmuş medikal simülasyon platformunda; sanal gerçeklik kulaklıkları veya standart bilgisayarları kullanan öğrenciler, gerçek hayatta olduğu gibi, sanal hastalara bakabilmekte, meslektaşlarıyla çalışabilmekte ve disiplinler arası ekiple etkileşim kurabilmektedir (5). Kişiselleştirilmiş geri bildirim, performans ölçümleri ve rehberli bir bilgilendirme daha sonra performansın zaman içinde iyileştirilmesine yardımcı olur.

Case Western Reserve Üniversitesi tıp eğitiminde hologram teknolojisi kullanımında önemli bir örnek. Microsoft ile yaptıkları iş birliği neticesinde, anatomi dersinde sanal gerçeklik (VR) destekli hologram teknolojisi kullanarak insan anatomisindeki karmaşık yapıların üç boyutlu doğal görselleri ile anlatımı ve anatominin bu şekilde incelenmesi sağlanmıştır. Öğrencileri daha aktif, özgün ve kişiselleştirilmiş çok boyutlu öğrenmeye dahil eden bu eğitim, eğitim alanlar tarafından akıllara durgunluk veren bir deneyim olarak belirtilmiştir (6). Royal College of Surgeons'da iki yıl öncesine dayanan bir çalışmada kadavra bazlı eğitim yerine geçmesi için 3D hologram teknolojisinden yararlanmaya başladıkları, cerrahların tıp eğitimini dönüştürmek için en son artırılmış, sanal ve karma gerçekliği kullanmayı benimsediklerini belirtilmiştir. Yayınladıkları " Teknolojiyle Güçlendirilmiş Cerrahi Eğitim Raporu'nda" cerrahi eğitimde

karşılanmayan ihtiyaçları tanımlamak ve hastalara daha iyi bakım sağlamak için teknolojik gelişmelerin nasıl uygulanabileceğinin anlaşılmaya çalışıldığı belirtilmiş ve yıllar içerisinde olabilecek cerrahi değişiklikler için önemli öngörüler sunulmuştur (7).

Ülkemizde ise İstanbul Üniversitesi bünyesinde 2017 senesinde Medikal Hologram laboratuvarı kurulmuş olup bu sistem ile tıp fakültesi öğrencilerine teorik eğitimleri pratik alanda uygulayarak ve kullanarak mesleğe hazırlık sürecinde geleneksel tıp eğitiminin modern eğitim yöntemleri ile harmanlanması ve derinlik kazandırılması sağlanmıştır. Yirmi birinci yüzyılda tıp eğitiminde tüm öğrencilere yeteri kadar pratik yaptırma imkanı sunan bu teknolojilerin uzaktan eğitim ile entegre edilmesi heyecan verici bir gelişme olarak görünmektedir.

DİJİTAL İKİZ; METAVERSE EVRENİNE HAZIR MIYIZ?

Metaverse veya Türkçe tabiriyle sanal evren; geleneksel kişisel bilgisayarların yanı sıra sanal ve artırılmış gerçeklik cihazları aracılığıyla kalıcı çevrimiçi üç boyutlu sanal ortamları destekleyen, internet'in varsayımsal bir yinelemesidir (8). “Metaverse” terimi yazar Neal Stephenson’ın 1992 tarihli bilim kurgu romanı “Snow Crash” te insanları farklı sanal gerçeklik ortamlarında (örneğin gerçekçi 3D binalar) buluşan avatarlar olarak görselleştirdiği , gerçeklikten kaçma fikrini ortaya attığı dünyaya verdiği isim. En temel hali ile dijital nesnelerin varolduğu ve nesnelerin dijital insanları temsil ettiği dijital bir alan. 3D grafikler, artırılmış gerçeklik (AR), sanal gerçeklik (VR) ve gelecekte geliştirilecek çeşitli teknolojilerin özelliklerini birleştiren varsayımsal bir dijital kavram dünyası. Dijital ikiz teknolojisi ise Gartner’ın 2016 ve 2017 *Teknoloji İlerleme Döngüleri* içerisinde *Yenilik Tetikleyici* teknoloji sınıfında yer almış ve 2019 yılında en iyi 10 teknolojik gelişmeden biri kabul edilmiştir (9).

Dijital ikiz teknolojisinin eğitimde kullanımına ilişkin araştırmalarda deneyimsel öğrenme döngüleri tasarlanmaya çalışılmıştır (10,11). Bu modelde öğrenenin pasif olduğu ve eğitimcinin ara yüz boyunca izlenmesi gereken adımların bulunduğu bir ilk aşama mevcuttur. Öğretmenin rehber rolünde olduğu ikinci aşamada öğrenenler aktif konuma geçerek dijital ikiz teknolojisi ile yaratılmış sanal bir ortamda çalışmaktadır. İkinci aşamadan sonra öğrenenlerin edindikleri bilgi ve becerileri uygulama aşaması gelmektedir. Öğretmenin değerlendirme işlemlerine başladığı bu sürecin hemen sonrasında ise ölçme ve değerlendirme aşaması gelmektedir. Araştırmacılar, dijital ikiz teknolojisine dayalı bu sistem ile öğrenenlerin daha fazla uygulama yapma ve daha fazla durumu deneyimleme şansına sahip olduklarını ifade etmektedir. Ayrıca araştırmacılar bu model ile fiziksel dünyada yaşanan değişimlerin doğrudan öğrenme hedeflerine yansıtılabileceğini de söylemektedir. Tıp eğitimi içerisinde

bu modelleme düşünüldüğünde eğitim veren kurumdan bağımsız olarak her türlü hasta ve hastalık deneyiminin öğrencilere yaşatılabileceği bir standartın sağlanabileceğini düşündürmektedir.

Dijital ikiz teknolojisinin sağlık alanında kullanılmasına ilişkin ciddi adımlar mevcuttur. İnsan beyninin işleyişini bilgisayar ortamına taşımayı amaçlayan *İnsan Beyni Projesinin* alt projelerinden olan *Mavi Beyin Projesi* (Blue Brain Project) ile 2018 yılında fare beyninin bir bölümünün ilk 3D atlası yayınlanmıştır. Mavi Beyin Projesi , fare beyninin dijital olarak yeniden yapılandırılmasını amaçlayan bir İsviçre beyin araştırma girişimidir. Proje, beyin yapısı ve işlevinin temel ilkelerini belirlemek için memeli beyninin biyolojik olarak ayrıntılı dijital rekonstrüksiyonlarını ve simülasyonlarını kullanmayı hedeflemektedir (12). Devam eden bu projenin beynin dijital ikizini yaratmaya yönelik olarak gerçekleştirildiği görülmektedir. Sağlık alanında dijital ikizin bir diğer kullanım örneği kalp hastalıkları ile ilişkilidir. Kalp hastalıklarının önceden tahmin ve tedavi edilmesine olanak tanıyan *Kalp Modeli* (Heart Model) ve *Sanal Kalp Gezgini* (Philips Heart Navigator) dijital ikiz teknolojisi temelinde gerçekleştirilmiştir (13).

Tıp Eğitiminde Mobil Teknoloji Destekli Eğitim Modelinin Dezavantajları

Tıp eğitiminin en önemli özelliklerinden biri de ciddi zaman yönetimi ve kişisel disipline sahip olmaktır. Uzaktan eğitim kısmen zaman sorununu çözebilirse de kişisel özelliklere bağlı olarak gerekli disiplin sağlanamayabilir. Tıp eğitiminin önemli bir bölümü de klinik pratik ve beceri kazandırılmasıdır. Sadece Tıp Fakültesi dönemi değil sonrasında devam eden uzmanlık eğitimleri söz konusudur. Hem lisans döneminde temel eğitim ve beceriler güçlü şekilde kazanılmalı hem de uzmanlık öğrenciliği döneminde özelleşmiş becerilerin kazanılması sağlanmalıdır. Günümüzde mevcut simülasyon sistemleri ile kısmen bir aşama sağlanabilir diye düşünülse bile her zaman hastalık değil hasta vardır prensibi geçerlidir. Bu sistemler sadece hasta değerlendirme sürecinde bir yatkınlık ve kısmi bir özgüven sağlayabilir. Dahili ve cerrahi pek çok becerinin hasta başında öğrenilmesi gereklidir. Klinik deneyim ve değerlendirme eksiklikleri olabilir. Tığ eğitiminin hem teorik hem pratik tümüyle uzaktan olması ya da sadece teknolojik destekli olması düşünülemez. Ülkemizde Tıp Fakültelerinde teknolojik alt yapı yetersizdir ve standardize değildir. Dolayısıyla bu anlamda hem teknolojinin eğitim programı içerisinde yer alması hem de teknik sorunlar yaşanmaması için alt yapı ve cihaz anlamında yeterli düzeyin sağlanması gereklidir. Özellikle pandemi döneminde öğrencilerin sahip olduğu cihaz imkanları, internet erişim durumları eğitime erişim açısından ciddi farklılıklara

neden olmuştur . Karagöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada öğrencilerin %91,4'ünün üniversitenin uzaktan eğitim modülüne girdiği ve %82,1'inin bu süreç içerisinde eski çalışma düzenine göre daha az ders çalıştığı belirtilmiş. Katılımcıların %19,3'ünün evinde uygun bir ders çalışma ortamı olmadığı, %19,6'sının bilgisayarının olmadığı ve %12,2'sinin internet bağlantısının düzensiz olduğu belirtilerek; evde ders çalışma için uygun ortam varlığı (p=0,001) ve internete erişim durumu (p=0,004) ile ders çalışma sıklığı arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiş (14). Dolayısıyla tıp eğitimi gibi hem teorik hem de pratik uygulamaları içeren ve aynı zamanda ciddi ve disiplinli bir çalışma gerekliliği olan bir eğitim alanında öncelikle teknolojik alt yapı ve ulaşılabilirliğin belli bir düzeyde ve standartta olması ayrıca önemli görünmektedir. Yani hem öğrenci açısından bireysel hem de eğitim kurumu açısından kurumsal teknolojik desteklere ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak değişen ve gelişen teknoloji klasik eğitim ve sağlık hizmeti anlayışımızda ciddi değişikliklere yol açacak görünmektedir. Teknolojik imkanların üst düzeyde ve yaygın kullanılacağı ya da ulaşabilir olacağımız döneme kadar olan geçiş döneminde ise etkin eğitim modelini belirlemek ve optimal kullanmak zorunda olduğumuz söylenebilir.

Tıp fakültelerinde, tıp eğitimi programının yapılandırılma sürecinde hem sınıf eğitimi hem de uzaktan eğitimin harmanlanması, öğrenme faaliyetinin yaşamın bütününe dağıtılması, yaşam boyu mesleki öğrenme kavramının desteklenmesi adına yararlı olacaktır. Sanal gerçeklikten öte artırılmış gerçeklik kavramının konuşulduğu ve gerçekleştirildiği günümüzde tüm bunlardan uzak bir tıp eğitiminin düşünülemeyeceği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Casey DM. The Historical Development of Distance Education through Technology. Tech Trends 2008; 52 (2), 45–51. doi:10.100711528-008-0135-z
2. Wood D. ABC of learning and teaching in medicine. Problem based learning. BMJ 2003; 326:328-30.
3. Özkan H, Değirmenci B, Musal B ve ark. Mezuniyet Öncesi Klinik Tıp Eğitiminde Task'a Dayalı Öğrenim ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Örneği. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Özel Sayısı. 2001.
4. Batı HA, Sayek İ. Tıp Eğitimi ve Covid-19 Salgını. Türk Tabipler Birliği Covid-19 Panedemisi Altıncı Ay Değerlendirme Raporu. 2020.25.10.2022 tarihinde https://www.ttb.org.tr/yayin_goster.php?Guid=42ee49a2-fb2d-11ea-abf2-539a0e741e38 adresinden alınmıştır.
5. https://oxfordmedicalsimulation.com/platform/01.11.2022
6. https://case.edu/hololens/01.11.2022
7. https://www.surgeons.org/Resources/digital-health-hub/Future-of-surgery.Commission on the Future of Surgery Report from the Royal College of Surgeons. August 2022.
8. Jaynes C, Seales WB, Calvert K, Fe Z, Griffioen J. "The Metaverse: a networked collection of inexpensive, self-configuring, immersive environments". *Proceedings of the Workshop on Virtual Environments 2003*. EGVE '03. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery: 115-124.
9. Gartner Top 10 Strategic Technology Trends for 2017. https://www.gartner.com/smarterwithgartner/gartners-top-10-technology-trends-2017/ (Erişim Tarihi: 21.10.2022)
10. David J, Lobov A, Lanz, M. Leveraging digital twins for assisted learning of flexible manufacturing systems. *In Proceedings of the 16th International Conference on Industrial Informatics* (*INDIN*), 2018;pp. 529-535.
11. Kolb DA. *Experiential learning: Experience as the source of learning and development*. 1984; Prentice Hall.
12. https://www.newscientist.com/article/dn7470-mission-to-build-a-simulated-brain-begins/
13. Houten HV (2018). How a virtual heart could save your real one. https://www.philips.com/a-w/about/news/archive/blogs/innovation-matters/20181112-how-a-virtual-heart-could-save-your-real-one.html

14. Karagöz N ve ark. Bir Tıp Fakültesi Öğrencilerinin Pandemide Uzaktan Eğitim İle İlgili Davranışları ve Sorunları Pandemi Sürecinde Tıp Eğitimi. Jour Turk Fam Phy 2020; 11 (4): 149-158. Doi: 10.15511/tjtfp.20.00449.

Alfa-Linolenik Asit

Arzu EMEKSİZ[1]

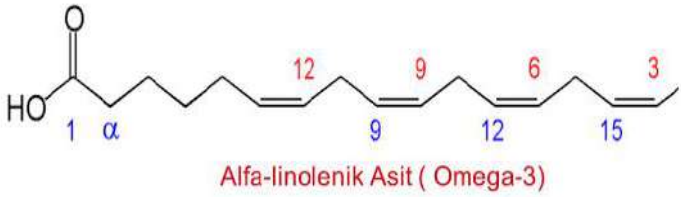
[1]Uzman Dr Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji,
ORCID: 0000-0001-5044-0950

Alfa-linolenik asit (ALA), 3 çift bağ içeren 18 karbonlu, poliansatüre (çoklu doymamış), esansiyel bir yağ asitidir. İlk çifte bağı metil grubuna en yakın olan 3. karbondadır. Bu sebeple omega-3 grubunda kabul edilmektedir (Şekil 1).

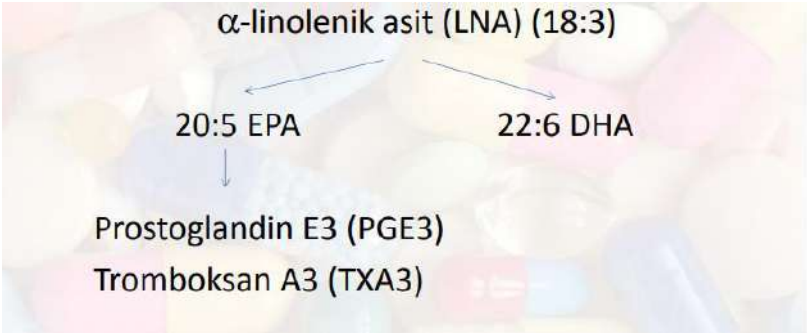
Omega-3 yağ asitleri, doymamış yağ asitleridir. Bu yağları vücut üretemez. Tek bir yağ asiti değildir, birçok çeşidi bulunmaktadır. Fakat bunlardan üçü en yaygın olanlarıdır. Bunlar alfa-linolenik asit (ALA), eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asittir (DHA) (1). EPA ve DHA hayvansal kaynaklı omega-3 yağ asitleridir ve en iyi kaynakları yağlı balıklardır. ALA ise bitkisel kaynaklı omega-3 yağ asitidir ve esas olarak fındık ve tohumlardan elde edilmektedir. Keten ve çiya tohumunda, soya yağında, ceviz ve buğday filizinin özündeki yağlarda bulunmaktadır (1).

ALA eikozanoid hormonlara ve prostaglangdinlere dönüşebilmekte, DNA sentezi ve hücre çoğalması gibi önemli hücresel olaylarda etkili olabilmektedir. Ayrıca araşidonat yapısına katılan DHA ve EPA gibi diğer omega 3 (ω-3) yağ asitlerinin de öncüsü olabilmektedir (1) (Şekil 2).

Alfa-linolenik asit (ALA, 18: 3n-3), insan vücudunda bulunan desatüraz ve elongaz enzimleri ile eikosapentaenoik asit (EPA, 20: 5n-3) ve dokosaheksaenoik asit (DHA, 22: 6n-3) gibi diğer omega-3 yağ asitlerine de dönüşebilmektedir (2) (Şekil 2)



Şekil 1: Alfa-Linolenik Asitin Yapısı ve Gösterimi (1)



Şekil 2: Omega-3 Yağ Asitleri (3)

Bitkiler içerisinde en yüksek ALA düzeyine sahip olanları keten tohumu (%61) ve çiya tohumudur (%60). Çiya tohumu üzerinde yapılan çalışmalarda çiya tüketimi ile kardiyovasküler hastalıkların, diyabetin, hiperkolesterolün, kan pıhtılaşmasının önlendiği; epilepsi ve strese karşı koruma sağladığı gözlemlenmiştir. Ayrıca gebelik süresince çiya tüketiminin fetüsün beyin ve retina gelişimine destek sağladığı görülmüştür. Alzheimer gibi bilişsel bozukluklarda da etkili olduğu bilinmektedir. Çiya tohumlarının aşırı kilolu yetişkinlerde kilo kontrolüne ve aşırı kilonun risk oluşturduğu hastalıkların önlenmesine yardımcı olduğu, vücutta ALA konsantrasyonunu arttırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. 21 gün boyunca günlük 5 g çiya tohumu verilen test grubu ile kontrol grubunun kıyaslandığı bir çalışmada test grubunun problem çözme yeteneğinin ve sözel zekasının geliştiği gözlenmiştir.

Keten tohumu da zengin ALA içeriği ile antitrombotik, antihiperlipidemik, antiinflamatuvar, antikanser, antidiyabetik özellik göstermektedir. Bunun yanı sıra kardiyovasküler hastalıklar ve dikkat eksikliği, alzheimer gibi bilişsel bozuklukların da önlenmesinde etkili olduğu bilinmektedir. Her iki bitki de gıda desteği olarak değerlendirilebilecek potansiyele sahip sağlık endüstrisi için önemli kaynaklardandır (4).

Balık yağında bulunan EPA ve DHA'nın öncüsü olan ALA bazı kanser türlerinde etkilidir (5). Yapılan bir çalışmada farelere ALA zengini bir diyet uygulanması sonucunda meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücrelerinde büyüme ve çoğalmanın azaldığı gözlemlenmiştir (6). Birkaç meme kanseri dizisi üzerinde yapılan *in vitro* çalışmalarda ise ALA'nın *in vitro* meme kanseri hücre proliferasyonunu azalttığı ve apoptozu arttırdığı bulunmuştur (7).

Omega-3 yağ asiti kaynağı olan ALA ile yapılan çeşitli çalışmalarda prostat, meme ve mesane kanser hücrelerinin çoğalmasını azaltarak düzenlediği gösterilmiştir. Hücre kültürü çalışmasında, ALA'nın HER2-pozitif meme karsinomlarının aşırı ekspresyonunu güçlü bir şekilde bastırdığını bulunmuştur (8).

Yumurtalıkları alınmış farelerde MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerinde keten tohumu tedavilerinin (%57 ALA) kullanılması, keten tohumu içermeyen bir diyete kıyasla tümör büyümesinde önemli bir azalma sağladığı gözlemlenmiştir. Bu etkilerle bağlantılı olarak, keten tohumu tüketiminin, meme kanseri tedavisinde kullanılan bir ilaç olan tamoksifenin inhibitör etkilerini arttırdığı bulunmuştur (9). MDA-MB-231 insan meme kanseri hücreleri implante edilen fareler üzerinde mısır yağı diyetini (%1 ALA) kanola yağı diyeti (%10 ALA) ile karşılaştıran bir araştırma, kanola ile beslenen farelerde tümör büyüme oranının önemli ölçüde azaldığını bulmuştur (10).

Türüne bağlı olarak, yağ asitleri meme kanserini farklı şekilde teşvik edebilir veya alternatif olarak meme kanserini inhibe etmede rol oynayabilir. Hücre

kültürü çalışmaları, doymuş yağ asitleri, tekli doymamış yağ asitleri ve n-6 çoklu doymamış yağ asitleri'nın meme kanserinde hücre büyümesini desteklediğini; ALA, EPA ve DHA'nın meme kanserinde hücre büyümesini engellediğini bulmuştur (11).

İnsan (HT 29 ve HCT116) ve fare (MCA 38) kolon kanseri hücre dizilerinde yapılan bir çalışmada ALA'nın hücre proliferasyonunu, adezyonunu ve invazyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir (12).

İn vivo ve *in vitro* çalışmalarda ALA metabolitleri olan EPA ve DHA'nın antikanser ilaçlar ile birlikte kullanıldığında, kanser tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Omega-3 takviyelerinin onkoloji hastalarının iyileşmesinde etkili olduğu belirtilmiştir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sırasında DHA ve/veya EPA uygulanmasını içeren 10 kontrollü klinik çalışma incelenmiş ve kemoterapi ve/veya radyoterapi sürecinde omega-3 yağ asiti takviyelerinin farklı özelliklerdeki hastalarda vücut kompozisyonunun korunmasında yararlı etkileri olduğu tespit edilmiş olmasına rağmen, tümör boyutunu küçültme ve hasta sağ kalımının uzaması gibi önemli sonuçlar elde edilmemiştir. Omega-3 kaynağı olan balık yağının antioksidatif etkileri nedeniyle kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri olduğu, hücre büyümesini ve canlılığını inhibe ettiği belirtilmiştir (13).

Alfa-linolenik asit; nöroprotektif, anti-inflamatuar ve antidepresan özellikler sergilediği kanıtlanmış bir bileşiktir. Antioksidan etkinlik gösteren ve oksidatif stresi azaltarak inflamasyonu önlenmeye katkı sağlayan alfa-linolenik asitin, sigara kullanımıyla birlikte tüketilmesi durumunda sigaranın sebep olduğu olumsuz etkileri azaltmaya yardımcı olabileceği gösterilmiştir (14).

Özellikle çoklu doymamış yağlar (PUFA), kardiyovasküler hastalık riskini azaltma ile ilişkilendirilmiştir. Amerikan Kalp Derneği'ne göre, günde 1.5-3 g alfa-linolenik asit alımı koroner kalp hastalığı riski taşıyan bireyler için faydalı görülmektedir. Ayrıca keten tohumu yağı alfa-linolenik asit açısından zengin olduğu için, kardiyovasküler sistem ve kalp için koruyucu bir besin olarak görülmektedir (15).

Yüksek, orta ve normal tansiyonlu Japon bireylerde, alfa-linolenik asit içeren diyetin diyastolik ve sistolik kan basınçlarını düşürdüğü bildirilmiştir (16). Yapılan bir başka araştırmada ise alfa-linolenik asit diyeti ile beslenen spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncının düştüğü gözlemlenmiştir (17).

Omega-3 yağ asitlerinden yetersiz tipik batı diyetinin inme riskini arttırabileceği bildirilmiştir. Hayvan modellerinde alfa-linolenik asitin fokal ve global iskemiye karşı güçlü bir nöroprotektif ajan olduğuna dair çok fazla kanıt bulunmaktadır. Alfa-linolenik asitin beyinde nöronal bakım, öğrenme ve hafıza, nöronal sağkalım ve nörogenez dahil olmak üzere çeşitli işlevleri yerine getiren BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir (18).

Alfa-linolenik asitin düşük serum konsantrasyonları, deri altı dokusunda daha fazla yağ birikimi ile ilişkilendirilmiştir. Biyokimyasal analizler, düşük sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin kullandığı karışık bitkisel yağların, en yüksek alfa-linolenik asit içeriğine sahip olduğunu saptamıştır. Diğer yandan yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bireylerin kullandığı ayçiçek yağının ihmal edilebilir düzeyde PUFA ve daha yüksek oranda trans yağ içerdiği bildirilmiştir (19).

Kolombiya'da yemeklik yağların bileşimini ve kullanımını araştıran bir çalışmada; bu popülasyonda yaygın olarak kullanılan yağların, karışık bitkisel yağlar (soya fasülyesi, mısır ve hurma yağı) ve ayçiçek yağı olduğu bildirilmiştir. Kolombiya, dünya çapında balık tüketiminde düşük düzeylere sahip olduğundan, yemeklik yağlar diyet yağ asitlerinin ana kaynağını temsil etmektedir. Kolombiya'da yapılan bu çalışmada düşük plazma alfa linolenik asit düzeyleri ile obezite arasında bir ilişki bulunmuştur. Sonuçlar daha yüksek alfa linolenik asit alımının daha az yağlanmayla ilişkili olduğunu göstermiştir (19).

Tüm bu çalışmaların ışığında ALA'nın bitkisel omega-3 kaynağı olarak insan vücudunda sayısız faydaları olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle ALA kaynağı olan besinlere diyetimizde yer vermemiz, sağlıklı bir yaşam ve bazı hastalıklardan korunmak için önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gerster H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18:3n-3) to eicosapentaenoic acid (20:5n-3) and docosahexaenoic acid (22:6n-3)? Int J Vitam Nutr Res. 1998;68(3):159-73.

2. Valentine RC, Valentine DL. Omega-3 fatty acids in cellular membranes: a unified concept. Prog Lipid Res. 2004 Sep;43(5):383-402.

3. Brown A. Understanding Food. Fish and Shellfish. Wadsworth /Thomson Learning, USA, 2000; 299 pp.

4. Muñoz, LA., Cobos, A., Diaz, O., Aguilera, JM. 2013. Chia seed (Salvia hispanica): an ancient grain and a new functional food. Food Rev Int, 29(4), 394-408.

5. Saggar JK, Chen J, Corey P, Thompson LU. The effect of secoisolariciresinol diglucoside and flaxseed oil, alone and in combination, on MCF-7 tumor growth and signaling pathways. Nutr Cancer. 2010;62(4):533-42.

6. Mason-Ennis JK, LeMay-Nedjelski LP, Wiggins AKA, Thompson LU. Exploration of mechanisms of α-linolenic acid in reducing the growth of oestrogen receptor positive breast cancer cells (MCF-7). Journal of Functional Foods 2016, 24, 513-518.

7. Wiggins AK, Mason JK, Thompson LU. Growth and gene expression differ over time in alpha-linolenic acid treated breast cancer cells. Exp Cell Res. 2015 Apr 10;333(1):147-54.

8. Menéndez JA, Vázquez-Martín A, Ropero S, Colomer R, Lupu R. HER2 (erbB-2)-targeted effects of the omega-3 polyunsaturated fatty acid, alpha-linolenic acid (ALA; 18:3n-3), in breast cancer cells: the "fat features" of the "Mediterranean diet" as an "anti-HER2 cocktail". Clin Transl Oncol. 2006 Nov;8(11):812-20.

9. Chen J, Power KA, Mann J, Cheng A, Thompson LU. Flaxseed alone or in combination with tamoxifen inhibits MCF-7 breast tumor growth in ovariectomized athymic mice with high circulating levels of estrogen. Exp Biol Med (Maywood). 2007 Sep;232(8):1071-80.

10. Hardman WE. Dietary canola oil suppressed growth of implanted MDA-MB 231 human breast tumors in nude mice. Nutr Cancer. 2007;57(2):177-83.

11. Liu J, Ma DWL. The Role of *n*-3 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Breast Cancer. Nutrients. 2014; 6(11):5184-5223.

12. Chamberland JP, Moon HS. Down-regulation of malignant potential by alpha linolenic acid in human and mouse colon cancer cells. Fam Cancer. 2015 Mar;14(1):25-30.

13. Silva JAP, de Souza Fabre ME, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. Clinical Nutrition 2015; 34:359-366.

14. Kaplan HM, Doran F. Sigara Dumanının Neden Olduğu Akciğer İnflamasyonuna Karşı Alfa-Linolenik Asitin Koruyucu Rolü. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg, 2016; Cilt 7, s: 31-36.

15. Öksüz A, Bahadırlı NP, Yıldırım MU, Sarıhan EO. Farklı Keten Tür ve Çeşitlerinin Besin Bileşenleri, Yağ Asitleri ve Mineral İçeriklerinin Karşılaştırılması. Journal of Food and Health Science 2015; Cilt 1, s: 124-134.

16. Takeuchi H, Sakurai C, Noda R, Sekine S, Murano Y, Wanaka K, Kasai M, Watanabe S, Aoyama T, Kondo K. Antihypertensive effect and safety of dietary alpha-linolenic acid in subjects with high-normal blood pressure and mild hypertension. J Oleo Sci. 2007;56(7):347-60.

17. Ogawa A, Suzuki Y, Aoyama T, Takeuchi H. Dietary alpha-linolenic acid inhibits angiotensin-converting enzyme activity and mRNA expression levels in the aorta of spontaneously hypertensive rats. J Oleo Sci. 2009;58(7):355-60.

18. Blondeau N, Lipsky RH, Bourourou M, Duncan MW, Gorelick PB, Marini AM. Alpha-linolenic acid: an omega-3 fatty acid with neuroprotective properties-ready for use in the stroke clinic? Biomed Res Int. 2015; 2015:519830.

19. Perng W, Villamor E, Mora-Plazas M, Marin C, Baylin A. Alpha-linolenic acid (ALA) is inversely related to development of adiposity in school-age children. Eur J Clin Nutr. 2015 Feb;69(2):167-72.

Sağlık Sektörünün Geleceği: Dijitalleşme

Aydan KAYSERİLİ

[1]Öğretim Üyesi Dr. Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Bölümü, Toros Üniversitesi, Mersin
E-posta: aydan.kayserili@ toros.edu.tr ORCID : .https://orcid.org/0000-0002-5360-7223

1. Giriş

Economist'in aşırı ölümleri takip veri tabanına göre, Covid-19 salgınının şu ana kadar dünyada yaklaşık 22 milyon insanı öldürdüğü bildirildi. Resmi istatistikler ise Covid-19 salgının 6,5 milyon ölümle kayıtlardaki dördüncü en büyük ölüm nedeni olduğunu göstermektedir. Birleşmiş Milletler ise, 2021 yılına kadar hastalığın küresel yaşam beklentisinden 1,7 yıl azaltarak ortalama yaşam süresini 71,1 yıla düşürdüğünü öngörmekte. Bu, Büyük Çin kıtlığının neden olduğu 1959'dan bu yana ilk düşüş olmuştur. Muhtemelen toparlanma 2022'de başlayacak, ve yine Birleşmiş Milletlerin 2023'ünortalama yaşam beklentisinin 2019 seviyelerini ilk aştığı yıl olmasını bekliyor (Ekonomik İstihbarat, 2023). Covid-19 pandemisi sırasında hastaların sağlık hizmetlerine erişimi olumsuz etkilenmiş ve kronik rahatsızlığı olan hastaların çoğunluğu, hastane ortamlarında Covid-19 virüsüne yakalanma endişesi nedeniyle hastanede tedavi olmaktan kaçınmıştır. Pandemi döneminde sağlık hizmeti sunumunun dijitalleşmesi özel hastanelerin ana odak noktası haline gelmiştir. Pandemi döneminde birçok özel hastane sağlık hizmetlerini dijital platformlara dönüştürmeye başlamış ve teknoloji ilerledikçe sağlık hizmetleri teknolojilere bağımlı hale gelmiştir. 21. yüzyılda, kronik rahatsızlığı olan hasta sayısı, yenilikçi tedavilerin maliyetleri ve doğumdan itibaren beklenen yaşam süresi artmaktadır. Gelecekte sağlık hizmetlerine duyulan ihtiyaç göz önüne alındığında, dijitalleşme, hekimlerine erişemeyen hastalara büyük avantajlar getirecektir. Dünya Sağlık Örgütü, dünyada yaklaşık 4,3 milyon sağlık çalışanı sıkıntısı olduğunu tahmin etmektedir (Allutis & Bishaw, 2014).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2016 yılında yayınlanan küresel e-sağlık araştırması raporuna göre tele-sağlık, "hastalar ve sağlık hizmeti sağlayıcılarının birbirlerinden uzak olduğunda sağlanan sağlık hizmetleri" olarak tanımlamıştır. Bu rapora göre, ankete katılan ülkelerin %75'inin tele-radyoloji uygulamasına, %50'sinin tele-sağlık politikasına ve %25'inin devlet destekli tele-sağlık programına sahip olduğunu bildirmiştir (WHO, 2016). Tele-radyoloji, tele-patoloji, tele-dermatoloji ve tele-psikiyatri tele-tıp alanında yaygın olarak kullanılan uygulamalardır. Pandemi sürecinde hekim ve hasta etkileşimi eksikliğinin bir sonucu olarak, tele-tıp kullanımı hastalar tarafından yaygın olarak kabul görmüştür. Pandemi döneminde sağlık kuruluşlarına erişemeyen veya sağlık kuruluşlarına gitmekten kaçınan hastalara internet üzerinden görüntülü görüşme ile sağlık hizmeti sağlanmaktadır. Uzaktan danışmanlık sistemleri pandemi nedeniyle dünya çapında büyük ölçüde kullanılmaya başlanmış ve risk altında olan kronik hastalar için hastane kabullerinin önceliklendirilmesine ve kaynakların korunmasına yardımcı olmaktadır.

Dijital sağlık teknolojileri ve uygulamaları, sağlık hizmetlerini geliştirmek için modern bilgi ve iletişim teknolojilerinin dönüştürücü gücüne sahiptir (Dünya Ekonomik Forumu, 2011). Sağlık hizmetleri, dijitalleşme yoluyla iş verimliliğini, hizmet kalitesini artırmak ve güvenli bir hizmet ortamı yaratmak için tasarlanmıştır (Haggerty, 2017). Dijital sağlık hizmetleri, hastaneye yatan hasta sayısında azalma, hizmet kalitesinde artış, hastanede kalış süresinin düşmesi, acil serviste uygulama sayısının azalmasını sağlayarak hastaya daha hızlı müdahale yapılması ve maliyetlerin düşmesi gibi birçok fayda sunmaktadır. Yukarıda belirtilen faydalara ek olarak, bu teknolojiler aynı zamanda dezavantajlı bir grup olan yaşlılarda aile üyeleri için bakım yükünün azaltılmasına da katkıda bulunmaktadır (Delli Fraine & Dansky, 2008; Kalender & Özdemir, 2014).

Bu bölüm, dijital sağlık hizmetlerinin önemini ve faydalarını ve ayrıca sağlık hizmeti sunumuna, sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve hastalara katkısını kapsamaktadır. Geçtiğimiz yıllarda dijital sağlık hizmetlerinin kullanımı Türkiye'de sağlık hizmeti sunumunun ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Kitabın bu bölümü sağlık hizmetlerinin nasıl dijitalleştirildiğini ele almaktadır.

2. Kavramsal Çerçeve

2.1. Dijital Sağlık Hizmetleri

Dijital sağlık veya dijital sağlık hizmetleri, teknoloji ve sağlık hizmetleri arasındaki kesişimindeki kavramları içeren geniş ve multidisipliner bir kavramdır. Dijital sağlık, yazılım, donanım ve teknolojik hizmetleri kullanarak sağlık alanına dijital dönüşümü uygular. Dijital sağlık şemsiyesi altında mobil sağlık (mHealth) uygulamaları, elektronik hasta kayıtları (EHK), elektronik tıbbi kayıtlar, giyilebilir sağlık cihazları, telesağlık ve kişiselleştirilmiş tıp (https://www.techtarget.com/searchhealthit/definition/digital-health-digital-healthcare) bulunmaktadır .

Sağlığın dijitalleşmesi, sağlık hizmeti sunumuna çeşitli faydalar getirmektedir. Bu faydalar şu şekilde özetlenmiştir:

- Sağlık hizmetlerinin maliyetinin azalması
- Tedavinin iyileştirilmiş sonuçları
- Başarılı hastalık yönetimi
- Kronik hastalıkların uzaktan izlenmesi
- Gelişmiş hasta deneyimi
- Geliştirilmiş ilaç yönetimi

Elektronik sağlık veya tıbbi kayıtlar, sağlık hizmeti maliyetinin azalmasına ve hasta sağlık kayıtlarına hızlı erişime, daha az veya hiç kağıt kullanılmamasına neden olacaktır. Karar destek sisteminin kullanılması, sağlık hizmeti

sağlayıcısının bilinçli kararlar almasını ve tıbbi hataları en aza indirmesini ve hastalığın en iyi şekilde yönetilmesini sağlamasına yardımcı olacaktır. Kronik hastalığı olan hastaların uzaktan izlenmesi, hekimlerin hastalarını yakından izlemelerine ve gerektiğinde müdahale etmelerine yardımcı olacak ve sensörler aracılığıyla toplanan sağlık verileri, öneriler almak için uzmanlarla paylaşılıp ve daha iyi tedavi sonuçları elde edilebilecektir. Video konferans görüşmesi sonucunda hasta-hekim etkileşimi artabilir ve böylece hastalar sağlıkları ile ilgili karar alma sürecinin bir parçası haline gelebilir, sonuçta da hasta deneyimi olumlu olarak gelişebilir. Hastanelerde ilaç dağıtımı, kapalı ilaç döngüsü sistemi kullanılarak gerçekleştirilerek hasta uyumunun artmasını sağlanırken, ilaç dağıtımı ve kullanımı ile ilgili hatalar azalır. Ek olarak, ilaç barkod sistemleri yerine, Radyo Frekansı Tanımlama teknolojisi (RFID) etiketlerinin gelecekte daha yaygın olarak kullanılması beklenmektedir. Bu İlaçtaki RFID elektronik etiketini tarayan tüketici, her ilacın özelliklerini, üretim tarihini, son teslim tarihini, imalatını ve distribütörünü tanıyabilir, bu da ilaç yönetimi sürecinin iyileşmesine de yol açacaktır (Deloitte, 2012).

2.1.1. Mobil sağlık uygulamaları (mHealth)

Dünya Sağlık Örgütü, mobil sağlığı (mHealth), mobil ve kablosuz teknolojiler aracılığıyla sağlık hizmetlerinin ve bilgilerinin sağlanması olarak tanımlamaktadır (WHO, 2015). Pittsburgh Üniversitesi Tıp Merkezi'nden (UPMC) Dr. Watson, mHealth'i son derece taşınabilir cihazlar kullanarak sağlık hizmetlerinin sanal dünyaya evrilmesi olarak tanımlamıştır (Health IT, 2020).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Küresel eSağlık Gözlemevi'ne göre, mHealth eHealth'in bir alt bölümüdür ve "cep telefonları, hasta izleme cihazları, kişisel dijital asistanlar ve diğer kablosuz cihazlar gibi mobil cihazlar tarafından desteklenen tıbbi ve halk sağlığı uygulamaları" anlamına gelmektedir (Kay, et al. , 2011).

Mobil Sağlık (mHealth), elektronik sağlığın (eHealth) önemli bir yönüdür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), eSağlığı, sağlık hizmetleri, sağlık gözetimi, sağlık literatürü, sağlık eğitimi, bilgi ve araştırma dahil olmak üzere sağlık ve sağlıkla ilgili alanlar için bilgi ve iletişim teknolojilerinin (BİT) uygun maliyetli ve güvenli kullanımı olarak tanımlamaktadır.

Mobil sağlık (mHealth), sağlık sisteminde hastalar, sağlık profesyonelleri ve yöneticiler olmak üzere çeşitli taraflar tarafından kullanılmaktadır. Teknolojinin türüne bağlı olarak, mHealth teknolojileri SMS tabanlı, ses tabanlı, mobil sensörler veya akıllı telefonlar ve diğer mobil bilgi işlem cihazları için uygulamalar olarak sınıflandırılabilir (Sulley, 2016).

Mobil sağlık uygulamaları çoğunlukla kalorileri ve kalp atış hızını ölçmek, adımları saymak, ilaçları izlemek, su içmeyi hatırlatmak, fitness egzersizleri, refahı korumak ve bulaşıcı hastalıkların ve kronik hastalıkların bireysel takibi için kullanılır. Bu programlar genel olarak sağlık eğitimi ve sağlığı koruyucu önlemleri içermektedir (Tezcan, 2016).

Mhealth teknolojilerinin olası faydaları aşağıda özetlenmiştir; (Demirci, 2018).

- Hizmet kalitesini arttırır ve maliyetlerin düşürülmesine katkıda bulunur,
- Gerçek zamanlı bilgi ve mesaj paylaşım aracı olarak sağlar,
- Hastanın sağlık durumunu izler ve durumunu bildirir,
- Video konferanslar yoluyla hasta-sağlık hizmeti sağlayıcısı iletişimini geliştirir,
- Hastanın ilaçlarını alması veya egzersizlerini yapması için bir hatırlatma görevi görür.
- Kronik hastalıkların yönetimine ve acil bakımın gerekli olduğu durumlarda acil müdahaleye yardımcı olur,
- Evde sağlık uygulamaları geliştirir,
- Sağlık çalışanlarının iş yükünü azaltırken, performanslarını artırır
- Hasta memnuniyetini artırır ve hasta kalitesini iyileştirir.

Mobil sağlık (mHealth) uygulaması, farklı tesislerde ve dünyanın farklı yerlerinde bulunan sağlık hizmeti sağlayıcılarının, sağlık bilgilerini paylaşmalarını, cep telefonları ile güncellemeleri güvenli ve gerçek zamanlı olarak almalarını ve böylece bakım hızını artırmalarını kolaylaştırır. Mobil sağlık uygulaması hekimler arasında acil durum iletişimini de kolaylaştırmaktadır (WHO, 2011). COVID-19 salgını gibi acil durumu gerektiren olaylarda mobil teknoloji, sağlık gözetimini, halkın eğitimini ve davranış değişikliği için iletişimi de geliştirir (Williams, et al., 2020). Mobil tabanlı sağlık bilgi sistemleri, hastaları uzaktan yönetme, izleme ve tedavi etme kapasitesini artırmaktadır. Mobil teknoloji daha doğru ve kaliteli veriler sağlar, veri toplama için harcanan süreyi ve sağlık sonuçlarını izleme maliyetini azaltır (WHO, 2011).

Mobil sağlık teknolojisinin tüm faydalarına rağmen, gizliliğin ihlali, hasta verilerinin mülkiyeti konusundaki endişeler, yüksek teknoloji bakım maliyeti ve mHealth'in etkili bir şekilde uygulanmasını engelleyebilecek mobil sağlık teknolojisi hakkında bilgi eksikliği gibi her zaman zorlukları da vardır (Williams, et al., 2020) .

2.1.2. Elektronik hasta kayıtları (EHR)

Elektronik hasta kaydı (EHK), hastanın kağıt çizelgesinin dijital bir versiyonudur. Elektronik hasta kaydı, bilgileri yetkili kullanıcılara anında ve güvenli bir şekilde sunan gerçek zamanlı, hasta merkezli kayıtlardır. Bir elektronik hasta kaydı, hastaların tıbbi ve tedavi geçmişlerini içerirken, bu kayıtlar sistemi, bir sağlık profesyonelinin ofisinde toplanan standart klinik verilerin ötesine geçmek için inşa edilmiştir ve bir hastanın bakımının daha geniş bir görünümünü içerebilir. Elektronik hasta kayıtları sağlık Bilgi Teknolojisinin sinin hayati bir parçasıdır ve şunları yapabilir:

- Bir hastanın tıbbi geçmişini, tanılarını, ilaçlarını, tedavi planlarını, aşılama tarihlerini, alerjilerini, radyoloji görüntülerini ve laboratuvar ve test sonuçlarını toplar
- Sağlık profesyonellerinin hastanın bakımı hakkında karar vermek için kullanabileceği kanıta dayalı araçlara kolay erişimi sağlar
- İş akışını kolaylaştırır.

Elektronik hasta kayıtlarının en önemli özelliklerinden biri, sağlık bilgilerinin yetkili sağlayıcılar tarafından dijital bir biçimde oluşturulabilmesi ve yönetilebilmesi, verilerin birden fazla sağlık kuruluşundaki diğer sağlayıcılarla paylaşılmasının sağlamasıdır. Elektronik hasta kayıtları, laboratuvarlar, uzmanlar, tıbbi görüntüleme üniteleri, eczaneler, acil durum üniteleri ve okul ve işyeri klinikleri gibi diğer sağlık hizmeti sağlayıcıları ve kuruluşlarıyla bilgi paylaşmak için kullanılır, bu nedenle bir hastanın bakımına dahil olan tüm klinisyenlerden bilgi içerirler (Sağlık BT).

Elektronik hasta kayıtları (EHK) artık birinci basamak hekimleri, hastaneler, sigorta şirketleri ve hastalar dahil olmak üzere birden fazla bağımsız kuruluş tarafından oluşturulmakta, kullanılmakta, düzenlenmekte ve görüntülenmektedir. EHK'lar, birinci basamak muayene odalarında, çevrimiçi tıbbi bilgiler ve karar verme araçlarıyla birlikte hastaların kayıtlarını belgelemek ve bunlara erişmek ve ilaçları reçete etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Elektronik sistemler, hasta-hekim etkileşiminin dinamiklerini e-posta, sanal konsültasyonlar ve teletıp yoluyla değiştirmiştir (Asian, vd., 2015; Doyle, vd., 2012; Abramson, vd., 2012; Amadi, vd., 2014; Ndlou, et al., 2014). Elektronik hasta kayıtları tıbbi bilgilerin, yeni bir tıp bilişimi alanı oluşturan Klinik Karar Desteği için kullanılabileceği kabul edilmektedir.

Elektronik hasta kayıt sistemleri, sağlık sistemini çoğunlukla kağıt tabanlı bir endüstriden, sağlayıcıların hastalarına yüksek kalitede bakım sunmalarına yardımcı olmak için klinik ve diğer bilgi parçalarını kullanan bir sektöre dönüştürme potansiyeline sahiptir. Amerikan Kurtarma ve Yeniden Yatırım Yasası'nın (ARRA) (aka "teşvik paketi") bir parçası olan 2009 Ekonomik ve

Klinik Sağlık için Sağlık Bilgi Teknolojisi (HITECH) Yasası, sağlayıcıları (örneğin, hastaneler ve doktorlar) Elektronik hasta kayıt sistemlerini benimsemeye teşvik etmek amacıyla yürürlüğe girmiştir. Bununla birlikte, yalın EHK sistemi göz önüne alındığında hastalara ve topluma yalnızca kısmi faydalar sağlayabilmektedir (Menachemi, et al., 2007).

Günümüzde ihtiyaç duyulduğunda kolayca erişilebilen ve bakımın sürdürülebilmesi için bir araya getirilebilen hasta odaklı elektronik hasta kayıtları, tüm sağlık bilişim sistemlerinin merkezinde yer almaktadır (Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi Eylem Planı, 2004).

2.1.3. Giyilebilir cihazlar/teknolojiler

Giyilebilir teknolojiler, özellikle sağlıkla ilgili parametrelerin sürekli izlenmesinde yenilikçilik ve işlevselliğin bir kombinasyonu sayesinde popülerlik kazanmıştır (Casselman ve ark., 2017). Giyilebilir teknoloji son zamanlarda klinisyenlerin ve araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir. Araştırmacılar, fizyolojik verilerin uzun süreli izlenmesinin, kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde önemli gelişmelere yol açabileceğine inanmaktadır (Allutis, et al., 2014).

Giyilebilir teknolojiler, vücuda takılabilen veya kıyafetlerin veya aksesuarların içine yerleştirilebilen elektronik cihazlar olarak tanımlanmaktadır. Giyilebilir cihazlar, bilgisayarların ve akıllı cep telefonlarının yapabildiği gibi birçok işlemi gerçekleştirebilir. Bu giyilebilir cihazlar, cep telefonları ve dizüstü bilgisayarlarla aynı bilgi işlem görevlerinin çoğunu gerçekleştirebilir; bununla birlikte, bazı durumlarda, giyilebilir teknoloji bu elde taşınan cihazlardan çok daha iyi performans gösterebilir. Giyilebilir teknoloji, bugün piyasadaki kullanılan cihazların teknolojisinden daha sofistike olma eğilimindedir, çünkü biofeedback ve fizyolojik fonksiyonun izlenmesi gibi mobil ve dizüstü bilgisayarlarda tipik olarak bulunmayan duyusal ve tarama özellikleri vardır (Tehrani, et al., 2014) . Giyilebilir teknolojiler, insan fiziksel aktivitelerinin ve davranışlarının yanı sıra günlük yaşam boyunca fizyolojik ve biyokimyasal parametrelerinin de (HIMSS) sürekli izlenmesini sağlar. En sık ölçülen veriler, kalp atış hızı, kan basıncı ve vücut ısısı gibi hayati belirtilerin yanı sıra elektrokardiyogram (EKG), ballistokardiyogram (BCG) ve diğer cihazların kullanımı yoluyla kan oksijen doygunluğu, duruşu ve fiziksel aktivitelerdir. Mobil health (mHealth) giyilebilir cihazlar yaşlı bakımı, kronik hastalık yönetimi, klinik karar vermenin yanı sıra sağlıklı ve enerjik yaşam tarzlarının teşvik edilmesini desteklemek için de kullanılabilir (Dunn ve ark., 2018).

Giyilebilir teknolojiler sayesinde fizyolojik verilerin uzun süreli izlenmesi artık mümkün ve bu teknolojiler kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon,

diyabet ve obezite gibi hastalıkların erken teşhisinin sağlanmasını kolaylaştıracaktır. Birçok ülkede, yaşlanan bir nüfusa bakım sağlamak büyük bir zorluk haline gelmiştir. Örneğin, 65 yaş ve üstü Amerikalıların sayısı 2018'de yaklaşık 49 milyondan 2060'ta yaklaşık 100 milyona yükselecektir (Vespa, et al., 2018). Dünya Sağlık Örgütü, 60 yaş ve üstü küresel yaşlı nüfusun 2050 yılına kadar 2 milyara yükselmesini beklemektedir (WHO, 2015). Nüfus yaşlandıkça kronik durumlar, düşmeler, sakatlıklar ve diğer olumsuz sağlık sonuçları için riskler artmaktadır (Ambrose & Hausdorff, 2013). Sağlık sonuçlarını iyileştirmek için yaşlı nüfusa önleyici müdahaleler sunmak, önemli bir araştırma ve geliştirme konusu haline gelmiştir. Giyilebilir cihazlar, yaşlanan nüfuslarda olumsuz sağlık koşullarının tespit edilmesi ve yönetilmesiyle ilgili bazı zorlukları ele almak için kullanılabilir. Giyilebilir cihazlar, yaşlı yetişkinler arasında düşme önlemede kullanılmak üzere büyük potansiyele sahiptir. Çalışmaya göre, düşme olayı her yıl yaşlı yetişkinlerin% 30 ila% 60'ında görülür ve % 10 ila% 20'si yaralanma, hastaneye yatış veya ölümle sonuçlanır (Rubenstein, 2006).

Bununla birlikte, bireyleri öz bakıma doğru dürtme eğiliminin artmasına rağmen, mHealth uygulamaları hastaları yeterli güçlendirme özellikleri sağlayamamıştır (Brew-Sam & Chib, 2019). Benzer şekilde, giyilebilir cihazların sağlığın teşviki için olumlu bir araç olduğuna dair kanıtlar sonuçsuz kalmakta ve potansiyel faydaların gerçekleştirilmesi mümkün olamamaktadır (Li, et al 2020). Bu alanda uzun süreli araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.4. Tele-tıp

Tele-tıp, sağlık hizmetlerinin sunulması ve sağlık bilgilerinin birbirinden uzak mesafede olan sağlık profesyonelleri arasında paylaşılmasıdır. Bu bir teknoloji veya ayrı veya yeni bir tıp dalı değildir. Tele-tıp bölümleri, (1) müşteri ile uzman arasındaki etkileşim (yani gerçek zamanlı veya önceden kaydedilmiş) ve (2) iletilen bilgi türü (örneğin metin, ses, video) temelinde sınıflandırılabilir. Tele-tıp, çoğunlukla ABD gibi sanayileşmiş ülkelerde kullanılmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde tele-tıp kullanımına artan ilgi vardır (Craig & Petterson, 2005).

İskoçya'daki erken çalışmalar, hastaların bir kamu hastanesinden gereksiz yere transferini önlemek için tele-tıp kullanmanın büyük tasarruflarla sonuçlandığını göstermiştir (Armstrong ve Haston, 1997) ve tele-tıp şu anda Birleşik Krallık'ta yaklaşık 20 küçük yaralanma biriminde benimsenmiştir (Küçük yaralanmalar teletıp, 1999).

Mesafenin önemli bir faktör olduğu durumlarda sağlık çalışanları, hastalık ve yaralanmaların tanısı, tedavisi ve önlenmesi, araştırma ve değerlendirme ve

sürekli eğitim için geçerli bilgi alışverişi için bilgi ve iletişim teknolojilerini kullanmaktadır (WHO, 2010).

Tele-tıp uygulamaları tele-radyoloji, tele-dermatoloji, tele-patoloji, tele-konsültasyon, tele-psikiyatri, tele-evde bakım ve tele-cerrahi gibi alanlarda kullanılmaktadır. Bu uygulama alanları aşağıda açıklanmıştır.

Tele-tıp uygulamaları bazı ortak özellikler içerir. Bu özellikler aşağıda belirtilmiştir.

(Türkiye Sağlık Bilgi Sistemi Eylem Planı, 2004):

- Eylemlerin içinde tıp ve sağlıkla ilgili öğeler bulunur,
- Bilişim ve iletişim teknolojilerinden yararlanılır,
- Amaç, daha kaliteli ve daha ekonomik bir hizmet sunumu, eğitimi ve yönetimi elde etmektir,
- Bu tür süreçlere katılan taraflardan en az birinin farklı bir yerde bulunması.

Tele-tıp, bilgi aktarımı sırasında hasta ile hekim arasındaki fiziksel engelleri ortadan kaldırır ve sağlık hizmetlerinin genişletilemediği kırsal kesimde bulunan hastalarla iletişim kurulmasını ve sağlık hizmeti sunucularının tıp eğitimi sırasında edindikleri becerileri kullanmalarını sağlayarak bu iki taraf arasındaki bağlantıyı sağlar (Dikmetaş, 2004).

Literatür, teletıbbın genel olarak büyük fırsatlar sunmasına rağmen, temel bakıma erişimin birincil endişe kaynağı olduğu yetersiz hizmet alan ve gelişmekte olan ülkeler için daha da faydalı olabileceğini bildirmektedir. Teletıbbın sunduğu en büyük fırsatlardan biri, sağlık hizmetlerine erişimin artmasıdır. Bu yetersiz hizmet alan ülkelerdeki nüfuslara sağlık hizmetlerine erişim araçları sağlamak, daha önce karşılanmamış ihtiyaçların karşılanmasına yardımcı olma potansiyeline sahiptir (Brandling, et al., 2005) ve sağlık hizmetlerini olumlu yönde etkileme potansiyeline sahiptir (Pradhan, 2004)

- Teleradyoloji – dijital radyolojik görüntüleri (örneğin, X-ışını görüntüleri) yorumlama ve / veya danışma amacıyla bir yerden diğerine iletmek için Bilişim ve İletişim Teknolojileri (BİT) kullanımı.
- Telepatoloji – BİT kullanarak yorumlama ve / veya konsültasyon amacıyla patolojik sonuçları (örneğin, hücrelerin mikroskobik görüntüleri) iletmek.
- Tele dermatoloji – BİT kullanarak yorumlama ve / veya konsültasyon amacıyla cilt ile ilgili (örneğin, cildin tümörleri) tıbbi bilgileri iletmek..
- Telepsikiyatri – BİT kullanarak psikiyatrik değerlendirmeler ve / veya konsültasyonları video ve telefon yolu ile iletmek.
- Tele-evde bakım/ sağlık – BİT kullanarak hastanın yaşamsal bulgularını (kalp grafiğini, şeker, tansiyon, ateş, nabız, cilt rengi, oksijen doygunluğu vb.) bilgisayar yazılım programı ve akıllı telefon uygulamaları

(http://www.medisiva.com) aracılığıyla anında doktor veya doktorlara iletmek.

2.1.5. Kişiselleştirilmiş Tıp

Kişiselleştirilmiş tıp, farmakogenetik ve farmakogenomik bilgilere dayanan bir birey için en uygun spesifik terapötiklerin reçetelenmesi anlamına gelir. Kişiselleştirilmiş tıp, her bireyin benzersiz klinik, genetik, genomik ve çevresel bilgileri tarafından bilgilendirilen geniş ve hızla ilerleyen bir sağlık hizmeti alanıdır. Kişiselleştirilmiş tıbbı kucaklayan sağlık hizmetleri, hasta bakımını sağlıktan hastalığa kadar süreklilik boyunca bireyselleştirmek için entegre, koordineli ve kanıta dayalı bir yaklaşımdır. Kişiselleştirilmiş tıp, insanlar hala iyiyken önleyici sağlık bakım stratejilerini geliştirmek ve hastalığın en erken aşamalarında ilaç tedavilerine başlamak için moleküler hastalık anlayışımızı kullanır. Kişiselleştirilmiş tıbbın genel amacı, her birey için tıbbi bakımı ve sonuçları optimize etmek ve hasta bakımının benzeri görülmemiş bir şekilde özelleştirilmesini sağlamaktır. (Chan & Ginsburg, 2011).

Kişiselleştirilmiş tıbbın başarısı, hedefe yönelik tedavilerden fayda görebilecek hastaları tanımlayan doğru tanı testlerine sahip olmaya bağlıdır. Örneğin, klinisyenler artık hangi meme tümörlerinin insan epidermal büyüme faktörü reseptörü tip 2'yi (HER2) aşırı eksprese ettiğini belirlemek için yaygın olarak tanı kullanmaktadır, bu da daha kötü bir prognozla ilişkilidir, ancak aynı zamanda trastuzumab ilacına daha iyi bir yanıt öngörmektedir (Hamburg, & Collins, 2010).

Genetik araştırmacıları olağanüstü miktarlarda yeni bilgi ürettiğinden, FDA, genetik bilgiyi ilaç ve cihaz geliştirme ve klinik karar vermede kullanmak için gereken düzenleyici bilim standartlarını ve kanıtlarını geliştirmektedir. Ajansın Kritik Yol Girişimi, biyobelirteçler ve yeni tahliller gibi daha iyi değerlendirme araçları geliştirmeyi amaçlamaktadır (Hamburg, & Collins, 2010).

Kişiselleştirilmiş ilaçlarla ilgili olarak, özellikle çeşitli düzenleyici kurumlardan rutin kullanım için onaylarını alma konusunda bir takım zorluklar vardır. İlave olarak, kişiselleştirilmiş ilaçların doktorlar, sağlık hizmeti yöneticileri, sigorta şirketleri ve nihayetinde hastalar gibi farklı sağlık hizmeti paydaşları tarafından geniş çapta kabul görmesiyle ilgili birçok sorun vardır (Goetz & Schork, 2019). Bu alanda da geniş çaplı araştırmalar sürdürülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Ekonomist İstihbarat, Sağlık Sektörü Görünümü 2023
2. Abramson EL, Barron Y, Quaresimo J, Kaushal R. (2011). Elektronik sağlık kaydı içinde elektronik reçeteleme, ayaktan reçete yazma hatalarını azaltır. *J Qual Hasta Saf ,37(10):470-8. 74.*
3. Aluttis C, Bishaw T, Frank MW. Küreselleşmiş bir bağlamda sağlık için işgücü - küresel kıtlıklar ve uluslararası göç. *Glob Sağlık Eylemi 2014;7:23611*
4. Amadi-Obi A, Gilligan P, Owens N, O'Donnell C. (2014). Hastane öncesi bakımda teletıp: hastane öncesi ortamda teletıp uygulamalarının gözden geçirilmesi, *Inf J Emerg Med ;7:29. 75.*
5. Ambrose, A.F.; Pavlus, G; Hausdorff, JM (2013). Yaşlı erişkinlerde düşme için risk faktörleri: Literatürün gözden geçirilmesi, *Maturitas,(75) 1:*51-61
6. Armstrong IJ, Haston WS. (1997). Teletıp kullanan uzaktan pratisyen hekimler için tıbbi karar desteği. *Telemed Telecare Dergisi,3:27-34*
7. Asan O, Young HN, Chewning B, Montague E. (2015). Hekim elektronik sağlık kaydı ekran paylaşımının birinci basamakta hasta ve doktor sözsüz iletişimini nasıl etkilediği. *Hasta Eğitim Kurulları, 98 (3): 310-6. 72.*
8. Brandling-Bennett HA; Kedar, I.; Pallin, D.J; Jacques, G; Gumley, G. J.; Kvedar, J.C. (2005). Kırsal Kamboçya'da sağlık hizmetlerinin depo ve ileri teletıp yoluyla sunulması: pilot bir çalışma. *Teletıp Dergisi ve e-Sağlık, 11(1):56–62*
9. Brew-Sam, N. (2020). Diyabet öz yönetiminde uygulama kullanımı ve hastanın güçlendirilmesi: Teori rehberliğinde mHealth araştırmasının ilerletilmesi: Springer
10. Casselman, J., Onopa, N.; Hansa, L. (2017). Giyilebilir sağlık hizmetleri: Geçmişten dersler ve geleceğe bir bakış. *Telematik ve Bilişim, 34(7), 1011–1023. doi:10.1016/j. tele.2017.04.011*
11. Craig J, Petterson V. Teletıp Uygulamasına Giriş. *Teletıp ve Telecare Dergisi*. 2005;11(1):3-9. doi:10.1177/1357633X0501100102
12. DelliFraine, J. L.; Dansky, K. H. (2008). Ev tabanlı telesağlık: bir inceleme ve meta-analiz. *Teletıp ve Telecare Dergisi, 14(2), 62-66.*
13. Dikmetaş E. (2004). Elektronik Bilgi Sistemi ve Çalışma Yaşam Kalitesi: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri İbn-İ Sina Hastanesi Çalışanlarına Yönelik Bir Araştırma. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi. Ankara. pp.46
14. Doyle RJ, Wang N, Anthony D, Borkan J, Kalkan RR, Goldman RE. (2012). Muayene odasındaki bilgisayarlar ve elektronik sağlık kaydı: hekimlerin tam

kurulum ve uygulamadan önce ve sonra klinik karşılaşmalar üzerinde algılanan etkisi. *Fam Pratikbuz, 29(5):601-873.*

15. Dunn, J., Runge, R.; Snyder, M. (2018). Giyilebilir cihazlar ve tıbbi devrim. *Kişiselleştirilmiş Tıp, 15(5), 429–448. doi:10.2217/pme-2018-0044*

16. Haggerty, E. (2017). Sağlık hizmetleri ve dijital dönüşüm. *Ağ Güvenliği, 2017(8), 7-11.*

17. Hamburg, M.A.; Collins, F. S.. (2010). Kişiselleştirilmiş Tıbba Giden Yol, *N Engl J Med ; 363: 301-304*

18. HealthIT.gov (Sağlık Bilgi Teknolojileri Ulusal Koordinatörlüğü (ONC) Ofisi'nin Resmi Web Sitesi https://www.healthit.gov/faq/what-electronic-health-record-her

19. Sağlık BT Sonuçları: mHealth'in yükselişi. 2013. Şuradan ulaşılabilir: https :// www. Sağlık sonuçları .com /doc/the-rise-ofmhealth-0001 (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2020)
HIMSS. *https://www.himss.org/resources/wearable-technology-applications-healthcare-literature-review (erişim tarihi: 22-2022)*

20. Isaac S. Chan; Geoffrey S. Ginsburg1 (2011). Kişiselleştirilmiş Tıp: İlerleme ve Vaat, *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2011. 12:217–44*

21. Kalender, N., & Özdemir, L. (2014). Yaşlılara Sağlık Hizmetlerinin Sunumunda Tele-Tıp Kullanımı. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences, 17(1), 50-58*

22. Kay, M., Santos, J.; Takane, M. (2011). mHealth: Mobil teknolojiler aracılığıyla sağlık için yeni ufuklar. *Dünya Sağlık Örgütü*, 1–6.

23. Laura H. Goetz, MD ve Nicholas J. Schork (201 8) Kişiselleştirilmiş Tıp: Motivasyon, Zorluklar ve İlerleme, *Fertil Steril. 109 (6): 952-963.*

24. Li, C; Lin, S.H; Chib, A. (2020). Giyilebilir sağlık teknolojilerinin durumu: disiplinler arası bir literatür taraması. *Mobil Medya ve İletişim.* https :// dergiler. sagepub.com /doi/10.1177/2050157920966023

25. Menachemi N, Ford EW, Beitsch LM, Brooks RG. (2007). Eksik EHR kabulü: hasta güvenliği ve maliyet kontrol fonksiyonlarının geç alımı. *J Med Qual. ,* 22(5):319–326

26. Küçük yaralanmalar teletıp. (1999). Belfast'ta yapılan bir toplantının tutanakları, 16 Ekim 1998. *J Telemed Telecare,5(ek 3):1-50.*

27. Ndlovu K; Littman-Quinn R; Park E; Dikai Z; Kovarik CL (2014). Botswana'da Mobil Teletıp Çözümünün Ölçeğini Büyütmek: Sürdürülebilirliğin Anahtarları. *Ön Halk Sağlığı, 2:275*

28. Pradhan MR. (2004). Nepal'de daha iyi sağlık için BİT uygulaması. *Katmandu Üniversitesi Tıp Dergisi, 2(2):157–163*

29. Rubenstein , L. Z. (2006). Yaşlı insanlarda düşmeler: epidemiyoloji, risk faktörleri ve önleme stratejileri, *Yaş Yaşlanma Desteği 2: ii37-ii41*.
30. Sulley, M. (2016). Mobil Sağlık Teknolojisi mHealth Konferansı: FIMS Araştırma Günü: Londra ON, Kanada Üyelik: Batı Ontario Üniversitesi
31. Tehrani, K. ve Andrew, M. (2014) Giyilebilir Teknoloji ve Giyilebilir Cihazlar: *Bilmeniz Gereken Her Şey. Giyilebilir Cihazlar Dergisi.*
32. Tezcan, C. (2016). Sağlığa Yenilikçi Bir Bakış Açısı: Mobil Sağlık. In İstanbul: TÜSİAD-T.
33. Turkey Health Information System Action Plan. (2004). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı. Ankara. pp. 19-26
34. DSÖ Ehealth. Şuradan ulaşılabilir: https://www.emro.whoint/healtheopics/ehealth/ (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2020).
35. Dünya Sağlık Örgütü (2016). eHealth'in küresel yayılımı: Evrensel Sağlık Kapsamını Ulaşılabilir Kılmak: eHealth [İnternet] ile ilgili üçüncü küresel anketin raporu. 2016. Şuradan edinilebilir: https://www.who.int/goe/publications/global_diffusion/en/
36. KİM. (2011). mHealth: Mobil teknolojilerle sağlık için yeni ufuklar: e-sağlık üzerine ikinci küresel anket. eHealth serisi için Küresel Gözlemevi cilt.3 S. 6. https://www.who.int/goe/qublications/ ehealth_series_vol3/en/ adresinde mevcuttur (Erişim tarihi: 20 Mayıs 2020)
37. Dünya Ekonomik Forumu. (2011). Etkiyi artırmak: mobil sağlık ve mobil finansın kesişimini incelemek. İçinde: WEF Geneva
38. Willliams, S. Y; Adeyemi, S.O; Eyitayo, J. O; Odeyemi, E. O; Dada, O. E; Adesina, M. A; Akintayo, AD. (2020). COVID-19 Pandemisiyle Mücadelede Mobil Sağlık Teknolojisi (Mhealth): Kullanım, Zorluklar ve Öneriler. *Avrupa Tıp ve Eğitim Teknolojileri Dergisi*
39. Vespa, J; Medine, L; David M. ; Armstrong, DM (2018). Amerika Birleşik Devletleri için Demografik Dönüm Noktaları: 2020-2060 için Nüfus Projeksiyonları

Sağlıkta Bilgi Teknolojileri

Aynur CİN[1]

[1]Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi,
Kelkit Sema Doğan MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
aynur.86.92@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5861-0421.

Bilgi teknolojisi günümüzde sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesinde önemli bir araçtır (1). Bilgi ve iletişim teknolojisi (BIT), dijital olarak elektronik ortamda bilgi depolayan, işleyen, ileten ve alanla ilgili tüm ürünleri kapsayan geniş bir terimdir. Klinisyenler ve diğer sağlık profesyonellerinin sağlık sisteminde karşılaştığı sorunları gideren bilgi teknolojilerinin sağlık hizmeti sunumunda önemli bir rolü vardır (2). Bilgi teknolojileri (BT) sistemleri, sağlık hizmeti sunumunun ayrılmaz bir parçasıdır ve hasta güvenliğinin iyileştirilmesi konusunda büyük bir potansiyele sahiptir (3). Sağlık bilgi teknolojisi, bilgisayarlı sistemlerin hastalar, sağlık hizmeti sağlayıcıları, sigorta şirketleri ve diğer devlet kurumları tarafından sağlık bilgilerine erişmek için kullanılır (6). Ayrıca, sağlık bilgi teknolojisi, "sağlık bakım bilgilerinin depolanması, alınması, paylaşılması ve bilgilerin kullanımıyla ilgili hem bilgisayar donanımını hem de yazılımını içeren bilgi işlem uygulaması" olarak tanımlanmaktadır (4). Sağlık bilgi teknolojisi, bilgi ve iletişim teknolojisinin sağlık hizmetlerinde uygulanan bir bölümü olup; hasta verilerini elektronik olarak toplamada, iletmede, görüntülemede ve depolamada kullanılan çeşitli teknolojileri içerir (3). Aynı zamanda basit grafiklerden daha gelişmiş karar desteğine ve tıbbi teknolojiyle entegrasyonuna kadar uzanan çeşitli teknolojileri, sağlık uzmanları ve hastalar tarafından sağlık bakımını desteklemek için kullanılan yazılımları ve bilgisayar üzerinden gerçekleştirilen tüm sistemleri kapsar (5). Elektronik doktor orderları, klinik karar desteği, e-reçete yazma, elektronik oturum açma ve teslim etme araçları, barkod ilaç yönetimi, akıllı pompalar, otomatik ilaç dağıtım dolapları, elektronik ilaç yönetimi kayıtları, hasta veri yönetim sistemleri, alıkonan cerrahi ürün dedektörleri, hasta elektronik portalları, teletıp, elektronik olay raporlama ve elektronik tıbbi kayıt (EMR) sistemlerini içerir (7). Sağlık bilgi teknolojilerinin insan hatalarını azaltmak, klinik sonuçları iyileştirmek, bakım koordinasyonunu kolaylaştırmak, uygulama verimliliğini artırmak, zaman içinde değişen hasta verilerini izlemek, sağlık hizmetlerinin etkinliğini ve kalitesini arttırmak, maliyeti ve evrak işlerini azaltmak, hastaları ve klinisyenleri güçlendirmek açısından sağlık alanına önemli katkıları vardır (6). BT sistemlerinin hasta güvenliği açısından risk teşkil edebileceği göz ardı edilmemelidir. Öngörülemeyen hatalara neden olması yönüyle hastalar zarar görebilir ve bu durum hasta bakım kalitesini olumsuz etkileyebilir. Yüksek hasta bakım standartlarına ulaşmak tüm sağlık kurumları açısından önemlidir. Etkili klinik karar verme bu anlamda dikkat gerektirir. Klinik bakımın çoğu, bilginin toplanması ve sentezlenmesini içerir. Sağlık bilgi teknolojisinin; ilaç hatalarını, advers ilaç reaksiyonlarını azaltarak aynı zamanda uygulama kılavuzlarına uyumu artırarak hasta güvenliğini arttırdığı bilinmektedir. Geleneksel kâğıt üzerinden sağlanan bilgi yönetimi sağlık kurumlarının işleyişi açısından artık

yeterli değildir. Hasta bilgi karmaşıklığının artması ve sağlık sistemlerinin bakım aşamasında hasta bilgisinin çoklu, parçalanmış kaynaklardan sağlanması büyük miktardaki yeni bilimsel kanıtların uygulamaya entegrasyonunu zorlaştırmakta olup, bu bilgi karmaşasının sağlıkta bilgi teknolojileri ile açığa kavuşturulması hedeflenmektedir. Bilgi teknolojilerinin kullanımıyla güvenilir ve verimli hasta bakımı sağlanabilmektedir. Sağlık bilgi teknolojisi sağlık kalitesini ve güvenliğini arttırmada önemli bir araçtır (8).

1. Sağlıkta Bilgi Teknolojileri

Sağlık bilgi sistemleri (HIS) dikkate alındığında, iki konu üzerinde durulmaktadır. Bunlar; Geçmişten günümüze sağlık bilgi sistemlerinde hangi gelişme çizgileri vardı? Gelecekte sağlık bilgi sistemlerinin sonuçları neler olacaktır?

Sağlık bilgi sistemleri için önemli kabul edilen faktörler şu şekildedir:

•Sağlık bilgi sistemleri için sağlık hizmeti ortamlarındaki verilerin artmasının yanı sıra, kağıt temelli bilgi sisteminden bilgisayar temelli işleme ve depolamaya geçiş,

•Kurum bölüm merkezli hastane bilgi sistemlerinden bölgesel ve küresel sağlık bilgi sistemlerine geçiş,

•Sağlık çalışanları ve idarecilerin yanı sıra, hastaların ve sağlık hizmetlerinden faydalananların HIS kullanıcısı olarak sisteme dahil edilmesi,

•Sağlık bilgi sistemleri verilerinin sadece hasta bakımı ve idari amaçlar için değil, sağlık hizmetleri planlamasının yanı sıra klinik ve epidemiyolojik araştırmalar için kullanılması,

•Temel olarak sağlık bilgi sistemlerinde teknik problemlere odaklanmadan, değişim yönetimi ve stratejik bilgi yönetimine geçiş,

•Sağlık bilgi sistemlerindeki alfa sayısal verilerden görüntülere ve şimdi de moleküler düzeydeki verilere geçiş,

•Şimdiki bilgisayar kullanım ortamlarını ve sağlığın izlenmesi için sensör tabanlı teknolojileri içermeye başlayacak olan yeni teknolojilerin gelişim çizgilerinin sürekli artması.

Gelecekte ise sağlık bilgi sistemleri için eğitim ihtiyacı oluşacağı bilinmektedir (9).

a. Öncelikli kurumsal ve ulusal HIS stratejilerine duyulan ihtiyaç,

b. Yeni kurumlararası HIS yapılandırma stillerini keşfetme ihtiyacı,

c. Sağlık bilişimi ve biyomedikal alanda eğitim ihtiyacı.

Sağlık bilgi sistemleri ile ilgili uygun bilgi ve becerileri içeren bilişim ile bu ihtiyaçların giderilmesi öngörülmektedir. Yaşlanan bir toplumda sağlık hizmetini yeniden düzenlemek için bu yeni HIS'e acilen ihtiyaç duyulduğundan,

HIS konusunda araştırma yapılması gerekliliği açıktır (9). “Değişim ihtiyacının belirlenmesi, bir sistem seçimi, uygulaması ve planlaması, bakımı ve değerlendirmesi” olarak önemli hususları vurgulamak için dört aşamalı teknoloji yaşam döngüsü yaklaşımı geliştirilmiştir (10, 11). Bu yaklaşıma göre;

Teknik: Kullanılabilirlik, sistem performansı, entegrasyon ve birlikte çalışabilirlik, kararlılık ve güvenilirlik, uyarlanabilirlik ve esneklik, donanım maliyeti ve erişilebilirliği içermektedir.

Sosyal: Tutumlar, kaygılar, direnç ve geçici çözümler, beklentiler, faydalar/değerler ve motivasyonlar, tasarım, eğitim ve destek, şampiyonluklar, mevcut iş uygulamalarına entegrasyonda katılım ve kullanıcı girişini kapsamaktadır.

Organizasyonel: Organizasyonun değişim, planlama, liderlik ve yönetim, gerçekçi beklentiler, kullanıcı sahipliği, takım çalışması ve iletişim, öğrenme ve değerlendirme için hazır hale getirilmesini içermektedir.

Daha geniş sosyo-politik: Diğer sağlık kuruluşları, sanayi, politika, meslek grupları, bağımsız kuruluşlar, daha geniş ekonomik çevre ve uluslararası gelişmeleri kapsamaktadır (10,11).

1.1. Sağlık bilgi teknolojisinin başarılı bir şekilde uygulanması için gerekli hususlar.

1.Teknolojinin hangi problemlerin çözülmesine yardımcı olmak için tasarlandığına hakim olma

2.Konsensüs oluşturma

3.Seçenekleri göz önünde bulundurma

4.Klinik ihtiyaçları karşılayan ve uygun maliyetli sistemleri seçme

5.Uygun şekilde planlama

6. Altyapıyı unutmama

7. Personel için eğitim planlama

8. İlerlemeyi sürekli değerlendirme

9. Sistemi koruma

10. Kursta devamlılık sağlama

Sağlık bilgi teknolojileri, sağlık hizmetlerinde devrim yaratmakta ve hastaların sağlayıcılarla veri paylaştığı modeller de dahil olmak üzere, hastaların kendi kendilerini izlemelerine ve karar vermelerine yardımcı olacak ana araçlar haline gelmektedir (12-14).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) Yayımlanan 2015-2020 Sağlık Bilişimleri Rehberine **Göre;**

Hedef 1: ***Gelişmiş İnsan Merkezli ve Kişisel Yönetilen Sağlık***

Hedef A: Bireyi, aileyi ve bakıcı sağlık yönetimini ve entegrasyonunu güçlendirme, bireysel, sağlayıcı ve topluluk ortaklıklarını teşvik etmek yer almaktadır.

Hedef 2: ***Sağlık Hizmetlerinin Sunumunu ve Toplum Sağlığını Dönüştürme***

Hedef A: Sağlık hizmeti kalitesini, erişimini ve deneyimini güvenli bir şekilde geliştirmek, zamanında, etkili, verimli, adil ve insan merkezli bakım sunmak

Hedef B: Yüksek değerli sağlık hizmetlerinin sunumunu desteklemek

Hedef C: Halk sağlığını korumak ve teşvik etmek, sağlıklı topluluklar oluşturmak

Hedef 3: ***Araştırma, Bilimsel Bilgi ve İnovasyonu Destekleme***

Hedef A: Bilgi ve hizmetler açısından yüksek kaliteli elektronik sağlık hizmetlerine erişimi ve kullanılabilirliği artırmak

Hedef B: Yenilikçi teknolojiler ve çözümler için sistemin gelişmesini ve ticarileşmesini hızlandırmak

Hedef C: Bilgi teknolojilerinin sağlık hizmetini etkili sağlama konusundaki araştırmalara yatırım yapmak, sağlık ve bakım sunumunu iyileştirmek, dağıtmak

Hedef 4: ***Ulusal Sağlık Bilgi Teknolojileri Altyapısını Geliştirme***

Hedef A: Ulusal çapta birlikte çalışabilen yol haritasını uygulamak ve sonuçlandırmak

Hedef B: Sağlık bilgilerinin mahremiyetini ve güvenliğini korumak

Hedef C: Desteklenecek teknik standartları belirlemek, öncelik sırasına koymak ve ilerletmek. Güvenli ve birlikte çalışabilir sağlık bilgisi ve sağlık bilişimi oluşturmak

Hedef D: Sağlık bilişim ürünleri, sistemleri ve hizmetlerinin güvenli kullanımı konusunda kullanıcı ve pazar güvenini arttırmak.

Hedef E: Sağlık, güvenlik ve bakım sunumunu destekleyen bir ulusal iletişim altyapısını geliştirmek (15).

Elektronik ortamlara geçiş ile yaygınlaşan paylaşım nedeni ile daha fazla sağlık bilgisi aktarımı yapılırken tüm paydaşlar sağlık bilgilerinin korunmasındaki sorumlulukları kabul etmelidir (16). Sağlıkta bilgi teknolojileri esasen karar destek sistemlerini ve elektronik sağlık kayıtlarını ele almaktadır. Günümüz toplumlarında, çeşitli kaynaklar ve platformlar sağlık hedeflerini, davranışlarını ve kararlarını bildiren elektronik sağlık bilgileri üretir. Bu bilgi kaynakları, geleneksel sağlık hizmetlerinin ötesine uzanan, daha kapsamlı ve sürekli göze çarpan bir bilgi havuzu oluşturmak için gereklidir. Bu kaynaklar ve bilgi türleri, bir bireyin mobil cihazı aracılığıyla toplanan, kendi kendine üretilen

bilgileri, iş ve fiziksel ortamlardan gelen hava ve su kalitesi, potansiyel toksin maruziyeti, ulaşım ve sosyal hizmetlerin mevcudiyeti dahil topluluklar tarafından toplanan klinik olmayan bilgileri içermektedir. Bireysel sağlığı ve refahı artırmak aynı zamanda tüm bilgilere ulaşmak için bilgi havuzunda temel elektronik sağlık bilgileri bulunmalıdır. Sağlık bilgilerinin kullanımı ve güvenli kullanılabilirliğinin iyileştirilmesi, bireylerin sağlıklı olmalarına, sağlık hizmeti sağlayıcıları ve diğerleriyle bakım tercihleri ve kararları konusunda ortak karar almalarını, sağlık ve yaşam kalitesi hedeflerine rahatça ulaşmalarını sağlamaktadır. Sağlık bilgi sistemleri sağlık hizmetlerinin sunumunu destekler, toplulukların sağlık eşitsizliklerini azaltmalarına izin verir ve kamu sağlık kurumlarının hastalık salgınlarını ve bireysel zararları tespit etme, izleme, yönetme ve önleme yeteneğini geliştirir. Kanıtlar, sağlık hizmeti sunum sistemlerinin sağlık sonuçlarının yalnızca %10-20'sini oluşturduğunu göstermektedir (17). Günlük olarak, çoğu kişi sağlık ve bakımını yönetirken sağlık hizmeti sağlama sistemiyle karşılaşmamaktadır. Bireyler dağıtım sistemiyle etkileşime girdiklerinde, genellikle kapsamlı bakım ekibiyle işbirliği içinde karar veren bilgili, aktif ortaklardan ziyade, daha çok sağlık hizmeti, uzun vadeli hizmet ve destek alan kişilerdir. Bu dinamizm, bireylerin kendi sağlıklarını yönetme ve sağlık kararlarını paylaşma durumlarını sınırlar. Bireylerin motivasyonlarının ve eylemlerinin sağlık davranışları ve sonuçları üzerinde büyük bir etkisi olduğundan kişi merkezli sağlık bakımını iyileştirmek hayati öneme sahiptir. Kişi merkezli bir sağlık sistemi, bireylerin ihtiyaçlarını, değerlerini ve seçimlerini yansıtan, kullanıcı merkezli teknolojiyle sağlanan sağlık bilgilerine ve sağlık hizmetlerine erişmelerinde kolaylık sağlar. Bireyler, geleneksel olarak yalnızca resmi sağlık bakımı ortamlarında gerçekleşen bazı faaliyetlerini (örneğin, kan basıncını ya da beden kütle indeksini izlemek) kendi kendilerine yerine getirirler. Bireyler, sağlık durumlarını takip etmek ve geliştirmek için teknolojinin yardımcı ve kullanımının kolay olmasını talep etmektedir (18).

Sağlığı iyileştirmek için anlamlı ortaklıklar kurmak ve sürdürmek için bireylerin, sağlayıcıların ve toplum örgütlerinin ortak çalışmaları önemlidir. Bireyleri, ailelerini ve bakıcılarını sağlık durumlarını ve bakımlarını ortaklarıyla sürdürmeleri konusunda desteklemek karmaşık ve zaman alıcı bir iştir. Sağlayıcılar ve bireyler arasındaki ilişkiler kültürel beklentilere uygun olarak kurulmalıdır. Bu anlamda; her biri öğrenen, uygulayan, işbirliği yapan, bakım ekibinin bir parçası olarak değişen rolleri üstlenen, yeni sorumlulukları alan, iyileştirilmiş sağlık bilgi teknolojileri ve bakım seçeneklerinden en iyi şekilde nasıl yararlanabileceğini keşfetmenin yeni yollarını öğrenen ve uygulayan bireylerin olması süreci kolaylaştırır. Kamu kurumları ve özel kuruluşlar

arasındaki ortak çabalar, bireylerin sağlıklarını ve bakımlarını yönetme yeteneklerini geliştirmeye yardımcı olabilecek çeşitli tercihleri yansıtan kültürel, dilsel ve teknik olarak uygun araç ve materyallerin kullanılabilirliğini teşvik eden bir ortam yaratması gerekmektedir. Sağlık bilişim araçları ve elektronik sağlık bilgileri için kapasite arttıkça ve daha yaygın hale geldikçe, devlet ve özel kuruluşların ortak çabası, teknolojinin engelli bireylerin tamamen erişilebileceği şekilde tasarlanmasını sağlamak olmalıdır (18).

Kişi merkezli bir altyapıda "sağlık bilgi teknolojileri" terimi, modüler elektronik sağlık kayıtları (EHR), mobil ve telehealth teknolojisi, bulut tabanlı hizmetler, tıbbi cihazlar, entegre uzaktan kumanda dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere, sürekli olarak ortaya çıkan çok çeşitli teknolojileri, ürünleri ve hizmetleri içerir. Bunlar arasında; sanal ziyaretler, izleme ve risk modelleme, diğer öngörücü algoritmalar, yardımcı teknolojiler, uygulama programı arayüzleri ve sensörler bulunmaktadır. Tamamen işlevsel bir sağlık sistemi, bilgiye kolaylıkla ulaşılabilen, bilginin elektronik hareketini kolaylaştıran, teknolojik ve kültürel değerlere bağlı bir girişim olmalıdır. Sağlam bir sağlık bilgi teknolojilerinin altyapısı, her katılımcı için kişiler arası bağlantıları ve bunlar arasında hareket eden bilgileri hızlandırmaya yardımcı olmalıdır (19).

Acil sağlık hizmetleri (EMS), uzun süreli ve akut bakım sonrası da dahil olmak üzere bu sağlayıcılar, bireylerin sağlıklı kalmalarına yardımcı olur ve daha fazla sağlık sitemindeki topluluk ile işbirliği ve bilgi paylaşımını gerektirmektedir. Genellikle bu sağlayıcılardan hizmet ve bakım alan bireyler en savunmasız kişiler arasındadır ve bu sağlayıcılardan elde edilen bilgilerin, bireylerin sağlığı ve sağlık kurumundaki diğer kişilerle olan bakım kararları üzerinde önemli etkileri olmaktadır. Örneğin, EMS pratisyenleri, dengeleyici bakım ve taşıma hizmetleri sağlar; ilk müdahale eden olarak bir hastanın göze çarpan klinik bilgilerine erişimi olması hasta sağlığını ve güvenliğini artırır. Hastanelerden bağlantılı veri erişimi, EMS sistemlerinin performans ölçmesine, bakım hizmetlerini iyileştirmesine ve sağlayıcılara zamanında geri bildirim vermesine olanak sağlar. Uzun süreli ve akut bakım sonrası bakım ayarları, bakım hizmetlerinde devamlılığı sağlamak ve ilaç alerjileri veya ilaç hataları gibi olumsuz olayların gerçekleşmesini önlemek için hastanın bilgilerine zamanında erişim sağlanmalıdır (20).

Halk sağlığı kuruluşları ve klinik ortamlar iki yönlü arayüzlere ihtiyaç duymaktadır. Bu arayüzler, halk sağlığı kurumlarına numaralandırılmamış hizmet sağlayıcıların rapor vermesini sağlayan ve halk sağlığından kronik hastalık ve acil durumlar ile ilgili klinik sağlayıcılara kesintisiz geri bildirim ve karar desteği sağlayan sistemlerdir. Bilgi akışını iyileştirmek, sağlık bilgi teknolojileri kullanılabilirliği açısından önemli katkılar sağlayacaktır. Paydaşlar

ve doktorlar; mevcut sağlık bilişim sistemlerinin zahmetli ve iş akışını engelleyici olduğunu, verimliliği düşürdüğünü, bazen hasta güvenliğini tehlikeye attığını ve birlikte çalışabilirliği kısıtladığını tespit ettiklerini bildirmişlerdir (17).

1.1. Kişi Merkezliliğini Destekleyen Altyapı

Sağlık ve sağlık hizmetleri yönetimi için mevcut ve gelişmekte olan teknolojiler, bilgi ve kaynakları evrensel, bütünleşik, eşit, herkes tarafından erişilebilir olmalıdır. Bireyler sağlık çalışanlarına sağlık hedefleri konusunda sağlık sağlayıcıları ile paylaşılan karar alma süreçlerine katkıda bulunur ve sağlıklarını uygun ve anlamlı bir şekilde yöneterek daha iyi bireysel sonuçlar elde ederler. Bununla birlikte, sekiz Amerikalıdan sadece biri, teknolojik olarak elektronik sistemleri kullanarak tansiyon, ağırlık gibi sağlık değerini izlemektedir (18). Kurumlar özellikle bireylerin kişi ile ilgili, sağlık sağlayıcıları tarafından kullanılabilen elektronik sağlık bilgilerine katkıda bulunma yeteneklerini arttırmayı amaçlamaktadır. Bu şekilde her iki taraf sağlık planlamasında etkili şekilde rol alır. Bilgi ve teknoloji kullanımının eylem ve davranışlarda yol açtığı değişim, ortak karar verme, bireylerin bakımlarına ortak olma rolünü arttırır. Veri görselleştirmesini geliştirmek bireylerin bilgiyi daha kolay anlamalarını sağlar. Veri görselleştirmesi hem bireylerin hem de sağlayıcıların karar verme oranlarını arttırır. Karar vermeyi kolaylaştıran ve paylaşılan sonuçları iyileştiren etkili karar destek sistemlerinin tasarımını kolaylaştırır. Veri sunumunun görsel grafikler ve uygulamalar yoluyla geliştrilmesi, engelli bireylere yardımcı olur. İyi tasarlanmış sağlık bilgi teknolojileri; sağlık sistemini güven ve değer anlamında geliştirir. Elektronik sağlık bilgileri ve sağlık bilgi teknolojileri, sağlık hedeflerini belirlerken ve gerçekleştirirken bireylerin ihtiyaçlarını tamamlayan, seçimlerini devam ettiren en uygun bakım modellerini destekler. Ayrıca, sağlayıcıların ve hastaların bilgi ve teknolojiyi nasıl kullandıklarını bilmek, bireylerin sağlık hedeflerini desteklemekte ve bireylerin genel sağlık durumunu iyileştirmesi yönüyle bireyleri daha kaliteli sağlayıcıları seçmeye yönlendirmektedir (21-22).

1.2. Elektronik Sağlık Kayıtları

Bir elektronik sağlık kaydı (EHR), hastanın kağıt üzerindeki bilgilerinin dijital ortama aktarılmış şeklidir. EHR, bilgiyi anında ve güvenli bir şekilde yetkili kullanıcılara sağlayabilen gerçek zamanlı, hasta merkezli kayıtlardır. EHR, hastaların tıbbi ve tedavi geçmişlerini içermekle birlikte, bir EHR sistemi, kurumun ofisinde toplanan standart klinik verilerin ötesine geçmek üzere tasarlanmıştır ve hastanın bakımına dair daha geniş bir görüş içerir. EHR ile bir hastanın tıbbi geçmişine, teşhislerine, ilaçlarına, tedavi planlarına, aşılanma tarihlerine, alerjilerine, radyoloji görüntülerine, laboratuvar ve test sonuçlarına

ulaşılabilinir. Sağlayıcılar, hastanın bakımı hakkında karar almada kullanılan kanıta dayalı araçların erişimine izin verir. Sağlayıcılar iş akışını otomatikleştirir ve düzenler. Yetkili sağlayıcıların temel özelliklerinden biri, sağlık bilgilerinin, birden fazla sağlık kuruluşu içindeki diğer sağlayıcılarla paylaşılabilen dijital formatta oluşturulabilmesi ve yönetilebilmesidir. EHR'ler, diğer sağlık hizmetleri sağlayıcıları, laboratuvarlar, uzmanlar, tıbbi görüntüleme birimleri, eczaneler, acil servisler, okul ve işyeri revirleri gibi kuruluşlarla bilgi paylaşmak için tasarlanmıştır. Hastanın bakımına katılan tüm sağlık personelinin bilgilerini içermesi yönüyle önemlidir (23).

1.3. Elektronik Sağlık Kayıtlarının Bakım Üzerine Etkisi

Dünya, dijital teknolojiyle akıllı telefonlar, tabletler ve web özellikli cihazlar ile kökten bir değişime uğramış ve bu cihazlar günlük hayatı aynı zamanda iletişim biçimini değiştirmiştir. EHR tarafından oluşturulan dijital sağlık altyapısı içindeki daha büyük ve kesintisiz bilgi akışı, dijital ilerlemeyi kapsar ve bakımın sunulma biçimini değiştirir. İhtiyaç duyulması halinde EHR üzerinden istenilen yerde ve zamanda bilgiye kolaylıkla ulaşılır. EHR'ler ile "geliştirilmiş hasta bakımı, hasta katılımını arttırma, geliştirilmiş bakım koordinasyonu, geliştirilmiş teşhis ve hasta sonuçları, uygulama verimliliği ve maliyet tasarrufu" sağlanabilmektedir. EHR gibi bilgi teknolojileri sistemleri hastanın bilgi erişimini kolaylaştırmaktadır. EHR kullanılarak, hasta bilgileri, teşhisi, ilaçları ve test sonuçları tek bir sistemde birleştirilebilir. Herhangi bir zamanda, farklı yerlerde ve farklı ekip üyeleri tarafından erişilebilir olması nedeniyle kullanımı elverişlidir. Portatif el cihazlarıyla birleştirilmiş kablosuz teknoloji, klinisyenlerin hareket halindeyken en güncel hasta bilgilerini alması yönünden değerlidir (24). Sağlık bilgi teknolojilerinin kullanımı elektronik sağlık kayıtlarında, elektronik reçete yazılmasında, tüm telehealthcare sistemi ve ilgili teknolojilere yapılan çok önemli finansal, insan ve örgütsel yatırımların, bireysel ve kurumsal iş süreçlerini kolaylaştırır. Bu sebeple kaliteyi, güvenliği ve bakımın etkinliğini artırır (25,26).

1.4. Elektronik Sağlık Kayıtları Bakım Koordinasyonunu Nasıl Geliştirebilir?

EHR sistemleri, bakım koordinasyonunu geliştirerek bakımın gelişmesine katkı sağlamaktadır. AİHS, hasta sağlığı bilgilerini bütünleştirme ve organize etme ve hasta bakımı ile ilgili tüm yetkili sağlayıcılar arasında anında dağıtımını kolaylaştırma potansiyeline sahiptir. Örneğin, EHR uyarıları, hasta hastanedeyken sağlayıcıları bilgilendirmek için kullanılabilir ve hastaların proaktif olarak takip edilmesini sağlar. EHR'lerle, her sağlayıcı bir hastayla ilgili

aynı, doğru ve güncel bilgilere sahip olabilir. Bu, özellikle hastalar açısından önemlidir. Birden fazla uzmanla görüşme, acil durumlarda tedavi alma, bakım süreçleri arasında geçiş yapabilmeyi sağlar. Hasta bilgilerinin daha iyi kullanılabilir olmasını, sağlar. Tıbbi hataları ve gereksiz testleri azaltır. Daha iyi bakım koordinasyonu, daha iyi bakım kalitesine ve daha iyi hasta sonuçlarına yol açar. Hasta bakım sürecinde EHR'nin kullanılması; gelişmiş bilgi paylaşımı ile sağlayıcılar arasındaki entegrasyonu güçlendirir. EHR güncel ilaç ve alerji listelerinin oluşturulmasını, kanıta dayalı tıp kullanılarak hastaların ortak tedavilerinin uygulanmasına yardımcı olan verilerin girilmesini ve bakım planlarının standartlaştırılmasını sağlar. Halk sağlığı hizmeti sağlayıcıları için uzmanlara en iyi uygulamaları paylaşarak teletıp yoluyla özel bakımın sağlanmasına, nüfus yönetimine, daha rahat, hızlı ve basit hastalık yönetimine izin verir (27).

Sağlık bilgi teknolojilerinin kullanımı sağlık, endüstri ve araştırma alanlarında yaygınlaşmaktadır. Örneğin, sosyal medya verileri bulaşıcı ve kronik hastalıkların sürveyansında kendi başlarına ve hasta örnekleri ile birlikte kullanılmaktadır (28-30). Hasta desteği için çevrimiçi sosyal ağların başarılı modelleri, sağlık araştırması için katılımcıların sürveyansı gibi, örneğin diyabet hastaları için TuDiabetes.org topluluğu bulunmaktadır (31). Apple ve Google gibi büyük şirketler de kendi sağlık bilgi teknolojilerini başlatmışlardır. Spesifik olarak, Apple, sağlık hizmetleri uygulamalarının oluşturulmasını kolaylaştıran iki yazılım çerçevesi oluşturmuştur: Tıbbi araştırma hasta kayıtlarına ve veri toplanmasına yardımcı olmak için tasarlanmış ResearchKit (Mart 2015'te yayımlandı) yönetim ve hasta merkezli hastalıklar için tasarlanmış CareKit (Mart 2016'da yayımlandı). Özellikle kırsal alanlarda yaşayan hastalarda erişimi artırmak için, hasta merkezli teknolojiler, hastaların hem sağlık hizmetleri sağlayıcılarıyla iletişim kurmaları hem de elektronik tıbbi kayıtlarına (EMR) erişmeleri için sağlık hizmet sunumunun bir bileşeni olarak giderek daha fazla kullanılmaya başlamıştır. Sağlık kuruluşlarının EMR platformuna hastadan sağlayıcıya iletişim teknolojileri ile hem harici hem de dahili olarak ulaşılabilir. Her ne kadar bu tür teknolojilerin mesleki ve ahlaki kullanımları tartışma konusu olsa da, hastalar e-posta, kısa mesajlar, sosyal medya, Facetime veya Skype gibi video konferans uygulamaları gibi mevcut teknolojiler aracılığıyla sağlayıcılarıyla iletişim kurabilir. EMR kullanımı açısından, hastalar kendi tıbbi kayıtlarını veya bakıcı rolünde başkalarının kişisel sağlık bilgilerini gözden geçirebilirler. Ayrıca, EMR platformları genellikle hastaların test sonuçlarını gözden geçirmesine veya ilaçları almasına olanak tanır (32).

Sağlık bilgi teknolojilerinin (HIT) sağlık hizmeti sunumunda dönüştürücü bir rol oynama potansiyeli, hasta odaklı teknolojilerin kronik tıbbi ve davranışsal sağlık koşullarına yönelik bakımı nasıl iyileştirebileceğine odaklanması ile son zamanlarda ilgi görmektedir (33,34). Bu tür teknolojiler hasta tarafından oluşturulan

sağlık verilerinin toplanması, görüntülemesi ve iletimine izin veren elektronik hasta portalları, mobil sağlık akıllı telefon uygulamaları, giyilebilir biyosensörler ve diğer ev tabanlı sistemlerini içerir (35). Mobil sağlık teknolojileri, sağlık bakımı ortamlarına ulaşamayan nüfus kesimlerine ulaşabilir, böylelikle bazı gruplar için sağlık hizmetleri eşitsizliklerini ortadan kaldırabilir (36). Sağlık sektörü bilgi teknolojilerini benimsemekte yavaştır. Hasta odaklı mobil sağlık araçlarının, hasta eğitimini kolaylaştırmayı ve hasta-sağlayıcı iletişimini geliştirmeyi sağlayarak sağlık hizmet sunumundaki iyileştirmelere anlamlı bir şekilde katkıda bulunabilmesi için, yaygın olarak kabul edilmesi ve bu araçların hastalar tarafından kullanılması çok önemlidir. İnsanların şimdi sağlık ve tıbbi konular hakkında bilgi edinmek, sağlıklarını yönetmek ve tanıtmak için aktif olarak dijital teknolojileri kullanan dijital olarak meşgul hastalar olması beklenmektedir (37). Birçok çalışma, kadınların çevrimiçi sağlık ve tıbbi bilgi kullanımının erkeklerden daha fazla olduğunu göstermiştir (38,39). Örneğin, 20 yaşından 50 yaşına kadar olan ve kendi kendini izleyen diyet ve fitness uygulamalarını kullanmayı deneyen insanlarla yapılan röportajları içeren bir Fransız çalışması, kadınların diyet uygulamalarını kullanma durumlarının daha yüksek olduğunu, daha fazla erkeğin de fitness uygulamalarını kullandığını belirtmiştir. Yaşlı kadınlar, her iki tür uygulamayı kullanmaya daha dirençli ve kısa bir süre için kullandıklarını bildirmiştir (40). Ankete dayalı bazı araştırmalar, kadınların Hong Kong ve ABD'deki çalışmalar dahil, sağlık uygulamalarını erkeklerden daha fazla kullanma eğiliminde olduğunu göstermiştir (41,42). Bununla birlikte, yaşlı Almanların (60 yaşın üzerindeki) yaptığı bir anket, erkeklerin sağlık uygulamalarında daha fazla kullanıcısı olduğunu ortaya koymuş ve yakın zamanda yapılan bir başka yetişkin Alman anketi, sağlık uygulaması kullanımında cinsiyet açısından çok az fark bulmuştur (43,44).

Sonuç olarak; sağlıkta bilgi teknolojileri günümüzde üzerinde durulan ve sağlık kuruluşlarının önem verdiği konular arasındadır. Sağlık hizmetlerinin daha verimli kullanılabilir hale gelmesi için sağlık bilgi teknolojileri kullanımının artması gerekmektedir. Bireylerin ve sağlık paydaşlarının sağlık yönetimini gerçekleştirmede sağlık bilgi teknolojilerinin bireylere söz hakkı tanıması önem arz etmektedir. Sağlık bilgi teknolojilerinin ulusal olması, verilere ulaşmada kolaylık sağlaması olumlu yönlerinden biridir. Mobil araçlar ile sağlığın yönetilmesi kullanıcılara kolaylık ve avantaj sağlamaktadır. Verilere erişimin kullanıcı ve sağlık paydaşları arasında olması gerekmektedir. Bu konu sağlık kuruluşlarındaki sağlık bilgi sistemlerindeki alt yapıların düzenlenmesi ve güvenlik zaafiyeti yaratacak tüm durumların elimine edilmesi ile anlam kazanmaktadır.

KAYNAKÇA

1. Hemmat, M., Ayatollahi, H., Maleki, M. R., & Saghafi, F. (2017). Future research in health information technology: A review. Perspectives in health information management, 14(Winter).
2. Campanella, P., Lovato, E., Marone, C., Fallacara, L., Mancuso, A., Ricciardi, W., & Specchia, M. L. (2016). The impact of electronic health records on healthcare quality: a systematic review and meta-analysis. *The European Journal of Public Health*, 26(1), 60-64.
3. Sittig, D. F., & Singh, H. (2011). Defining health information technology–related errors: new developments since to err is human. *Archives of Internal Medicine*, 171(14), 1281-1284.
4. Brailer, D. J. (2010). Guiding the health information technology agenda. *Health Affairs*, 29(4), 586-595.
5. E. Coiera, *The guide to health informatics*, third edition, CRC Press, 2015.
6. Ehrenfeld, J. M., & Cannesson, M. (2014). *Monitoring technologies in acute care environments*. New York, NY, USA: Springer.
7. Alotaibi, Y. K., & Federico, F. (2017). The impact of health information technology on patient safety. *Saudi Medical Journal*, *38*(12), 1173-1180 doi: 10.15537/smj.2017.12.20631.
8. Bates, D. W., & Gawande, A. A. (2003). Improving safety with information technology. *New England Journal of Medicine*, 348(25), 2526-2534.
9. Haux, R. (2006). Health information systems–past, present, future. *International Journal of Medical Informatics*, 75(3-4), 268-281.
10. Adler, K. G. (2007). How to successfully navigate your EHR implementation. *Family Practice Management*, 14(2), 33.
11. Rose, J., Jones, M., & Truex, D. (2005). Socio-theoretic accounts of IS: The problem of agency. *Scandinavian Journal of Information Systems*, 17(1), 133–52.
12. Mandl, K. D., & Kohane, I. S. (2012). Escaping the EHR trap the future of health IT. *N Engl J Med*, *366*(24), 2240-2242.
13. Finkelstein, J., Knight, A., Marinopoulos, S., Gibbons, M. C., Berger, Z., Aboumatar, H., ... & Bass, E. B. (2012). Enabling patient-centered care through health information technology. *Evidence Report/Technology Assessment*, (206), 1-1531.
14. Eggleston, E. M., & Weitzman, E. R. (2014). Innovative uses of electronic health records and social media for public health surveillance. *Current Diabetes Reports*, 14(3), 468.
15. Office of the National Coordinator for Health Information Technology (ONC).(2014). *Federal Health IT Strategic Plan 2015–2020*.

Erişim adresi: https://www.healthit.gov/sites/default/files/9-5federalhealthitstratplanfinal_0.pdf Erişim tarihi:24.11.2022
16. Office of the National Coordinator for Health IT. (2019). *Everyone has a role in protecting and securing health information.* Erişim adresi:http://wwwhealthit.gov/policy-researchers-implementers/everyone-has-roleprotecting-and-securing-health-information Erişim tarihi:28.11.2022
17. American Medical Association. (2019). *Blueprint for stage 3 of the meaningful use program and the recommendations for improving Stages 1 and 2.* Erişim adresi: https://download.ama-assn.org/resources/doc/washington/x-pub/2014-10-14-meaningful-use.pdf Erişim tarihi:21.11.2022.
18. US Department of Health and Human Services. (2015). *Federal Health IT Strategic Plan*, 2015–2020.
19. Si, Y., Du, J., Li, Z., Jiang, X., Miller, T., Wang, F., ... & Roberts, K. (2021). Deep representation learning of patient data from Electronic Health Records (EHR): A systematic review. *Journal of Biomedical Informatics*, *115*, 103671.
20. Swain, M., Charles, D., Patel, V., Searcy, T. (2015). Health Information Exchange among U.S. Non-federal Acute Care Hospitals: 2008-2014. ONC Data Brief, no.24. 2015; Office of the National Coordinator for Health Information Technology: Washington DC. Erişim adresi:http://healthit.gov/sites/default/files/databrief/ONC DataBrief24 HIE Final.pdf. Erişim tarihi:25.11.2022
21. Federal Health It Strategıc Plan .(2015). *Progressing To A Person-Centered Infrastructure.* Erişim adresi: https://dashboard.healthit.gov/strategic-plan/federal-health-it-strategic-plan-narrative-person-centered.php. Erişim Tarihi: 19.11.2022.
22. Federal Health It Strategıc Plan. (2015). *Improving Health and Well-Being.* Erişim adresi: https://dashboard.healthit.gov/strategic-plan/federal-health-it-strategic-plan-narrative-intro-improve-health.php#improve-health-well-being. Erişim tarihi: 20.11.2022
23. HealthIT.gov. (2022).*What is an electronic health record (EHR)?* Erişim adresi: https://www.healthit.gov/faq/what-electronic-health-record-ehr. Erişim Tarihi: 22.11.2022.
24. DesRoches, C. M., Campbell, E. G., Rao, S. R., Donelan, K., Ferris, T. G., Jha, A., ... & Blumenthal, D. (2008). Electronic health records in ambulatory care-a national survey of physicians. *New England Journal of Medicine*, 359(1), 50-60.

25. Dobrev, A., Jones, T., Stroetmann, V., Stroetmann, K., Vatter, Y., & Peng, K. (2010). *Interoperable eHealth is worth it-securing benefits from electronic health records and ePrescribing*. Bonn/Brussels: European Commission on Information Safety and Media.
26. Sheikh, A., Cornford, T., Barber, N., Avery, A., Takian, A., Lichtner, V., ... & Cresswell, K. (2011). Implementation and adoption of nationwide electronic health records in secondary care in England: final qualitative results from prospective national evaluation in "early adopter" hospitals. *BMJ*, 343.
27. HealthIT.gov.(2022). *How Can Electronic Health Records Improve Care Coordination?* Erişim adresi: https://www.healthit.gov/topic/health-it-basics/improve-care-coordination Erişim Tarihi: 18.11.2022.
28. Signorini, A., Segre, A. M., & Polgreen, P. M. (2011). The use of Twitter to track levels of disease activity and public concern in the US during the influenza A H1N1 pandemic. *PloS one*, 6(5), e19467.
29. Chunara, R., Bouton, L., Ayers, J. W., & Brownstein, J. S. (2013). Assessing the online social environment for surveillance of obesity prevalence. *PloS one*, 8(4), e61373.
30. Goff, J., Rowe, A., Brownstein, J. S., & Chunara, R. (2015). Surveillance of acute respiratory infections using community-submitted symptoms and specimens for molecular diagnostic testing. *PLoS currents*, 7.
31. Weitzman, E. R., Kelemen, S., Quinn, M., Eggleston, E. M., & Mandl, K. D. (2013). Participatory surveillance of hypoglycemia and harms in an online social network. *JAMA Internal Medicine*, 173(5), 345-351.
32. DeCamp, M., Koenig, T. W., & Chisolm, M. S. (2013). Social media and physicians' online identity crisis. Jama, 310(6), 581-582.
33. Steinhubl, S. R., Muse, E. D., & Topol, E. J. (2013). Can mobile health technologies transform health care?. *JAMA*, *310*(22), 2395-2396..
34. Topol, E. J., Steinhubl, S. R., & Torkamani, A. (2015). Digital medical tools and sensors. *JAMA*, 313(4), 353-354.
35. Steinhubl, S. R., Muse, E. D., & Topol, E. J. (2015). The emerging field of mobile health. *Science Translational Medicine*, 7(283), 283rv3-283rv3.
36.Pew Research Center. (2015). *The SmartphoneDifference*. Erişim adresi: http://www.pewinternet.org/2015/04/01/us-smartphone-use-in-2015/ Erişim tarihi:28.11.2022.
37. Lupton, D. (2013). The digitally engaged patient: Self-monitoring and self-care in the digital health era. *Social Theory & Health*, 11(3), 256-270.
38. Bidmon, S., & Terlutter, R. (2015). Gender differences in searching for health information on the internet and the virtual patient-physician

relationship in Germany: exploratory results on how men and women differ and why. *Journal of Medical Internet Research*, 17(6), e156.
39. Montagni, I., Cariou, T., Feuillet, T., Langlois, E., & Tzourio, C. (2018). Exploring digital health use and opinions of university students: field survey study. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(3), e65.
40. Régnier, F., & Chauvel, L. (2018). Digital inequalities in the use of self-tracking diet and fitness apps: interview study on the influence of social, economic, and cultural factors. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(4), e101.
41. Xie, Z., Nacioglu, A., & Or, C. (2018). Prevalence, demographic correlates, and perceived impacts of mobile health app use amongst Chinese adults: cross-sectional survey study. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(4), e103.
42. Carroll, J. K., Moorhead, A., Bond, R., LeBlanc, W. G., Petrella, R. J., & Fiscella, K. (2017). Who uses mobile phone health apps and does use matter? A secondary data analytics approach. *Journal of Medical Internet Research*, 19(4), e125.
43. Rasche, P., Wille, M., Bröhl, C., Theis, S., Schäfer, K., Knobe, M., & Mertens, A. (2018). Prevalence of health app use among older adults in Germany: national survey. *JMIR mHealth and uHealth*, 6(1), e26.
44. Ernsting, C., Dombrowski, S. U., Oedekoven, M., LO, J., Kanzler, M., Kuhlmey, A., & Gellert, P. (2017). Using smartphones and health apps to change and manage health behaviors: a population-based survey. *Journal of Medical Internet Research*, 19(4), e101.

Kardiyovasküler Hastalığı Olan Yaşlıların Kırılganlığına Yönelik Müdahaleler

Aynur CİN[1]

[1]Öğr. Gör., Gümüşhane Üniversitesi,
Kelkit Sema Doğan MYO, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
aynur.86.92@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5861-0421.

GİRİŞ

Toplumların yaş ortalaması son on yılda dünya genelinde artmıştır. Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD) 2021 yılı verilerine göre, dünya nüfusunun %9.56'sını, Türkiye nüfusunun ise %9.63'ünü yaşlı nüfus oluşturmaktadır (1). Dünyada popülasyonlar yaş almaya devam ettikçe, yaşa bağlı gelişen durumların prevalansı artar (2).Yaşlanan nüfus sağlık sistemlerinin sürdürülebilirliğini negatif yönde etkilemektedir. Yaşlanma, kişinin yaşamdan beklentisini etkileyen, bireyin fiziksel, psikolojik ve sosyal değişimini kapsayan bir süreçtir. Kırılganlık yaşlılarda önde gelen hastalık ve ölüm nedenlerinden biridir. Geriatrik sendroma neden olan kardiyovasküler hastalıklar, demans ve parkinson hastalığı, motor bozukluklar gibi nörolojik hastalıkların insidansının yaşla birlikte artışı, tıbbı muayene ve hemşirelik bakımı gerektiren semptomlara (deliryum, düşme, inkontinas ve kırılganlık) neden olur (3). Kırılganlık, bireylerde günlük veya akut stresörlerle başa çıkma yeteneğini tehlikeye atan, yaş alma ile birden fazla sistemdeki organın fizyolojik işlevlerinde ve rezervinde azalmaya neden olan klinik bir durumdur. Kırılganlık, bilişsel ve psikososyal bileşenlere sahip, dinamik ve çok faktörlü bir süreçtir (4). Sarkopeni, fiziksel kırılganlığın gelişimine katkıda bulunur ve yaşın artışı ile birlikte iskelet kası kütlesi ve işlevinde kayıp olarak tanımlanır (5). Ağırlıklı olarak sarkopeninin neden olduğu kırılganlığın fiziksel yönlerinin yanı sıra, katkıda bulunan diğer faktörler kırılganlığın sosyal ve bilişsel yönlerini içerir. Sosyal değişiklikler, yalnız yaşayan daha fazla sayıda yaşlı ile birlikte çekirdek ailelerin artan yaygınlığını içerirken, bilişsel unsurlar kapsamına yaşın artışına bağlı gelişen demans veya hastalıklar alınabilir (6).

1. KIRILGANLIK

Kırılgan yaşlıların hastaneye yatış oranları yüksektir. Hastane yatışından sonra yaşlılarda mortalite oranı ve engellilik oranı yükselir. Kırılgan yaşlılar hastanede daha uzun süre yatmakta ve hastaneden geç taburcu olmaktadır (7).

1.1. Kırılganlığın Bileşenleri

Kırılganlığın fiziksel ve psikososyal bileşenleri bulunmaktadır. Fiziksel bileşenleri; sarkopeni, multimorbitide ve ilaç yan etkileri, düşme ve kemik sağlığı, ağız sağlığı ve diş yapısı, iştah ve yaşa bağlı gelişen anoreksia ve bağışıklık yaşlanması oluşturur. Psikososyal bileşenleri; psikososyal iyilik hali, biliş, hareketlerin azalması, sosyal izolasyon/yalnızlık, sosyoekonomik düzey, kültür, destek sistemleri, hayata karşı tutum oluşturur (8).

1.2. Kardiyovasküler Hastalığı Olan Hastaların Kırılganlık Sendromlarının Kavramsal Tanımları

Kırılganlık sendromu, sağlam olarak adlandırılan kırılganlığın yokluğundan, prekırılganlığa ve ardından fiziksel olarak kırılganlığa kadar uzananır. Prekırılganlık, kırılganlığa ilerleme riskini artırır ve kırılganlık farklı bir durum olan engellilik riskini artırır (9). Yapılan bir araştırmada kırılganlık yaşlılarda %4.0 ile %59.1 ve prefrailty yaygınlığı %18.7 ile %53.1 arasında değişmektedir. Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda kırılganlık en fazla görülme oranına sahiptir (10).

A. Fiziksel Kırılganlık

Jamda Konsensus Açıklaması: Bireyin azalan gücü ve dayanıklılığına ek olarak bağımlılık ve ölüme karşı artan savunmasızlığı ile fiziksel fonksiyonunun azalması gibi çoklu nedenler ile birlikte gelişen medikal bir sendromdur (11).

DSÖ Açıklaması: Fizyolojik rezerv ve çoklu organ sistemlerindeki yaşa bağlı azalmanın yaşlı insanların günlük veya akut stresörlerle baş etme yeteneğini ortadan kaldırdığı klinik olarak tanınabilir bir durumdur (11).

Bilişsel Kırılganlık

Bilişsel kırılganlık/predemans sendromu: Hafif bilişsel bozuklukta ve vasküler risk faktörlerine maruz kalan diğer benzer klinik durumlarda ve ardından demansa, özellikle vasküler demansta artan ilerlemeyle birlikte belirli bir bilişsel savunmasızlık durumudur (12).

IANA/IAGG Açıklaması: Hem fiziksel kırılganlığın hem de bilişsel bozukluğun aynı anda varlığı ile karakterize klinik bir durumdur (13).

Ruan tanımı: Yaşlı hastalarda fiziksel faktörler (prefiziksel, fiziksel) nedeni ile gelişen bilişsel bozulmanın heterojen klinik bir sendromudur. Bu tanımda geri döndürülebilir bilişsel bozulmanın dışlanması gerekir (14).

* JAMDA: Journal of the American Medical Directors Association ;IAGG:International Association of Gerontology and Geriatrics; IANA:International Academy on Nutrition and Aging

C. Psikososyal Kırılganlık

Kırılganlığın bütünleştirici kavramsal tanımı: İnsan işleyişinin bir veya daha fazla alanında (fiziksel, psikolojik, sosyal) kayıplar yaşayan bir bireyi etkileyen, bir dizi değişkenin etkisinin neden olduğu ve olumsuz sonuç riskini artıran dinamik bir durumdur. Psikolojik; biliş, ruh hali ve başa çıkmada düşüşleri, sosyal: sosyal ilişkilerde ve sosyal destekte düşüşleri kapsar.

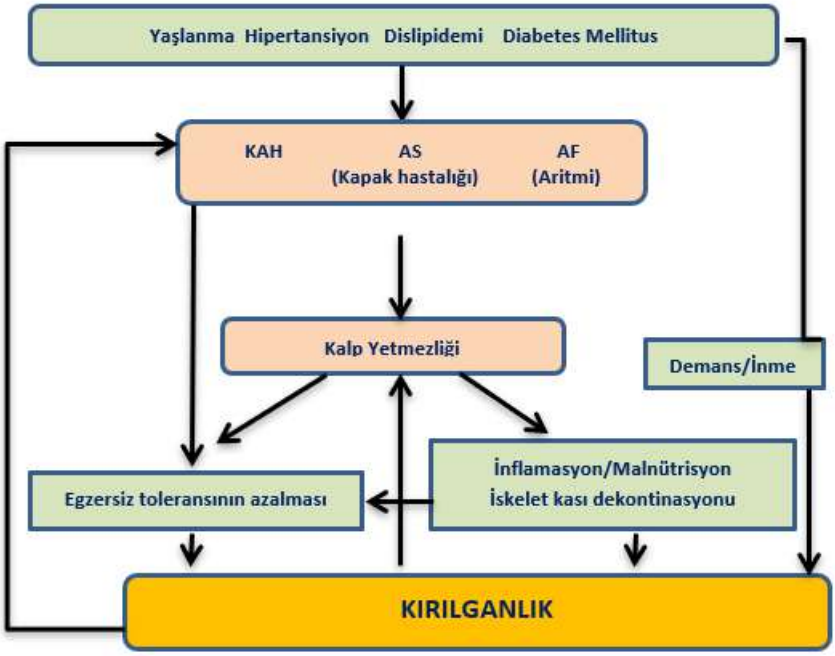
Sosyal kırılganlık: Yaşam boyunca bir veya daha fazla temel sosyal ihtiyacın karşılanması için önemli olan kaynakları kaybetme veya kaybetmiş olma riskinin sürekliliğidir (15).

D. Nütrisyonel Kırılganlık

Nütrisyonel Kırılganlık: Yaşlı bir bireyde genellikle ölümcül bir düşüşün başlangıcına işaret eden hızlı, anlamlı vücut ağırlığı kaybı ve buna eşlik eden engelilik durumudur (11).

1.3. Kırılganlık ve Kardiyovasküler Hastalıkların İlişkisi

Kırılganlık; oksidatif stres, hücre yaşlanması ve mitokondriyal hasarın, hücre düzeyinde hasar ve onarım arasında dengeyi bozması nedeniyle gelişir (16). İnflamasyona neden olan stres ve çevresel faktörler bireysel kırılganlığın belirleyicileridir (17). Kırılganlık ve kardiyovasküler hastalıkların her ikisi olumsuz biyolojik etkiler ile birlikte aktif inflamatuar yollardan kaynaklanır(16). Kırılganlığa zemin hazırlayan risk faktörleri (örn. obezite, sigara içmek, hareketsiz yaşam tarzı) aynı zamanda kardiyovasküler risk faktörleridir. Tekrarlanan kronik strese maruz kalma sonucu nörohormonal aktivasyonun artması (allostatik yük) kırılganlık ve kardiyovasküler riski artırır (18). Lipoproteinlerin oksidasyonunu ve plakların stabilizasyonunu bozan inflamasyon, kardiyovasküler hastalık riskini arttırır (19). İnflamasyon değiştirilmiş gen ekspresyonları ile ilişkili olan fizyolojik değişiklikleri tetikleyen katabolik duruma neden olur (20). İskelet kasından diğer organlara aminoasitlerin yeniden dağılımı gerçekleşir (21). Kas metabolizmasındaki değişim ve kas kütlesi kaybı vücudun stresörler karşısında kendini onarma ve sürdürme yeteneğini bozar (22). Vücut kompozisyonundaki değişiklikler ve inflamasyona eğilim nörohormonal düzensizlik ile birleştiğinde fiziksel aktiviteyi ve iştahı azaltır. Fiziksel aktivitenin azalması daha şiddetli görülür (23). Dolaşımdaki inflamatuar biyobelirteç seviyeleri (C-reaktif protein yüksek duyarlılığı ve interlökin-6) yanı sıra inflamatuar hücreler (nötrofiller ve monositler) artar, faktör VIII ve D-dimerler trombotik belirteçlerin seviyeleri her iki durumda da artar (24). Enflamatuar mekanizmalar diğer hastalıkları tetikleyerek kırılganlığa neden olur. Kardiyovasküler hastalık ve kırılganlık sıklıkla multimorbitide ile kendini gösterir (25). Kardiyovasküler hastalık nedeni ile hastaneye yatış, güçsüzlük ve hareketsizlik nedeniyle kırılganlığın kötüleşmesine neden olur. Kronik inflamasyon, merkezi bölgelerde yağlanma ve insülin direnci gibi altta yatan sistemik, metabolik ve hormonal düzensizlik, fiziksel kırılganlığın moleküler ve fizyolojik temellerini, hem fiziksel kırılganlığı hem de kardiyovasküler hastalıkları açıklar (26).



Şekil 1. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kırılganlık Arasındaki İlişki

Kırılganlık potansiyel olarak tersine çevrilebilir bir durum olduğu için, kırılganlığı bir sonuç olarak incelemek ve kırılganlığın altında yatan risk faktörlerini incelemek gereklidir. Bu durumda risk altındaki hastalar erken belirlenebilir ve risk azaltma da dahil olmak üzere klinik müdahaleler kırılganlığı önlemek için uygulanabilir. Kardiyovasküler hastalıkları önleme bağlamında kırılganlığın başlamasını geciktirmek önceliklidir. Kardiyovasküler hastalık sonucu gelişen kırılganlığın geciktirilmesi veya önlenmesi için kırılganlığın altında yatan risk faktörlerinin tedavisi şarttır (11). Araştırmalar; kırılganlık gelişimi için risk faktörlerinin (obezite, sigara kullanımı, aşırı alkol kullanımı, düşük sosyoekonomik durum, kadın cinsiyet, minimum fiziksel aktivite, düşük eğitim seviyesi, polifarmasi , düşmeler, multimorbidite, sosyal izolasyon, bozulmuş bilişsel işlev, depresyon ve eşin depresyonu) artışının kırılganlık ile ilişkili olduğunu göstermektedir (27, 28).

1.4. Kardiyolojide Kırılganlık Taraması

Tablo 1. Fried Fiziksel Kırılganlık Fenotipi

İstenmeyen kilo kaybı	Bir yıl içeresinde %5 istenmeyen kilo kaybı ya da BKİ<18.5 kg/m^2
Yorgunluk	Enerji seviyesi ≤ 3, alışılmadık şekilde her zaman ya da çoğu zaman yorgun ya da zayıf hissetme
Düşük aktivite düzeyi	Enerji tüketimine 6 bireysel cevap sonucunda enerji tüketiminin kadınlarda <90 kcal, erkeklerde <128 kcal olması
Yavaşlık	4 metrelik pistte ortalama yürüme hızının belirlenmesi Erkekler: ≤173 cm uzunluğundaki pistte ≤0.65m/s, ≥173 cm uzunluğundaki pistte ≤0.76 m/s, Kadınlar: ≤159 cm uzunluğundaki pistte ≤0.65m/s, ≥159 cm uzunluğundaki pistte ≤0.76 m/s
Zayıflık	Maksimum kavrama gücünün belirlenmesi Erkekler:BKİ≤24.1 için ≤29 kg; BKİ≤24.1-28 için ≤30 kg; BKİ>28 için ≤32 kg. Kadınlar: BKİ≤23 için ≤17 kg; BKİ≤23.1-26 için ≤17.3 kg; BKİ≤26.1-29 için ≤18 kg; BKİ>29 için ≤21 kg
Skorlama	Kırılganlık için üç kriter ve üzeri; prekırılganlık için 1-2 kriter;herhangi bir kriter sağlanmıyorsa kırılganlık yoktur.

*Ijaz ve ark., 2022

Tablo 2. Kırılganlığı Değerlendirme Araçları

Fried Kırılganlık Fenotipi	3'ten fazla bulgu olmalı:Dayanıklılığın azalması, Küçülme/kilo kaybı, zayıflık, yavaşlık ,fiziksel aktivite seviyesinin düşmesi
Basitleştirilmiş Kırılganlık Ölçeği	5 bileşenden oluşan bir ölçek: yürüme hızı ile ölçülen yavaşlık, el kavrama kuvveti ile ölçülen zayıflık, bitkinlik, düşük aktivite düzeyi ve kilo kaybı.
Geriatrik Kırılganlık Anketi	Kapsamlı bir geriatrik değerlendirmeden yararlanabilecek hastaları belirlemek için 8 soruluk bir tarama aracı. İştahı, kilo kaybını, hareketliliği, nöropsikolojik sorunları, beden kütle indeksini, ilaçları, göreceli sağlık durumunu ve yaşı değerlendirir.
PRISMA-7	Yaş, cinsiyet, sağlık sorunları, sınırlamalar, bağımlılık, sosyal destek ve hareketlilik hakkında 7 maddelik bir anket. 4 veya daha fazla puan kırılganlığı gösterir.
Edmonton Kırılganlık Ölçeği	Kırılganlığın 9 alanını değerlendiren tarama anketi: biliş, fonksiyonel performans, genel sağlık durumu, fonksiyonel bağımsızlık, sosyal destek, farmakolojik durum, beslenme yönü, zihinsel durum ve kontinans. Hastalar aşağıdaki

	kategorilere ayrılır: zayıflık yok, görünüşte savunmasız ve şiddetli kırılganlık.
Savunmasız Yaşlılar Anketi	> 3 puan olarak tanımlanan savunmasız kişileri belirlemek için toplumda yaşayan yetişkinleri taramak için yaş, kendi kendine derecelendirilen sağlık, bağımsızlık ve fiziksel performanstan oluşan işleve dayalı bir öz değerlendirme aracı.
Kırılganlık Evreleme Sistemi	Kısa bir anket ve kolayca gözlemlenen görevler kullanılarak gerçekleştirilen, dikkatle seçilmiş görme, işitme, kol ve bacak işlevi, idrar kaçırma, mental durum, enstrümantal ve temel GYA'lar, çevresel tehlikeler ve sosyal destek sistemi testleri kullanarak hastaların fonksiyonel durumunu değerlendirir.
Kırılganlık Ölçeği	Hastaları sağlam, prefrail veya kırılgan olarak sınıflandıran 5 bileşenden (yorgunluk, direnç, ambulasyon, hastalık ve kilo kaybı) oluşan bir öz değerlendirmeden oluşan bir anket.
Klinik Kırılganlık Ölçeği	Bir kişinin sağlığını 1'den (çok uygun) 7'ye (ciddi derecede kırılgan) kadar bir ölçekte özetlemek için klinik bir karşılaşmadan elde edilen bilgileri kullanır.

*Ijaz ve ark.,2022

Tablo 3. Temel Kırılganlık Araç Seti

Sandalyeye oturma	15 saniyede > 5 kez kalkma(1 puan), tamamlayamama (2 puan)
Kognitif Bozukluk	MMSE skoru ≤24 (1 puan)
Hemoglobin	Erkeklerde 13, kadınlarda 12 g/dl'nin altında olması (1 puan)
Serum albümin	<3.5 g/dl olması (1 puan)
Skorlama	0 (kırılganlık yok), 5 (en fazla kırılgan).

*MMSE:Mini mental değerlendirme envanteri **Ijaz ve ark., 2022

Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda prognostik ve uygun bir tedavi planının planlanması için kırılganlığın ölçülmesi önemlidir. Kırılganlık tarama araçlarının hassas, spesifik, uygulaması hızlı, özel ekipman gerektirmemesi ve tarama için doğrulanmış olması şarttır (30).

Sonuç olarak, kırılganlığı ölçmek için çok sayıda araç kullanılmaktadır; bazıları tek bir fiziksel kırılganlık fenotipi alanına dayalıdır ve diğerleri daha kapsamlıdır ve kırılganlığı efektif olarak yakalamayı amaçlar.

1.5. Akut Kardiyovasküler Hastalık Sırasında Kırılganlığı Ölçmedeki Zorluklar

Çok sayıda değerlendirme aracının olmasına rağmen (Tablo 2), akut kardiyovasküler hastalık sırasında kırılganlığın ölçülmesi zordur. Örneğin, yürüme hızı ve kavrama gücü gibi fiziksel alanların ölçülmesi akut kardiyovasküler hastalıkta bozulabilir ve hatta yoğun bakım ünitesindeki kritik hastalarda değerlendirmesi pratik değildir (31). Bu zorluğun üstesinden gelmek için bazı anket tabanlı veya basitleştirilmiş klinik araçlar önerilmektedir. Önceki çalışma, klinik değerlendirme skalasının tamamlanması için yalnızca 3 ile 5 dakika gerektiğini ve kırılganlık ölçeğinin akut ortamlarda tamamlanması için 1 ila 3 dakika gerektiğini gösterdi (31). Kırılganlık ölçeği herhangi bir personel tarafından uygulanabilen bir ölçek iken, klinik kırılganlık skalası klinik uzmanlık gerektirir. Bu anketler yardımcı olabilse de, yaşlılar arasında akut kardiyovasküler hastalık sırasındaki diğer zorluklar arasında deliryum, zayıf hatırlama ve hafıza ve immobiliteye bağlı durumlarından dolayı fiziksel testlerde yanlışlıklar oluşur. Kırılganlık değerlendirme araçlarının çoğu ayakta tedavi ortamlarında geliştirildiğinden, bazı araştırmacılar, akut hastalık sırasında kırılganlığı tespit etmek için, savunmasız yaşlı popülasyonları en iyi şekilde karakterize edebilen laboratuvar ve görüntüleme teknikleri dahil olmak üzere, yatan hasta ortamlarında rutin olarak elde edilen nesnel ölçümleri içeren yeni araçlara ihtiyaç olduğunu savunmaktadırlar.

1.6. Kırılganlık Değerlendirmesi İçin Dijital Teknoloji ve esağlık

Telesağlık, eSağlık, mSağlık gibi yeni teknolojiler, kalp atış hızı ve aktivite takibi gibi giyilebilir cihazları, doğrusal olmayan biyolojik bilgileri analiz etmek için yapay zekanın kullanımını ve sensör teknolojisini kapsar. Teknoloji tabanlı ölçümler kullanılarak kırılganlıkla ilgili çeşitli özelliklerin tespiti ve izlemi yapılır. Fiziksel aktivite, yürüme hızı, duruş geçişleri ve düşme gibi bilgiler, mevcut aktivite ve kondisyon izleme teknolojileri ile kolayca tespit edilebilir (32). Kalp atış hızı ve kondisyon izleme, hastalığın erken belirteçlerini veya aritmilerin varlığını belirleyebilir (33). Tüketici seviyesindeki ürünler halihazırda kırılgan olmayan bireylerde yaygın olarak kullanılmaktadır (34). Bilişsel, görsel veya duyusal bozukluklar gibi diğer klinik bilgiler potansiyel olarak tele sağlık veya mSağlık teknolojileri aracılığıyla değerlendirilebilir ve bu nedenle birinci veya ikinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışanlar tarafından kullanılabilir. Hemoglobin konsantrasyonu, oksijen doygunluğu ve cilt sıcaklığı gibi diğer ilgili fizyolojik bilgiler için sensör teknolojileri mevcuttur ve bu nedenle kırılgan bireylerin tanımlanmasına ve yönetilmesine katkıda bulunabilir (35).

2.KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARDA KIRILGANLIĞA YÖNELİK MÜDAHALELER

Kardiyovasküler hastalığı olan yaşlılarda kırılganlığa yönelik müdahaleler beş başlık altında toplanmaktadır. Bunlar; fiziksel, bilişsel, nütrisyonel, psikososyal ve farmakolojik müdahale yöntemleridir. Birincil Koruma;kırılganlığın başlamasını önlemeyi, ikincil koruma; kırılganlığı tersine çevirmeyi, üçüncül koruma; önceden kırılganlığı olan yaşlı hastalarda yaşam kalitesini iyileştirmeyi içerir.

2.1. Genel Kardiyolojide Kırılganlığın Yönetimi

Fiziksel kırılganlığın kısmen, geri döndürülebilir olduğu ve kişisel bakımı sürdürmenin uygun müdahale ile iyileştirilebileceği konusunda mevcut fikir birliği vardır (36). Karmaşık elektif kardiyoloji prosedürlerinde işlevsel başarı olasılığını arttırmak için yaşlıların ameliyat öncesi değerlendirmesinde kırılganlığın saptanması gerekmektedir. Ameliyatlardaki komplikasyon riskinin azaltılması için kısa süreli daha yoğun egzersiz eğitimi ve beslenme desteğinin kırılganlığı önlemede yararı olduğunu bilinmektedir. Girişimler;

- Nütrisyon (diyet danışmanlığı,hazırlanmış yemekler, diş bakımı),
- Egzersiz (özel uyarlanmış), bilişsel alan/duygusal destek (bilişsel ve duygusal müdahale yaklaşımları),
- Çok bileşenli kardiyak rehabilitasyon programı (müdahaleler planlanmadan önce ve akut olaydan sonra),
- Düşmeleri azaltmak için çevreye odaklanmak (evde mimari hataların olmaması, halı olmaması),
- Uygun olmayan polifarmasinin hedef alınması, ihtiyaç halinde hastane kalış sürelerinin azaltılması,
- Kendi kendine bakım davranışlarının desteklenmesi (duyu bozukluklarında destek sağlanması,
- Bireysel veya aile düzeyinde destek yetersiz ise topluluk olarak destekle, örneğin akut olaydan sonra ihtiyaç halinde hastanın yoğun desteklenmesi),
- eSağlık teknolojilerindeki yeni müdahale yöntemlerinin kullanılmasıdır (37).

2.1.1. Fiziksel Müdahaleler

Kardiyak Rehabilitasyon

Kardiyak rehabilitasyon programları genellikle rehabilitasyon programı öncesi ve sonrasında hasta değerlendirmesini içerir. Özellikle beslenme ve egzersize odaklanır. Çok bileşenli programlar yaşlı kırılgan bireylerin

prognozunu iyileştirmesi ve yaşam kalitesini arttırması yönünden önemlidir (38). Kırılganlığın ciddiyetine, kardiyovasküler hastalık ve komorbiditelerin varlığına bağlı olarak en iyi sonuçların güvenli bir şekilde elde edilebilmesi için kardiyak rehabilitasyon programlarının dikkatle tasarlanmaları ve bireysel olarak uyarlanmaları gerekir. Akut kardiyak bir olaydan sonra rehabilitasyona alınan çok sayıda kırılgan hastanın iyileştiği, rehabilitasyon programını yarıda bırakan kırılgan yaşlıların kırılganlık düzeylerinin arttığı saptandı (39). Kırılganlık, kötü postoperatif sonuçlara yol açtığından, preoperatif rehabilitasyon yolu ile preop dönemde kırılganlığı hafifletmeye yönelik girişimlerin arttığı bilinmektedir. Koroner arter bypass greft ve kapak cerrahisine alınacak olan 22 kırılgan hasta ile yürütülen prospektif bir çalışmada denge ve kuvvet antrenmanı egzersizlerinden oluşan bir ev programı ile hastaların %18'inde kırılganlığın azaldığı saptandı. Bu hastaların 6 dakikalık yürüme mesafesi (6 DKYM), yürüme hızı ve SPPB skoru iyileşti (40). Kardiyak yoğun bakım ünitesindeki hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışmada, erken mobilizasyon ile fiziksel müdahalenin hem kırılgan hem de kırılgan olmayan hastalarda fonksiyon seviyelerinin geliştiği saptanmıştır (41). Kardiyak rehabilitasyonun kalp yetmezliği hastalarında kırılganlığı azalttığı da kanıtlanmıştır. REHAB-HF (Hastaneye Yattıktan Sonra Rehabilitasyon ve Egzersiz Eğitimi) çalışması, akut dekompanse kalp yetmezliği için hastaneye yatıştan itibaren başlayan ve taburcu olduktan sonra evde üç ay devam eden ilerleyici bir fiziksel rehabilitasyon müdahalesinin kırılganlık sonuçlarını iyileştirip iyileştirmeyeceğini değerlendirdi (42). Randomize edilen 349 hastanın, fiziksel işlevlerinde, 6 dakikalık yürüme mesafesinde ve yaşam kalitesinde olumlu yönde gelişmeler bulunurken bu hastaların kırılganlık ve depresyon düzeylerinde azalma saptanmıştır (43). Kardiyak rehabilitasyona iki ile altı haftadır devam eden 243 orta derecede ve ciddi derecede kırılgan hastanın yürüme hızı, zamanlı otur kalk testi, el kavrama kuvveti ve 6 DKYM ile ölçülen kırılganlık değerlerinde azalma olduğu saptandı. Ciddi derecede kırılganlığı olan grubun yürüme hızında, zamanlı otur kalk testi süresinde ve 6DYM'de başlangıca göre daha fazla iyileşme olduğu bulunmuştur (44).

2.1.2. Nütrisyonel Müdahaleler

Beslenme, çok yaşlı ve kırılgan ya da sarkopenik/ kaşektik hastalarda çok boyutlu müdahalenin çok önemli bir parçasıdır; zayıf beslenme durumu, kırılganlığın ana patofizyolojik mekanizmalarından biridir. Yaşlı kırılgan bireylerde beslenme üzerine gerçekleştirilen sistematik bir incelemede belirli mikro besinlerin düşük alımı ile kırılganlık sendromu arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Diyetinde fazla protein ve antioksidan alımı olan bireylerde kırılganlık riskinin azaldığı belirlendi (45). Beslenme durumunun

iyileştirilmesinin kırılganlık riskini azalttığı aynı zamanda yaşlı ve kırılgan hastaların fonksiyonel sonuçlarını iyileştirdiği bilinmektedir (46). İspanya'da Beslenme ve Kardiyovasküler Risk Çalışması süt ürünleri tüketimini inceleyen ileriye dönük bir kohort çalışmasında 3,5 yıllık bir takip süresi boyunca daha çok düşük yağ oranına sahip süt ürünlerinin tüketiminin kırılganlık için daha düşük bir risk oluşturduğu belirlendi (47). Dört büyük kohort çalışmasının sistematik incelemesinde; düşük fiziksel aktivite ve yürüme hızına sahip olan hastalarda Akdeniz diyetine uyumun fazla olması hastalarda daha az kırılganlık görülmesine neden olmuştur (48). Belirli beslenme müdahaleleri (örneğin, Akdeniz diyeti, fiziksel müdahale ile birlikte protein takviyesi) kardiyovasküler hastalığı olan kırılganlık riski taşıyan kişilerde kırılganlık üzerinde önemli etkiye sahiptir.

2.1.3. Bilişsel Müdahaleler

Kırılganlığı önlemek veya geciktirmek için bilişsel müdahaleler genellikle fiziksel müdahalelerle birlikte incelenmektedir. Finlandiya Geriatrik Müdahale Çalışması Önleme Bilişsel Bozulma ve Engellilik çalışmasında, demans riski taşıyan 60 -77 yaşları arasındaki toplam 1.260 yaşlı hasta, iki yıllık bir süre boyunca takip edildi. Müdahale grubu, 4 bileşenden (diyet eğitimi, fiziksel egzersiz eğitim programı, beslenme tedavisi, bilişsel eğitim ve sosyal aktiviteler) oluşuyordu. Müdahale, bilişsel zayıflık durumunda, nöropsikiyatrik testte, yürütme işlevi ve işlem hızında ikincil sonuçlarla birlikte önemli bir iyileşme ile sonuçlandı. Ek olarak müdahalenin, beden kütle indeksi, beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite gibi kardiyovasküler risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri saptanmıştır (49). Çok bileşenli (beslenme müdahalesi, diyet danışmanlığı, grup temelli aktivite ve psikososyal müdahale, egzersiz programı) "farkı bulma", labirentler, matris muhakemesi ve yapbozlar gibi "kalem-kağıt" görevlerinden oluşan kişisel bilişsel müdahaleden oluşan bir çalışmada bilişsel kırılganlık incelenmiştir. Sonucunda kırılganlığın iyileştiği saptanmıştır (50).

2.1.4. Farmakolojik Müdahaleler

Kırılganlık ve kardiyovasküler hastalık çift yönlü bir ilişkiye sahip olduğundan, sistemik inflamasyonu hedefleyen farmakoterapi potansiyel olarak her iki süreci de etkiler. Kardiyovasküler hastalığı olan hastaların büyük bir kısmında diyabet vardır ve tedavisinde yaygın olarak kullanılan metforminin ayrıca antiinflamatuar ve antioksidan etkileri vardır. Retrospektif deneylerden metformin tedavisi ile kırılganlık durumundaki iyileşme arasında bir ilişki olduğunu bildirilmiştir (51). Bilişsel bozulma, kırılganlığın gelişimi için risk faktörü olarak tanımlandığından, kırılganlığı önlemede veya iyileştirmede

bilişsel gerilemeyi yavaşlatabilen farmakoterapiye ilgi artmıştır. Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri dokosaheksaenoik asit ve eikosapentaenoik asidin nöroprotektif olabileceğine ve bilişsel bozukluk riskini azaltabileceğine dair zayıf kanıtlar vardır. Altmış yaşın üzerindeki hastalarda; ginkgo biloba, fosfatidilserin, alfa-tokoferol, folik asit ve B12 vitaminine ek olarak 1 g dokosaheksaenoik asit ve 160 mg eikosapentaenoik asit içeren Efalex Active 50+ takviyesinin etkisini değerlendirmek için bir pilot çalışma yapılmıştır (52). Müdahale grubundaki hastaların, bazı hareketlilik ve biliş ölçütlerinde (motor hareketlerde gecikme ve sözel hafıza, hatırlama) hafif iyileşme olduğu saptandı (52).

2.1.5. Psikososyal müdahaleler

Sağlıklı alışkanlıkların sürdürülmesinde sosyal desteklerin önemini vurgulayan Luger ve ark. (2016), fiziksel eğitim ve beslenme müdahalesini, katılımcıların tanıdıkları tarafından haftada iki kez ziyaret edildiği bir sosyal destek grubu ile karşılaştıran bir çalışmada kırılganlığın her iki grupta da azaldığını saptandı. Sosyal desteklerin (arkadaş sistemi gibi), kırılganlığın sosyal belirleyicilerinin bulunmasında etkili olduğu sonucuna varıldı (53).

Sonuç olarak kırılganlık fiziksel bozukluklara neden olarak kardiyovasküler hastalıkların kötüleşmesine yol açar. Kalp yetmezliği olan hastalardan elde edilen yeni veriler, kırılganlık ve fiziksel işlev üzerinde olumlu sonuçlar oluşturan müdahalelerin çok boyutlu olduğunu ve kişiye özel kardiyak rehabilitasyonu içerdiğini göstermektedir.

KAYNAKÇA

1. Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD).(2021).Elderly Population. Erişim: https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm#indicator-chart Erişim tarihi:16.11.2022
2. Kingston, A., Wohland, P., Wittenberg, R., Robinson, L., Brayne, C., Matthews, F. E., Jagger, C., & Cognitive Function and Ageing Studies collaboration (2017). Is late-life dependency increasing or not? A comparison of the Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS). Lancet (London, England), 390(10103), 1676–1684.
3. Inouye, S. K., Studenski, S., Tinetti, M. E., & Kuchel, G. A. (2007). Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. Journal of the American Geriatrics Society, 55(5), 780–791.
4. Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. Lancet (London, England), 381(9868), 752–762.
5. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., Martin, F. C., Michel, J. P., Rolland, Y., Schneider, S. M., Topinková, E., Vandewoude, M., Zamboni, M., & European Working Group on Sarcopenia in Older People (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing, 39(4), 412–423.
6. Khezrian, M., Myint, P. K., McNeil, C., & Murray, A. D. (2017). A Review of Frailty Syndrome and Its Physical, Cognitive and Emotional Domains in the Elderly. Geriatrics (Basel, Switzerland), 2(4), 36.
7. Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., Liu, J., … American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 143(8), e254–e743.
8. Ni, Lochlainn, M., Cox, N. J., Wilson, T., Hayhoe, R.P.G., Ramsay, S.E., Granic, A., Isanejad, M., et al. (2021). Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment. Nutrients, 13(7), 2349.
9. Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity:

implications for improved targeting and care. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 59(3), 255–263.
10. Collard, R. M., Boter, H., Schoevers, R. A., & Oude Voshaar, R. C. (2012). Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. Journal of the American Geriatrics Society, 60(8), 1487–1492.
11. Ijaz, N., Buta, B., Xue, Q. L., Mohess, D. T., Bushan, A., Tran, H., Batchelor, W., deFilippi, C. R., Walston, J. D., Bandeen-Roche, K., Forman, D. E., Resar, J. R., O'Connor, C. M., Gers-tenblith, G., & Damluji, A. A. (2022). Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. Journal of the American College of Cardio-logy, 79(5), 482–503.
12. Panza, F., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Capurso, C., Parigi, A. D., Capurso, S. A., Caselli, R. J., Pilotto, A., Scafato, E., Capurso, A., & Solfrizzi, V. (2006). Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. Neurobiology of aging, 27(7), 933–940.
13. Kelaiditi, E., Cesari, M., Canevelli, M., van Kan, G. A., Ousset, P. J., Gillette-Guyonnet, S., Ritz, P., Duveau, F., Soto, M. E., Provencher, V., Nourhashemi, F., Salvà, A., Robert, P., Andrieu, S., Rolland, Y., Touchon, J., Fitten, J. L., Vellas, B., & IANA/IAGG (2013). Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G.) international consensus group. The journal of nutrition, health & aging, 17(9), 726–734.
14. Ruan, Q., Yu, Z., Chen, M., Bao, Z., Li, J., & He, W. (2015). Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency. Ageing research reviews, 20, 1–10.
15. Bunt, S., Steverink, N., Olthof, J., van der Schans, C. P., & Hobbelen, J. S. M. (2017). Social frailty in older adults: a scoping review. European journal of ageing, 14(3), 323–334.
16. Walston, J., McBurnie, M. A., Newman, A., Tracy, R. P., Kop, W. J., Hirsch, C. H., Gottdiener, J., Fried, L. P., & Cardiovascular Health Study (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Archives of internal medicine, 162(20), 2333–2341.
17. Seo, A. Y., & Leeuwenburgh, C. (2015). The Role of Genome Instability in Frailty: Mitochondria versus Nucleus. Nestle Nutrition Institute workshop series, 83, 19–27.
18. Gruenewald, T. L., Seeman, T. E., Karlamangla, A. S., & Sarkisian, C. A. (2009). Allostatic load and frailty in older adults. Journal of the American Geriatrics Society, 57(9), 1525–1531.

19. Hansson G. K. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. The New England journal of medicine, 352(16), 1685–1695.
20. Fedarko N. S. (2011). The biology of aging and frailty. Clinics in geriatric medicine, 27(1), 27–37.
21. Chevalier, S., Gougeon, R., Nayar, K., & Morais, J. A. (2003). Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. The American journal of clinical nutrition, 78(3), 422–429.
22. Wu G. (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino acids, 37(1), 1–17.
23. Ahmed, N., Mandel, R., & Fain, M. J. (2007). Frailty: an emerging geriatric syndrome. The American journal of medicine, 120(9), 748–753.
24. Cesari, M., Penninx, B. W., Pahor, M., Lauretani, F., Corsi, A. M., Rhys Williams, G., Guralnik, J. M., & Ferrucci, L. (2004). Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 59(3), 242–248.
25. Newman, A. B., Boudreau, R. M., Naydeck, B. L., Fried, L. F., & Harris, T. B. (2008). A physiologic index of comorbidity: relationship to mortality and disability. The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences, 63(6), 603–609.
26. Sergi, G., Veronese, N., Fontana, L., De Rui, M., Bolzetta, F., Zambon, S., ... & Manzato, E. (2015). Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro. VA study. Journal of The American college of cardiology, 65(10), 976-983.
27. Ntanasi, E., Yannakoulia, M., Mourtzi, N., Vlachos, G. S., Kosmidis, M. H., Anastasiou, C. A., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Megalou, M., Sakka, P., & Scarmeas, N. (2020). Prevalence and Risk Factors of Frailty in a Community-Dwelling Population: The HELIAD Study. Journal of aging and health, 32(1), 14–24.
28. Cheong, C. Y., Nyunt, M. S. Z., Gao, Q., Gwee, X., Choo, R. W. M., Yap, K. B., Wee, S. L., & Ng, T. P. (2020). Risk Factors of Progression to Frailty: Findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. The journal of nutrition, health & aging, 24(1), 98–106.
30. Junius-Walker, U., Onder, G., Soleymani, D., Wiese, B., Albaina, O., Bernabei, R., Marzetti, E., & ADVANTAGE JA WP4 group (2018). The essence of frailty: A systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. European journal of internal medicine, 56, 3–10.
31. Chong, E., Ho, E., Baldevarona-Llego, J., Chan, M., Wu, L., Tay, L., Ding, Y. Y., & Lim, W. S. (2018). Frailty in Hospitalized Older Adults:

Comparing Different Frailty Measures in Predicting Short- and Long-term Patient Outcomes. Journal of the American Medical Directors Association, 19(5), 450–457.
32. Parvaneh, S., Mohler, J., Toosizadeh, N., Grewal, G. S., & Najafi, B. (2017). Postural Transitions during Activities of Daily Living Could Identify Frailty Status: Application of Wearable Technology to Identify Frailty during Unsupervised Condition. Gerontology, 63(5), 479–487.
33. Jensen M. T. (2019). Resting heart rate and relation to disease and longevity: past, present and future. Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation, 79(1-2), 108–116.
34. Turakhia, M. P., Desai, M., Hedlin, H., Rajmane, A., Talati, N., Ferris, T., Desai, S., Nag, D., Patel, M., Kowey, P., Rumsfeld, J. S., Russo, A. M., Hills, M. T., Granger, C. B., Mahaffey, K. W., & Perez, M. V. (2019). Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. American heart journal, 207, 66–75.
35. Fraser, A. G., Butchart, E. G., Szymański, P., Caiani, E. G., Crosby, S., Kearney, P., & Van de Werf, F. (2018). The need for transparency of clinical evidence for medical devices in Europe. Lancet (London, England), 392(10146), 521–530.
36. Riegel, B., Moser, D. K., Buck, H. G., Dickson, V. V., Dunbar, S. B., Lee, C. S., Lennie, T. A., Lindenfeld, J., Mitchell, J. E., Treat-Jacobson, D. J., Webber, D. E., & American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Quality of Care and Outcomes Research (2017). Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. Journal of the American Heart Association, 6(9), e006997.
37. Richter, D., Guasti, L., Walker, D., Lambrinou, E., Lionis, C., Abreu, A., Savelieva, I., Fumagalli, S., Bo, M., Rocca, B., Jensen, M. T., Pierard, L., Sudano, I., Aboyans, V., & Asteggiano, R. (2022). Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. European journal of preventive cardiology, 29(1), 216–227.
38. Vigorito, C., Abreu, A., Ambrosetti, M., Belardinelli, R., Corrà, U., Cupples, M., Davos, C. H., Hoefer, S., Iliou, M. C., Schmid, J. P., Voeller, H., & Doherty, P. (2017). Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. European journal of preventive cardiology, 24(6), 577–590.

39. Kehler, D. S., Giacomantonio, N., Firth, W., Blanchard, C. M., Rockwood, K., & Theou, O. (2020). Association Between Cardiac Rehabilitation and Frailty. The Canadian journal of cardiology, 36(4), 482–489.
40. Waite, I., Deshpande, R., Baghai, M., Massey, T., Wendler, O., & Greenwood, S. (2017). Home-based preoperative rehabilitation (prehab) to improve physical function and reduce hospital length of stay for frail patients undergoing coronary artery bypass graft and valve surgery. Journal of cardiothoracic surgery, 12(1), 1-7.
41. Goldfarb, M., Afilalo, J., Chan, A., Herscovici, R., & Cercek, B. (2018). Early mobility in frail and non-frail older adults admitted to the cardiovascular intensive care unit. Journal of critical care, 47, 9-14.
42. Reeves, G. R., Whellan, D. J., O'Connor, C. M., Duncan, P., Eggebeen, J. D., Morgan, T. M., ... & Kitzman, D. W. (2017). A novel rehabilitation intervention for older patients with acute decompensated heart failure: the REHAB-HF pilot study. JACC: Heart Failure, 5(5), 359-366.
43. Kitzman, D.W., Whellan, D.J., Duncan, P., Pastva, A.M., Mentz, R. J., Reeves, G. R., ... & O'Connor, C. M. (2021). Phy-sical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. New England Journal of Medicine, 385(3), 203-216.
44. Lutz, A. H., Delligatti, A., Allsup, K., Afilalo, J., & Forman, D. E. (2020). Cardiac rehabilitation is associated with improved physical function in frail older adults with cardiovascular disea-se. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 40(5), 310-318.
45. Lorenzo-López, L., Maseda, A., de Labra, C., Regueiro-Folgueira, L., Rodríguez-Villamil, J. L., & Millán-Calenti, J. C. (2017). Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. BMC geriatrics, 17(1), 1-13.
46. Bonnefoy, M., Berrut, G., Lesourd, B., Ferry, M., Gilbert, T., Guerin, O., ... & Rolland, Y. (2015). Frailty and nutrition: searching for evidence. The journal of nutrition, health & aging, 19(3), 250-257.
47. Lana, A., Rodriguez-Artalejo, F., & Lopez-Garcia, E. (2015). Dairy consumption and risk of frailty in older adults: a prospec-tive cohort study. Journal of the American Geriatrics Society, 63(9), 1852-1860.
48. Kojima, G., Avgerinou, C., Iliffe, S., & Walters, K. (2018). Ad-herence to Mediterranean diet reduces incident frailty risk: systematic review and meta-analysis. Journal of the American Geriatrics Society, 66(4), 783-788.
49. Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälahti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., ... & Kivipelto, M. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk

monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. The Lancet, 385(9984), 2255-2263.

50. Ng, T. P., Feng, L., Nyunt, M. S. Z., Feng, L., Niti, M., Tan, B. Y., ... & Yap, K. B. (2015). Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. The American journal of medicine, 128(11), 1225-1236.
51. Baskaran, D., Aparicio-Ugarriza, R., Ferri-Guerra, J., Milyani, R., Florez, H., & Ruiz, J. G. (2020). Is there an association between metformin exposure and frailty?. Gerontology and geriatric medicine, 6, 2333721420924956.
52. Strike, S. C., Carlisle, A., Gibson, E. L., & Dyall, S. C. (2016). A high omega-3 fatty acid multinutrient supplement benefits cognition and mobility in older women: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 71(2), 236-242.
53. Luger, E., Dorner, T. E., Haider, S., Kapan, A., Lackinger, C., & Schindler, K. (2016). Effects of a home-based and volunteer-administered physical training, nutritional, and social support program on malnutrition and frailty in older persons: a randomized controlled trial. Journal of the American Medical Directors Association, 17(7), 671-e9.

Kronik Havayolu Hastalıklarında Akciğer Mikrobiyotası

Prof. Dr. Aysel SÜNNETÇİOĞLU[1]

[1]Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye

ORCID: 0000-0002-3379-3620

Giriş

Mikrobiyota, vücut alanımızı paylaşan çok sayıda çeşitli bakteri, virüs ve mantardan oluşan karmaşık bir ekosistemdir(1). Bu ekosistem canlıları bağışıklık sisteminin desteklenmesi, endokrin ve hepatik fonksiyonlar, besin ve enerji metabolizması, motor sistem ve davranış da dahil olmak üzere birçok fonksiyon üzerinde oldukça karmaşık ve aktif görevler üstlenmektedir. Bu simbiyotik mikroorganizmalar, diğer bölgelerin yanı sıra esas olarak insan derisine ve mukoza zarlarına yerleşir ve insanlarla birlikte evrimleşir. Sindirim sistemi vücuttaki en yoğun ve en çeşitli mikroorganizma topluluğunu barındırırken deri, vajina, ağız-burun boşluğu ve solunum yolları için mikrobiyotalar tanımlanmıştır.

Dünyada araştırma konusu olarak daha çok yeni bir başlık olan mikrobiyatanın hastalıkların gelişimi, önlenmesi ya da korunma konusunda önemli etkilere sahip olduğu görülmektedir. Özellikle inflamasyon sürecini tektiklemesi, şiddetlendirmesi ve devam eden süreçte kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan bir ortam oluşturduğu belirtilmektedir(2).

- **Mikrobiyota:** Tüm anatomik bölgelerde birlikte yaşayan bakteri, virüs, mantarlar dâhil olmak üzere tüm mikroorganizmalara verilen genel ad
- **Mikrobiyom:** Bu mikrooorganizmaların genetik yüklerinin de dâhil olduğu sistem
- **Disbiyozis:** Bozulmuş bağırsak mikrobiyotası
- **Simbiyotik ilişki:** İki canlının tek bir organizma gibi birbirleriyle yardımlaşarak bir arada yaşamaları

Akciğer Mikrobiyotası

Dış ortamla sürekli etkileşim hâlinde bulunan ve milyonlarlarca alveoldan oluşan akciğerler geniş bir yüzey alanına sahiptir. Oksijen alımından sorumlu olan bu geniş yüzey, aynı anda mikroplar, alerjenler, kirleticiler ve tütün dumanı gibi solunan partiküllere maruz kalır. Yakın zamana kadar, sağlıklı insanlarda akciğerlerin steril olduğuna inanılıyordu. Bununla birlikte, solunum örneklerinin mikrobiyolojik analizi için kültürden bağımsız tekniklerin gelişmesi ile solunum sisteminin çok çeşitli bakteri, virüs ve mantarları içeren çok sayıda mikroorganizmaya ev sahipliği yaptığı doğrulanmıştır(3). Bu fizyolojik akciğer mikrobiyomu düşük koloni yoğunluğu göstermesine rağmen, yüksek çeşitlilik sunar. Bununla birlikte, bazı patolojik durumlar, bazı bakteri cinslerinin artan konsantrasyonları ile diğerlerinin zararına olan, bu çeşitliliğin kaybına yol açmaktadır.

Akciğer mikrobiyotasının bileşimi, çeşitli faktörlere bağlıdır: Bunlar

1. Mikro-aspirasyon ve mikroorganizmaların solunmasından "mikrobiyal göç" (akciğer mikrobiyota orofarenksinkine çok benzerdir, mikro aspirasyon mekanizmasını doğrular)
2. Mikrobiyal eliminasyon (öksürük, mukosiliyer klirens, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık)
3. Yerel koşullar (beslenme, sıcaklık, lokal oksijenlenme, anti-inflamatuar hücrelerin kalitesi ve miktarı(4, 5).

Solunum mikrobiyomunun gelişimi doğumda başlar ve birçok çevresel ve konakçı faktörden etkilenerek yetişkinliğe kadar devam eder. İnsan hava yolunda, mikrobiyom, orofarenks, bronş ağacı ve akciğerde farklı popülasyonlar ve farklı sayıda dağılır(6,7). Orofarenksten gelen bakteriler, tekrarlayan mikroaspirasyon yoluyla periyodik olarak alt solunum yoluna girer. Fakat yapılan çalışmalar pulmoner mikrobiyotanın yalnızca burun veya ağız boşluğundan solunan bakterileri içermediğini, aynı zamanda organa özgü yerleşik bir topluluğu temsil ettiğini göstermiştir (4). Sağlıklı akciğerde 16S rRNA dizilimi ile tanımlanan yaygın filumlar *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria dır* (5,8). Cins düzeyinde Pseudomonas, *Streptococcus, Prevotella, Fusobacteria*, *Veillonella* ve daha az miktarda da *Haemophilus ve Neisseria* gibi enfeksiyon oluşturma potansiyeli olan bakterilerin bulunduğu saptanmıştır. Sağlıklı ve hasta bireylerden alınan endobronşial fırçalama örnekleri 16S rRNA dizilimi ile değerlendirildiğinde, bireyler arasında anlamlı değişkenlik göstermekle birlikte sağlıklı akciğerlerde mikrobiyal yoğunluk düşüktür, 10^3 hücre/g ile 10^5 hücre/g doku içerir (bağırsak mikrobiyotası 10^{11} ile 10^{12} hücre/g) (9,10). Akciğerler her bölgede (bronşlar, bronşiyoller, alveoller) aynı mikrobiyal popülasyonu göstermez(11). Heterojenlik özelliklede kistik fibrozis hastalarında (7,12) yüksektir. Akciğer transplantasyonu yapılan kistik fibrozis hastalarının akciğerlerindeki farklı bölgelerden farklı P. aeruginosa genotipleri izole edilmiştir (13).

Birden fazla faktör bakteriyel çeşitliliği zayıflatabilir ve solunum mikrobiyotasında bir denge bozukluğuna yol açabilir: bazıları vücutla ilgilidir (düşen bağışıklık savunması, öksürme problemleri vb); diğerleri ise tütün, viral enfekiyonlar, antibiyotik tedavisi gibi çevresel faktörlerdir. Akciğer mantarların ortaya çıkışına destek olabilir. Mikrobiyal topluluk bileşimindeki değişiklikler, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ve kistik fibroz gibi pulmoner bozuklukların ilerlemesinde rol oynuyor gibi görünmektedir(14,15)

Astım

Kronik solunum yolu hastalıklarından biri olan astım, dünyada 300 milyondan fazla kişiyi etkiliyor ve insidansı giderek artmaya devam ediyor (14). Astımın başlıca semptomları, öksürük, hırıltı, nefes darlığı ve göğüste sıkışmadır. Semptomlar, esas olarak, çevresel ve genetik faktörler arasındaki bir sinerjiden kaynaklanıyor gibi görünen hava yollarının daralması ve inflamasyonu ile ilişkilidir.

İnsan vücudu, iç ve dış yüzeylerinde yaşayan bakteri, virüs ve mantar gibi çok sayıda mikroorganizma barındırır. Son zamanlarda yapılan çok sayıda yayın akciğerlerin kendi mikrobiyotasını barındırdığını ortaya koymuştur (17,18). Astım hastalarında yapılan çalışmalar akciğer mikrobiyotasının bileşiminin sağlıklı kontrollerden farklı olduğunu (19,20) ve daha düşük bir bakteri çeşitliliğine sahip olduğunu belirlemiştir (21). Birkaç grup çalışma, astım hastalarında Bacteroidetes' ın az sayıda olduğunu fakat Proteobacteria'nın ve özelliklede bu filumdaki potansiyel patojenik bakteri olan *Haemophilus ve Neisseria* cinslerinin arttığını bildirmiştir (19,20)

Astım fenotiplerinin ve daha az ölçüde endotiplerin tanımında yer alan çeşitli klinik, fizyolojik ve inflamatuar özellikler(22) akciğer mikrobiyomunun özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Hafif atopik astımı olan hastaları, astımı olmayan atopik hastaları ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışma, atopik durumun hava yolu mikrobiyomundaki değişikliklerle korele olup olmadığını araştırdı(23). Genel olarak, yüksek Th2 ile ilişkili akciğer inflamasyonu olan hastalar, hava yollarında daha düşük bakteri çeşitliliği gösterdi. Haemophilus ve Neisseria cinslerine sahip proteobakteriler, yine astımlılarda boldu, *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* cinsleride bronşiyal hiper-reaktivite ile ilişkili tespit edildi(24). Düzenleyici T hücre gelişimi için önemli gibi görünen Lactobacillaceae familyasından bakteriler(25) daha az sıklıktaydı. Astımda, akciğer mikrobiyotasında çeşitlilik ve bileşim açısından önemli değişiklikler, inflamatuar Th2 yollarının aktivasyonuna yol açabilen ve bronkokonstriksiyona katkıda bulunabilen bir disbiyoz ile ilgilidir. Bu değişikliklerin çoğu, hastalık alevlenmeleri de dahil olmak üzere astımın spesifik fenotipik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir(22).

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ve kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize heterojen bir akciğer hastalığıdır. KOAH genellikle sigara dumanı, biyomass yakıtları, mesleki toz ve kimyasallar gibi çeşitli risk faktörlerine maruziyet sonucu ortaya çıkmaktadır. Duman maruziyetinden etkilenen

akciğerin doğuştan gelen koruma mekanizması ve hava yolu mikrobiyal homeostazı bozulursa, patojenik mikroplar KOAH'ın inflamatuar bir yanıtını indükleyebilir (26) ve ilerleyici hava yolu obstrüksiyonuna ve akciğerdeki proteaz ve antiproteaz dengesi bozukluğuna yol açabilir. İnflamatuar hücre infiltrasyonu, mediatörler, oksidatif stres, proteaz antiproteaz dengesizliği mekanizmaları ile parankim destrüksiyonu oluşur.

Akciğer mikrobiyomunun inflamatuar ve/veya immün süreci manipüle ederek KOAH patogenezine katkıda bulunduğuna dair tartışmalar ve kanıtlar artmaya başlamıştır. İnflamasyon, tetikleyici risk faktörlerine maruziyet, düzensiz bir akciğer mikrobiyomuna neden olur(27). Hava yolu mikrobiyom disbiyozu, hava yolu inflamasyonuna, immün düzensizlik ve enfeksiyona yatkınlığa katkıda bulunur(27,28).

Yapılan çalışmalarda KOAH'lı hastalarda akciğer mikrobiyota çeşitliliği ve yükünün sağlıklı bireylerden önemli ölçüde farklı olduğu(29) ve bu farklılıkların alevlenmeler sırasında daha da arttığı gösterilmiştir(30). Akciğer mikrobiyotası ile KOAH arasındaki ilişki üzerine yapılan birçok çalışmada ileri KOAH'lılarda, hafif KOAH'lı ve sağlıklı kişilere göre bakteri çeşitliliğin azaldığı gösterilmiş. Mikrobiyal çeşitliliğin azalması buna karşın patojenik mikrobik yükün artması alevlenmelerle de ilişkili bulunmuştur(31,32).

İlerlemiş KOAH'lı hastalarda, astım hastalarındaki mikrobiyotaya benzer şekilde, daha sık *Proteobacteria* veya *Firmicutes* ve daha az sıklıkta *Bacteroidetes* vardır(33,35). Hava yolu mikrobiyota bileşimi ile akciğer fonksiyon kaybı arasında ciddi bir ilişki tespit edilmiştir(36)

Hava yolu mikrobiyomunun KOAH hastalarının inflamatuar fenotipleri ile ilişkili olduğunu gösteren artan kanıtlar vardır. Birkaç çalışma, hava yolu mikrobiyomunun, alevlenme fenotipleri arasında özellikle nötrofilik ve eozinofilik alevlenmeler arasında farklılık gösterdiğini, mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını göstermiştir(30,37).

Bronşiektazi

Bronşektazi, hava yollarının geri dönüşümsüz genişlemesi ile karakterize kronik bir hava yolu hastalığıdır(38). Klinik olarak kronik öksürük ve balgam semptomları ile ortaya çıkan bronşiektazi, bozulmuş mukosiliyer klirens, bakteriyel enfeksiyon ve akciğer mikrobiyomu arasındaki karmaşık bir etkileşim ile karakterizedir.

Mikrobiyom çalışmaları, bronşektazi mikrobiyomunun karmaşık olduğunu, çok sayıda bakteri cinsi içerdiğini ve oldukça bireysel olduğunu göstermiştir(39,41). 29 bronşektazi hastasının uzun süre takip edildiği bir çalışmada, takipte mikrobiyomun dikkate değer stabilitesi gösterildi.

Pseudomonas ve *Haemophilus*'un baskın olduğu hastaların mikrobiyomları büyük ölçüde farklıydı ve hastalar antibiyotik tedavilerine rağmen zaman içinde benzer profillerini korudu(39).

Akut alevlenmelerin mikrobiyal topluluklar üzerindeki etkisi iyi anlaşılmamıştır. Akut alevlenmelerin yönetiminde temel tedavi olan antibiyotikler, solunum mikrobiyotasını etkileyebilir ve klinik prognozda önemli bir rol oynayabilir(39,42,43,44).

Sonuç

Alt solunum yollarındaki mikrobiyomun varsayımsal olmadığı, aslında yeni dizileme teknikleriyle var olduğu gösterildi. Havayolu mikrobiyota yapısı ve bu mikrobiyotanın hastalıkların gelişimi ve ilerlemesi ile olan ilişkisininin belirlenmesi KOAH, astım, bronşiektazi gibi hastalıkların progresyon ve fonksiyon kaybının yavaşlatılmasında fayda sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Lederberg J, McCray AT. 'Ome sweet 'omics - A genealogical treasury of words. Scientist. 2001;5:8–8.
2. Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacıoğlu A. Mikrobiyota ve kanser. Acta Oncologica Turcica. 2015;48:73-78.
3. Su C, Lei L, Duan Y, Zhang KQ, and Yang J. Culture-independent methods for studying environmental microorganisms: Methods, application, and perspective. Applied Microbiology and Biotechnology. 2012;93:993-1003.
4. Bassis CM, Erb-Downward JR, Dickson RP, Freeman CM, Schmidt TM, Young VB, Beck JM, Curtis JL, and Huffnagle GB. Analysis of the upper respiratory tract microbiotas as the source of the lung and gastric microbiotas in healthy individuals. MBio. 2015:3;6(2): e00037.
5. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:957–963.
6. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL,Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. Lancet Respir Med. 2019;7(10):907– 920.
7. Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, McCloskey L, Beck JM, Huffnagle GB, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. Ann Am Thorac Soc. 2015;12(6):821–830.
8. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS ONE 2010;5:8578.
9. Mathieu E, Escribano-Vazquez U, Descamps D, Cherbuy C, Langella P, Riffault S, et al. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. Front Physiol. 2018;9:1168.
10. Maddi A, Sabharwal A, Violante T, Manuballa S, Genco S, Patnaik S, Yendamuri S. The microbiome and lung cancer. J Thorac Dis. 2019;11:280-91.
11. Pulvirenti G, Parisi GF, Giallongo A, Papale M, Manti S, Savasta S, et al. Lower Airway Microbiota. Front Pediatr. 2019;7:393.
12. McNally L and Brown SP. Building the microbiome in health and disease: niche construction and social conflict in bacteria. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2015;370:20140298.

13. Jorth P, Staudinger BJ, Wu X, Hisert KB, Hayden H, Garudathri J, et al. Regional isolation drives bacterial diversification within cystic fibrosis lungs. Cell Host Microbe. 2015;8:307–319.
14. Huang, YJ, Kim E, Cox MJ, Brodie EL, Brown R, Wiener-Kronish JP, Lynch SV. A persistent and diverse airway microbiota present during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. OMICS. 2010:14;9–59.
15. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. Ploso One. 2010:5(6); e11044.
16. Huang K, Yan T, Xu J, Yang L, Zhao J, Zhang X, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. Lancet. 2019:394;407–418.
17. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. Mucosal Immunol. 2017:10;299–306
18. Dickson RP, Erb-Downward JR, Martinez FJ, Huffnagle GB (2016) The microbiome and the respiratory tract. Annu Rev Physiol 78:481–504.
17. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, Davies J, Ervine A, Poulter L, Pachter L, Moffatt MF, Cookson WO (2010) Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS One. 5:e8578.
20. Marri PR, Stern DA, Wright AL, Billheimer D, Martinez FD. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. J Allergy Clin Immunol. 2013:131(346–52):e1–e3.
21. Carr TF, Alkatib R, Kraft M . Microbiome in mechanisms of asthma. Clin Chest Med. 2019:40;87–96.
22. Desai M, Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: Progress towards personalized medicine. Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016;116:394–401.
23. Durack J, Lynch SV, Nariya S, Bhakta NR, Beigelman A, Castro M, Dyer AM, et al. Features of the bronchial bacterial microbiome associated with atopy, asthma, and responsiveness to inhaled corticosteroid treatment. J Allergy Clin Immunol. 2017;140:63–75.
24. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, Woyke T, et al. Blood Institute's Asthma Clinical Research, N. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. J Allergy Clin Immunol 2011;127(372–81):e1–e3.

25. Durack J, Kimes NE, Lin D, Rauch M, McKean M, McCauley K, et al. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by Lactobacillus supplementation. Nat Commun. 2018;9:707.
26. Wang L, Hao K, Yang T, Wang C. Role of the lung microbiome in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Chinese Medical Journal. 2017:130; 2107-2111.
27. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. Lancet. 2014;384:691–702.
28. Budden KF, Shukla SD, Rehman SF, Bowerman KL, Keely S, Hugenholtz P, et al. Functional effects of the microbiota in chronic respiratory disease. Lancet Respir Med. 2019;**7**:907–920.
29. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et. al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015:192;438-445.
30. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D. Miller BE et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. Eur Respir J. 2016:47;1082-1092.
31. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New Strains of Bacteria and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2002;347(7):465-71
32. Aydemir Y, Aydemir Ö, Kalem F. Relationship between the GOLD combined COPD assessment staging system and bacterial isolation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2014;9:1045-51.
33. Garcia-Nuñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol. 2014:52;4217–4223.
34. Wu D, Hou C, Li Y, Zhao Z, Liu J, Lu X, et al. Analysis of the bacterial community in chronic obstructive pulmonary disease sputum samples by denaturing gradient gel electrophoresis and real-time PCR. BMC. 2014:14; 179.
35. Turek EM, Cox MJ, Hunter M, Hui J, James P, Willis-Owen SA, et al. Airway microbial communities, smoking and asthma in a general population sample. BioMedicine. 2021;71:103538.
36. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim, VL, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study

demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. Thorax 2018:73;422–430.
37. Barker AF. Bronchiectasis. N Engl J Med. 2002;346:1383–1393.
38. Rogers GB, Bruce KD, Martin ML, Burr LD, Serisier DJ. The effect of long-term macrolide treatment on respiratory microbiota composition in non-cystic fibrosis bronchiectasis: an analysis from the randomised, double-blind, placebo-controlled BLESS trial. Lancet Respir Med 2014;2:988–996.
39. Cox MJ, Turek EM, Hennessy C, Mirza GK, James PL, Coleman M, et al. Longitudinal assessment of sputum microbiome by sequencing of the 16S rRNA gene in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. PLoS One. 2017;12:e0170622.
40. Woo TE, Lim R, Heirali AA, Acosta N, RabinHR, Mody CH et al. A longitudinal characterization of the non-cystic fibrosis bronchiectasis airway microbiome. Sci Rep. 2019;9: 6871.
41. Purcell P, Jary H, Perry A, Perry JD, Stewart CJ, Nelson A, et al. Polymicrobial airway bacterial communities in adult bronchiectasis patients. BMC Microbiol. 2014;14:130.
42. Coburn B, Wang PW, Diaz Caballero J, Clark ST, Brahma V, Donaldson S, et al. Lung microbiota across age and disease stage in cystic fibrosis. Sci. Rep. 2015;**5**:10241.
43. Tunney MM, Einarsson GG, Wei Drain M, Klem ER, Cardwell C, Ennis M, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013;187:1118–1126.
44. Whelan FJ, Heirali AA, Rossi L, Rabin HR, Parkins MD, Surette MG. Longitudinal sampling of the lung microbiota in individuals with cystic fibrosis. PLoS One. 2017;12:e0172811.

Akciğerde Kanser Ve Mikrobiyota İlişkisi

Prof. Dr. Aysel SÜNNETÇİOĞLU[1]

[2] *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Van, Türkiye*
ORCID: 0000-0002-3379-3620

Giriş

Dünya çapında kadın ve erkeklerde kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olan akciğer kanseri, gelişmekte olan ülkelerde artan bir insidansa sahiptir (1). Etiyoloji, morfoloji ve intrinsik moleküler özelikler açısından iyi karakterize edilmiş olmasına rağmen, akciğer kanserinin akciğer mikrobiyotası ile ilişkisi hakkında çok az şey bilinmektedir.

İnsan mikrobiyomu, vücut alanımızı paylaşan ortak, simbiyotik ve patojenik organizmaların ekolojik bir topluluğu olarak tanımlanır. Bağırsaklarda, ciltte, vajinada, ağız ve burun boşluğunda ve ayrıca solunum sistemin de bulunan bakterileri, mantarları ve virüsleri içerir.

Bir zamanlar steril olduğu kabul edilen akciğerde, üst solunum yolundan farklı olan bir mikrobiyota varlığı gösterilmiştir(2). Sağlıklı akciğerde 16S rRNA dizilimi ile tanımlanan yaygın filumlar *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria dır* (3,4). Cins düzeyinde Pseudomonas, *Streptococcus, Prevotella, Fusobacteria, Veillonella* ve daha az miktarda da *Haemophilus ve Neisseria* gibi bakterilerin bulunduğu saptanmıştır(3.4). Akciğer mikrobiyom disbiyozu, metabolizmayı ve bağışıklık yanıtını değiştirerek, enfeksiyonu tetikleyerek ve toksik etkileri artırarak tümör duyarlılığını artırabilir(5). Son zamanlarda yapılan bazı araştırmalar, belirli mikroorganizmaların ve mikrobiyota disbiyozunun akciğer kanseri gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Solunum mikroorganizmaları ve akciğer kanseri

Akciğer kanserinin patogenezi, solunum sistemindeki bakteri yükü ve bileşimindeki değişikliklerle ilişkilidir(6). Önceki çalışmalar, akciğer kanserinde mikrobiyotanın genellikle çeşitlilik kaybı, toplam bakteri miktarında bir azalma ve bakteriyel bileşimde değişiklikler sergilediğini göstermiştir(7-9).

Akciğer kanserli hastalarda, alt solunum yollarında Actinomyces ve Peptostreptococcus tarafından temsil edilen çoklu anaerobik bakteriler bulunur(10). Ek olarak extracellular signal-regulated protein kinase (ERK) ve PI3K sinyal yollarının düzenleyen Streptococcus ve Wechsler gibi çok miktarda oral bakteri vardır [18]. Ayrıca Mycobacterium tuberculosis(11) ve H. pylori (12) enfeksiyonlarının akciğer kanser gelişimini desteklemede rol oynadığı biliniyor. Komşu normal dokularla karşılaştırıldığında, kanser dokularında Modestobacter daha yüksek, ancak Propionibacterium ve Enterobacteriaceae daha düşük bulunmuştur(5). Bir alt solunum yolu mikrobiyom analizi, Bradyrhizobium japonicum'un yalnızca akciğer kanserli hastalarda tespit edildiğini, Acidovorax cinsinin ise yalnızca akciğer kanserli hastalarda değil, aynı zamanda iyi huylu akciğer hastalığı olan hastalarda da tespit edildiğini gösterdi(8) Ayrıca, insan

solunum yolundaki Eubacterium xylanophilum, Eubacterium eligens ve Clostridium sayıları, küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) oluşumu ile pozitif bir korelasyon gösterirken, Prevotella ve Pseudobutyrivibrio ruminis sayısı ile SCLC oluşumu negatif bir korelasyon gösterir(13).

Mikroorganizmalar, akciğer kanseri ile bağlantılı karmaşık bir düzenleyici ağ oluşturur. Aynı tip akciğer kanserinde farklı mikroorganizmalar veya farklı akciğer kanseri tiplerinde aynı mikroorganizmalar farklı roller oynayabilir.

Akciğer kanser gelişiminde akciğer mikrobiyotası

Hava yolu mikrobiyotasının akciğer kanserinin başlaması ve ilerlemesinde benzersiz bir rolü vardır. Kanser oluşumu sürecinde, mikroekoloji normal kararlı durum yapısından sapar ve yavaş yavaş bir dizi zincir reaksiyonu uyarmak için kansere yol açan mikro ortamı oluşturur ve sonunda kanserleşmeye neden olur.

Akciğer mikroekolojisindeki bir dengesizlik, enflamasyon, imünite, metabolizma ve genotoksisite yoluyla akciğer kanserinin gelişimini etkileyebilir(14,15).

Enflamasyon

Kronik akciğer enfeksiyonu, akciğer kanseri için kritik bir risk faktörüdür(16). Disbiyotik mikrobiyota, kronik bir inflamatuar ortamın yayılmasında ve sürdürülmesinde rol oynayabilir. İlk olarak, yerleşik mikrobiyotanın büyümesi, epitel hücrelerine doğrudan zarar verebilir ve inflamatuar yolakları indüklemek için DNA'ya zarar veren metabolitler ve genotoksin üretebilir(17,18). İkincisi, mikrobiyal antijenlerdeki artış, antijen sunan hücreler (APC) ve toll benzeri reseptörler (TLR'ler) tarafından doğuştan gelen bağışıklık sisteminin düzensizliğine ve aşırı aktivasyonuna neden olabilir, bu da inflamatuar hücrelerin, sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve mukozada büyüme faktörlerinin toplanmasına ve birikmesine neden olabilir(18,19). Bu inflamatuar hücreler, reaktif oksijen veya nitrojen türlerini serbest bırakarak, DNA hasarına ve genomik kararsızlığa neden olur, aynı zamanda hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi uyarır ve tümör gelişimini tetikler(20). Birkaç bakteri, kronik inflamasyon ve ardından artan kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Örneğin, Mycobacterium tuberculosis akciğer kanseri(21), Bacteroides fragilis ve Fusobacterium nucleatum kolon kanseri ve Helicobacter pylori mide kanseri ile ilişkilendirilmiştir.

Bazı antibiyotiklere (penisilin, sefalosporinler veya makrolidler) tekrarlayan maruziyetin akciğer kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir (22). Antibiyotikler, yalnızca bakteri miktarını değil aynı zamanda bileşimini ve çeşitliliğini de değiştirerek disbiyozise neden olur (23). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, bir

yıllık azitromisin tedavisi sonrasında, astımlı hastalarda bakteri çeşitliliğinin azaldığını göstermiştir(24).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, akciğer mikrobiyotasının inflamatuar bir ortam yaratabileceğini ve akciğer kanseri ilerlemesini de destekleyebileceğini göstermiştir (6,25).

İmünite

Mikrobiyota, enflamasyonun ve antitümör immün yanıtın dengelenmesinde çok önemlidir ve herhangi bir düzensizlik akciğerde tümör gelişimini destekleyebilir(26). Mikrobiyal çeşitliliğin kaybı, APC'lerin hazırlanmasını bozar, bu da onların tümör antijenlerine yanıt verme yeteneklerini engeller(27). Öte yandan, bakteriyel aşırı büyüme, immün sistemin aşırı uyarılmasına ve akciğer tümörü oluşumunda anahtar faktörler olan IL-17 üreten CD4 yardımcı T hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına neden olur(28). Son olarak, doğuştan gelen immün sistemin aşırı stimülasyona adaptif tepkisi, regülatör-T (Treg) hücreler ve M2 makrofajlar açısından zengin mikroortamlar üretebilir(29). Kusurlu immün yanıt ile ilgili olarak, bir çalışma kommensal bakterilerin kansere karşı konakçı immün yanıtını desteklemedeki önemini göstererek, antibiyotik tedavisinden sonra akciğer immün yanıtının kusurlu indüksiyonunu ortaya çıkardı(30). Bu veriler, kommensal bakterilerin konakçıda immün homeostazını sürdürmek için çok önemli olduğunu göstermektedir.

Metabolizma

Mikroorganizmaların konak metabolizması, detoksifikasyon, vitamin seviyeleri ve beslenme durumunun düzenlenmesine katıldığı kanıtlanmıştır(31). Mikroorganizmalardaki değişiklikler asetaldehit (32) ve deoksikolik asit (33) gibi kanserojenlerin üretimi ile ilişkili bulunmuştur. Akciğer mikrobiyotasının, metastaz ilişkili CD36 yoluyla akciğer kanseri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir(34). Mikroorganizmalar ayrıca metabolizmayı etkileyerek antikanser rolü oynayabilir. Alt solunum yolu epitelini kaplayan biyofilm, anaerobik bakterilerin fermente olması ve bir enerji kaynağı elde etmesi için optimal bir hipoksik mikroçevre sağlar ve vücudun ara ürünleri olan kısa zincirli yağ asitleri bakımından zengindir(35). Bu yağ asitleri, CD4+ lenfositlerde transkripsiyon faktörü, FoxP3'ün ekspresyonunu teşvik eder ve Treg hücrelerinin fenotipini indükleyerek immün tolerans ile sonuçlanır(36). Ek olarak, akciğerdeki artan kısa zincirli yağ asitleri, CD4+ ve CD8+ T hücreleri tarafından IFN-y üretimini engelleyebilir, efektör T hücrelerinin tükenmesine neden olabilir ve malign hücrelere yönelik sitotoksisiteyi baskılayabilir(35).

Genotoksisite

Akciğer mikrobiyotası tarafından salgılanan bakteriyel toksinlerin karsinogenez ve genotoksisite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(19). Örneğin, Bacteroides fragilis toksini ve Escherichia coli toksininin çift sarmallı DNA hasarını indüklemekle ilişkili olduğu bulunmuştur(37,38). Porphyromonas tarafından üretilen reaktif oksijen türleri, Clostridium cholephilum tarafından üretilen hidrojen sülfür ve bazı bakteriler tarafından üretilen süperoksit dismutaz gibi kimyasallar da genomik kararsızlıktan sorumludur(39-41) ve kanser olasılığını artırır. Ayrıca mikroorganizmalar, DNA'larının ve konakçı genomunun entegrasyonu yoluyla kanserojen bir rol de oynayabilirler.

Tütün dumanına bağlı olarak TP53'te mutasyona sahip akciğer epitel hücreleri, yeni mikroçevreden yararlanan türler tarafından istila edilir, bu da bu bakterilerin akciğer karsinogenezde destekleyici olarak hareket edebileceğini düşündürür(42). Başka bir çalışma, hava yolu epitel hücrelerinin Veillonella, Prevotella veya Streptococcus'a maruz kalmasından sonra ERK ve PI3K sinyal yollarının in vivo ve in vitro olarak yukarı doğru düzenlendiğini göstermiştir(43). PI3K, hücre proliferasyonunu ve hücrenin hayatta kalmasını düzenlediği için KHDAK patogenezinde rol oynayan anahtar bir moleküldür(44).

Akciğer Kanseri yaylımında akciğer mikribiyotası

Mikrobiyota ayrıca akciğer kanseri metastazında şüphesiz bir rol oynar. Streptococcus ve Veillonella, epitelyal solunum hücrelerinde ERK ve PI3K yolaklarını yukarı regüle ederek akciğer kanseri hücrelerinin metastazını destekleyebilir (43). Mikobakteri tüberkülozu ile enfekte hastalarda, konakçı hücrelerde bulunan ubikuitinlerin, insan akciğer adenokarsinom hücrelerinin göçünü destekleyen protein-tirozin-fosfataz A'yı aktive edebildiği gösterilmiştir(45). Ek olarak, enflamasyon ile ilgili mekanizmalar, akciğer kanserinin metastazını daha da teşvik edebilir. Enflamasyona aracılık eden TLR4 reseptörü ile gram-negatif bakterilerin uyarılması, küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerinin metastatik yayılmasını arttırır(46). Benzer şekilde, Gram-pozitif Pnömoni, TLR2 aktivasyonu yoluyla küçük hücreli dışı akciğer kanseri yayılımını destekler(47). Bağışıklık ile ilgili mekanizmalara gelince, azalmış bakteri yükü, daha düşük miktarlarda T-reg hücreleri ve gelişmiş yardımcı T-hücresi ve Natural Killer hücre alımı ile ilişkilidir, bu da akciğer kanseri metastazlarının azalmasına neden olur(48). İnsan akciğer mikrobiyotası, aynı zamanda, çok sayıda inflamatuar faktör yoluyla anjiyogenezi geliştirerek, hastalığın daha da ilerlemesine neden olabilir(49). Mikrobiyota, anjiyogenez mekanizmasına çok sayıda mediatör aracılığıyla katılır. Bunlar vasküler endotel

büyüme faktörü (VEGF), endotel hücreleri, inflamatuar faktörler ve hücrelerdir(50).

Sonuç

Mikrobiyota güncel araştırmalar doğrultusunda artık yeni bir organ olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Akciğer mikrobiyomu ve akciğer kanseri arasındaki etkileşimin daha iyi bilinmesi, hem erken teşhis yardımcı olabilir hemde kişiselleştirilmiş tedavi için yenilikçi stratejilerin geliştirilmesini teşvik edebilir.

Kaynak

1. Shankar A, Saini D, Dubey A, Roy S, Bharati SJ, Singh N, et al. Feasibility of lung cancer screening in developing countries: challenges, opportunities and way forward. Transl Lung Cancer Res 2019;8:106-121.
2. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:1067-1075.
3. Charlson ES, Bittinger K, Haas AR, Fitzgerald AS, Frank I, Yadav A, et al. Topographical continuity of bacterial populations in the healthy human respiratory tract. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:957–963.
4. Hilty M, Burke C, Pedro H, Cardenas P, Bush A, Bossley C, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. PLoS ONE. 2010;5:8578.
5. Mao Q, Jiang F, Yin R, Wang J, Xia W, Dong G, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer. Cancer Lett. 2018; 415: 40-48.
6. Jin C, Lagoudas GK, Zhao C, Bullman S, Bhutkar A, Hu B, et al. Commensal Microbiota Promote Lung Cancer Development via gammadelta T Cells. Cell. 2019;176:998-1013.e16.
7. Lee JY, Yong SD, Kim CJ, Song JH, Chung KS, Kim EY, et al. Park Characterization of microbiome in bronchoalveolar lavage fluid of patients with lung cancer comparing with benign mass like lesions. Lung Cancer. 2016:102;89-95.
8. Jin J, Gan Y, Liu H, Wang Z, Yuan J, Deng T, et al. Diminishing microbiome richness and distinction in the lower respiratory tract of lung cancer patients: a multiple comparative study design with independent validation Lung Cancer. 2019:136;129-135.
9. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer Cancer Lett.. 2014:345;196-202
10. Rybojad P, Los R, Sawicki M, Tabarkiewicz J, Malm A. Anaerobic bacteria colonizing the lower airways in lung cancer patients. Folia Histochem Cytobiol. 2011;49:263-266.
11. Park SK, Cho LY, Yang JJ, Park B, Chang SH, Lee KS, et al. Lung cancer risk and cigarette smoking, lung tuberculosis according to histologic type and gender in a population based case-control study. Lung Cancer. 2010;68:20-26.
12. Deng B, Li Y, Zhang Y, Bai L, Yang P. Helicobacter pylori infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. Carcinogenesis. 2013;34:1189-1195.

13. Zhang L, Chen J. 90P Study of intestinal flora differences between small cell lung cancer (SCLC) patients and healthy people. Journal of Thoracic Oncology. 2018;13.
14. Viaud S, Saccheri F, Mignot G, Yamazaki T, Daillère R, Hannani D, et al. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. Science. 2013;342:971-976.
15. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, et al. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. Science. 2017;357:1156-1160.
16. Garcia-Castillo V, Sanhueza E, McNerney E, Onate SA, Garcia A. Microbiota dysbiosis: a new piece in the understanding of the carcinogenesis puzzle. J Med Microbiol. 2016;65:1347-1362.
17. T. Goto. Airway microbiota as a modulator of lung cancer. Int. J. Mol. Sci. 2020:21;3044.
18. Holmes I, Harris K, Quince C. Dirichlet multinomial mixtures: generative models for microbial metagenomics. PLoS One. 2012;7:e30126.

19. Mao Q, Jiang F, Yin R, Wang J, Xia W, Dong G, et al. Interplay between the lung microbiome and lung cancer. Cancer Lett. 2018:415;40-48.
20. Maddi A, Sabharwal A, Violante T, Manuballa S, Genco R, Patnaik S, Yendamuri S. The microbiome and lung cancer. J. Thorac. Dis. 2019;11:280-291
21. Pilaniya V, Gera K, Kunal S, Shah A. Pulmonary tuberculosis masquerading as metastatic lung disease. Eur Respir Rev. 2016;25:97-98.
22. Boursi B, Mamtani R, Haynes K, Yang YX. Recurrent antibiotic exposure may promote cancer formation--Another step in understanding the role of the human microbiota? Eur J Cancer. 2015;51:2655-2664.
23. Jenkins SV, Robeson MS, Griffin RJ, Quick CM, Siegel ER, Cannon MJ, et al. Gastrointestinal Tract Dysbiosis Enhances Distal Tumor Progression through Suppression of Leukocyte Trafficking. Cancer Res. 2019;79:5999-6009.
24. Taylor SL, Leong LEX, Mobegi FM, Choo JM, Wesselingh S, Yang LA, et al. Long-Term Azithromycin Reduces Haemophilus influenzae and Increases Antibiotic Resistance in Severe Asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200:309-317.
25 Yadava K, Pattaroni C, Sichelstiel AK, Trompette A, Gollwitzer ES, Salami O, et al. Microbiota promotes chronic pulmonary

inflammation by enhancing IL-17A and autoantibodies. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2016;193:975-987.
26. Liu NN, Ma Q, CX Ge, Yi Y, Wei LQ , Tan JC, et al. Microbiome dysbiosis in lung cancer: from composition to therapy NPJ. Precis Oncol.2020;4: 33.
27. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, Bey M, Berthon JY, Bernalier-Donadille A, et al. Desired turbulence? Gut-lung axis, immunity, and lung cancer. J. Oncol., 2017;2017:5035371.
28. Chang SH, Mirabolfathinejad SG, Katta H, Cumpian AM, Gong L, Caetano MS, et al. T helper 17 cells play a critical pathogenic role in lung cancer. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014;111:5664–5669.
29. RamírezLabrada AG, Isla D, Artal A, Arias M, Rezusta A, Pardo J, Gálvez EM. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy Trends Cancer.2020;6:86-97.
30. Cheng,M, Qian L, Shen G, Bian G , Xu T, Xu W, et al. Microbiota modulate tumoral immune surveillance in lung through a γδT17 immune cell-dependent mechanism. Cancer Res. 2014;74:4030-4041.
31. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13:691-706.
32. Vanhaecke L, Knize MG, Noppe H, De Brabander H, Verstraete W, Van de Wiele T. Intestinal bacteria metabolize the dietary carcinogen 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine following consumption of a single cooked chicken meal in humans. Food Chem Toxicol. 2008;46:140-148.
33. Keren N, Konikoff FM, Paitan Y, Gabay G, Reshef L, Naftali T, et al. Interactions between the intestinal microbiota and bile acids in gallstones patients. Environ Microbiol Rep. 2015;7:874-880.
34. Apopa PL, Alley L, Penney RB, Arnaoutakis K, Steliga MA, Jeffus S, et al. PARP1 Is Up-Regulated in Non-small Cell Lung Cancer Tissues in the Presence of the Cyanobacterial Toxin Microcystin. Front Microbiol. 2018;9:1757.
35. Segal LN, Clemente JC, Li Y, Ruan C, CaoJ, Danckers, M et al. Weiden Anaerobic bacterial fermentation products increase tuberculosis risk in antiretroviral-drug-treated HIV patients. Cell Host Microbe.2017;21:530-537.
36. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat. Med. 2014;20:159-166.

37. Cuevas-Ramos G, Petit CR, Marcq I, Boury M, Oswald E, Nougayrede JP. Escherichia coli induces DNA damage in vivo and triggers genomic instability in mammalian cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107:11537-11542.
38. He Z, Gharaibeh RZ, Newsome RC, Pope JL, Dougherty MW, Tomkovich S, et al. Campylobacter jejuni promotes colorectal tumorigenesis through the action of cytolethal distending toxin. Gut. 2019;68:289-300.
39. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. Mol Cancer Res. 2006;4:9-14.
40. Huycke MM, Gaskins HR. Commensal bacteria, redox stress, and colorectal cancer: mechanisms and models. Exp Biol Med (Maywood). 2004;229:586-97.
41. Carbonero F, Benefiel AC, Alizadeh-Ghamsari AH, Gaskins HR. Microbial pathways in colonic sulfur metabolism and links with health and disease. Front Physiol. 2012;3:448.
42. Greathouse KL, White JR, Vargas AJ, Bliskovsky VV, Beck JA, Von Muhlinen N, et al. Harris Interaction between the microbiome and TP53 in human lung cancer.Genome Biol. 2018;19:123.
43. Tsay JCJ, Wu BG, Badri MH, Clemente JC, Shen N, Meyn P, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198:1188–1198.
44. Sears CL, Geis AL, Housseau F. Bacteroides fragilis subverts mucosal biology: from symbiont to colon carcinogenesis J. Clin. Investig. 2014;124:4166-4172.
45. Le Noci V, Guglielmetti S, Arioli S, Camisaschi C, Bianchi F, Sommariva M, et al. Modulation of pulmonary microbiota by antibiotic or probiotic aerosol therapy: A strategy to promote immunosurveillance against lung metastases. Cell Rep. 2018;24:3528–3538.
46. Chow SC, Gowing SD, Cools-Lartigue JJ, Chen CB, Berube J, Yoon HW, et al. Gram negative bacteria increase non-small cell lung cancer metastasis via Toll-like receptor 4 activation and mitogen-activated protein kinase phosphorylation. Int J Cancer. 2015;136:1341-50
47. Wang J, Ge P, Qiang L, Tian F, Zhao D, Chai Q, et al. The mycobacterial phosphatase PtpA regulates the expression of host genes and promotes cell proliferation. Nat. Commun. 2017;8:1–16.
48. Gowing, SD, Chow SC, Cools-Lartigue JJ, Chen CB, Najmeh S, Jiang HY, et al. Gram-positive pneumonia augments non-small cell lung cancer metastasis via host toll-like receptor 2 activation. Int. J. Cancer 2017;141:561–571.

49. Liu X, Cheng Y, Zang D, Zhang M, Li X, Liu D, et al. The role of gut microbiota in lung cancer: From carcinogenesis to immunotherapy. Front. Oncol. 2021;11:3118.
50. Zhang E, Feng X, Liu F, Zhang P, Liang J, Tang X. Roles of PI3K/Akt and c-Jun signaling pathways in human papillomavirus type 16 oncoprotein-induced HIF-1α, VEGF, and IL-8 expression and in vitro angiogenesis in non-small cell lung cancer cells. PLoS ONE 2014;9:e103440.

İmmün Trombositopeni ve Tedavisi

Aysun HALAÇOĞLU[1]

1 Uzm. Dr. Medicana Bahçelievler Hastanesi, Hematoloji, İstanbul.
aysunhalacoglu@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-6055-6404

Giriş

İmmün trombositopeni, anti-trombosit antikorlarının trombosit yaşam süresini kısaltması veya megakaryopoezi etkilemesi ile gelişen, insidansı 1.6-3.9 /100 000, prevalansı ~10 /100 000 olan bir otoimmün hastalıktır (1). Yakın zamanda trombositlere ve megakaryositlere yönelik doğrudan T-hücresi toksisitesinin de bu hastalığın gelişiminde önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (2).

İTP, bazı hastalarda purpura olmayışı nedeniyle '**İ**mmün **t**rombosito**p**eni'nin kısaltması olarak kabul edilmiştir. İTP trombositopeni ile seyreder ve kan sayımında trombosit değeri < 100 $x10^3/mm^3$ dür (3).

İTP etyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer İTP tanısı sekonder nedenlerin ekarte edilmesi ile konur (4).

Sekonder İTP Nedenleri

1. Otoimmün hastalıklar (Sistemik lupus eritematozus gibi)
2. Enfeksiyonlar (Hepatitler, HIV, CMV, parvovirus, bruselloz, tüberküloz gibi)
3. İlaçlar
4. Aşılar
5. İmmün yetersizlik sendromları
6. Kronik lenfositik lösemi
7. Lenfomalar
8. Miyelodisplastik sendrom
9. Solid tümörler

İTP'de klinik, trombositopeninin derecesine göre farklılık gösteren kanama bulguları ile seyreder. Hasta tamamen asemptomatik olabileceği gibi kolay morarma veya peteşi bulgusu olabilir. Nadiren majör veya ölümcül kanamalar da görülebilir (5,6).

Erişkin Primer İTP Tedavisi

İTP tedavisinin temel hedefi majör kanamayı önlemek ve trombosit değerini güvenli tarafta tutmayı sağlamaktır. Asıl amaç trombosit değerini tamamen normal sınırlara getirmek değildir. Trombosit değeri > 30 $x10^3$ $/mm^3$ olan ve kanama bulgusu olmayan hastalar tedavisiz olarak kanamayı artırabilecek durumlarda tedavi planı yapılmak üzere izlenir. Trombosit sayısı > 30 $x10^3$ $/mm^3$ olup kanama bulgusu olanlar veya trombosit sayısı < 30 $x10^3$ $/mm^3$ olan hastalarda tedavi başlamak gerekir (7,8). Tedavi başlama kararı mutlaka periferik yaymadaki trombosit değerlendirmesine göre yapılmalıdır.

Birinci Basamak Tedavi

İTP'de kortikosteroidler birinci basamak tedavidir. Başlangıç dozu metil prednizolon için 0.5-2 mg/kg/ gündür. Bu tedavi 3 hafta kadar kullanılıp sonra azaltılarak kesilir. Yüksek doz metil prednizolon 500 mg -1 g /gün veya yüksek doz deksametazon 40 mg /gün, 4 gün, 2 haftada bir, 4 kez kullanımı alternatif tedavi yaklaşımlarıdır. Erişkin hastaların >%75'i kortikosteroidlere yanıt vermesine rağmen, yalnızca %20 ile %30'u kortizon kesildikten sonra sürekli remisyonda kalır (9).

Anti-D 50 µg /kg ve intravenöz immünglobulin (IVIG) 1g /kg, 1-2 gün süre ile kullanılabilen diğer tedavi seçenekleridir (10,11).

İkinci Basamak Tedavi

İkinci basamak tedavide splenektomi oldukça etkilidir ve yaklaşık %70 oranında uzun vadeli remisyon sağlar. Splenektomi geçmişte yaygın olarak kullanılmış olsada, hasta tercihi ve günümüzde etkili tıbbi tedavi seçeneklerinin bulunmasıyla kullanımını giderek azalmaktadır. (12,13). Ayrıca İTP tanısından sonraki özellikle ilk 1 yılda spontan remisyon ihtimali nedeniyle splenektomiden kaçınılması önerilir (14).

İkinci basamak tedavide trombopoetin (TPO) reseptör aganistlerinden eltrombopag 25-75 mg /gün, romiplostim 1-10 µg /kg /hafta ve avatrombopag 20-40 mg /gün olarak kullanılmaktadır. Eltrombopag ve avatrombopag oral kullanılırken romiplostim haftalık subkutan enjeksiyon olarak kullanılır (15). Eltrombopag kullanımında özellikle kalsiyum içeren yiyecekler için bir diyet kısıtlaması önerilirken avatrombopag için diyet kısıtlaması ve karaciğer enzim takibine ihtiyacı yoktur. TPO-reseptör aganistlerine yanıt ortalama %70, kalıcı yanıt %65 civarındadır (16).

İkinci basamakta kullanılan diğer bir ajan anti-CD20 monoklonal antikoru olan rituksimabdır. Rituksimab 375 mg /m^2 /hafta dozunda, 4 kez intravenöz olarak kullanılır. Rituksimab ile başlangıç yanıtı %60 civarında iken 1. yılın sonunda kalıcı yanıt oranı %40 civarına ve 5. yılın sonunda %20-30 civarına kadar düşer (17).

İkinci basamak tedavide diğer seçenekler; azatiyoprin, siklofosfamid, siklosporin, mikofenolat mofetil, danazol, dapson ve vinka alkaloidler dahil olmak üzere tümü değişen yanıtlara sahip çeşitli immünsupressif /modülatör ajanları içermektedir (18).

Fostamatinib, splenik tirozin kinaz inhibitörü olup 100-150 mg, günde 2 kez kullanımı ile diğer ajanlara yanıtsız İTP'nin tedavisinde kullanımı mevcuttur. Bu ajana ortalama yanıt %40, kalıcı yanıt %20 civarındadır (19).

Ayrıca neonatal FcR antagonistleri, bruton kinaz inhibitörü ve kompleman inhibitörleri ile ilgili klinik araştırmalar devam etmektedir (20,21).

Özetle; kanaması olan veya kanama riski yüksek olan hastalarda trombosit sayısını hızlıca yükseltecek tedavi seçeneklerini değerlendirmek gerekir. Acil durumlarda yüksek doz kortikosteroid ve IVIG en iyi seçeneklerdir. Tedavide hayatı tehdit eden kanamalar dışında trombosit süspansiyonunun yeri yoktur. İTP tedavisinde önemli olan diğer bir nokta hastanın klinik, yaş ve komorbid durumlarına göre hedef bir trombosit değeri belirlenmesidir. Her hastada trombosit değeri normal aralıkta olmayabilir, eğer bu değer o hasta için güvenli trombosit değeri ise bunun yeterli olduğu konusunda hastayı bilgilendirmek önemlidir. Sonuç olarak; İTP'de yeni tedavi seçeneklerinin ışığında tedavinin kişiselleştirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. Kohli R, Chaturvedi S. Epidemiology and Clinical Manifestations of Immune Thrombocytopenia. Hamostaseologie. 2019;39(3):238-249.
2. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381(10):945-955.
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866.
4. Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, et al. Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. Br J Haematol. 2020;188(3):450-459.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780–3817.
6. Hato T, Shimada N, Kurata Y, et al. Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv*. 2020;4(8):1648–1655
7. Terrell DR, Neunert CE, Cooper N, et al. Immune Thrombocytopenia (ITP): Current Limitations in Patient Management. Medicina (Kaunas). 2020;56(12):667.
8. İTP Tanı ve Tedavi Klavuzu. Türk Hematoloji Derneği, 2011.
9. Onisâi M, Vlădăreanu AM, Spînu A, Găman M, Bumbea H. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - new era for an old disease. Rom J Intern Med. 2019;57(4):273-283.
10. Vianelli N, Auteri G, Buccisano F, et al. Refractory primary immune thrombocytopenia (Itp): Current clinical challenges and therapeutic perspectives. Ann Hematol 2022;101(5):963-978.
11. Bussel J, Cooper N, Boccia R, Zaja F, Newland A. Immune thrombocytopenia. Expert Rev Hematol. 2021;14(11):1013-1025.
12. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood. 2004;104(9):2623-2634.
13. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018 Mar 15;131(11):1172-1182.
14. Song F, Al-Samkari H. Management of Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): A Review on Current Guidance and Experience from Clinical Practice. J Blood Med. 2021;12:653-664
15. Gilreath J, Lo M, Bubalo J. Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): drug class considerations for pharmacists. Drugs. 2021;81(11):1285-1305.

16. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019;104(6):1112-1123.
17. Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, Meyer RM, Cook RJ, Sigouin C, Fraser GA, Lim W, Kelton JG. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med. 2007;146(1):25-33.
18. Mingot-Castellano ME, Bastida JM, Caballero-Navarro G, et al.al. Novel Therapies to Address Unmet Needs in ITP. Pharmaceuticals (Basel). 2022;15(7):779.
19. Al-Samkari H., Kuter D.J. Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. Semin. Thromb. Hemost. 2020;46:275–288.
20. Miltiadous O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. Blood. 2020;135(7):472-490.
21. Kuter D.J. Novel therapies for immune thrombocytopenia. Br. J. Haematol. 2021;196:1311–1328.

Otoimmün Hemolitik Anemi ve Tedavisi

Aysun HALAÇOĞLU[1]

[1] Uzm. Dr. Medicana Bahçelievler Hastanesi, Hematoloji, İstanbul.
aysunhalacoglu@hotmail.com, ORCID: 0000-0001-6055-6404

Giriş

Otoimmun hemolitik anemi (OİHA), anti-eritrosit antikorlarının neden olduğu anemi ile karakterize bir otoimmün hastalıktır (1). İnsidansı 1-3 / 100 000 civarındadır (2). OİHA diğer otoimmun hastalıklara eşlik edebileceği gibi genellikle idiyopatiktir. İmmün aracılı hemoliz ayrıca transfüzyon, malignite veya ilaç ilişkili de olabilir (3).

Hastaların yaklaşık %65'inde direkt antiglobulin testi (DAT, direkt coombs testi) IgG ve C3d yapısındaki ılık antikorların kompleman sistemini aktive edip eritrosit membranına bağlanması nedeniyle pozitiftir (4). Soğuk aglütinin hastalığı ise IgM yapısındaki soğuk ortamda aglütinasyon gösteren ve genellikle altta yatan bir lenfoproliferatif hastalık ile ilişkili bir durumdur (5).

Klinik Bulgular

Hastalar anemi ve splenomegaliye bağlı gelişen: halsizlik, solukluk, dispne, taşikardi, sarılık gibi şikayetler ile hekime başvururlar. Ayrıca soğuk maruziyeti ile ortaya çıkan livedo retikülaris veya akrosiyanoz olabilir (6).

Tedavi

Tedavi hemolizin özgül mekanizmalarına yönelik olmakla birlikte tedavi seçiminde hastanın yaşı, kliniği, hastalığın şiddeti, komorbid durumlar belirleyicidir.

1.Ilık Antikorlu OİHA Tedavisi

Hemolize sebep olabilecek altta yatan bir durum varsa araştırılıp tedavi edilmelidir. Tedavide ilk seçenek kortikosteroidlerdir. Steroid tedavisine yanıt %80-90 civarında olmakla birlikte, kalıcı yanıt %20-30 civarındadır (7). Metil prednizolon 1-2 mg /kg/gün dozunda oral veya intravenöz olarak başlanır. Hemoglobin < 6 gr /dl ise ve/veya hemodinamide bozulma varsa metilprednizolon 100-200 mg /gün 7-10 gün veya 250-1000 mg /gün, 1-3 gün süre ile intravenöz olarak verilir. Hastanın hemodinamik durumu gözönünde bulundurularak 1 ünite eritrosit süspansiyonu verilebilir. Hemoglobin 10 gr /dl civarına ulaştığında steroid dozu yavaş olarak azaltılır ve 3-4 ay içinde tamamen kesilir. Hastanın tedavi yanıtını değerlendirmek üzere aralıklı olarak retikülosit ve direkt coombs testi yapılır. Eğer hastada 4-6 haftada steroid tedavisine yanıt alınamazsa veya steroid azaltılmaya çalışılırken hemoliz yeniden şiddetlenirse diğer tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir (8).

Steroid tedavisine yanıtsız veya steroid kontrendikasyonu durumunda intravenöz immünglobulin (IVIG) 0.5-1 g /kg/gün, 5 gün süre ile verilir. IVIG

tedavisine yanıt %30-40 civarındadır (9). Özellikle hemoglobinin kısa sürede yükseltilmesi gereken hastalarda iyi bir alternatiftir.

Steroid yanıtsızlığı veya relaps durumunda anti-CD20 monoklonal antikoru (rituksimab) hastanın klinik durumuna göre 375 mg /m^2, haftada 1 kez, 4 doz veya 100 mg /m^2, haftada 1 kez, 4 doz, intravenöz uygulanır. Rituksimaba yanıt %80 civarında olup, 3 yıllık yanıt oranı yaklaşık %60'dır (10).

Standart tedaviye dirençli hastalarda değişen yanıt oranları ile kullanılabilecek diğer tedavi seçenekleri: siklosporin 5-10 mg /kg/gün, danazol 50-800 mg /gün, siklofosfamid 100 mg /gün, azatiyoprin 2 mg /kg/gün, mikofenolat mofetil 500-2000 mg /gün, vinkristin 1 mg /m^2, intravenöz, haftada 1'dir (11).

OİHA hemolizin şiddetinin hastadan hastaya değişiklik gösterebildiği bu nedenle öngörülemeyen bir klinik etkiye sahip olabilen heterojen bir hastalıktır. Çoklu immünolojik mekanizmaları nedeniyle klinik seyir zaman içinde değişebilir. Steroid yanıtsız hastalarda hastanın kliniğine göre ikinci seçenek tedaviler değerlendirilmelidir (12). Özellikle altta yatan bir duruma bağlı hemoliz tetikleniyorsa onun saptanması ve tedavisi oldukça önemlidir. Gereğinde uygun hastalarda splenektomi iyi bir alternatif tedavidir. Splenektomiye yanıt %80 civarında olup küratif yanıt %20-50'dir (13,14). Verilen tedavilere cevapsız hastalarda plazmaferez ve hematopoetik kök hücre nakli denenebilir (15).

Relaps /refrakter hastalarda kullanılabilecek; fosfotidil 4-5 bifosfat 3 kinaz inhibitörü parsaclisib 1-2.5 mg /gün, kompleman C3 inhibitörü pegcetacoplan 270-360 mg /gün, FcR inhibitörü nipocalimab infüzyonu, splenik tirozin kinaz inhibitörü fostamatinib 100-150 mg /gün, proteozom inhibitörü bortezomib 1.3 mg /m^2 /haftada 2 kez subkutan, anti CD-38 monoklonal antikoru daratumumab 16 mg /kg dozlarında kullanılan ve çalışmaları devam eden diğer ajanlardır (16-18).

2.Soğuk Antikorlu OİHA Tedavisi

Soğuk aglütinin pozitifliği saptanan OİHA hastalarında öncelikli olarak altta yatan hastalığın tedavisinin yapılması gerekir. Özellikle altta yatan lenfoproliferatif hastalık veya enfeksiyöz süreçlerin tedavisi ile klinik düzelme görülür (19). Sadece hafif bir hemoliz varsa hastanın sıcak ortamda tutulması oldukça etkilidir.İmmünsupressif tedavi (siklofosfamid 100-150 mg /gün, veya rituksimab 375 mg /m^2 haftada bir, 4 kez) verilebilir. İmmünsupressif tedaviye yanıtsız hastalarda veya immünsupressif tedaviye ek olarak plazmaferez uygulanabilir. Hastanın hemodinamik durumuna göre 37 ^{0}C de eritrosit süspansiyonu replasmanı yapılabilir (20).

KAYNAKLAR

1. Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):560-564.
2. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. Expert Rev Hematol. 2011;4(6):607-618.
3. Michel M. Warm autoimmune hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. Presse Med. 2014;43(4):97-104.
4. Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2021;137(10):1283-1294.
5. Berentsen S. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. Front Immunol. 2020;11:590.
6. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2018;2018(1):382-389.
7. Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016(1):690-697.
8. Naik R. Warm autoimmune hemolytic anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2015;29(3):445-453.
9. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica. 2014;99(10):1547-1554.
10. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, et al.. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev. 2015;14(4):304-313.
11. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood. 2010;116(11):1831-1838.
12. Barcellini W, Fattizzo B, Zaninoni A, et al.. Clinical heterogeneity and predictors of outcome in primary autoimmune hemolytic anemia: a GIMEMA study of 308 patients. Blood. 2014;124(19):2930-2936.
13. Patel NY, Chilsen AM, Mathiason MA, Kallies KJ, Bottner WA. Outcomes and complications after splenectomy for hematologic disorders. Am J Surg. 2012;204(6):1014-1019.
14. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2017;129(22):2971-2979.
15. García-García I, Cid J, Palomino A, et al. Role of therapeutic plasma exchanges in refractory severe warm autoimmune hemolytic anemia: Presentation of two case reports. Transfusion. 2020;60(11):2753-2757.
16. Barcellini W, Fattizzo B. The Changing Landscape of Autoimmune Hemolytic Anemia. Front. Immunol. 2020;11:946.

17. Jäger U, Barcellini W, Broome C.M, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. Blood.Rev. 2019;41:100648
18. Barcellini W, Zaninoni A, Giannotta JA, Fattizzo B. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1. J Clin Med. 2020;9(12):3859.
19. Randen U., Troen G., Tierens A., et al. Primary cold agglutinin-associated lymphoproliferative disease: a B-cell lymphoma of the bone marrow distinct from lymphoplasmacytic lymphoma. Haematologica. 2014;99(3):497–504.
20. Gertz MA. Updates on the Diagnosis and Management of Cold Autoimmune Hemolytic Anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2022;36(2):341-352.

Kistik Ekinokokkoz ve İnsan Sağlığı Açısından Önemi

Ayşe KARAKUŞ[1]

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Department of Parasitology, Faculty of Veterinary Medicine,
Van Yuzuncu Yıl University, Van, Turkey.
ORCID:0000-0002-7151-8777

Kistik ekinokokkozis, insanlarda ve omurgalı hayvanlarda görülen paraziter zoonoz bir hastalıktır. Ekonomik kayıplara sebep olmasından dolayı dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorununa neden olmaktadır (Altıntaş, 2007). Günümüzde insanlarda enfeksiyona neden olduğu tespit edilmiş dört tür olan *Echinococcus granulosus, E. multilocularis, E. oligarthus* ve *E. vogeli* tanımlanmıştır. Bu türlerden *E. granulosus* ve *E. multilocularis* insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) iki tür ortaya çıkardığı hastalıkları ayırmak için, *E. granulosus* parazitinin sebep olduğu hastalığa Kistik ekinokokkozis (KE), *E. multilocularis*'in sebep olduğu hastalığa ise Alveolar ekinokokkozis (AE) adları önerilmiştir (Eckert ve ark., 2001).

1. Echinococcus Cinsi Parazitlerin Genel Morfolojisi

Echinococcus cinsindeki erişkin parazitlerin uzunluğu 2.0-11.0 mm. eni ise 0.6 mm. kadardır. Vücut bölümleri baş (skoleks), boyun ve gövdeden (strobilia) oluşur. Skoleks olarak isimlendirilen baş bölgesi küçük bir yapıya sahip olup (0.26-0.36) etrafında dört tane kaslı çekmen ve rostellum sahip olup, rostellum üzerinde bulunan biri küçük ve biri büyük olmak üzere iki sıra şeklinde çengele bulunur. Strobilia (gövde) genellikle üç halkalı olup, nadiren dört halkalı şeritlere rastlanmaktadır. Olgun halka olarak isimlendirilen proglottidlerin birincisi immatür, ikincisi matür ve en son olan ise gebe proglottid şeklinde bulunmaktadır. İmmatür proglottidin seksüel organları şekillenmemiştir. Matür proglottid fertilizasyonun gerçekleştiği işlevsel hermafroditik seksüel organları içermektedir. Gebe proglottidde ise uterus yumurta ile doludur ve yumurtalar tamamen geliştiğinde uterus son segmentin hepsini kaplamaktadır (Merdivenci, 1976; Unat, 1991; Altıntaş, 2003; Garcia, 2016).

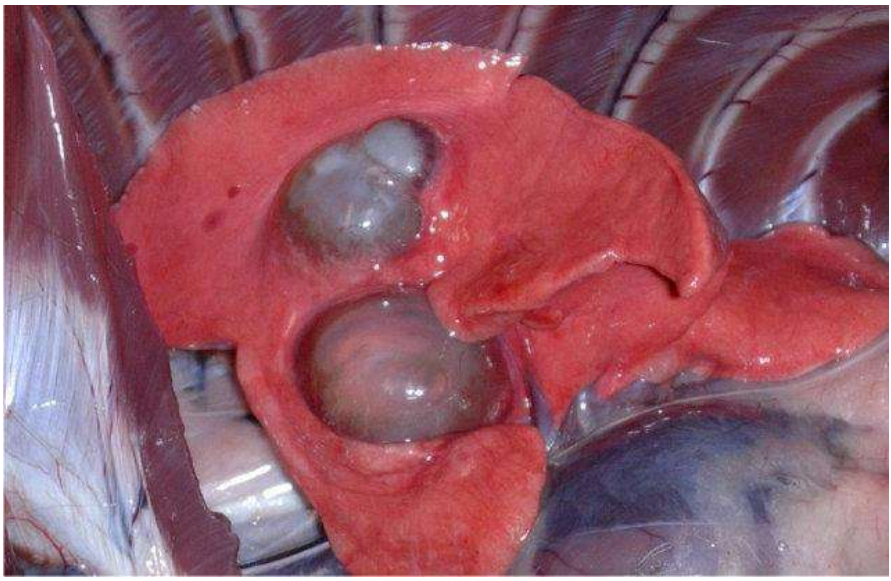
2. Echinococcus Cinsi Parazitlerin Yaşam Döngüsü

2.1. Ara konaktaki yaşam döngüsü

Parazit enfeksiyonu ara konak olarak sınıflandırılan herbivorlar ve insanlara dış ortamda bulunan enfekte yumurtaların ağız yolundan geçmektedir. Yumurtalar solunum ve plasenta yolu ile de bulaşabilmektedir. Mide ve ince bağırsaklardaki enzimlerin ve safranın etkisi ile onkosfer serbest hale gelerek mukozaları deldikten sonra, mezenterik dolaşıma katılarak portal ven yoluyla yaklaşık olarak bulaştan 12 saat sonra karaciğere gelmektedir. Birçok onkosfer bu bölgede kalarak çevresi lenfositler, mononükleer hücreler ve karaciğerin bağ dokusu kaplamaktadır. Bu süre içerisinde ekinokok parazitinin toksikasyonu sonucu karaciğer hücrelerinde lizasyon meydana gelmektedir. Bu bölgede oluşan embriyon 14 gün içerisinde kese şekline dönüşerek, içerisinde fibroblastlar ve lökositlerin, kesenin dış bölgesinde dejenere olmuş karaciğer hücreleri ve kan

damarlarının oluştuğu iki katlı yapı şekillenmektedir. 21. gün sonunda kese 0,25-0,35 mm çapına ulaşmakta ve içinde sıvı birikimi oluşmaya başlamaktadır. Yaklaşık 60 gün sonra ise kesenin çapı 10-30 mm'ye ulaşmakta, çeperleri oluşmakta ve 90 gün sonrada çapı 40-50 mm olmakta ve çeperin katlarının belirginleştiği görülmektedir. Dıştan keseyi saran katman, daire biçiminde dizilmiş hücrelerden oluşmuş fibröz dokuya dönüşmekte ve kese üzerinde bulunan karaciğer hücrelerinde basınç sonucu atrofi meydana gelmekte, yaklaşık 4-6 ay sonrasında ise bağ doku tabakası tamamı fibröz kapsüle dönüşmektedir. Çimlenme kapsülü şekillenirken zarında çekirdeklerin miktarı artarak yüzeyde kabarıklık oluşturmaktadırlar. Her çekirdek içerisinde bir tane çimlenme kapsülü ve bunların içinde yaklaşık 2 ile 40 adet protoskoleks oluşmaktadır. Kapsüller öncesinde ince bir bağ ile çimlenme zarına tutunurken sonrasında ayrılmaktadırlar. Tüm metasestodlarda protoskoleks oluşmayabilmektedir. Kist içine doğru oluşan çimlenme kapsüllerine iç vezikül, dokuya doğru oluşanlara dış vezikül adı verilmektedir (Merdivenci, 1976; Unat, 1991).

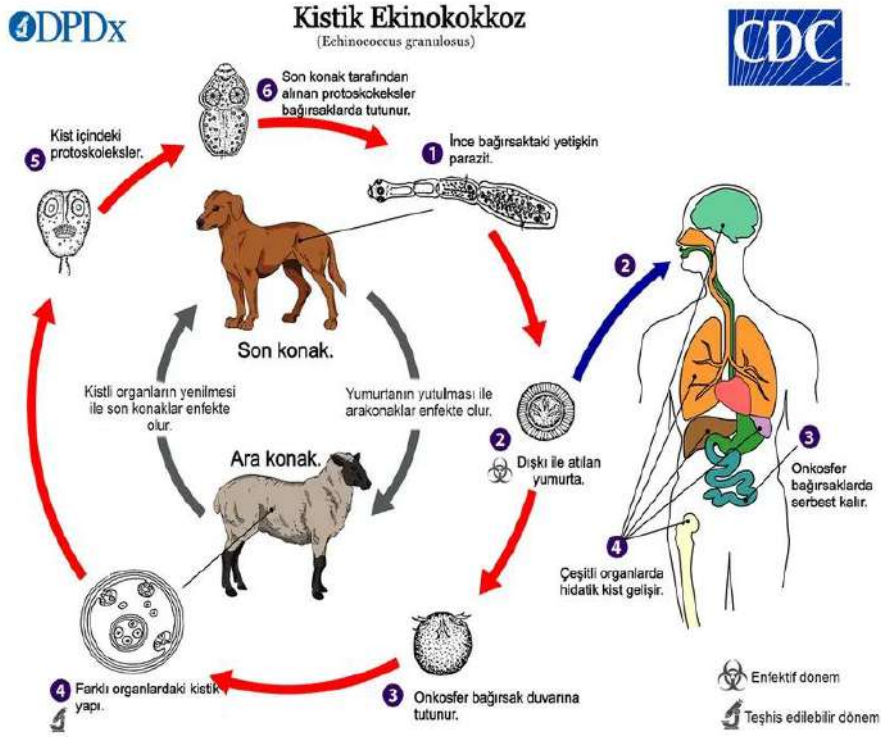
Karaciğere yerleşemeyen onkosferler daha sonra akciğerlere ve çok az bir kısmı da kalbin sistemik arteriyel dolaşımına katıldıktan sonrada böbrek, dalak, kas, beyin, kemik gibi çeşitli organlara gidebilmekte ve buralarda metasestod dönemine geçerek yerleşebilmektedirler. Organlara tutunanların gelişim süreçleri değişebilmektedir (Özbilgin ve Kilimcioğlu, 2007).



Şekil 1: Ara konakta akciğerde gelişen hidatik kist (https://toraks.org.tr/site/news/4398).

2.2. Kesin Konakta Yaşam Döngüsü

Echinococcus cinsindeki parazitlerin yaşam döngülerinde etçil bir son konak ve herbivor bir memeli ara konağa bulunmaktadır. Erişkin parazitler; son konağın ince bağırsak mukoza duvarına sıkıca tutunarak yaşamlarını sürdürürler. Kistler son konaklar tarafından alınmadan önce kese içinde bulunan protoskolekslerin apikal bölgeleri (çekmenler, rostellum ve kancalar) mukopolisakkarit kaplı bir tabaka içine invagine şeklindedirler ve evagine oluncaya kadar dış etmenlerden etkilenmemektedirler. Herbivorlara ait organlarda bulunan protoskoleks içeren kistli organlar son konak tarafından ağız yolu ile alındığında, kistler içerisnde bulunan protoskoleksler mide içerisinde pepsin, duodenumda pH değişikliği ve safranın etkisi ile ters yüz (evagine) olmaktadırlar. Konağın tür ve cinsiyetine bağlı olarak yaklaşık 1-2 ay içinde bağırsaklarda seksüel yönden olgunlaşmış erişkin parazitler meydana gelmektedir. Evaginasyona yol açan etmenler tam olarak bilinmemekteyse de, isi ve ozmotik basınçtaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Arakonaktan çıkarılan hidatik kisti 10-20°C'de bırakılmasıyla birkaç gün içerisinde evaginesyon oldukları görülürken, 10°C'nin altında olan ısı derecelerinde evagine olmadıkları tespit edilmiştir. Ara konakta bulunan bazı enzimlerin ve safra sıvısının evaginasyonu uyardığı ancak bunların mutlaka gerekli olmadığı görülmüştür. Ancak evaginasyon için aerobik bir ortamın bulunması gerektiği bildirilmiştir (Thompson, 1995). Kesin konakta evaginasyon için gerekli olan zaman değişmektedir. Bir çalışmada alınan protoskolekslerin %86,5'inin 6 saat içinde evagine olduğu, tamamının evagine olması içinse 3 gün geçtiği bildirilmiştir. Evaginasyondan sonra başlangıçta protoskoleksler çok aktifken 8. günde aktivitelerinin düştüğü, ancak enerji rezervlerinin yenilenmesiyle daha sonra tekrar arttığı bildirilmiştir. Gelişen genç parazitlerin çekmenleri ile dokulara tutunmakta, tutunamayanlar ise bağırsaklardan dışkı ile dışarı atılmaktadır. Çengeller mukoza epiteline çok derin girmezler ve parazitin bağırsak duvarına tutunmasına yardımcı olurlar. Daha sonra erişkin hale gelen parazitlerin ince bağırsağın ¼ ön kısmına yerleştikleri ve enfeksiyondan yaklaşık 35 gün sora erişkin parazitler görülebilmektedir (Thompson,1977, 1995; Üner, 1991).



Şekil 2: Kistik ekinokokkoz'un Yaşam Döngüsü (CDC).

3.Hastalığın önemi

Echinococcus granulosus larvasının herbivorlarda, özellikle karaciğer, akciğer gibi değişik organlara yerleşmesi sonucu meydana gelen kistlerin oluşturduğu klinik tablo sonucu oluşan hastalığa kistik echinococcosis (KE) adı verilmektedir. Parazitin larva formu insanlarda ve diğer ara konaklardaki organlarda yerleştiğinden "echinococcosis granulosus" terimi karnivorlardaki enfeksiyonu belirtmek için kullanılmaktadır (Saygı, 1996). Kistik ekinokok gelişmiş ülkelerde pek rastlanmazken, ülkemizde gerekli önlemlerin yeterince alınmaması ve hayvancılığın yoğun olmasından dolayı özellikle koyun, sığır gibi hayvanlarda ve insanlarda yaygın bir hastalık olduğundan dolayı önemli bir sağlık sorunu oluşturmakta bunun yanı sıra ekonomik kayıplara da yol açmaktadır (Özbilgin ve Kilimcioğlu, 2007).

4.Tedavi

1980 yılına kadar kistik ekinokokun tedavisi cerrahi yöntemler kullanılmaktaydı, ancak benzimidazol bileşikleri ile kemoterapi ve kist sıvısının punksiyonu ve aspirasyonu ile cerrahi yöntemlere gerek kalmamıştır (Smego ve

Sebanego, 2005). Beyin, akciğer, böbrek gibi organlarda kistlerin 10 cm'den büyük olması ve sekonder enfeksiyonların oluşması sonucunda cerrahi yöntemler tercih edilir (Moro and Schantz, 2009). cerrahi yöntemleri rededen hastalarda PAİR (perkütan aspirasyon, enjeksiyon ve reaspirasyon) uygulanabilir. Kistlerin biliyer sistemle ilişkisi varsa, bu yöntem uygulanamaz. Sekonder enfeksiyonlarda, akut alerjik reaksiyonlar ve rekürensler mevcut durumunda komplike olabilir (Khuroo ve ark., 1993). Albendazol ve mebendazol ilaç uygulaması perioperatif ve uzun dönem adjuvantlar ile kemoterapi tedaviyi %80 arttırmıştır. Cerrahi operasyonlardan sonra Kemoterapi 2 yıl daha devam edilmelidir (Ammann ve Eckert, 1996).

5. Tanı

5.1. Klinik Tanı

Kistik ekinokok'da çok farklı şekillerde klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Hasta bireylerde kistin yerleştiği organ, kistin büyüklüğü ve hastadaki bağışıklık durumuna göre hasta şikâyetleri değişiklik göstermektedir. Kistten sızan sıvı dolayısıyla alerjik reaksiyonlar oluşabilmektedir.

5.2. Görüntüleme Yöntemleri

Direkt grafi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve sintigrafi Kistik ekinokok tanısında kullanılan başlıca görüntüleme yöntemleridir.

A). Direkt grafi: Rüptüre olmamış, keskin sınırları olan ve çapı 1 ile 20 cm olan kistlerin tanısında kullanılmaktadır. En fazla akciğerlerde görülen hidatik kistlerin tanısında kullanılmaktadır (Ammann ve Eckert, 1996).

B) Ultrasonografi: Ultrasonografi özellikle karaciğer kistlerinde tercih edilir. Kolay uygulanabilmesi KE tanısındaki etkinliğinden dolayı ultrasonografi ilk tercih edilen yöntemlerden biridir. Özellikle portatif ultrasonografi cihazların ortaya çıkması sonucu saha çalışmalarında da kullanımı artmaktadır (Machpherson ve ark., 1987; Shambesh ve ark., 1999).

5.3. Serolojik testler: Kistik ekinokok tanısında tüm serolojik testler kullanılabilmektedir. Konak türü fark etmeden fertil olan kist sıvılarının steril olanlara göre daha yüksek antijen özelliğine sahiptirler ancak steril olmayan kistlerinde tanıda antijen kaynağı olabileceği bildirilmiştir (Ligtowlers ve Gottstein, 1995).

5.3.1. Casoni Deri testi: Bu test ilk kez 1912 yılında Casoni tarafından uygulanmıştır. Steril olarak alınan kist sıvıları alerjen olarak kullanılarak deri içerisine verilmesi ile yapılan bir testtir. Ancak alerjik hastalarda çapraz

reaksiyonlara neden olduğundan, enfekte kişilerin duyarlı hale gelmesinden dolayı Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilmemektedir (Kagan, 1965).

6. Önlemler

Echinococcus granulosus ile enfekte insan ve hayvanlar önemli sorunlara ve ayrıca ciddi ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Merdivenci, 1976; Budak, 1991). Enfeksiyonun nadir bölgelerde görülen ülkelerde bilinçli ve iyi organize edilmiş kontrol programları ile enfeksiyonun ortadan kalkmasında başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Eckert ve ark., 1984). Echinococcus enfeksiyonlarından korunma arasında köpek ve tilki gibi karnivorların dışkısı veya dışkının bulaş olduğu yerlerde temasın engellenmesi, el yıkama ve hijyen kurallarına uyumun sağlanması, köpek ve tilki popülasyonlarının azaltılması, köpeklerin arekolin hidrobromid ile veya prazikuantel ile tedavisi veya prazikuantel emdirilmiş tuzak kurulması, koruyucu önlemler olarak yapılabilir. Ekinokokkus'un ara konağı olan hayvanların aşılanması yolu ile hastalığın kontrol altına alınması çalışmaları sonucunda koyunlarda *E. granulosus*'a yönelik geliştirilen EG95, yüksek düzeyde koruyuculuğunu kanıtlayarak hidatik kontrol kampanyalarında yeni bir metot olmuştur (Lightowlers ve ark., 1999).Yapılan çalışmalarda %96-98 oranında aşının koruyuculuğu bildirilmiştir. Bunun yanında köpeklerde şerit dönemindeki *Echinococcus*'a yönelik de bir aşı geliştirilmiş, erişkin döneme geçiş ve yumurta oluşturmasını engellemede %97-100 koruyuculuk sağlamıştır (Zhang ve ark., 2006). *E. multilocularis*'in kontrolü, vahşi hayvan taşıyıcıların kontrolünün güçlüğü nedeniyle *E. granulosus* kadar kolay görünmemektedir. Kemiricilerle beslenmeye alışkın kedilerde ve köpeklerde enfeksiyon aylık prazikuantel uygulaması ile bulaş engellenebilir. Temizlik eğitimi birincil kontrol yöntemlerinden biridir (Eckert ve Deplazes, 2004).

KAYNAKLAR

1. Altıntaş N., Yolasığmaz A. Kistik Ekinokokkozis ve İmmunolojisi, in Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji, M.A. Özcel, Turgay N., İnci A., Köroğlu E., Editor. 2007, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını: İzmir. p. 259-284.
2. Altıntaş N. Past to present: echinococcosis in Turkey. Acta tropica, 2003. 85(2): p. 105-112.
3. Ammann R, Eckert J. Cestodes: Echinococcus. Gastroenterol Clin N Am. 1996; 25: 655–89.
4. Budak S. Kist hidatik'te korunma 'İnsanlarda ve hayvanlarda Kist Hidatik (Echinococcus) 7 Ulusal Parazitoloji Kongresi Girne-Kıbrıs, 22-25, Ekim, 1991.
5. Eckert J, Deplazes P. Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev 2004; 17: 107-35.
6. Eckert J, Gemmel MA, Matyas Z, Soulsby EJL. Guidelines for surveillance, prevention and control of echinococcosis/hydatidosis, 2nd edition, WHO VPH/81.28, Geneva, page 5-35. 1984.
7. Eckert J., Gemmell MA, Meslin François-Xavier, Pawlowski Z.S & World Health Organization. WHO/OIE manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. 2001.
8. Garcia L.S. Diagnostic medical parasitology. 6th edition, 2016, Washington, DC ASM Press. 447-465.
9. Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, Shah AH, Jeelani SG. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a perspective, randomized study. Gastroenterology 1993; 104: 1452-59.
10. Lightowlers M, Jensen O, Fernandez E, ve ark., Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. Int J Parasitol. 1999; 29: 531-34.
11. Ligtowlers MW, Gottstein B. Echinococcus/Hydatidosis: Antigens, immunological and molecular diagnosis. Thompson, R.C.A. Lymbery, A.J. (eds.). Wallingford (United Kingdom): Cab Internatıonal, 1995.- ISBN 0-85198-910-1. p. 355-410.
12. Merdivenci A. Türkiye'de hidatik kist hastalığı. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, 1976: 9-112.
13. Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. Int J Infect Dis. 2009; 13 (2): 125-33.

14. Özbilgin A, Kilimcioğlu A. Kistik Echinococcosis, in Özcel'in Tıbbi Parazit Hastalıkları, 2007, Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını: İzmir. p. 541-582.
15. Saygı G. Hydatidosis in Turkey within the last fourteen years (1979-1993). Sivas: Cumhuriyet University Press, 1996:1-52.
16. Smego JR RA, Sebanego P. Treatment options for hepatic cystic echinococcosis. Int J Infect Dis 2005; 9: 69-76.
17. Thompson RCA. Biology and systematics of *Echinococcus*. In: Thompson RCA, Lymbery AJ (Eds.). *Echinococcus* and hydatid disease. Wallingford: CAB International; 1995.p.1-50.
18. Thompson RCA. Growth, segmentation and maturation of the British horse and sheep strains of *Echinococcus granulosus* in dogs. International Journal for Parasitology, 7: 281-285, 1977.
19. Unat EK. Ekinokok'ların ve enfeksiyonlarının tarihçesi. Editörler: Unat ve ark. İnsanlarda ve hayvanlarda Kist hidatik (Echinococcosis), Türkiye Parazitoloji Derneği, Ege Üniversitesi, İzmir, sayfa 1-12, 1991.
20. Üner A. Ekinokokların sistematiği ve biyolojisi. Editörler: UNAT ve ark. İnsanlarda ve hayvanlarda Kist hidatik (Echinococcosis), Türkiye Parazitoloji Derneği, Ege Üniversitesi, İzmir, sayfa:13-28, 1991.
21. Zhang W, Zhang Z, Shi B, et al. Vaccination of dogs against Echinococcus granulosus, the cause of cystic hydatid disease in humans. J Infect Dis. 2006; 194: 966-74.
22. Kagan IG. A review of serological tets for the diagnosisof hydatid disease. Bulletin of the World Health Organization, 1965. 39: 25-37.

Şizofrenide Terapötik Ajan Olarak Alfa Lipoik Asit ile İlgili Güncel Çalışmalar

Kübra SEVER[1], Ayşe Kübra KARABOĞA ARSLAN[2]

[1]Eczacı, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Kayseri, Türkiye.
ecz.kubrasever@gmail.com, Orcid ID: 0000-0001-5615-2650
[2]Dr. Öğr. Üyesi,, Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Meslek Bilimleri Bölümü, Farmakoloji ABD, Kayseri, Türkiye. aysekubra@erciyes.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-4689-

GİRİŞ

Şizofreni; halüsinasyonlar, sanrılar, düzensiz konuşma, katatonik davranış gibi olumsuz belirtiler dahil olmak üzere çoklu psikiyatrik belirtilerle karakterize bir zihinsel bozukluktur (Girdler vd., 2019). Şizofrenin üç temel özelliği; negatif sendrom (konuşmadaki yoksulluk, kendiliğinden hareket eksikliği ve duygulanımın körelmesinin çeşitli yönleri), pozitif sendrom (belirli türden sanrılar ve halüsinasyonlar) ve bilişsel sendromdur (uygunsuz duygulanım, konuşma içeriğinin yoksulluğu ve düşünce biçimi bozuklukları) (Maric vd., 2016). Hastalığın klinik fenotipini belirlemek için yapılan postmortal muayene sırasında, şizofrenili kişilerin beyinlerinde, lateral ventriküller, üçüncü ventrikül, beyin sulkusları ve çatlaklarının genişlemiş olduğu tespit edilmiştir ve bu, o bölgedeki azalmış nöronal aktivite ile doğrudan ilişkilidir. İnsula ve amigdala bölgesinde de işlevsel değişiklikler tespit edilmiştir. Sinirsel iletişimi bozan bu eksiklikler, klinik olarak konuşma ve bilgi yorumlama bozuklukları, işitsel halüsinasyonlar, duygudurum bozuklukları, kişilik kargaşası ve depresyon yoluyla kendini göstermektedir (Bryll vd., 2020).

Şizofrenide yaygın olarak kabul gören etiyoloji, nörotransmitter sistemlerindeki dopaminerjik, glutamaterjik, GABAerjik ve bunların etkileşimlerindeki dengesizliktir. Dengesiz nörotransmitter sistemleri, çevresel toksinler ve mitokondriyal disfonksiyona yol açabilecek enfeksiyonlar, şizofreninin çeşitli risk faktörleri arasındadır (Wu vd., 2019). Şiddetli enfeksiyonlar, enflamasyon, immün bozukluklar ve oksidatif stres şizofreni gelişimi için ek risk faktörleridir (Stepnicki vd., 2018). Şizofreni genetiği açısından yüksek etkiye sahip bazı genler keşfedilmiştir ancak gebelik ve doğum komplikasyonları, çocukluk çağı travması, göç, sosyal izolasyon, kentlilik ve madde bağımlılığı gibi çevresel faktörler de bozukluğun ortaya çıktığı kişide önemli bir rol oynamaktadır (Stilo ve Murray, 2019).

Şizofrenik ve normal beyin arasındaki farklar arasında oksidatif stresin yer aldığı bildirilmektedir (Prabakaran vd., 2004). Şizofreni hastalarının tedavisinde, oksidatif hasarı azaltmanın bir yolu olarak antioksidan maddelerin kullanım önerisi literatürde yer almaktadır. Çok sayıda preklinik ve klinik çalışmada, antioksidanların şizofrenide nöroprotektif ajanlar olarak kullanılmasının olumlu sonuçları gösterilmektedir (Mas vd., 2012; Reddy ve Reddy, 2015; Magalhaes vd., 2016).

Evrensel antioksidan olarak tanımlanan Alfa Lipoik Asit (ALA) (Tóth, Cseh, Vécsei, 2021), şizofreninin oksidatif stresine katkıda bulunan singlet oksijen, süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, hipoklorit, nitrik oksit radikalleri, peroksinitrit ve peroksil radikalleri dahil olmak üzere bir dizi Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve Reaktif Azot Türleri (RNS) üzerinde etki

gösteren güçlü bir serbest radikal süpürücüdür (Yao, Leonard, Reddy, 2004). ALA'nın aktivitesi, lipoat/dihidrolipoat sisteminin belirgin anti-okside etkilerine, ROS süpürme özelliğine ve glutatyon gibi diğer antioksidanların azaltılmış konsantrasyonlarının doku seviyeleri üzerindeki belirgin aktivitesine bağlanmıştır, buna göre ALA "antioksidanların antioksidanı" olarak adlandırılır (Bilska ve Wlodek, 2005).

ALA, önemli bir mitokondriyal koenzimdir. Endojen olarak ALA mitokondride oktanoik asitten sentezlenirken metabolik süreçler için gerekli olan bu doğal molekül gıda ve diyet takviyeleri olarak dış kaynaklardan da elde edilmektedir (Petca vd., 2021). Mitokondriler yalnızca hücrenin önde gelen enerji tedarikçisi değil, sinir sisteminin gelişimi ve işleyişi gibi diğer kritik fizyolojik süreçlerde de aktif rol almaktadır. Şizofrenide ise çok yönlü bir mitokondriyal işlev bozukluğuna ve mitokondrilerin morfolojik ve fonksiyonel anormalliklerine dikkat çekilmiştir (Rajasekaran, Venkatasubramanian, Berk, Debnath, 2015).

ALA'nın mitokondriyal disfonksiyonu ve oksidatif stresi hafifletmeye ve şizofrenide psikiyatrik semptomları iyileştirmeye yardımcı olabileceği literatürde gösterilmiştir. ALA'nın şizofreni semptomlarını hafifletmek için antioksidan özelliklerine ek olarak birden fazla mekanizmaya sahip olup ve bu şekilde semptomları olumlu etkilediği gözlemlenmiştir. Antipsikotikler gibi ALA'nın da dopamin reseptör blokaj aktivitesine sahip olduğu ve NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör hipofonksiyonunun tersine çevrilmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir (Mishra vd.,2022). Glutamat, glisin ve sistinden oluşan bir tripeptid olan glutatyon (GSH), kan beyin bariyerini geçemez ancak beyin seviyeleri, GSH substrat takviyesi ile arttırılabilir. ALA, kan beyin bariyerini geçer ve sistin kullanımını iyileştirerek GSH düzeylerini artırır. GSH, NMDA glutamat reseptör fonksiyonunu güçlendirir ve normalde süperoksit dismutaz tarafından hidrojen perokside dönüştürülen peroksinitrit ve süperoksit anyonlarını temizler (Seybolt, 2010).

ALA ve ŞİZOFRENİ HASTALIĞI

ALA, antioksidan özelliklerinin ilk keşfedildiği 1950'lerden beri kapsamlı bir şekilde çok sayıda çalışmada incelenmiştir (Reed, 1957). Burada ise şizofreni üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara odaklanılmıştır. Aşağıda ALA'nın psikoz ataklarında nüksü önleyebilme potansiyeli (Emsley vd., 2014), hastalık nedeniyle ya da tedavide kullanılan ilaçların yan etkisi olarak açığa çıkan oksidatif stres (Mishra, Reeta, Sarangi, Maiti, Sood, 2022), kilo artışı (Kim, Park, Choi, Kim, Cho, 2008; Kim, N. W vd., 2016), dislipidemi gibi metabolik risk faktörleri üzerine etkileri (Vidović vd., 2014) ve şizofrenide kullanılan

psikotiklere yardımcı tedavi (Vasconcelos vd., 2015) olarak kullanımını inceleyen çalışmalar özetlenmiştir.

Antipsikotikler klinik etki güçlerine rağmen dislipidemi, hiperglisemi, kilo artışı ve metabolik sendrom gibi kullanımlarını kısıtlayan birçok yan etkilere sahiptir. Şizofreni hastalarındaki kilo artışı gibi patofizyolojik belirtilerin beslenme tedavisi stratejileri ile iyileştirilebileceği düşünülmüştür (Arroll, Wilder, Neil, 2014). ALA ile destekleyici tedavi, lipid metabolizmasını ve kilo vermeyi iyileştirmek için umut verici bir yol gibi görülmüştür (Salehi vd., 2019). ALA'nın antiobezite etkisi, leptin seviyelerinde bir azalma ve adiponektin seviyelerinde bir artış ile gösterilmiştir (Haghighatdoost, Gholami ve Hariri, 2020). Ayrıca hipotalamik 5′-adenozin monofosfatla aktive olan protein kinaz (AMPK) aktivitesini baskılayarak ve iştahta azalmaya neden olarak antiobezite etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir. Antipsikotik ilaçların kilo alımı gibi yan etkilerine odaklanan çalışmalarda, 600-1800 mg/gün doz aralığında ALA verilen şizofrenili kişilerde kilo kaybı, visseral yağda azalma, HbA1c ve trigliserit düzeylerinde düşüş az da olsa gözlemlenmiştir (Kim, Park, Choi, Kim, Cho, 2008; Kim, N. W vd., 2016). Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen sonuçlar, yüksek dozda lipoik asitin metabolik bozukluğu olan deneklerin glisemik profilini iyileştirebileceğini göstermektedir. Lipoik asit, obezitesi olan kişilerde vücut ağırlığını kontrol etmek için kullanılabilmektedir. Diyet takviyelerindeki ALA dozu, diyetteki miktarı önemli ölçüde aşmaktadır. Diyet takviyelerinin çoğu, rasemik bir R- ve S-lipoik asit karışımı içerir (Tutelyan vd., 2019).

Şizofreni tedavisinde kullanılan antipsikotik ilaçlar oksidatif durumu değiştirebilmektedir (Ermakov, 2021). Oksidatif hasarı önlemek ve antipsikotik ilaçların psikopatoloji ve tedaviye bağlı yan etkilerini iyileştirmek için takviye olarak enzimatik olmayan antioksidanların kullanımına eğilim vardır. (Reddy ve Reddy 2011). Antipsikotik ajan olan haloperidolün kronik uygulamasının süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz aktivitesini azaltıp lipid peroksidasyonunu artırdığı, bir başka antipsikotik ajan olan klozapinin kronik uygulamasının ise lipid peroksidasyonunu azalttığı ve protein peroksidasyonunun artırdığı belirtilmiştir. Atipik antipsikotikler olan klorpromazin, ziprasidon ve risperidon ile uzun süreli tedavi ise lipid peroksidasyonunu artırmıştır (Pillai vd., 2007; Smaga vd., 2015).

ALA takviyesinin oksidatif stres belirteçleri ve lipid profilini etkileyip etkilemediğini belirlemek için yapılan bir diğer araştırmada 18 şizofreni hastası ve 38 sağlıklı kontrol, üç ay boyunca günlük 500 mg ALA takviyesi almıştır. Başlangıçta, takviyenin 45. ve 90. günlerinde, oksidatif stres belirteçlerinin [süperoksit anyonu (O2•-), tiyobarbitürik asitle reaktif maddeler (TBARS) ve

gelişmiş oksidasyon protein ürünleri] ve antioksidan savunma belirteçlerinin [SOD, toplam sülfhidril grupları (-SH) ve toplam antioksidan durumu (TAS)] analiz edilmiştir. Takviyenin 45. ve 90. günlerinde hasta grubunda SOD aktivitelerinde önemli bir düşüşün olduğu ortaya koyulmuştur. ALA takviyesi, sağlıklı deneklerde TBARS, AOPP ve TAS düzeylerini önemli ölçüde azaltırken, hasta grubunda anlamlı bir farklılık belirtilmemiştir. 90 günlük takviyeden sonra, hasta grubunda önemli ölçüde daha düşük glikoz seviyeleri gözlenmiştir ancak bu sonuçlar şizofrenide oksidatif hasarı önlemeye yeterli bulunmamıştır (Vidović vd., 2014).

Antipsikotiklerden olan haloperidolün dopaminin D2 reseptör ekspresyonunda ve oksidatif streste bir artışa neden olduğu ve bu etkinin ALA ile nötralize edildiği gösterilmiştir (Deslauriers, Desmarais, Sarret, Grignon, 2013). ALA'nın dopamin reseptör blokajı, NMDA reseptör hipofonksiyonu ve nörotrofik faktörler üzerindeki etkisi tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ) vakalarında incelenmiştir. TDŞ'li hastalarda tedaviye yanıt veren hastalara göre daha yüksek oksidatif stres bulunup dopaminerjik yolakların ve reseptörlerin farklı seviyede ekspresyonu vardır. TDŞ'li 20 hastada, pilot randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışma yapılmıştır. Pozitif semptom ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği (SAPS ve SANS), şizofreni bilişsel derecelendirme ölçeği (SCoRS) ile klinik değerlendirmeler yapılmış, hastalar 8 hafta takip edilerek klinik ve biyokimyasal değerlendirmeler tekrarlanmıştır. 300 mg/gün ALA takviyesinin, TRS'li hastalarda psikopatolojiyi iyileştirip oksidatif stresi azalttığı belirtilmiştir (Mishra, Reeta, Sarangi, Maiti, Sood, 2022).

Sampaio vd., (2018) ketamin kaynaklı şizofreni modelindeki sıçanlarda klorpromazin (CP) ve ALA kombinasyonunun neden olduğu davranışsal ve oksidatif değişiklikleri değerlendirmiştir. Deney hayvanlarına 10 mg/kg dozda ketamin, 1-5 mg/kg dozda CP, 100 mg/kg dozda ALA uygulanmıştır. Tekrarlanan ketamin uygulaması, şizofreninin pozitif (hiperlokomosyon) ve bilişsel (çalışma belleği eksiklikleri) semptomlarına benzeyen şizofreni benzeri davranış değişikliklerine ve hipokampal oksidatif değişikliklere neden olmuştur. Ketaminin neden olduğu davranış değişiklikleri, ALA+1 mg/kg CP uygulanmasıyla önlenmiştir. Ketamin kaynaklı hiperlokomosyon CP tarafından engellenirken, ALA+CP kombinasyonu ile daha güçlü etki gözlenmiştir. Ayrıca şizofreninin önemli bilişsel endofenotipik ölçüsü olan hafıza bozukluğunun (Kellendonk vd., 2009) ALA+CP kombinasyonu ile önlendiği gözlemlenmiştir. Benzer bir başka çalışmada ise ALA (100 mg/kg), ketamin kaynaklı pozitif ve negatif benzeri semptomları tersine çeviren antipsikotik benzeri bir profil sunmuştur. ALA ve klozapin kombinasyonu ketamin tarafından indüklenen hiperlokomosyonu tersine çevirmiş ve ALA ile kombine edildiğinde şizofreninin

tedavisinde daha düşük bir klozapin dozunun gerekli olduğunu göstermiştir (Vasconcelos vd., 2015).

Iannuzzo vd., (2022) yaptıkları çalışmada atipik antipsikotiklerle stabilize edilmiş şizofreni hastalarında, ALA'nın metabolik değerler üzerindeki etkinliğini değerlendirmiştir. Stabil atipik antipsikotik monoterapisi (klozapin, olanzapin ya da risperidon) alan 15 şizofreni hastası çalışmaya dahil edilmiştir. ALA, antipsikotik tedaviye ek olarak 600 mg/gün dozda uygulanmıştır. Metabolik, klinik ve psikopatolojik parametreler ilk taramada ve 12 hafta sonra ölçülmüştür. ALA; kan şekeri, aspartat aminotransferaz, gama-glutamil transferaz, kreatin fosfokinaz ve prolaktinemide istatistiksel olarak anlamlı bir azalma sağlamıştır. Sonuç olarak, 12 hafta boyunca 600 mg/gün oral ALA tedavisinin ilgili metabolik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir. Daha düşük doz ALA ile yapılan bir başka deneme, reçeteli antipsikotiklerin eşzamanlı kullanımı ile 100 mg ALA/gün takviyesi ile 4 ay boyunca yürütülmüştür. Çalışmada psikotik ölçümler de alınmıştır. Son ölçümlerde, heyecan (heyecan, düşmanlık, gerginlik, büyüklük ve işbirliği yapmama), depresyon (depresif duygudurum, suçluluk duygusu ve motor gerilik) ve pozitif belirtiler (olağandışı düşünce içeriği, şüphecilik ve halüsinasyon davranışı) gibi şizofreninin olumsuz/dezorganizasyon belirtilerinde ilk ölçümlere göre en az %25 azalma olduğu belirtilmiştir. ALA'nın birinci kuşak antipsikotiklerin kullanımına bağlı olumsuz etkileri yönetmek için terapötik bir ajan olduğu hipotezini desteklemektedir. (Sanders vd., 2017).

Bağırsak disbiyozu (bağırsak mikrobiyota-konak uyumsuzluğu) otizm ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik bozukluklarının önemli bir risk faktörü olduğundan mikrobiyal metabolizmada etkili olan ALA'nın mikrobiyata üzerinden şizofreniye etkisi incelenmiştir (Moos vd., 2016). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmada bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, oksidatif stres ile güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Çalışmada mikrobiyata popülasyonunun oksidatif stresi artıran hidrojen peroksit ile azaldığı, buna karşın %0.1 ALA ile desteklenmiş diyetin redoks dengesini sağlayarak bakteri popülasyonunu önemli ölçüde artırdığı gözlenmiştir. Redoks durumunun bir antioksidan tarafından modüle edilmesinin, metabolik sağlıkla ilgisi olan bağırsak mikrobiyotasını iyileştirme potansiyeline sahip olduğuna dair kanıt sunulmuştur (Qiao, Sun, Ding, Le, Shi, 2013).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada; şizofreni, şizoafektif veya şizofreniform bozukluğun ilk atağından sonra 2-3 yıl boyunca başarılı bir şekilde tedavi edilen deneklerde omega3 çoklu doymamış yağ asitleri ve ALA kombinasyonunun, antipsikotik tedavi kesildikten sonra nüksetmeyi önlemede etkili olup olmadığını araştırılmıştır. Çalışma süresi iki yıl veya

hastalık nüks edene kadar takip edilmiş olup gönüllü grupları Omega-3 yağ asitleri+ALA veya plasebo almak üzere rastgele atanmıştır. Tedavi grubundakilere; Eikozapentaenoik Asit (EPA) 2 g/gün, Dokozahekzaenoik Asit (DHA) 1 g/gün ve ALA 300 mg/gün verilirken plasebo grubundaki katılımcılara zeytinyağı kapsülü verilmiştir. Çalışma yüksek nüks oranlarına ve bazı nüks dönemlerinin ciddiyetine ilişkin endişeler nedeniyle sonlandırılmıştır. Sonuç olarak, nüks önlemede Omega-3 yağ asitleri+ALA'nın idame antipsikotik tedavisine uygun bir alternatif olabileceğine dair kanıt bulunamamıştır (Emsley vd., 2014). Bu olumsuz bulgu, psikozun tedavisi veya önlenmesi için genellenemez, çünkü nüksetmeyi önleme, psikotik semptomları tedavi etmekten veya risk altındaki bireylerde psikozun başlamasını önlemekten farklıdır. Ayrıca ilk psikotik atak sonrası tedavinin kesilmesi, aktif bir tedavi protokolünün olmayışı, hastaların ileri yaşta olması klinik çalışmanın olumsuz sonuçlanmasında muhtemel nedenler arasındadır.

ALA desteğinin şizofreni hastalarında plazma adiponektin düzeyleri ve bazı metabolik risk faktörleri üzerindeki etkilerini incelemek için mevcut antipsikotikleri en az 2 ay boyunca stabil bir dozda sürdüren, yaşları 25 ile 60 arasında değişen 18 hasta üzerinde çalışmıştır. Çalışma boyunca 500 mg ALA kapsülleri kullanılmıştır. Ayrıca antipsikotik ilaç kullanımına devam edilmiştir. Hastalar, klozapin, risperidon, olanzapin, haloperidol ve klorpromazin dahil olmak üzere geleneksel dozlarda çeşitli antipsikotik ilaçlar kullanmaktadırlar. Şizofreni hastalarında adiponektin konsantrasyonları, antropometrik, biyokimyasal ve oksidatif stres durumu parametreleri dikkate alınarak korelasyon analizleri yapılmıştır. Temel adiponektin konsantrasyonunun O2-, trigliseritler ve aspartat aminotransferaz aktivitesi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur. ALA ile 3 aylık takviyeden sonra plazma adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Bu nedenle, ALA'nın şizofrenide bazı metabolik risk faktörlerinin tedavisinde dikkate değer bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür (Vidović vd., 2016).

TARTIŞMA ve SONUÇ

ALA'nın antioksidan potansiyeli dahil olmak üzere çeşitli faydaları vardır. Klinik çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında, ALA’nın şizofreni hastalarında artan antioksidan kapasite ve azalan lipid peroksidasyon seviyeleri açısından olumlu sonuçlar göstermiştir ancak hastalığın nüksünü önlemede etki profili başarılı olmamıştır.

ALA’nın 300-600 mg/gün dozlarda, şizofrenide kullanımının ROS ve RNS'yi azaltarak ve GSH/GSSG oranını iyileştirerek mitokondriyal işlev bozukluğunu ve oksidatif stresi hafifletmeye ve psikiyatrik semptomları iyileştirmeye yardımcı

olabilir. Ayrıca 600-1800 mg/gün doz aralığında ALA antipsikotiklerin neden olabildiği kilo alımını azaltma potansiyeline sahiptir. Şizofreni tedavisinde kullanılan ilaçlara ek olarak 100 mg/gün ALA kullanımı ilaçların tedavi için gereken dozunu azaltmaya katkıda bulunabilirken 300 mg/gün ALA şizofreninin nüksünü engellemekte etkin sonuca ulaşamamıştır. Genel olarak, şizofreni hastalarının tedavisinde ALA'nın etkilerini değerlendirmek ve potansiyel önemini doğrulamak için daha fazla iyi tasarlanmış plasebo kontrollü, geniş doz aralıklı ve uzun süreye sahip klinik çalışmaların yürütülmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Arroll, M. A., Wilder, L., & Neil, J. (2014). Nutritional interventions for the adjunctive treatment of schizophrenia: a brief review. Nutrition journal, 13(1), 1-9.
2. Bilska, A., & Wlodek, L. (2005). Lipoic acid-the drug of the future. Pharmacol Rep, 57(5), 570-577..
3. Bryll, A., Skrzypek, J., Krzyściak, W., Szelągowska, M., Śmierciak, N., Kozicz, T., & Popiela, T. (2020). Oxidative-antioxidant imbalance and impaired glucose metabolism in schizophrenia. Biomolecules, 10(3), 384.
4. Deslauriers, J., Desmarais, C., Sarret, P., & Grignon, S. (2013). α-Lipoic acid interaction with dopamine D2 receptor-dependent activation of the Akt/GSK-3β signaling pathway induced by antipsychotics: potential relevance for the treatment of schizophrenia. Journal of Molecular Neuroscience, 50(1), 134-145.
5. Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., du Plessis, S., Phahladira, L., van Niekerk, E., ... & Harvey, B. H. (2014). A randomized, controlled trial of omega-3 fatty acids plus an antioxidant for relapse prevention after antipsychotic discontinuation in first-episode schizophrenia. Schizophrenia Research, 158(1-3), 230-235.
6. Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative stress-related mechanisms in schizophrenia pathogenesis and new treatment perspectives. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021.
7. Girdler, Steven J., Jamie E. Confino, ve Mary E. Woesner. 2019. "Exercise as a Treatment for Schizophrenia: A Review". Psychopharmacology bulletin 49(1):56–69.
8. Haghighatdoost, F., Gholami, A., & Hariri, M. (2020). Alpha-lipoic acid effect on leptin and adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. European journal of clinical pharmacology, 76(5), 649-657.
9. Iannuzzo, F., Basile, G. A., Campolo, D., Genovese, G., Pandolfo, G., Giunta, L., ... & Bruno, A. (2022). Metabolic and clinical effect of alpha-lipoic acid administration in schizophrenic subjects stabilized with atypical antipsychotics: A 12-week, open-label, uncontrolled study. Current Research in Pharmacology and Drug Discovery, 3, 100116.
10. Kellendonk, C., Simpson, E. H., & Kandel, E. R. (2009). Modeling cognitive endophenotypes of schizophrenia in mice. Trends in neurosciences, 32(6), 347-358.

11. Kim E, Park D-W, Choi S-H, Kim J-J, Cho H-S: A preliminary investigation of α-lipoic acid treatment of antipsychotic drug-induced weight gain in patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol 2008, 28(2):138–146.
12. Kim, N. W., Song, Y. M., Kim, E., Cho, H. S., Cheon, K. A., Kim, S. J., & Park, J. Y. (2016). Adjunctive α-lipoic acid reduces weight gain compared with placebo at 12 weeks in schizophrenic patients treated with atypical antipsychotics: A double-blind randomized placebo-controlled study. International Clinical Psychopharmacology, 31(5), 265-274.
13. Magalhães, P. V., Dean, O., Andreazza, A. C., Berk, M., & Kapczinski, F. (2016). Antioxidant treatments for schizophrenia. Cochrane database of systematic reviews, (2).
14. Maric, N. P., Jovicic, M. J., Mihaljevic, M., & Miljevic, C. (2016). Improving current treatments for schizophrenia. Drug development research, 77(7), 357-367.
15. Mas, S., Gassó, P., Trias, G., Bernardo, M., & Lafuente, A. (2012). Sulforaphane protects SK-N-SH cells against antipsychotic-induced oxidative stress. Fundamental & clinical pharmacology, 26(6), 712-721.
16. Mishra, A., Reeta, K. H., Sarangi, S. C., Maiti, R., & Sood, M. (2022). Effect of add-on alpha lipoic acid on psychopathology in patients with treatment-resistant schizophrenia: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. Psychopharmacology, 239(11), 3525-3535.
17. Moos, W. H., Faller, D. V., Harpp, D. N., Kanara, I., Pernokas, J., Powers, W. R., & Steliou, K. (2016). Microbiota and neurological disorders: a gut feeling. BioResearch open access, 5(1), 137-145.
18. Petca, A., Bot, M., Maru, N., Calo, I. G., Borislavschi, A., Dumitrascu, M. C., ... & Zvanca, M. E. (2021). Benefits of α lipoic acid in high risk pregnancies. Experimental and Therapeutic Medicine, 22(5), 1-8
19. Pillai, A., Parikh, V., Terry Jr, A. V., & Mahadik, S. P. (2007). Long-term antipsychotic treatments and crossover studies in rats: differential effects of typical and atypical agents on the expression of antioxidant enzymes and membrane lipid peroxidation in rat brain. Journal of psychiatric research, 41(5), 372-386.
20. Prabakaran, S., Swatton, J. E., Ryan, M. M., Huffaker, S. J., Huang, J. J., Griffin, J. L., ... & Bahn, S. (2004). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: evidence for compromised brain metabolism and oxidative stress. Molecular psychiatry, 9(7), 684-697.

21. Qiao, Y., Sun, J., Ding, Y., Le, G., & Shi, Y. (2013). Alterations of the gut microbiota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress. Applied microbiology and biotechnology, 97(4), 1689-1697.
22. Rajasekaran, A., Venkatasubramanian, G., Berk, M., & Debnath, M. (2015). Mitochondrial dysfunction in schizophrenia: pathways, mechanisms and implications. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 48, 10-21.
23. Reddy, R., & Reddy, R. (2011). Antioxidant therapeutics for schizophrenia. Antioxidants & redox signaling, 15(7), 2047-2055.
24. Reed, L.J. The chemistry and function of lipoic acid. Adv. Enzymol. Related Areas Mol. Biol. 1957, 18, 319–347.
25. Salehi, B., Berkay Yılmaz, Y., Antika, G., Boyunegmez Tumer, T., Fawzi Mahomoodally, M., Lobine, D., ... & Sharifi-Rad, J. (2019). Insights on the use of α-lipoic acid for therapeutic purposes. Biomolecules, 9(8), 356.
26. Sampaio, L. R. L., Cysne Filho, F. M. S., de Almeida, J. C., dos Santos Diniz, D., Patrocínio, C. F. V., de Sousa, C. N. S., ... & Vasconcelos, S. M. M. (2018). Advantages of the alpha-lipoic acid association with chlorpromazine in a model of schizophrenia induced by ketamine in rats: behavioral and oxidative stress evidences. Neuroscience, 373, 72-81.
27. Sanders, L. L. O., de Souza Menezes, C. E., Chaves Filho, A. J. M., de Almeida Viana, G., Fechine, F. V., de Queiroz, M. G. R., ... & de Lucena, D. F. (2017). α-Lipoic acid as adjunctive treatment for Schizophrenia: An open-label trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 37(6), 697-701.
28. Seybolt, S. E. (2010). Is it time to reassess alpha lipoic acid and niacinamide therapy in schizophrenia?. Medical hypotheses, 75(6), 572-575.
29. Smaga, I., Niedzielska, E., Gawlik, M., Moniczewski, A., Krzek, J., Przegaliński, E., ... & Filip, M. (2015). Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. Pharmacological Reports, 67(3), 569-580.
30. Stępnicki, P., Kondej, M., & Kaczor, A. A. (2018). Current concepts and treatments of schizophrenia. Molecules, 23(8), 2087.
31. Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2019). Non-genetic factors in schizophrenia. Current psychiatry reports, 21(10), 1-10.
32. Tóth, F., Cseh, E. K., & Vécsei, L. (2021). Natural molecules and neuroprotection: Kynurenic acid, pantethine and α-lipoic acid. International Journal of Molecular Sciences, 22(1),

33. Tutelyan, V. A., Makhova, A. A., Pogozheva, A. V., Shikh, E. V., Elizarova, E. V., & Khotimchenko, S. A. (2019). Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical use. Nutrition Matters, 88(4), 6-11.
34. Vasconcelos, G. S., Ximenes, N. C., de Sousa, C. N. S., de Queiroz Oliveira, T., Lima, L. L. L., de Lucena, D. F., ... & Vasconcelos, S. M. M. (2015). Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: participation of antioxidant, nitrergic and neurotrophic mechanisms. Schizophrenia research, 165(2-3), 163-170.
35. Vidović, B., Milovanović, S., Đorđević, B., Kotur-Stevuljević, J., Stefanović, A., Ivanišević, J., ... & Pantović, M. (2014). Effect of alpha-lipoic acid supplementation on oxidative stress markers and antioxidative defense in patients with schizophrenia. Psychiatria Danubina, 26(3), 0-213.
36. Vidović, B., Milovanović, S., Stefanović, A., Kotur-Stevuljević, J., Takić, M., Debeljak-Martačić, J., ... & Đorđević, B. (2017). Effects of alpha-lipoic acid supplementation on plasma adiponectin levels and some metabolic risk factors in patients with schizophrenia. Journal of medicinal food, 20(1), 79-85.
37. Wu, Y., Chen, M., & Jiang, J. (2019). Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling. Mitochondrion, 49, 35-45.
38. Yao JK, Leonard S, Reddy RD. Increased nitric oxide radicals in postmortem brain from patients with schizophrenia. Schizophr Bull 2004;30:923–34.9.

Gebelikte HIV Enfeksiyonu ve Ebelik Yaklaşımı

Ayşegül DURMAZ[1], Emel ELEM[2]

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ebelik Bölümü 0000-0002-3092-8841

[2]Arş. Gör.,Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ebelik Bölümü 0000-0002-2113-7239

GİRİŞ

Şimdiye kadar 40,1 milyon kişi HIV nedeniyle yaşamını kaybetmiştir. 2021'de HIV ile ilgili nedenlerden dolayı 650.000 insan öldü, 1,5 milyon insana HIV bulaştı ve 38,4 milyon kişi HIV ile yaşamaktadır (1-2). Gebelikte HIV enfeksiyonu, bazı gelişmekte olan ülkelerde gebeliğin en yaygın komplikasyonudur. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV), bağışıklık sistemini hedef almakta (1) ve özellikle CD4 hücreleri adı verilen beyaz kan hücrelerine saldırmaktadır. Bireylerin bazı kanserlere, tüberküloz, ciddi bakteriyel enfeksiyonlar ve mantarlar gibi fırsatçı enfeksiyonlara karşı savunmasını zayıflatır (2). Virüs, bağışıklık hücrelerinin işlevini yok edip bozduğundan, enfekte olmuş kişiler yavaş yavaş bağışıklık yetmezliğine girer. HIV enfeksiyonunun en ileri aşaması, tedavi edilmeyen bireylerde uzun yıllar içinde gelişebilen edinilmiş immün yetmezlik sendromudur (AIDS). AIDS, belirli kanserlerin, enfeksiyonların veya diğer ciddi klinik belirtilerin gelişmesiyle tanımlanmaktadır (1).

Gebelikte HIV enfeksiyonu, yalnızca annenin bağışıklık sağlığı için bir tehdit oluşturmaz, aynı zamanda bebeğe gebelikte, doğumda ve doğum sonrası emzirme yoluyla perinatal olarak HIV bulaşmasına yol açabilir (3). HIV enfeksiyonunun tedavisi yoktur. Bununla birlikte, fırsatçı enfeksiyonlar da dahil olmak üzere etkili HIV önleme, teşhis, tedavi ve bakıma erişimin artmasıyla, HIV enfeksiyonu yönetilebilir bir kronik sağlık durumu haline gelmiştir. Böylece HIV ile yaşayan insanların uzun ve sağlıklı yaşamlar sürmesi sağlanmaktadır (1).

Tüm gebelere mümkün olduğunca erken HIV testi yaptırılmalıdır. HIV'li tüm gebeler, CD4 sayısı veya viral yüküne bakılmaksızın, mümkün olan en kısa sürede antiretroviral tedavi (ART) almalıdır (3).

Bu bölümde, HIV enfeksiyonundan genel olarak bahsedilmekte ve gebelikte HIV enfeksiyonunun yönetimi ve ebelik bakımı ile bebeğe HIV geçişinin önlenmesi konuları açıklanmaktadır.

HIV ENFEKSİYONU

HIV, bağışıklık sistemindeki özellikle CD4 T [≤0.200x109 hücre/L (200 cells/mm3)] hücrelerine zarar vermektedir (2). Bireyin günlük enfeksiyonlar ve hastalıklarla savaşma yeteneğini zayıflatır. AIDS, bağışıklık sistemi HIV virüsü tarafından ciddi şekilde hasar gördüğünde ortaya çıkan, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir dizi enfeksiyon ve hastalıktır (4). HIV'in iki ana türü vardır: HIV-1 ve HIV-2, ayrıca farklı alt türlere ayrılmıştır. HIV-1 grup M, yaygın AIDS pandemisinden sorumlu olan virüsün en yaygın ve bulaşıcı türüdür (5). HIV'in anneden bebeğe bulaşma oranı (dikey bulaşma), HIV-1 için %20-%25, HIV-2

için yaklaşık %5'tir. HIV'in dikey olarak bulaşması sadece hamilelik boyunca değil, aynı zamanda doğum ve emzirme sırasında da mümkündür (6).

Virüs, konakçı vücudu enfekte etmek ve çoğalmak için bir dizi adımı takip eder. HIV enfeksiyonunun yedi aşaması şunlardır (5):

1) Konakçı hücre CD4 reseptörüne ve CCR5 veya CXCR4 koreseptörüne virüs bağlanması;

2) HIV RNA ve enzimlerini serbest bırakmak için konakçı hücre zarı ile füzyon;

3) RNA'dan DNA'ya ters transkripsiyon;

4) Viral DNA'nın konakçı hücre genetik materyaline entegrasyonu;

5) Virüsün enfektif formunun oluşumu için yapı blokları oluşturmak üzere replikasyon;

6) Yeni HIV RNA kullanarak olgunlaşmamış virüs parçacığı oluşturmak

7) Olgunlaşmamış virüsün konakçı hücreden tomurcuklanması ve proteaz bölünmesiyle olgun enfektif formun üretilmesi.

HIV bulaştıktan sonra, hastalığın ilerlemesi üç aşamadan geçer:

Aşama 1: Akut Aşama: Bu, enfekte bir kişinin HIV virüsüne karşı bir bağışıklık tepkisi nedeniyle grip benzeri semptomlar gösterdiği enfeksiyonun ilk aşamasıdır.

Aşama 2: Asemptomatik Aşama: Bu aşamada virüs, konakta gizli olarak bulunur ve aktif kalmaya devam eder, ancak daha düşük oranda çoğalır. Bu nedenle, hastalar herhangi bir belirgin enfeksiyon semptomu olmadan yaşamaya devam ederler.

Aşama 3: İleri Aşama: Bu aşamadaki hastalarda ciddi bir bağışıklık yetmezliği vardır ve fırsatçı enfeksiyonlara yakalanır veya enfeksiyonla ilişkili kanserler gelişir. HIV hastalığının bu son aşamasına AIDS teşhisi konur. Bu nedenle, hem hastalığın ilerlemesini hem de bulaşmasını durduracak olan hastalığın kesin tedavisine başlamak için HIV'in erken teşhisi gereklidir (7).

GEBELİKTE HIV ENFEKSİYONU

2016 yılında dünya çapında HIV ile yaşayan 34.5 milyon yetişkinin 15.3 milyonu (%44) üreme çağındaki kadınlardı; bu nedenle, antiretroviral tedavi (ART) almakta olan veya ihtiyacı olan popülasyonun yaklaşık yarısı gebe kalabilir. Ayrıca HIV'in salgın boyutunda yaygın olduğu birçok ülkede, kadınlara gebelik ve emzirme döneminde HIV bulaşmaya devam etmektedir. Bu süre zarfında enfekte olan kadınlar da bebeklerine HIV bulaştırma riskiyle karşı karşıya kalmaktadır (7).

Irshad, Mahdy ve Tonismae (2022) yaptığı çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 5.000 HIV pozitif kadının doğum yaptığının tahmin edildiğini bildirmiştir. Ayrıca aynı çalışmada HIV ve gebelikle ilgili güncel önerilerin ardından, hem Amerika Birleşik Devletleri'nde hem de Avrupa'da, perinatal HIV bulaşma oranının %1 veya daha azına düşmesine neden olduğunu tespit etmişlerdir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından hazırlanan rapora göre, 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yalnızca 44 HIV pozitif bebek doğdu ve perinatal HIV bulaşma insidansının 100.000 canlı doğumda 1,1'e düştüğü bildirilmiştir (6).

HIV prevalansının yüksek olduğu bölgelerde prenatal bakım kapsamında çeşitli sorumluluklar vardır. Birincisi, kadınlara test yaptırmak ve bu sonuçları kadınların sağlıklarını en iyi şekilde korumak için kullanmak; ikincisi, HIV'in anneden çocuğa bulaşma oranını azaltmak için uygun müdahaleleri kullanmak; ve üçüncüsü, personeli eğitmek ve HIV ve diğer patojenlerin nozokomiyal bulaşmasını önlemek için ekipman sağlamak (8).

HIV Testi ve Danışmanlığı

Küresel olarak 2021'de yaklaşık 5,9 milyon kişi HIV ile yaşadığını bilmiyordu (9). 2013 yılında, düşük ve orta gelirli ülkelerdeki gebelerin %54'ü HIV testi yaptırmamıştır (10). HIV testinin yaptırılması ve gebeye bu konuda danışmanlık sağlanması, HIV tedavisine, bakımına ve önlenmesine bir kapı açmaktadır. HIV testinin, onaylanmış ulusal test algoritmasına göre yapılmalıdır. Testler kalite güvence sistemine göre yapılmalıdır. HIV testi ve danışmanlığı kadının isteğine bağlı olmalı, onayı alınmalı, mahremiyete özen gösterilmeli, bilgilendirme yapılmalı, doğru test sonuçları sağlanmalı, bakım, tedavi ve önleme hizmetleri ile bağlantılı olmalıdır. Yaşanılan bölgeye ve salgın türüne bağlı olarak, test ve danışmanlık stratejileri karma, adil, herkes tarafından erişilebilir ve uygun maliyetli olmalıdır (7, 11).

Gebelikte HIV Bulaşmasının Önlenmesi

Gebelikte HIV bulaşmasının önlenmesi şunları içermektedir:

1. Genel popülasyonda HIV bulaşmasının önlenmesi; gebelerin HIV ile enfekte olmasını önlemek ve gebeden eşine HIV bulaşma riskini azaltmak.
2. Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi; gebeden bebeğine HIV bulaşma riskini azaltmak.

Tüm popülasyonda HIV bulaşmasının önlenmesi için; ART ilaçlarının kullanımı, davranışsal ve yapısal müdahalelerin bir karışımını içeren

kombinasyon yaklaşımına ihtiyaç vardır. Bu, insanların herhangi bir zamanda kendi özel ihtiyaçlarına uygun müdahalelere erişmelerine olanak sağlar ve tek bir yöntemin kullanıldığı müdahalelerden daha etkilidir (7).

Genel popülasyonda HIV bulaşmasının önlenmesi

ART ilaçlarının HIV bulaşmamış, HIV enfeksiyonu riski taşıyan kişiler tarafından HIV bulaşmasını önlemek için günlük kullanımı. Mesleki yollarla veya cinsel ilişki yoluyla potansiyel maruz kalma sonrasında HIV enfeksiyonu kapma şansını azaltmak için kısa bir süre için ART verilir. ART süresi 28 gündür ve ilk doz maruziyetten sonraki 72 saat içinde mümkün olan en erken zamanda verilir.

Davranışsal müdahaleler: Bilgi ve eğitim verilmesidir. HIV bulaşma riski olan davranışlardan caydırmak ve cinsel ilişki yaşını geciktirmek gibi koruyucu davranışların teşvik edilmesi ve bunun için okul temelli cinsel eğitim, akran danışmanlığı, topluluk düzeyinde ve bireysel danışmanlık gibi çeşitli iletişim yaklaşımlarını kullanarak potansiyel bulaşma olaylarının oranını düşürülmesidir (7, 12).

Yapısal ve destekleyici müdahaleler: HIV bulaşmasını azaltmak için sosyal, yasal, politik ve çevresel kolaylaştırıcılar sağlamaktır. Bunun için yasal ve politika reformu hazırlamak, damgalama ve ayrımcılığı azaltmak, cinsiyet eşitliğini sağlamak ve toplumsal cinsiyete dayalı şiddeti önlemek, ekonomik açıdan güçlendirmek, okullaşma oranını arttırmak ve toplum seferberliğini kolaylaştırmak gibi destekleyici müdahaleler gerçekleştirilmelidir (7,13).

Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi

Anneden bebeğe HIV bulaşmasını önlemede antiretroviral tedavi ve ilaçların profilaktik kullanımı ile enfeksiyonların neredeyse tamamı önlenebilmektedir (7). Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Ortak Programı'na (UNAIDS) göre, küresel olarak, gebelerin ART'ye erişiminin artmasıyla birlikte, çocuklar arasındaki yeni HIV vakalarının sayısının 2010 yılından bu yana %47 azaldığı belirlenmiştir (6). UNAIDS 2021 yılında HIV ile yaşayan gebelerin %81'inin (%63-97), bebeklerine HIV bulaşmasını önlemek için antiretroviral ilaçlara erişebildiğini bildirmiştir (9).

Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi stratejileri için dört önemli yaklaşım bulunmaktadır (7):

1. Doğurganlık çağındaki kadınlar arasında HIV enfeksiyonunun birincil önlenmesi.
2. HIV ile yaşayan kadınlarda istenmeyen gebeliklerin önlenmesi.

3. HIV ile yaşayan kadınlardan bebeklerine HIV bulaşmasının önlenmesi.

4. HIV ile yaşayan annelere, çocuklarına ve ailelerine uygun tedavi, bakım ve desteğin sağlanması.

Gebe ve emziren kadınlarda ART: Anneden çocuğa HIV bulaşmasını önlemenin en etkili yolu annenin viral yükünü azaltmaktır. DSÖ, tüm salgın ortamlarında, klinik aşamasına ve CD4 hücre sayısına bakılmaksızın, HIV ile yaşayan tüm gebe ve emziren kadınlara ART başlanmasını ve yaşam boyu devam edilmesini önermektedir (7, 14).

Kadının Bakım ve Tedaviye Bağlantısının Sağlanması

HIV'li gebelerin bakımına en erken zamanda başlanmalıdır. HIV ile diğer enfeksiyonların ve komorbiditelerin daha fazla bulaşmasını önlemek için kadının müdahalelere erişimi kolaylaştırılmalıdır. Böylece takip kaybı da azalacaktır (7).

Bakımı kolaylaştırabilecek müdahale önerileri:

- HIV testi, HIV önleme, tedavi ve bakım, tüberküloz ve cinsel yolla bulaşan enfeksiyon taraması ve diğer ilgili hizmetlerin tek bir tesiste birlikte sağlandığı entegre hizmetler sunmak.
- Aynı gün sonuçları ile yerinde veya anında CD4 testi sağlamak.
- Kadının yaşadığı yer HIV testi ve danışma merkezinden uzaktaysa, ART alanına ulaşım yardımı sağlamak.
- Takipte kaybedilen vakaların belirlenmesinde, toplum gönüllülerinin ve sosyal yardım çalışanlarının katılımını sağlamak.
- Akranlar veya hastalık hakkında çok bilgili ve deneyimli hastaların desteğini sağlamak.
- Bilgilendirmeye, sürdürülebilirliğe ve akılda tutmaya yardımcı olmak için cep telefonu, metin mesajlaşması gibi yeni teknolojileri kullanmak.
- Partnerin test olmasını teşvik etmek.
- İzin alınarak hasta ile ilişkisi olan yakın partneri bakım sağlayıcı tarafından bildirmek (7,15)

Hamile kadınlar da dahil olmak üzere HIV ile enfekte olan tüm kişiler için genel bakım, salgının türüne göre uyarlanmalıdır ve şunları içerir:

- Psikososyal danışmanlık ve destek (7, 16).
- Hasta olduğunu açıklama ve partner bildirimi.
- Ko-trimoksazol (CTX) profilaksisi.
- Tüberküloz danışmanlığı, tarama ve koruyucu tedavi.

- Yaygın mantar enfeksiyonlarını önleme.
- Serviks kanserinin önlenmesi ve taranması da dahil olmak üzere cinsel yolla bulaşan hastalıkların tedavisi ve üreme sağlığı ihtiyaçlarının desteklenmesi.
- Sıtmayı önleme (ko-trimoksazol, cibinlik).
- Seçilmiş aşı ile önlenebilir hastalıklar için aşıların kullanımı.
- Beslenme.
- Aile Planlaması.
- Anneden bebeğe bulaşmanın önlenmesi
- Damar içi madde kullanan kişiler için iğne ve şırınga programları.
- Su, sanitasyon ve hijyen (7).

HIV'li veya Bulaşma Riski Olan Gebeye Ebelik Yaklaşımı

HIV ile yaşayan doğurganlık çağındaki kadın sayısı günden güne artmakyadır. Bu artış ebelerin HIV'li gebelerle daha sık karşılacağı anlamına gelmektedir. Maternal ve fetal sağlığı sürdürmek ve fetüse bulaşı önlemek için prekonsepsiyonel, antenatal, innatal ve postnatal süreçlerde bakım verici ebelerin test ve danışmanlığa önem vermesi gerekmektedir (7, 17, 18). Ayrıca ART'nin sürdürülebilirliğini sağlamak için gerekli çabayı göstermeli ve mesleki sorumluluklarını yerine getirmelidir. HIV'li gebeliği erken dönemde tanılamak için testlere yönlendirmeli ve belirlenen hastaların bakımına ve tedavisine en kısa sürede başlanmalıdır. Gebe ve emziren kadınlarda HIV enfeksiyonunu önlemek için erkek ve kadın prezervatiflerine ulaşımlarını sağlamalıdır. Gebenin partnerini test için yönlendirebilmelidir. HIV'li eşlere ART sağlanması için gerekli girişimleri yapmalıdır (6,19, 20). Ebe HIV kapma riski taşıyan, HIV prevalansının yüksek olduğu bir bölgede yaşayan veya HIV insidansının yüksek olduğu bir kurumda sağlık bakım hizmeti alan, ilk test sonuçları negatif olan gebeleri üçüncü trimesterde tekrar test yaptırmaları için yönlendirmelidir (3). Damar içi madde kullanan kadınlara zarar azaltma hizmetleri konusunda danışmanlık sağlamalıdır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonların yönetimini sağlamak için multidisipliner çalışmalar yürütmelidir (7, 21).

KAYNAKLAR

1. WHO. 2022. HIV. Erişim adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids Erişim Tarihi: 20.11.2022
2. WHO. 2022. HIV/AIDS. Erişim adresi: https://www.who.int/health-topics/hiv-aids#tab=tab_1 Erişim Tarihi: 20.11.2022
3. BMJ Best Practices. (2022). HIV infection in pregnancy. Erişim adresi: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/556 Erişim Tarihi: 22.11.2022
4. NHS. 2021. HIV ve AIDS. https://www.nhs.uk/conditions/hiv-and-aids/ Erişim Tarihi: 22.11.2022
5. Saha, M., & Bhattacharya, S. (2019). A brief overview on HIV infection, diagnosis and treatment. Current Topics in Medicinal Chemistry, 19(30), 2739-2741.
6. Irshad, U., Mahdy, H., & Tonismae, T. (2022). HIV in pregnancy. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
7. WHO. (2017). HIV in pregnancy: The Geneva Foundation for Medical Education and Research Oxford maternal and perinatal health institute. Erişim adresi: https://www.gfmer.ch/omphi/maternal-infections/pdf/HIV-in-pregnancy.pdf Erişim Tarihi: 28.11.2022
8. World Health Organization. (1999). HIV in Pregnancy: a review. Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/65985/WHO_CHS_RHR_99.15_rus.pdf Erişim Tarihi: 28.11.2022
9. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2022). Fact sheet 2022: Global statistics 2022. Erişim adresi: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf Erişim Tarihi: 28.11.2022
10. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2014). The gap report. Erişim adresi: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf Erişim Tarihi: 28.11.2022
11. Gürol, A., & Güdek Seferoğlu, E., (2019). Ağrı Kontrolü: Geleceği, Maliyeti ve Yaşam Kalitesi. Türkiye Klinikleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği - Özel Konular , no.3, 88-94.
12. Çelik, N., & Saruhan, A., (2016). Gebelikte Riskli Durumlar. Perinatoloji ve Bakım (pp.169-253), Ankara Nobel Tıp Kitabevleri.
13. Turan, J. M., Miller, S., Bukusi, E. A., Sande, J., & Cohen, C. R. (2008). HIV/AIDS and maternity care in Kenya: how fears of stigma and discrimination affect uptake and provision of labor and delivery services. AIDS care, 20(8), 938-945. https://doi.org/10.1080/09540120701767224

14. WHO. (2017). WHO technical brief: preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of PrEP (No. WHO/HIV/2017.09). Erişim adresi: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255866/WHO-HIV-2017.09-eng.pdf Erişim Tarihi: 28.11.2022
15. Güçlü, S., Elem, E., & Unutkan, A., (2015). Gençlerin Cinsel Saglık Konusunda BilgiDüzeylerini Artırıcı Bir Müdahale Akran Egitimi Projesi. Eğitim ve Öğretim Araştırmaları Dergisi , vol.4, 156-162.
16. Karacabay, K., Savcı, A., & Kabu Hergül, F., (2022). Investigating Relationships Between Pain, Comfort, Anxiety and Depression in Surgical Patients. Cyprus Journal of Medical Sciences , vol.7, no.7, 40-47
17. Güçlü, S. 2014. Sağlık Eğitimi ve Hemşirelerin Eğitimci Rolü. Tihud Hemşire Dergisi , vol.1 , 1-7.
18. Durmaz, A., & Sezici, E., (2021). Doğumhanede Yenidoğan Bakımı. Sağlık Hizmetlerinde Yönetim ve Uygulamalara Bakış (pp.55-93), Ankara: iksad publishing house.
19. Güner, Ö., Celik, N., & Ertem, G. (2016). Investigation of knowledge level of married men about sexually transmitted diseases. *European Journal of Therapeutıcs*, 22(4).
20. Unutkan, A., & Yangın, H., (2016). Gebelik ve Cinsellik. Turkiye Klinikleri Journal of Obstetric-Women's Health and Diseases Nursing , vol.2, 28-34.
21. Öztürk, T., Çelik, N., & Başar, F., (2020). Gebelikte Covid19 Yönetimi ve Hemşirenin Rolleri. ”Covid-19 Pandemisi ve Hemşirelik Yaklaşımları” (pp.33-46), Akademisyen Yayınevi.

Kısıtlayıcı Diyetlere Karşı Diyet Dışı Yaklaşımlar: Yeme Farkındalığı ve Sezgisel Yeme

Ayşegül ÖZKAN[1]
Nazan AKTAŞ[1]

[1]Diyetisyen, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı
http://orcid.org/0000-0002-7400-6021
[2]Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
http://orcid.org/0000-0002-5400-6104

GİRİŞ

Besin alımı ve seçimi çeşitli değişkenlerden etkilenen, oldukça karmaşık süreçleri olan dinamik ve durumsal bir durumdur. Bireyin besin alımında tek belirleyicinin fizyolojik açlık olmadığını ortaya koyan yeterince çalışma vardır (Aktaş, 2019). Yeme davranışı ile ilişkilendirilen açlık türleri Tablo 1'de verilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi hücresel, duyusal ve duygusal olmak üzere üç temel açlık olduğu belirtilmektedir (Berthoud, Münzberg, & Morrison, 2017; Köse, 2017).

Yeme tutum ve davranışları genetik, çevre, hormonlar, bireyin o anki duygusal durumu, sosyo-demografik özellikler, geçmiş deneyimler, kültürel ve dini inanışlar, medya, beden algısı, şişmanlık, iştah vb. pek çok faktörden etkilenmektedir (Özkan & Bilici, 2018).

Tablo 1. Yeme davranışı ile ilişkilendirilen açlık türleri

Hücresel	Fizyolojik ihtiyaçtan doğan açlık türüdür. Ana kontrol merkezi hipotalamus olmak üzere hormonal ve sinirsel iletiler aracılığında gerçekleşen bir takım fizyolojik olaylar zinciri ile yönetilmektedir.
Duyusal (Hedonik)	Beyindeki zevk ve ödül merkezlerinden gelen uyaranlar aracılığı ile yeme davranışı üzerinde etkili olan açlık türüdür.
Duygusal	Kişinin yoğun olarak hissettiği duygulara cevaben gelişen açlık türüdür. Hücresel açlığın tersine giderilmesi için tokluğun oluşması yeterli değildir. Mevcut duygu durumu bastırılana kadar hissedilen açlık devam etmektedir.

(Berthoud, Münzberg, & Morrison, 2017; Köse, 2017)

Vücut ağırlığı denetiminde yeme davranışlarının etkili olduğu bilinmektedir. Beslenme ve diyetetik alanındaki gıda ve beslenme rehberleri ve resmi otoritelerce ağırlık kaybı ve koruma için desteklenen (Schaefer & Zullo, 2017) bir yöntem olan kalori kısıtlamasına dayanan diyet müdahalelerinin başarısı özellikle uzun dönemde soru işaretleri barındırmaktadır (Framson et al., 2009; Köse, 2017). Tekrarlanan ağırlık kaybı ve yeniden ağırlık kazanımı şeklinde kısır bir döngü haline gelen süreç hem psikolojik hem de fizyolojik yorgunluk yaratmaktadır. Yo-yo sendromu olarak da isimlendirilen bu tekrarlanan diyet girişimleri olumsuz sağlık çıktıları ile ilişkilendirilmektedir (Şare, Amanpour, Göde, & Çelik, 2022).

Vücut ağırlığına ilişkin elde edilen sonuçların sürdürülebilirliğinde bireye davranış değişikliğinin kazandırılması anahtar rol üstlenmektedir (Köse, 2017). Nitekim uygulanan diyetin başarılı olma ölçütlerinden en önemlisi kazanılan yeni yaşam tarzı değişikliklerinin sürdürülmesidir. Kısıtlamaya dayanan geleneksel diyet müdahalelerinin davranış değişikliği yaratmada etkin bir yöntem

olmadığına ilişkin bilimsel veriler bulunmaktadır. Bu durum bilim insanlarını alternatif bir yol bulmaya sevk etmiştir (Dubnov-Raz & Berry, 2010). Bireyin doğuştan sahip olduğu becerilerini yeniden kazandırmaya odaklı geliştirilen yeni yaklaşımlar, enerji kısıtlaması ile ağırlık kaybı hedefleyen geleneksel görüşe aykırı olmalarından dolayı "diyet dışı yaklaşımlar" olarak adlandırılmaktadır (MacDougall, 2010).

DİYET DIŞI YAKLAŞIMLAR

İnsanlar vücut ağırlığı kontrolünü sağlamak için sıklıkla diyet kısıtlaması yapma eğilimindedir (Tylka, Calogero, & Daníelsdóttir, 2015). Bununla birlikte obezite, prevalansı yıldan yıla katlanarak artış gösteren çok sayıda hastalık ile ilişkilendirilen bir halk sağlığı sorunu, küresel çapta önemli bir tehdit olmaya devam etmektedir (Akyol & Ersoy, 2012). Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2017'ye göre 19 yaş ve üzeri bireylerin %36,6'sı fazla kilolu, %34,1'i obez ve %4,1'i morbid obezdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2025 yılına kadar yaklaşık 167 milyon insanın fazla kilolu veya obez oldukları için daha az sağlıklı olacağını tahmin etmektedir. Ağırlık kaybı amacıyla diyet yapma oranı 15 yaş ve üzeri bireylerde (kadınların %11,1, erkeklerin %7,2) %9,2'dir (TBSA, 2019). Bununla birlikte internet ortamında diyet ile ilgili yapılan aramaların oldukça yüksek bir orana sahip olduğu bildirilmektedir (GoogleTrends, 2022). Birey ve toplum refahı üzerinde önemli bir yük kaynağı olan obeziteye (Sung, Lee, & Song, 2009) karşı uygulanan kalori kısıtına dayanan geleneksel diyet yaklaşımlarının olumlu ve olumsuz bazı etkileri (Tablo 2) yıllar içerisinde tartışma konusu haline gelmiştir (Gast & Hawks, 1998).

Tablo 2. Kalori kısıtlamasına dayanan diyet yaklaşımlarının etkileri

Olumlu	Olumsuz
• Metabolik parametreler üzerinde iyileşme sağlar. • Sonuçları kısa vadede görülmektedir. • Sonuçların çabuk görülmesi diyet yapan bireyde motivasyon sağlar. • Programa uyulduğu takdirde hedeflenen ağırlık kaybını sağlamaktadır.	• Yıpranma payı yüksektir. • Ödül- ceza mekanizmasını tetikleyicidir. • Davranış değişikliği meydana getirmede zayıftır. • Öz düzenleme kazanımı düşüktür. • Stres artışına neden olabilmektedir. • Yoksunluk oluşturmaktadır.

(Gast & Hawks, 1998).

Vücut ağırlığı üzerinde kontrolü sağlamak amacıyla yeme davranışına yönelik süreklilik gösteren bilişsel müdahale çabası diyet kısıtlaması veya kısıtlanmış

yeme olarak nitelendirilmektedir (Tylka et al., 2015). Katı kurallar ile kısıtlanmış yeme, sıklıkla aşırı yeme davranışı için tetikleyici olmaktadır. Diyet sürecinde birey, kasıtlı olarak açlık hissini baskılama gayretindedir. Ancak, gösterilen gayretin sonuçsuz kaldığı anlarda diyet yapanların yapmayanlara kıyasla daha fazla besin tüketme potansiyelleri mevcuttur (deLauzon-Guillain et al., 2006). Bununla birlikte, bireyin hedefe ulaşana dek sıkı sıkıya uymaya çalıştığı kurallar zinciri istenilen noktaya ulaşıldığında terk edilmektedir (Nelson, 2017). Yiyecekler pek çok insan için hedonik duyguların yanı sıra endişe, pişmanlık gibi olumsuz duyguların kaynağıdır. Besin alımının arkasından oluşan suçluluk hissi, bozulmuş yeme davranışlarıyla ilişkilendirilmektedir (Kuijer & Boyce, 2014). Kısıtlayıcı diyet uygulayan bireyler, diyet kurallarının ihlali durumunda kendilerini başarısız kabul etmekte ve 'ya hep ya hiç' düşüncesinden hareketle sıklıkla daha fazla besin alımı gerçekleştirmektedir (Timko & Perone, 2006). Diyet müdahalelerinde besin alımında vücut sinyallerinin yerine dış belirleyicilerin rehberliği ve kuralları söz konusudur. Vücuda karşı gösterilen bu direncin uzun dönem devamlılık arz etmesi oldukça güçtür. Nitekim, diyet kısıtlamalarının uzun dönem başarı oranları düşüktür (Cole, 2006). Yapılan bir araştırmada katılımcıların diyet müdahalesi öncesi, bitiminde ve dört yıl boyunca belirli aralıklarda vücut ağırlıkları ölçülmüş olup müdahalenin bitiminde kayda değer bir ağırlık kaybı olmasına karşın geçen sürede kaybedilen ağırlığın korunamadığı ve müdahalenin uzun dönemde başarısız olduğu saptanmıştır (Mann et al., 2007). Diyet kısıtlamalarının etkilerini inceleyen bir çalışmada cinsiyete göre BKİ artışının yalnızca kadınlarda anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Öte yandan, vücut ağırlığındaki dalgalanmaların her iki cinsiyet için anlamlı olduğu rapor edilmiştir (VanStrien, Herman, & Verheijden, 2014). Literatürde vücut kompozisyonundaki bu tip değişimlerin bedensel ve psikolojik sağlığı olumsuz yönde etkilediği, kas kütlesinde kayıp, hipertansiyon, kronik inflamasyon, osteoporoz ve bazı kanser türlerine yol açabildiği ve genel ölüm oranlarını arttırdığı belirtilmektedir (Tribole & Resch, 2021; Tylka et al., 2015).

Alan yazındaki bazı çalışmalar diyet kısıtlamalarının tatminsizlik, beden memnuniyetsizliği, özsaygıda azalma, yiyeceklere yönelik yoğun istek, sağlık hedeflerinden uzaklaşma, vücut ağırlığı üzerinden etiketleme ve ayrımcılık gibi durumların ve yeme davranış bozukluklarının gelişiminde risk oluşturabileceğini bildirmektedir (Tylka et al., 2015). Ağırlık kaybı hedefiyle çıkılan yol, beklentilerin aksine başlangıcın üzerinde bir vücut ağırlığının yanı sıra tıkanırcasına yeme atakları, anorektik davranışlar, kaygı ile sonuçlanabilmektedir (Powell, Frankel, & Hernandez, 2017). Diyet kısıtlaması uygulayan bireyler kısıtlama uygulamayan bireylerle karşılaştırıldığında daha az besin alımı yapmamalarına karşın yeme bozuklukları gelişimi açısından daha yüksek risk

altında bulunmaktadır (Stice, Davis, & Miller, 2008). Diyet dışı yaklaşımların bozulmuş beden imajı ve yeme davranışları ile ters yönde ilişkili olduğu rapor edilmiştir (Kerin, Webb, & Zimmer-Gembeck, 2018). Diyet yapan bireylerin tıkanırcasına yeme davranışı gösterme eğilimlerinin daha yüksek olduğu (Borkoles, Carroll, Clough, & Polman, 2016) ve diyet sürecinin yarattığı stres karşısında vücudun daha fazla kortizol ürettiği literatürde sıklıkla belirtilmektedir (Mann et al., 2007). Ayrıca, besin alımında kısıtlayıcı davranan bireyler ghrelin hormon seviyelerinin yükselmesinin yanı sıra leptin direnci ve metabolizma yavaşlaması ile karşılaşabilmektedir (Parikh et al., 2007). Kısıtlayıcı geleneksel diyet yaklaşımlarının ödül-ceza mekanizmasını tetiklediği ve büyük porsiyonlarda, enerji içeriği yüksek yiyecekler tüketme eğilimini artırdığı görülmektedir (Tapper & Pothos, 2010). Böylesi bir tabloda kısıtlamaya dayalı diyet stratejilerinin davranış değişikliğine yol açarak sağlıklı bir yaşamın öncüsü olması pek mümkün değildir (Gast, Nielson, Hunt, & Leiker, 2015). Diyet dışı yaklaşımlar bu konuda sağladığı olumlu gelişmeler nedeniyle kimi araştırmacılar tarafından pozitif beslenme olarak ifade edilmektedir (Kerin et al., 2018; Stice et al., 2008).

Diyet kısıtlamaları ile kaybedilen ağırlık pek çok kişi tarafından korunamamaktadır (Schaefer & Zullo, 2017). Diyetin sonlanması, uzun dönem ağırlık artışında risk faktörü olarak görülmekte ve obezite oranlarının artışında payının olduğu düşünülmektedir (Pietilainen, Saarni, Kaprio, & Rissanen, 2012). Ağırlık artışından ileri gelen suçluluk duygusu, telafi isteği, tıkanırcasına yeme atakları ve ağırlık artışı şeklinde devam eden bu süreç içinden çıkılması güç bir döngüye neden olmaktadır (Smith, Williamson, Bray, & Ryan, 1999). Katılımcıların altı yıl boyunca izlendiği bir çalışmada ciddi kısıtlayıcı diyet uygulamalarını benimseyen bireylerin sonraki yıllarda ağırlık kazanımı ve obeziteye ilişkin risk düzeyi daha yüksek belirlenmiştir (Chaput et al., 2009). Pietilainen ve ark. (2012) tarafından yürütülen 4129 tek yumurta ikizinin dahil edildiği çalışmada ikizler 16 yaşından 25 yaşına kadar gözlemlenmiştir. Başlangıçta normal vücut ağırlığına sahip bireylerin diyet girişimlerinin sayısı ile obez olma riskleri pozitif yönde ilişkili bulunmuştur. Yaşamı boyunca en az bir kez kalori kısıtlı diyet uygulayan katılımcıların hiç diyet girişiminde bulunmayan ikizine göre başlangıçta fark olmamasına karşın 25 yaşında vücut ağırlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmektedir. Ağırlık kaybını amaçlayan kısıtlı diyet girişimlerinin daha yüksek BKİ ile ilişkili olduğu çalışma sonucunda rapor edilmiştir. Diyet dışı yaklaşımlar ile ağırlık kaybına odaklı diyet müdahalelerinin etkilerini karşılaştırmak üzere tasarlanan randomize kontrollü çalışmalarda, diyet dışı yaklaşımların belirgin bir ağırlık kaybı sağlamadığı ancak diyet müdahalelerinde yaygın olarak görülen yıpranma payını azalttığı ve

metabolik, psikolojik, yeme davranışına yönelik kriterlerde diyet uygulamalarına benzer şekilde iyileşme sağladığı ve desteklenmesi gerektiği ortaya konmuştur (Bacon et al., 2002; Borkoles et al., 2016).

Geleneksel diyetlerin davranış değişikliği meydana getirme konusunda yeterli niteliklere sahip olmayışı uzun vadede başarısızlığın ana nedenlerinden biri olarak düşünülmektedir (Curioni & Lourenco, 2005). Yaşam biçimine entegre edilebilen sürdürülebilir diyet yaklaşımların vücut ağırlığı denetiminde daha etkili olduğu görüşü hakimdir (Gast et al., 2015; Powell et al., 2017). Uzun dönem ağırlık yönetiminde başarıyı sağlayacak kısıtlama temelli diyet müdahaleleri geliştirme gayreti tüm hızıyla devam etmekte olup son dönemde ilgi geleneksel yaklaşımlardan diyet dışı yaklaşımlara doğru kaymıştır (Camilleri et al., 2016). Bu yaklaşımlardan özellikle yeme farkındalığı ve sezgisel yeme, kronikleşen diyet zihniyetinin uzun vadede neden olduğu olumsuz sağlık sonuçlarının önüne geçilmesinde alternatif bir çözüm yolu olarak görülmektedir (Kerin et al., 2018). Bilinçli farkındalığa, homeostatik sinyallere dayanan, mahrumiyet duygusunu ve yıpranma payını azaltan, davranış değişikliği yaratmada etkili bu yaklaşımlar uzun dönem olumlu çıktıları göz önünde bulundurularak teşvik edilmektedir (Nelson, 2017).

YEME FARKINDALIĞI

Temelleri Budizm'e dayanan farkındalık anlayışı çevresel, duygusal, zihinsel ve bedensel olarak bütünüyle yargılama olmaksızın anda olmaktır (Kabat-Zinn, 2005). Mindfulness Türkçe karşılığı ile bilinçli farkındalık; yaşananları yargılamaksızın kabul etmek ve bilinçli şekilde tüm dikkati içinde bulunulan anda toplamaktır (Özyeşil, Arslan, Kesici, & Deniz, 2011). Bilinçli farkındalık, yeme farkındalığının özünü yansıtmaktadır (Bishop et al., 2004). Yeme farkındalığı; yeme davranışının ortaya çıkışındaki belirleyicileri sorgulayarak, fizyolojik açlık ve tokluk düzeyinin belirlenmesi ile dikkat dağıtıcılardan uzak, besin seçimini yargılamaksızın yiyeceğe tam olarak odaklanarak bilinçli farkındalık ile yemek yeme biçimidir (Anderson, Reilly, Schaumberg, Dmochowski, & Anderson, 2016). Doğuştan var olan becerilerden biri olmasına karşın dışsal etkenlerin varlığı, zamanla kişinin yeme eyleminde farkındalığının azalmasına yol açmaktadır. Farkındalığın azalması ihtiyaç duyulandan daha fazla yiyecek tüketimi ile vücut ağırlığı artışına neden olabilmektedir (Lofgren, 2015). Bireye beslenme ile ilişkili davranış, duygu ve düşüncelerine yönelik yargılama olmaksızın farkındalığın yeniden kazandırılması, uzun dönem ağırlık yönetiminde ve beslenme alışkanlıklarının kontrolünde etkili olmaktadır (Framson et al., 2009). Yeme farkındalığına sahip bireylerde yiyeceklere karşı

duyulan şiddetli isteklere verilen cevaplar düzenlenebilmekte (Bays, 2009); otokontrol, öz-şefkat ve irade güçlenmektedir (Baer, 2015).

Yeme farkındalığı yaklaşımında ne, neden, ne kadar, nasıl soruları ön plana çıkmaktadır (Fung, Long, Hung, & Cheung, 2016). Yemeye karar verme sürecinden sonlanmasına dek yeme davranışına ilişkin bütün süreci kapsamaktadır (Bays, 2009). Yiyecek tüketiminde tüm duyuları kullanmak ve tüketilen yiyeceğin bütünüyle farkında olmak hazzı arttırırken alınan kalori miktarını azaltabilmektedir (Arch et al., 2016). Yeme hızında yavaşlama, açlık tokluk sinyalleri ve yemeğin lezzet ve doku gibi niteliklerine yönelik farkındalığı dolayısıyla tatmini arttırmaktadır. Kontrolsüz yeme isteğinin önüne geçilmektedir (Alberts, Thewissen, & Raes, 2012). Kişinin zamanla daha sağlıklı beslenme davranışlarına yönelmesini sağlamaktadır (Jordan, Wang, Donatoni, & Meier, 2014). Yeme davranışına başlama ve sonlandırma nedenlerinin araştırıldığı obez katılımcılarla gerçekleştirilen bir çalışmada açlığın yemeye başlama nedenlerinin yalnızca %20'sini oluşturduğu saptanmıştır. Başlama ve sonlandırma kararında ana nedenin çevresel belirleyiciler olduğu gözlenmiştir (Tuomisto, Tuomisto, Hetherington, & Lappalainen, 1998). Farkındalığın yeme davranışını nedensel açıdan etkilediği belirtilmektedir (Jordan et al., 2014).

Yeme farkındalığı ile zaman içerisinde istendik yönde kalıcı davranış değişiklikleri oluşmaktadır (Nelson, 2017). Sağlığın korunması ve iyileştirilmesinde yeme farkındalığı uygulamalarının katkı sağlayacağı savunulmaktadır (Fung et al., 2016). Yeme farkındalığının diyabetik bireylerde glisemik kontrol ve kan parametreleri üzerinde olumlu etkilerinin olduğu ve yaşam kalitesini arttırdığı bildirilmiştir (Son, 2013). Yapılan bir başka çalışmada, azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (St-Onge & Kris-Etherton, 2017).

Farkındalıklı yeme davranışında dikkat, iştah kontrolünde ve besin alımları üzerinde etkili olmaktadır (Seguias & Tapper, 2018). Ana öğün sırasında yemeğe odaklanan katılımcıların öğün sonrası daha az miktarda atıştırmalık tükettiği saptanmıştır (Higgs & Donohoe, 2011). Yeme farkındalığının stresi ve strese bağlı şeker, yağ ve enerji içeriği yüksek sağlıksız gıdaların tüketimini azalttığı bildirilmektedir (Rutters, Nieuwenhuizen, Lemmens, Born, & Plantenga, 2009). Ağırlık kaybına odaklanan diyet yaklaşımlarında bireyin yeme davranışına ilişkin öz düzenleme becerisi kazanmasından ziyade izin verilen ve yasaklanan besinler ve miktarları söz konusudur (Katterman, 2014). Yeme farkındalığının odak noktası ağırlık kaybından ziyade bireyin tüketilen yiyecekten keyif alarak tatmin edici bir deneyim yaşamasıdır. Yeme farkındalığının prensipleri temel olarak beş başlık altında toplanmaktadır. Bunlar; 1) Yeme hızını yavaşlatmak, 2) Açlık ve tokluk farkındalığının sağlanması, 3) Porsiyon büyüklüklerinin azaltılması, 4)

Dikkatin toplanması ve 5) Yemeğin tadımıdır (Monroe, 2015). Yeme farkındalığının olağan bir sonucu olarak beslenme davranışları, tüketim alışkanlıkları pozitif şekilde evrilerek ağırlık kaybı ve olumlu sağlık sonuçlarını sağlamaktadır (Nelson, 2017). Yeme farkındalığı müdahaleleri, sürdürülebilir bir yaklaşım olmasıyla, (Çolak & Aktaç, 2019) günümüzde kronik hastalıklardan vücut ağırlığı denetimine kadar geniş bir spektrumda yaygın olarak kullanılmaktadır (Beshara, Hutchinson, & Wilson, 2013).

SEZGİSEL BESLENME

Sezgi içgüdü, duygu ve akıl süreçlerini içeren kavrama yetisidir (Eroğlu, 2012). Sezgisel yeme (intuitive eating), bireyin çevresel ve duygusal uyaranlardan bağımsız fizyolojik açlık ve tokluk sinyallerini rehber edinerek yeme davranışını şekillendirmesini benimseyen beslenme felsefesi, bir diyet dışı yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Tylka & KroonVanDiest, 2013). Vücudun sağlığı için hangi besine ne zaman ve ne kadar ihtiyacı olduğunu belirleyebildiği düşüncesinden hareketle kişinin sezgisel yeme ile introseptif (içsel) farkındalığını yeniden kazanarak ona uygun davranması, vücut bilgeliğine erişmek olarak da açıklanabilmektedir (VanDyke & Drinkwater, 2014). Geleneksel diyetlerin aksine sezgisel yemede birincil ve en önemli hedef ağırlık kaybı değildir (Tribole & Resch, 2021). Sürdürülebilir sağlıklı yeme davranışlarının kazanılması hedeflenirken sürecin doğal bir sonucu olarak sağlıklı bir vücut ağırlığı getireceği savunulmaktadır (Gast & Hawks, 1998). Sağladığı motivasyon ve hoşgörülü yapısından ötürü (Jospe, Taylor, Athens, Roy, & Brown, 2017) obezite ile mücadelede önleme ve tedavi etme amacıyla sezgisel yemenin tercih edilebilir bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir. Yapılan çok sayıda çalışmada sezgisel yeme ile düşük BKİ arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (Camilleri et al., 2016). Bununla birlikte geleneksel diyet müdahalelerinin ağırlık yönetiminde sezgisel yemeden daha etkili olduğunu savunan aksi yönde klinik çalışmalar da mevcuttur. Ancak, yine aynı çalışmalarda sezgisel yemenin uzun dönemde ağırlığın korunmasında ve psikolojik ve fizyolojik sağlık üzerinde pozitif yönde etkileri bildirilmektedir (Anglin, 2013). Öte yandan Kraschewski ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada kalori kısıtına dayanan diyetler ile başlangıçta başarı elde edilse de uzun vadede ağırlık kaybının genellikle korunamadığı belirtilmiştir.

Sezgisel yeme, sağlıklı beslenme alışkanlıklarını arttıran bir yaklaşımdır (VanDyke & Drinkwater, 2014). Yapılan kesitsel bir çalışmada, sezgisel yeme ile sebze tüketimi ile pozitif yönde tıkanırcasına yeme davranışı ile negatif yönde anlamlı bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir (Banks, 2008). Yakın tarihli bir meta-analizde sezgisel yemenin psikolojik çıktıları ele alınmış ve sezgisel yemenin pozitif beden algısı, benlik saygısı ve ruhsal iyilik hali başta olmak üzere olumlu etkilerinin

olduğu raporlanmıştır (Linardon, Tylka, & Fuller-Tyszkiewicz, 2021). Sezgisel yeme yemeğe koşulsuz izin, fiziksel nedenlerden dolayı yeme, açlık ve tokluk sinyallerine olan güven ve vücut-besin seçimi uyumu olmak üzere birbiriyle ilişkili dört bileşenden oluşmaktadır (Tylka & KroonVanDiest, 2013). Bununla birlikte, kişinin yemek ve kendi vücuduyla sağlıklı bir ilişki kurmasını destekleyen 10 ilkesi bulunmaktadır. Bunlar sırasıyla diyet fikrinin reddi, açlık hissine saygı, yiyeceklerle olan barış, gıda polisliğinin sonlanması, tokluk hissine saygı, tatmin etkeninin keşfi, duygunun yeme davranışından önce onurlandırılması, bedene olan saygı, egzersiz yapma, hoşgörülü beslenme ve sağlığı onurlandırmaktır (Tribole & Resch, 2021). Sezgisel yemenin BKİ, kolesterol gibi sağlığa ilişkin fizyolojik göstergeleri olumlu yönde etkileme eğiliminde olduğu ve sezgisel yeme yaklaşımının umut vadettiği araştırmacılar tarafından belirtilmiştir (Yayan & Karaca, 2020). Sezgisel yeme, sağlıklı yaşam tarzı alışkanlıklarını destekleyen uzun vadeli davranış değişikliğine yönelik bütüncül bir yaklaşımdır (Cole, 2006). Sürdürülebilir sağlıklı davranışlarına vücut ölçülerine kıyasla çok daha büyük önem verilmektedir (Tribole & Resch, 2021).

SONUÇ

Vücut ağırlığı yönetiminde diyet kısıtlamaları sıklıkla tercih edilen bir strateji olmasına karşın ülkemizde ve dünyada obezite oranları artış göstermeye devam etmektedir. Geleneksel kısıtlayıcı diyet programları, kısa süreli ağırlık kaybı sağlamada başarılı olmasına rağmen, uzun dönemde bu başarının kalıcı olmadığı belirtilmektedir. Tıkanırcasına yeme atakları, aşerme, suçluluk, pişmanlık ve uzun dönemde kaybedilen ağırlığın geri kazanımı, yüksek yıpranma payı kısıtlayıcı diyet uygulamalarında karşılaşılan olumsuzluklar arasında gösterilmektedir. Diyet dışı yaklaşımlar, sağlığı geliştirmede diyet programlarına alternatif etkili bir yaklaşım olarak görülmekte ve özellikle yeme farkındalığı ve sezgisel yemeye olan ilgi günden güne artış göstermektedir. Kısıtlayıcı diyetler ile karşılaştırıldığında sezgisel yeme ve yeme farkındalığı müdahaleleri, kalıcı davranış değişikliği sağlamada etkin ve sürdürülebilir yöntemler olarak teşvik edilmektedir. Sezgisel yeme daha çok bireyin yeme davranışının altındaki sebeplere odaklanmaktayken; yeme farkındalığı yemek yeme esnasında ulaşılması gereken bilinçli farkındalığa odaklanmaktadır. Sonuç olarak, her iki yaklaşım da geleneksel diyet müdahalelerine alternatif olarak geliştirilmiş umut vadeden önemli birer strateji olarak savunulmaktadır. Diyet dışı yaklaşımların kısıtlayıcı diyetler karşısında kullanımının daha yaygın hale geleceği düşünülmekte olup daha fazla sayıda özellikle deneme modelli klinik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş, N. (2019). Besin Seçimine Etki Eden Etmenler. In N. Şanlıer & Y. Akdevelioğlu (Eds.), *Beslenme Eğitimi* (pp. 52-66). Ankara: Hedef CS.
2. Akyol, A., & Ersoy, G. (2012). Şişmanlık (Obezite) ve fiziksel aktivite. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Dairesi Başkanlığı*.
3. Alberts, H. J., Thewissen, R., & Raes, L. (2012). Dealing with problematic eating behaviour. The effects of a mindfulness-based intervention on eating behaviour, food cravings, dichotomous thinking and body image concern. *Appetite, 58(3)*, 847-851.
4. Anderson, L. M., Reilly, E. E., Schaumberg, K., Dmochowski, S., & Anderson, D. A. (2016). Contributions of mindful eating, intuitive eating, and restraint to BMI, disordered eating, and meal consumption in college students. *Eat Weight Disord, 21*, 83-90.
5. Anglin, J. C. (2013). Diet quality of adults using intuitive eating for weight loss - pilot study. *Nutrition and Health, 22*, 255-264.
6. Arch, J. J., Brown, K. W., Goodman, R. J., Porta, M. D., Kiken, L. G., & Tillman, S. R. (2016). Enjoying food without caloric cost: The impact of brief mindfulness on laboratory. *Behaviour Research and Therapy*, 23-34.
7. Bacon, L., Keim, A. L., Loan, M. D. V., Derricote, M., Gale, B., Kazaks, A., & Stern, J. S. (2002). Evaluating a non-diet wellness intervention for improvement of metabolic fitness, psychological well-being, and eating and activity behaviors. *International Journal of Obesity 26*, 854-865.
8. Baer, R. A. (2015). Mindfulness-based treatment approaches: Clinician's guide to evidence base and applications. *Elsevier.*
9. Banks, A. W. (2008). *Nutritional analyses of intuitive eaters as compared to dieters.* (Master of science). Utah State Unıversıty,
10. Bays, J. C. (2009). Mindful Eating: a guide to rediscovering a healthy and joyful relationship with food. *First edition Shambhala Publications Boston Massachusetts, 1*.
11. Berthoud, H. R., Münzberg, H., & Morrison, C. D. (2017). Blaming the brain for obesity: Integration of hedonic and homeostatic mechanisms. *Gastroenterology, 152*, 1728–1738.
12. Beshara, M., Hutchinson, A. D., & Wilson, C. (2013). Does mindfulness matter? Everyday mindfulness, mindful eating and self-reported serving size of energy dense foods among a sample of South Australian adults. *Appetite 67*, 25-29.

13. Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., . . . Devins, G. (2004). Mindfulness: a proposed operational definition. *Clinical Psychology Science Practice 11(3)*, 230–241.
14. Borkoles, E., Carroll, S., Clough, P., & Polman, R. C. (2016). Effect of a non-dieting lifestyle randomised control trial on psychological well-being and weight management in morbidly obese pre-menopausal women. *Maturitas 83*, 51-58.
15. Camilleri, G., Mejean, C., Bellisle, F., Andreeva, V. A., Kesse-Guyot, E., & Hercberg, S. (2016). Intuitive eating is inversely associated with body weight status in the general population-based NutriNet-Sante study. *Obesity, 24(5)*, 1154-1161.
16. Chaput, J. P., Leblanc, C., Pérusse, L., Desprès, J. P., Bouchard, C., & Tremblay, A. (2009). Risk factors for adult overweight and obesity in the Quebec Family Study. Have we been barking up the wrong three? . *Obesity (Silver Spring), 17*, 1964-1970.
17. Cole, R. E. (2006). *Intuitive eating non-dieting approach to weight management: Pilot program for Fort Drum DOD beneficiaries.*
18. Curioni, C. C., & Lourenco, P. M. (2005). Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *International Journal of Obesity, 29(10)*, 1168-1174.
19. Çolak, H., & Aktaç, Ş. (2019). Ağırlık Yönetimine Yeni Bir Yaklaşım: Yeme Farkındalığı. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi 3*(3), 212-222
20. deLauzon-Guillain, B., Basdevant, A., Romon, M., Karlsson, J., Borys, J. M., & Charles, M. (2006). FLVS Study Group. Is restrained eating a risk factor for weight gain in a general population? . *American Journal of Clinical Nutrition 83*, 132–138.
21. Dubnov-Raz, G., & Berry, E. M. (2010). Dietary Approaches to Obesity. . *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine, 77(5)*, 488–498.
22. Eroğlu, A. (2012). Henri Bergson'da Bilinç-Sezgi İlişkisi. *SDÜ Fen Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi, 27*, 81-102.
23. Framson, C., Kristal, A. R., Schenk, J. M., Littman, A. J., Zeliadt, S., & Benitez, D. (2009). Development and validation of the mindful eating questionnaire. *J Am Diet Assoc, 109(8)*, 1439- 1444.
24. Fung, T. T., Long, W. W., Hung, P., & Cheung, L. W. (2016). An expanded model for mindful eating for health promotion and sustainability: Issues and challenges for dietetics practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 116(7)*, 1081-1086.

25. Gast, J., & Hawks, S. R. (1998). Weight loss education: the challenge of a new paradigm. *Health Educ Behav 25*, 464–473.
26. Gast, J., Nielson, A. C., Hunt, A., & Leiker, J. J. (2015). Eating: associations with physical activity motivation and BMI. *American Journal of Health Promotion 29(3):*, 91-99.
27. GoogleTrends. (2022). 2021 Yılının Arama Trendleri. Erişim adresi: https://trends.google.com.tr/trends/yis/2021/TR/. Erişim tarihi: 01.05.2022.
28. Higgs, S., & Donohoe, J. E. (2011). Focusing on food during lunch enhances lunch memory and decreases. *Appetite*, 202-206.
29. Jordan, C. H., Wang, W., Donatoni, L., & Meier, B. (2014). Mindful eating: Trait and state mindfulness predict healthier eating behavior. *Personality and Individual Differences 68*, 107-111.
30. Jospe, M. R., Taylor, R. W., Athens, J., Roy, M., & Brown, R. C. (2017). Adherence to Hunger Training over 6 Months and the Effect on Weight and Eating Behaviour: Secondary Analysis of a Randomised Controlled Trial. *Nutrients, 9(11)*, 1260.
31. Kabat-Zinn, J. (2005). *Wherever you go there you are. Mindfulness meditation in everyday life*: New York: Hyperion.
32. Katterman, S. N. (2014). Mindfulness meditation as an intervention for binge eating, emotional eating, and weight loss: a systematic review. *Eating Behaviors 15(2)*, 197-204.
33. Kerin, J. L., Webb, H. J., & Zimmer-Gembeck, M. J. (2018). Intuitive, mindful, emotional, external and regulatory eating behaviours and beliefs: An investigation of the core components. *Appetite 132(1)*, 139-146.
34. Köse, G. (2017). *Üniversite Öğrencilerinin Yeme Farkındalığının Üzerine Bir Araştırm.* (Doktora Tezi). Başkent Üniversitesi Ankara.
35. Kraschnewski, J. L., Boan, J., Esposito, J., Sherwood, N. E., Lehman, E. B., & Kephart, D. K. (2010). Long term weight loss maintenance in United States. *International Journal of Obesity, 34(11)*, 1644-1654.
36. Kuijer, R. G., & Boyce, J. A. (2014). Chocolate cake: Guilt or celebration? Associations with healthy eating attitudes, perceived behavioural control, intentions, and weight-loss. *Appetite, 74*, 48–54.
37. Linardon, J., Tylka, T. L., & Fuller-Tyszkiewicz, M. (2021). Intuitive eating and its psychological correlates: A meta-analysis. *Int. J. Eat. Disord, 30*.
38. Lofgren, I. E. (2015). Mindful eating: An emerging: approach for healthy weight management. *American Journal of Lifestyle Medicine 9(3)*, 212-216.

39. MacDougall, E. C. (2010). *An examination of a culturally relevant model of ıntuitive eating with african american college women.* (Doctoral Dissertation). University of Akron,
40. Mann, T., Tomiyama, A., Westling, E., Lew, A., Samuels, B., & Chatman, J. (2007). Medicare's search for effective obesity treatments: Diets are not the answer. *American Psychologist, 62*, 220-223.
41. Monroe, J. T. (2015). Mindful Eating: Principles and Practice *American Journal of Lifestyle Medicine, 9(3)*, 217–220.
42. Nelson, J. B. (2017). Mindful eating: the art of presence while you eat. *Diabetes Spectrum, 30(3)* 171-174.
43. Özkan, N., & Bilici, S. (2018). Yeme Davranışında Yeni Yaklaşımlar: Sezgisel Yeme Ve Yeme Farkındalığı. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(2)*, 16-24.
44. Özyeşil, Z., Arslan, C., Kesici, Ş., & Deniz, M. E. (2011). Bilinçli Farkındalık Ölçeği'ni Türkçeye Uyarlama Çalışması. *Eğitim ve Bilim 36(160)* 224-235.
45. Parikh, N. I., Pencina, M. J., Wang, T. J., Lanier, K. J., Fox, C. S., D'Agostino, R. B., & Vasan, R. S. (2007). Increasing trends in incidence of overweight and obesity over 5 decades. *The American Journal of Medicine 120(3)*, 242-250.
46. Pietilainen, K. H., Saarni, S. E., Kaprio, J., & Rissanen, A. (2012). Does dieting make you fat? A twin study. *International Journal of Obesity 36(3*, 456-446.
47. Powell, E. M., Frankel, L. A., & Hernandez, D. C. (2017). The mediating role of child self regulation of eating in the relationship between parental use of food as a reward and child emotional overeating. *Appetite, 113*, 78-83.
48. Rutters, F., Nieuwenhuizen, A. G., Lemmens, S. G. T., Born, J. M., & Plantenga, M. S. W. (2009). Acute stress-related changes in eating in the absence of hunger. *Obesity, 17(1):*, 72-77.
49. Schaefer, J. T., & Zullo, M. D. (2017). US Registered Dietitian Nutritionists' Knowledge and Attitudes of Intuitive Eating and Use of Various Weight Management Practices. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 117(9)*, 1419-1428.
50. Seguias, L., & Tapper, K. (2018). The effect of mindful eating on subsequent intake of a high calorie snack. *Appetite*, 93-100.
51. Smith, C., Williamson, D., Bray, G., & Ryan, D. (1999). Flexible vs. Rigid dieting strategies: Relationship with adverse behavioral outcomes. *Appetite 32*, 295–305.

52. Son, J. V. (2013). The effects of a mindfulness-based ıntervention on emotional distress,quality of life, and HbA1c in outpatients with diabetes (DiaMind). *Dieabetes Care 36*, 823– 830.
53. St-Onge, M. P., & Kris-Etherton, P. (2017). Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation, 135(9)*, 96-121.
54. Stice, E., Davis, K., & Miller, N. P. (2008). Marti Fasting increases risk for onset of binge eating and bulimic pathology: a 5-year prospective study. *Journal of Abnormal Psychology 117*, 941–946.
55. Sung, J., Lee, K., & Song, Y. M. (2009). Relationship of eating behavior to long-term weight change and body mass index: the Healthy Twin study. *Eating and Weight Disorders 14*, 98-105.
56. Şare, M., Amanpour, A., Göde, E. M. n., & Çelik, F. (2022). *Yo-yo sendromu*. Paper presented at the 7. Uluslararası Sağlıklı Yaşam Kongresi İstanbul / Türkiye
57. Tapper, K., & Pothos, E. M. (2010). Feast Your Eyes: Hunger and Trait Reward Drive Predict Attentional Bias for Food Cues. *Emotion*, 949-954.
58. TBSA. (2019). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2017.* T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ankara. (Yayın No: 1132)
59. Timko, C. A., & Perone, J. (2006). Rigid and flexible control of eating behavior and their relationship to dieting status. *Eating and Weight Disorders, 11(3)*, 90-95.
60. Tribole, E., & Resch, E. (2021). *Sezgisel Yeme Uygulama Kitabı*. İstanbul: Okuyanus Yayıncılık.
61. Tuomisto, T., Tuomisto, M. T., Hetherington, M., & Lappalainen, R. (1998). Reasons for initiation and cessation of eating in obese men and women and the affective consequences of eating in everyday situations. *Appetite 30*, 211-222.
62. Tylka, T. L., Calogero, R. M., & Daníelsdóttir, S. (2015). Is intuitive eating the same as flexible dietary control? Their links to each other and well-being could provide an answer. *Appetite 95*, 166–175.
63. Tylka, T. L., & KroonVanDiest, M. A. (2013). The Intuitive Eating Scale–2: Item Refinement and Psychometric Evaluation with college women and men. *Journal of Counseling Psychology 60 (1)*, 137–153.
64. VanDyke, N., & Drinkwater, E. J. (2014). Relationships between intuitive eating and health indicators: literature review. *Public Health Nutrition, 17(8)*, 1757-1766.

65. VanStrien, T., Herman, C. P., & Verheijden, M. W. (2014). Dietary restraint and body mass change. A 3-year follow up study in a representative Dutch sample. *Appetite, 76*, 44-49.
66. WHO. (2022). World Obesity Day 2022- Accelerating action to stop obesity*., Erişim adresi: https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity. Erişim tarihi: 09.05.2022*.
67. Yayan, G., & Karaca, K. E. (2020). Sezgisel Yeme Davranışının Vücut Kompozisyonu Ve Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerine Etkisi. *ACU Sağlık Bil Derg 11*.

Dişlerde Gözlenen Çürüksüz Lezyonlar

Ayşenur GÜNGÖR BORSÖKEN[1]

[1]Öğr. Gör., Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-1389-2397

Diş sert dokularının devamlılığı remineralizasyon ve demineralizasyon olaylarının bir döngü içerisinde olmasıyla korunur. Bu dengenin bozulup demineralizasyon lehine döndüğü durumlarda mineral kaybına bağlı olarak diş sert dokusunda bozulmalar oluşur. Bu mineral kaybı mikroorganizmaların oluşturduğu asitlere bağlı bir kayıp ise bu duruma diş çürüğü denir. Ancak herhangi bir bakteriyel etken olmaksızın fiziksel, kimyasal veya biyokimyasal etkenlerle ortaya çıkıyorsa çürüksüz diş lezyonları olarak adlandırdığımız erozyon veya diş aşınmaları oluşur.

Etiyolojik sebebi ne olursa olsun çürüksüz servikal lezyonların prevelansı % 5 ile 85 olarak tespit edilmiştir. Değerler arasındaki bu varyans fazladır, çünkü ayırt net bir etiyolojik faktörden kaynaklanan lezyonları ayırt etmek zordur (Levitch ve ark, 1994).

Dişlerde meydana gelen aşınmalar ;

- ✓ Hassasiyet
- ✓ Estetik problemler
- ✓ Okluzyon prolemleri
- ✓ Mobilite
- ✓ Dikey boyut kaybı
- ✓ Dişlerde veya restorasyonlarda kırılmalar

gibi sorunlara neden olmaktadır.

ATRİZYON

Dişlerin birbirleriyle olan temasının sonucunda meydana gelen mineral (madde) kaybıdır. Klinik olarak iki farklı şekilde gözlenmektedir.

1. Fizyolojik atrizyon

Normal çiğneme fonksiyonun meydana getirdiği aşınmalardır. Mezializasyon dediğimiz zamanla dişlerin aproksimal yüzeylerindeki kontak noktalarında meydana gelen madde kaybı da fizyolojik atrizyon olarak adlandırılır.

2. Patolojik atrizyon

Kapanış bozukluğu, erken okluzal temaslar, dişlerde çapraşıklıkların, parafonksiyonel alışkanlıkların sebep olduğu aşınmalardır. Dişlerin genellikle çiğneyici yüzeylerinde görülen çukur şeklindeki lezyonlardır. Bu şekli almasının sebebi dentinin inorganik içeriğinin mineden daha az olması ve daha hızlı aşınmasıdır. Çukur alanları kenarındaki mine keskindir. Bu bölgeler gıda retansiyonun sıklıkla görüldüğü yerlerdir. Diş hekimliğinde parafonksiyon genellikle bruksizm, tırnak yeme gibi alışkanlıklar olarak tanımlanır. Bruksizm, intermaksiller oklüzyonda diş aşınması olarak ortaya çıkan, dinamik bir harekettir

(Roberts ve ark, 2022) Diş sıkma ve tırnak yeme, mandibular elevatör kaslarının güçlü kasılmasıyla oluşan statik ve sürekli yükler olarak tanımlanır.

Resim 1: Dişlerde okluzal temaslar bağlı gelişen atrizyon

ABFRAKSİYON

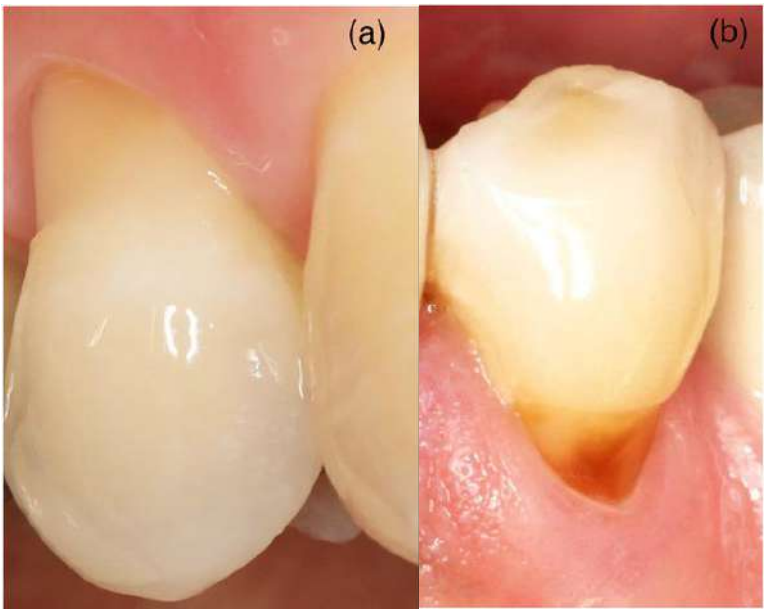
Dişlerde tübüller arası esneme hareketine bağlı olarak gelişen servikal lezyonlardır. "Abfraksiyon" terimi, yüklenmeye bağlı mekanik stresten kaynaklanan çürüksüz servikal lezyonları açıklamak için kullanılır. Dişlere uygulanan biyomekanik yükleme kuvvetlerinden kaynaklanan stresler nedeniyle (yutma ve kenetlemede olduğu gibi statik veya çiğnemede olduğu gibi döngüsel), hem mine hem de dentin parçalanabilir veya kırılabilir. Abfraksiyon olarak adlandırılacak olan bu diş maddesi kaybı, kuvvetlerin büyüklüğüne, süresine, yönüne, sıklığına ve konumuna bağlıdır. (Grippo, 1991)

Okluzal yükleme noktasından uzakta meydana gelen diş dokularının bükülmesi ve nihai yorgunluğuna bağlı olabilir (Piotrowski ve ark, 2001). Dişe gelen okluzal kuvvetler periodontal dokular tarafından süspanse edilirler ancak aksi durumlarda dişte mobilite gözlenebilir. Mobil dişlerde abfraksiyona neden olabilecek stres yoğunlaşması riski daha azdır. Maksillada mandibulaya göre daha fazla gözlenirler. Genellikle tek bir dişte gözlenebildiği gibi birden fazla dişte de tespit edilmektedirler.

Resim 2: Ok ile gösterilen bölgede tipik bir abfraksiyon lezyonu

ABRAZYON

Dişlere etki eden ağız kaynaklı olmayan cisimlerin oluşturduğu servikal lezyonlardır. Hareketli protezlerin meydana getirdiği kroşe aşınmaları, travmatik diş fırçalama, ağızda kalem, toplu iğne vb. cisimlerin çiğnenmesi ve pipo kullanımı gibi parafonksiyonel alışkanlıklar abrazyona neden olmaktadır. En sık görülme şekli travmatik diş fırçalamadan dolayı oluşan kama şeklinde olan lezyonlardır. Bu lezyonların yüzeyi parlak ve pürüzsüzdür.



Resim 3: a) Maksiller birinci premolarda abrazyon
b)Mandibular birinci premolarda derin abrazyon başlangıcı

EROZYON

Erozyon, Latince'de çürümek anlamını taşıyan 'Erodore, Erosi, Erosum' kelimelerinden türetilmiştir. Herhangi bir maddenin yüzeyinin kademeli olarak yıkılmasına erozyon denir. Dental erozyon ise bakteri içermeden sadece kimyasal etkene bağlı olarak oluşan diş sert dokusunun kaybıdır (Atila ve Eden, 2011). Erozyonun prevalansı okul öncesi çocuklarda %6-50 iken, adolesanlarda %11-100; yetişkinlerde ise %4-82 olduğu bildirilmiştir (Lussi ve ark, 2004, Kreulen, 2010). Günümüzde diyet alışkanlıklarının değişkenlik göstermesi ve asitli içecek tüketiminin artması nedeniyle, özellikle çocuk yaşlarda görülmekle birlikte, toplumda dental erozyon prevelansı ve şiddeti giderek artmaktadır. Çocuklar üzerinde yapılan uzun dönemli çalışmalar; erozyon insidansının adolesanlarda %12.3-%26.5 olduğu tespit edilmiştir (El Aidi ve ark, 2010; Ganss ve ark, 2001)

Özellikle fast food tarzı yemek düzeni olan ülkelerde daha fazla erozyon lezyonları gözlenmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde ve dünyanın diğer birçok ülkesinde "erozyon" teriminin yerine "biyokorozyon" teriminin kullanılmasına ilişkin bir paradigma değişikliği önerilmektedir. Biyokorozyon, endojen ve ekzojen asitler, proteolitik ajanlar ve sadece dentin üzerindeki piezoelektrik etkilerin neden olduğu diş maddesinin kimyasal, biyokimyasal ve elektrokimyasal bozunmasını kapsar (Grippo ve ark, 2012).

Dental erozyon mikroskobik düzeyde yüzeysel tabakanın yumuşaması ve sonrasında mine yüzeyinin tamamen çözülerek ortadan kalkması ile oluşan iki aşamalı bir süreçtir. İlk aşama dişin yüzeyine oranla daha az doymuş olan çözeltilerin, dental pelikıla diffüzyonu ile oluşur. Diş yüzeyinde birikmiş olan asidik iyonlar, mine dokusunda, yüzeyden birkaç mikrometre derinlikte mineral kaybına neden olur. Bu tabakaya yumuşama tabakası da denilmektedir. İkinci aşamada etkene maruz kalmaya devam edildikçe minede çözünme artar ve mine mekanik etkilere karşı duyarlı hale gelerek sonrasında tamamen ortadan kalkar. Çözünme dentine ulaştığında ise peritubuler dentin ve intertubuler dentin sınırında ilk çözünme başlar ve hızla ilerler. Tübüllerdeki genişlemeye bağlı olarak dentin hassasiyeti artar; yavaş ilerleyen erozyonlarda dentin, sklerotik dentin yaparak kendini korumaya alır ve hassasiyet gözlenmez (Adrian Lussi, 2006). Minenin kritik PH sı yaklaşık olarak 5.5 olarak belirlenmiştir. PH değeri 5.5 den daha düşük olan solüsyonların uzun süreli teması ve diş yüzeyinin sürekli maruz kalması erozyona sebep olmaktadır. Çürüksüz lezyonlar içinde en sık görülen erozyonun yaygınlığı hızlı, çabuk ve ayaküstü dediğimiz fast food beslenme kültürünün yaygınlaşması, modern hayatın getirdiği yaşam biçimi değişikliğinden dolayı giderek artmaktadır ve gelişmiş toplumlar için bu ortak bir sorun haline gelmektedir (Atila ve Eden, 2011; Borcic ve ark, 2004)

Erozyonun etiyolojisinde üç faktör rol oynar.

1. Dış kaynaklı(ekstrensek) faktörler
2. İç kaynaklı(intrensek) faktörler
3. Predispozan faktörler

1. Dış kaynaklı(ekstrensek) faktörler

Dış kaynaklı asitlerin asıl kaynağı asitli besinlerdir. Meyveler, sirke, turşu, meyve asitleri, meyve sularındaki fosforik asit, fermente alkollü içeceklerin bazıları, hazır gıdalar, gazlı içeceklerde bulunan sitrik asit, fosforik asit yüksek oranda asit içerirler. Asitli içeceklerin veya yiyeceklerin ağızda tutulması gibi alışkanlıklar da diş yüzeyinin daha uzun süre asite maruz kalmasına sebep olur.

Portakal, limon gibi meyve sularının pH'sı 2-3.5 arasında olduğundan bu meyvelerde bulunan sitrik asit de minenin kısa sürede çözünmesine neden olur.

Çiğnenerek ya da ağızda bekletilerek tüketilen ilaçlar, dişlerle direkt temas içinde oldukları için erozyon oluşturabilirler. Çiğnenerek tüketilen ve askorbik asit içeren C vitamini pastilleri, ya da hidroklorik asit preparatlarının kullanımı nedeniyle erozyon görülme ihtimali yüksektir. Ecstasy gibi amfetamin içerikli ilaçların da erozyona neden olabileceği belirtilmektedir.

Dental erozyon kişinin yaşam tarzı veya mesleği sebebiyle aside maruz kalması sonucunda da oluşmaktadır. Yüzme havuzlarına pH dengesini sağlamak için ilave edilen klor ve diğer kimyasallar erozyona yol açabilir. Pil fabrikalarında, cephane ve patlayıcı maddelerin ve araba imalatında çalışanlarda, bilgisayar, sprey boya, alkali ve klor endüstrilerinde çalışanlarda, boya üreticilerinde, fayans, seramik, fotoğraf, protez laboratuarları, ve kimyasal madde üreten endüstrilerde çalışanlarda veya devamlı olarak zirkonyum, berilyum, cıva, gümüş, kurşun, silika kullanan endüstrilerde çalışanlarda mesleki ekspozlara bağlı erozyonlar görülebilir. Şarap tadımı gurmelerinin katıldıkları bir çalışmada, üst insizör dişlerin labial yüzeyinde dental erozyon tespit edilirken; çürük aktivitesinin düşük olduğu ve uyarılmış-uyarılmamış tükürük akış hızının önemli ölçüde az olduğu bildirilmiştir (Wang ve Lussi, 2010)

2. İç kaynaklı(İntrinsik) Faktörler

Bireysel kaynaklı alışkanlıklar ve hastalıklar da erozyonun sebebi olabilir. Gastro özofageal reflü hastalığı olan bireylerde gastrik mide içeriğinin önce özofagusa sonra da oral kaviteye doğru kontrolsüz akışı sonucunda dişlerin palatinal yüzeylerinde ciddi erozyonlara raslanır (Borcic et al., 2004). Bu hastalıkta dişlerde görülen aşınmanın nedeni; pH'ları düşük olan gastrik asitlerdir. Aşırı yemek yiyip sürekli kusanlarda gastrik asitler nedeniyle kronik kusmaya diş minesinde aşınmalar meydana gelebilir. Bulimia ve anorexia

nervosa gibi hastalığı olan bireylerde de erozyonlar gözlenir. Anoreksiya nervosa, fazla kilolu olma korkusundan dolayı olabildiğince az yemek yeme ile karakterize iken Bulimiya nervosa da ise yeme isteği konrol edilemez ve kısa sürede hızlı yemek yeme ve sonrasında istemli olarak kusma yada kilo almamak için aç kalma, diüretik yada laksatif ilaç kullanmanın görülür (McLoughlin ve Hassanyeh, 1990).

3. Predispozan faktörler

Tükürüğün bazı özellikleri erozyona sebep olabilir. Bunlar;

- ✓ Tükürük akış hızının düşük olması: Tükürük tamponlama kapasitesi sayesinde ağızdaki asit pH 'yı nötralize eder. Tükürük akış hızının azalması ile tamponlama kapasitesini düşer ve bu dental erozyona neden olabilecek önemli bir risk faktör oluşturur.
- ✓ Tükürükteki sitrik asit miktarının artması
- ✓ Tükürükteki müsin içeriğinin artması, diş yüzeylerindeki küçük defektlerin tamiri için gerekli olan kalsiyumun azalması.
- ✓ Aşınmış yüzeyler civarındaki pH'nın düşmesi, yani asidik karakterinin artması.

Resim 4: Ön dişlerde oluşan erozyon

Tablo 1: Erozyon, abrazyon ve abfraksiyon lezyonlarının karakteristik özellikleri (Levitch ve ark., 1994)

Karakteristik	**Erozyon**	**Abrazyon**	**Abfraksiyon**
Lokasyon	Bukkal veya lingual	Bukkal	Bukkal
Şekil	U şeklinde	Kama veya çukur şeklinde	V şeklinde
Mine kenarı	düz	keskin	Keskin, kısmen subgingival
Mine yüzeyi	Düz ve parlak	Düz veya çizik	pürüzlü

KAYNAKLAR

1. Atila, E., & Eden, E. (2011). Dental erozyon: etiyoloji, tanı ve tedavi yaklaşımı. *Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 33*(2), 56-63.
2. Borcic, J., Anic, I., Urek, M., & Ferreri, S. (2004). The prevalence of non-carious cervical lesions in permanent dentition. *Journal of oral rehabilitation, 31*(2), 117-123.
3. El Aidi, H., Bronkhorst, E. M., Huysmans, M. C. D., & Truin, G.-J. (2010). Dynamics of tooth erosion in adolescents: a 3-year longitudinal study. *Journal of Dentistry, 38*(2), 131-137.
4. Ganss, C., Klimek, J., & Giese, K. (2001). Dental erosion in children and adolescents–a cross-sectional and longitudinal investigation using study models. *Community dentistry and oral epidemiology, 29*(4), 264-271.
5. Grippo, J. O. (1991). Abfractions: a new classification of hard tissue lesions of teeth. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 3*(1), 14-19.
6. Grippo, J. O., Simring, M., & Coleman, T. A. (2012). Abfraction, abrasion, biocorrosion, and the enigma of noncarious cervical lesions: a 20-year perspective. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 24*(1), 10-23.
7. Levitch, L., Bader, J., Shugars, D., & Heymann, H. (1994). Non-carious cervical lesions. *Journal of Dentistry, 22*(4), 195-207.
8. Lussi, A. (2006). *Dental erosion: from diagnosis to therapy* (Vol. 20): Karger Medical and Scientific Publishers.
9. Lussi, A., Jaeggi, T., & Zero, D. (2004). The role of diet in the aetiology of dental erosion. *Caries research, 38*(Suppl. 1), 34-44.
10. McLoughlin, I., & Hassanyeh, F. (1990). Pica in a patient with anorexia nervosa. *The British Journal of Psychiatry, 156*(4), 568-570.
11. Piotrowski, B. T., Gillette, W. B., & Hancock, E. B. (2001). Examining the prevalence and characteristics of abfractionlike cervical lesions in a population of US veterans. *The Journal of the American Dental Association, 132*(12), 1694-1701.
12. Roberts, W. E., Mangum, J. E., & Schneider, P. M. (2022). Pathophysiology of Demineralization, Part I: Attrition, Erosion, Abfraction, and Noncarious Cervical Lesions. *Current Osteoporosis Reports*, 1-16.
13. Wang, X., & Lussi, A. (2010). Assessment and management of dental erosion. *Dental Clinics, 54*(3), 565-578.

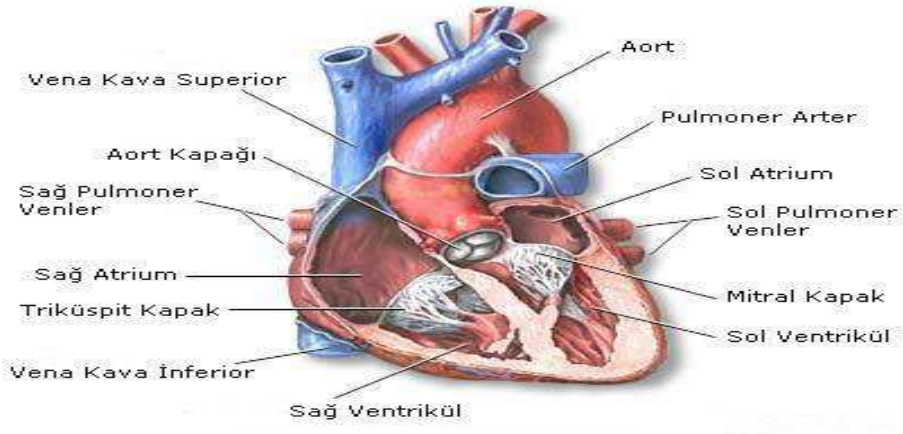
Kardiyolojik Tanı Yöntemi: Ekokardiyografi

Bahattin BULDUK[1]

[1]Dr. Öğr. Üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
0000-0002-0626-4758

1-Kalp

Kalp, günde yaklaşık olarak 100 bin kez düzenli ve ritmik kasılmalarla, 100 bin kilometrelik damar ağı boyunca kanı dolaşımını sağlayan, bir pompa gibi çalışan dolaşım sisteminin merkezinde olan organımızdır. Kalp pompalama görevinin yanı sıra kan basıncını ve sıvı- elektrolit dengesini da düzenler. Bunları özelleşmiş kalp kası hücreleri vasıtasıyla salgıladığı atrial natriüretik polipeptit, atriopeptin, cardiodilatin ve cardionatrin gibi küçük peptidleri ile yapmaktadır. Kalp göğüs kafeside 2/3' ü solda olacak şekilde sternumun arkasında, diyaframın üst tarafında, mediastinum denen boşlukta bulunmaktadır. Çizgili kaslardan meydana gelmiş, büyüklüğü kişiden kişiye göre değişen ortalama olarak 250- 350 gr ağırlığında, koni şeklinde bir organdır. Seröz, fibröz tabakalardan oluşan ve perikard adı verilen bir torba ile sarılı olan kalp, dört bölümden oluşmaktadır (Sancak ve Cumhur, 1999; Arıncı ve Elhan, 2006).



Şekil 1: Kalbin anatomisi.(https://ahmetalpman.com/genel-anatomi/)

Kalbin Bölümleri:

• Sağ atrium (atrium cordis dextrum)
• Sol atrium (atrium cordis sinistrum)
• Sağ ventrikül (ventriculus cordis dexter)
• Sol ventrikül (ventriculus cordis sinister)

Kalp anatomik olarak incelendiğinde üç katmandan oluşmaktadır.

• Endokardium,
• Myokardium,
• Epikardium olmak üzere üç tabakadan oluşur.

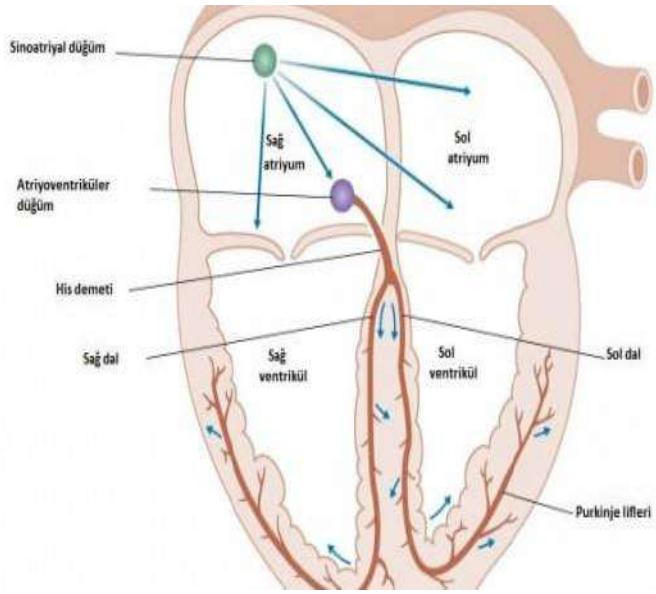
Dolaşım sisteminin merkezinde kalp, periferde ise damarlar bulunmaktadır. Damarlar arter, ven ve kapillerden oluşmaktadır. Vücuttaki kirlenmiş kanı vena

cava superior ve vena cava inferior sağ atriuma getirir. Daha sonra kan sağ atriyumdan sağ ventriküle geçer. Pulmoner arter yardımı ile kirlenmiş kan akciğerlere taşınır. Burada oksijen yönünden zenginleşmiş kan, pulmoner venler ile sol atriuma gelir. Oradan sol ventriküle geçer. Daha sonra aort yardımı ile tüm dokulara gönderilir (Klabunde, 2011; Hall ve Hall, 2020).

Kalp iletim sistemine bakıldığında kendisine ait özel bir ileti sistemi bulunmaktadır. Kalpteki kasılmaları başlatan ve bu kasılmaları kontrol eden özel uyarı ve ileti sistemi;

• Sinoatriyal Düğüm (SA)
• Atriyoventriküler düğüm (AV düğümü)
• His Demeti
• Purkinje liflerinin sağ ve sol dallarından oluşur (Yakar, 2000; Guyton ve Hall, 2001).

Kalp hücreleri kendiliğinden uyarı çıkarabilme ve uyarıları iletebilme özelliğine sahiptir. Uyarılar düzenli olarak sağ atriyumda bulunan siniatriyal düğümden (SA) çıkmaktadır. Daha sonra atriyumlar depolarize olurken uyarılar yine sağ atriyumda bulunan atriyoventriküler düğüme (AV) gelir. Burada 0,1 saniye bekledikten sonra his demetlerine ve ordanda purkinje liflerine dağılmaktadır. Böylelikle ventriküllerinde depolarizayonu sağlanmış olur (Guyton ve Hall, 2001; Badır ve ark. 2002).



Şekil 2: Kalbin iletim sistemi.
(https://www.bilektenanjiyo.com/kalbin-elektrik-sistemi/)

Kalbin kendisine ait özel bir iletim sistemi olsa da, gerektiğinde merkezi sinir sistem kontrol edebilir. Simpatik sinir sistemin etkili olduğu durumlarda kalp atış hızı ve kan pompalama gücü artar. Sempatik sinir sistemi aktif olduğu durumlarda koroner damarlar da bir genişleme olur. Dolayısıyla kalp kasına daha fazla kan ve oksijen taşınır. Parasempatik sistemin aktif olduğu durum tersine döner ve kalp atım gücü azalır.

2- Kardiyovasküler Hastalıklarda Tanı Yöntemi

Kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarının hastalığını ifade eder. Kardiyovasküler hastalıklar mortalitesi en yüksek hastalıklar arasındadır. Dünyada ve ülkemizde bir numaralı ölüm sebebidir (Bulduk vd, 2017; Bulduk vd., 2021). Kardiyovasküler hastalıklarda hipertansiyon, dislipidemi, diyabet, obezite, sedanter yaşam, sigara/alkol tüketimi, sağlıksız beslenme, yaş, cinsiyet gibi risk faktörleri mevcuttur (Edwards vd., 2004; Roerecke vd., 2010; Öztürk ve Öztürk, 2012; Libby vd., 2021). Tüm hastalıklarda olduğu gibi kardiyovasküler hastalıklarda da erken tanı oldukça önemlidir. Kardiyovasküler hastalıklarda en çok kullanılan tanı yöntemlerinin başında kan testleri gelmektedir (Morrow vd., 2007). Daha sonra kullanılan tanı yöntemleri;

- Elektrokardiyografi (EKG),
- Holter EKG,
- Efor testi,
- Anjiyografi,
- Koroner BT Anjiyografi,
- Myokard Perfüzyon Sintigrafisi,
- Kardiyak MR,
- Venöz ve Arteriyel Doppler Ultrasonografi
- Ekokardiyografi(EKO) kullanılmaktadır (D'Cruz vd., 2000; Yalçın ve Tosun, 2018; Joloudari vd., 2020).

3- Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi, kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan bir tanı yöntemidir. Kullanılan ultrasonik ses dalgaları sayesinde kalbin anatomisi, çalışması ve hastalıkları hakkında bilgi verir. Ekokardiyografi kalp ultrasonu olarak da bilinmektedir. Ekokardiyografi ile kalbin nasıl kasıldığı, kapakların şeklinin ve daralmanın olup olmadığını, herhangi bir kaçağın, kalpte bir deliğin, kalp damarlarında bir genişlemenin ya da yırtığın varlığı konusunda bizlere bilgi vermektedir. Kardiyolog tarafından çekilmeli ve değerlendirilmelidir (Devereux vd., 1987).

Ekokardiyografi, aşağıda sıralanan durumlarda mutlaka kullanılır ve rahatsızlığın tespitinde oldukça önemli bilgiler vermektedir.

►Kalpteki hem yapısal hem de işlevsel sorunların belirlenmesinde,

►Triküspit, Mitral, Pulmoner ve aort kapaklarında yapı ve işlev sorunlarının belirlenmesinde,

► Endokardit ve perikardit şüphesi olduğu durumlarda,

► Atriyumların ve Ventriküllerin boyutlar hakkında bilgi edinmek için,

►Kalp duvarlarının hareketleri ve kalp kasılmaları belirlemek için,

►Kalp krizi, Pıhtı durumlarında,

►Kalpteki basınç değişiklikleri belirlemek için,

► Kalp yetersizliği durumlarında kullanılmaktadır.

Ekokardiyografide hasta yan yatar bir pozisyonda uzanır. Göğüste kalp bölgesine jel sürülür. Daha sonra Ekokardiyografi cihazdaki prob, jel sürülen yerlere dayanarak kalbe ses dalgaları gönderilir. Kalpten geri dönen ses dalgaları bir görüntü olarak ekrana yansır. Yani buradaki cihaz hem se dalgalarını gönderir hem de geri dönen ses dalgalarını görüntüye çevirir. Bu görüntü ile de kalbin anatomisi, çalışması ve hastalıkları hakkında bilgi edinmiş oluruz. Detaylı bir ekokardiyografik değerlendirme üç şekilde olur. Bunlar; iki boyutlu (2-D), M-mod ve doppler görüntülemeyi şeklindedir (Boon 2011, Ettinger vd., 2017). İki boyutlu ekokardiyografi özel ve hareketli bir görüntüleme sağlayarak, oldukça önemli avantajlar kazandırır. Kalbin gerçek ve kesitsel görünümünün izlenmesini sağlar. Kardiyovasküler hastalılarda iki boyutlu ekokardiyografi noninvaziv olarak değerlendirmede kullanılmaktadır. M-mod ekokardiyografi gerçek zamanlı hareket modunu ifade eder. Kalp atım sırasında, kalp yapısının fazik hareketini değerlendirmek için kullanılır. Doppler ekokardiyografi kalp ve kalp damarlardaki kan akım hızı ve yönünün hakkında bilgi vermektedir. Doppler ekokardiyografi sonuçları ile iki boyutlu ultrasonografi bulguları birlikte değerlendirilerek daha iyi ve yarlı bir değerlendirme oluşmaktadır. Doppler ekokardiyografi, doku doppler görüntülerini, nabızlı ve devamlı dalgayı kapsamaktadır. Doppler ekokardiyografi, sistolik ve diyastolik kan akımı, kapak lezyonları, intrakardiyak şantların yeri hakkında bilgi vermektedir (Nelson, 2003; Kibar, 2017; Turgut 2017)

3-1- Ekokardiyografi Yöntemleri

4 çeşit eko kardiyografi yöntemi vardır. Bunlar;

Transtorasik Ekokardiyografi: Özellikle sol ventrikül geometrisini değerlendirmek için en sık kullanılmaktadır. Bu yöntemde, sonografi cihazı yani dönüştürücü, jel sürülen vücut yüzeyine dayandırılır. Sonografi cihazı, hastanın

kalbinin bulunduğu kısma denk gelecek şekilde bastırılarak farklı bölgelerde gezdirilir. Uygulamada röntgensel ışıklar kesinlikle kullanılmaz. Daha sonra hem kalpteki sesler kaydedilir hem de kalbin anatomisi ile ilgili görüntüler ekrana yansıtılır (Gjesdal vd., 2011; Lang vd., 2015).

Transözofajiyal Ekokardiyografi: Kalbin anatomisi ve çalışması hakkında daha fazla ve daha ayrıntılı görüntü istenildiğinde transözofajiyal ekokardiyografi kullanılmaktadır. Daha net bir görüntü için transözofajiyal eko kardiyografi önerilir. Anestezi uygulanmadan önce hastaya bilgi verilerek rahatlaması sağlanır. Esnek bir tüp, boğaz yoluna yerleştirilerek özefagusa prob gönderilir. Dönüştürücü, kalpteki ses dalgalarını kaydederek, ayrıntılı olarak görüntüyü ekrana verir (Kaleschke vd. 2010).

Doppler Ekokardiyografi: Doppler ultrason yöntemi olarak da bilinen bu yöntem, kalbin kasılma ve çeşitli gevşeme hareketlerini en doğru ve sağlıklı olarak ölçmek için kullanılır. En hassas ve yeni teknolojik yöntemdir. Özellikle diyastolik dolumun değerlendirilmesi en güvenilir ekokardiyografidir. Doppler ekokardiyografide elde edilen görüntüler renkli ve oldukça ayrıntılıdır. Popüler bir yöntemdir. Doppler ekokardiyografi ile sol ve sağ ventrikül dolumu ve buradaki bozukluklar belirlenebilir (Valentini vd., 1996; Armstrong vd., 1996; Hirooka vd., 2003).

Stres Ekokardiyografi: Özellikle efor harcanan durumlarda ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıkların tayininde kullanılmaktadır. Fiziksek aktivite dönemlerinde yani kalp yükünün artığı dönemlerde kalbin çalışması ile ilgili bilgi vermektedir. Koroner arter hastalıklarında stress ekokardiyografi kullanılmaktadır. Hastaya, yürüme bandında veya bisiklet yardımı ile egzersiz yaptırılarak kalp yükü arttırılır. Bunu yapamayan hastalarda kalp atım hızını artıracak ilaçlar verilir. Stres ile kalp duvarında meydana gelen değişimler koroner arter ile olan ilişkisi tespit edilmektedir. Kalp hızlı çalışmaya başladığında stres ekokardiyografi görüntü alarak, hastalık hakkında oldukça önemli bilgiler vermektedir. Stresin ekokardiyografiye kombine edilmiş hali olarak ta tanımlanabilir (Mazeika, vd., 1992; Geleijnse, VD., 2010).

Kaynaklar

1. Armstrong, G. P., Whalley, G. A., Doughty, R. N., Gamble, G. D., Flett, S. M., Tan, P. L. J., Sharpe, D. N. (1996). Left ventricular function in scleroderma. Rheumatology, 35(10), 983-988.
2. Arıncı K, Elhan A. (2006). Anatomi. 2. Cilt, 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2-21.
3. Badır A, Türkmen E, (2002). Elektrokardiyografi: EKG Analizi Aritmilerin Tanı ve Tedavisi, Özlem Grafik Matbaacılık, İstanbul.
4. Boon, J.A., 2011, Veterinary Echocardiography, 2nd Edition, Wiley-Blackwell.
5. Bulduk, B., Aktaş, M.C., Bulduk, M. (2017). Mental disorders developed following acute myocardial infarction. JAREN. 3, 24–27.
6. Bulduk, B., Oto, G., Ozdemir, H., Gunbatar, N., Bulduk, M., Kocak, Y., Keskin, S. (2021). Effect of borıc acıd and borax on heart rate ın rats treated wıth benzo (a) pyrene and 3-methylcholanthrene. Fresenıus Envıronmental Bulletın, 30, 12; 13433-13436.
7. Cumhur, M., Sancak, B. (1999). Fonksiyonel Anatomi Baş, Boyun ve İç Organlar 1. Baskı Ankara: ODTÜ Yayıncılık, 290-295.
8. Devereux, R. B., Liebson, P. R., & Horan, M. J. (1987). Recommendations concerning use of echocardiography in hypertension and general population research. Hypertension, 9(2_pt_2), II97.
9. D'Cruz, I. A., Shala, M. B., Johns, C. (2000). Echocardiography of the coronary sinus in adults. Clinical cardiology, 23(3), 149-154.
10. Edwards, R. (2004). The problem of tobacco smoking. Bmj, 328(7433), 217-219.
11. Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Côté, E. (Ed.)., 2017, Textbook of Veterinary Internal Medicine (8th edition). Elsevier. St. Louis, Missouri, USA. 1119-1145.
12. Geleijnse, M. L., Krenning, B. J., Nemes, A., van Dalen, B. M., Soliman, O. I., Ten Cate, F. J., Simoons, M. L. (2010). Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. Circulation, 121(15), 1756-1767.
13. Gjesdal, O., Bluemke, D. A., & Lima, J. A. (2011). Cardiac remodeling at the population level—risk factors, screening, and outcomes. Nature Reviews Cardiology, 8(12), 673-685.
14. Guyton AC, Hall JE (2001). Tıbbi Fizyoloji, Tavaslı Matbaacılık, 10. Baskı, İstanbul.
15. Hall, J.E., Hall, M. E. (2020). Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book. Elsevier Health Sciences.

16. Hirooka, K., Naito, J., Koretsune, Y., Irino, H., Abe, H., Ichikawa, M., ... & Hori, M. (2003). Analysis of transmural trends in myocardial integrated backscatter in patients with progressive systemic sclerosis. Journal of the American Society of Echocardiography, 16(4), 340-346.
17. Joloudari, J. H., Hassannataj Joloudari, E., Saadatfar, H., Ghasemigol, M., Razavi, S. M., Mosavi, A., Nadai, L. (2020). Coronary artery disease diagnosis; ranking the significant features using a random trees model. International journal of environmental research and public health, 17(3), 731.
18. Kaleschke, G., Seifarth, H., Kerckhoff, G., Reinecke, H., & Baumgartner, H. (2010). Imaging decision-making for transfemoral or transapical approach of transcatheter aortic valve implantation. EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology, 6, G20-7.
19. Kibar, M., (2017). Veteriner Ekokardiyografi, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 12-20.
20. Klabunde, R. (2011). Cardiovascular physiology concepts. Lippincott Williams & Wilkins.
21. Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., Afilalo, J., Armstrong, A., Ernande, L., Voigt, J. U. (2015). Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal-Cardiovascular Imaging, 16(3), 233-271.
22. Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., Tomaselli, G. F., Bhatt, D., Solomon, S. D., & Braunwald, E. (2021). Braunwald's Heart Disease-E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Elsevier Health Sciences.
23. Mazeika, P. K., Nadazdin, A., & Oakley, C. M. (1992). Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, 19(6), 1203-1211.
24. Morrow, D. A., Cannon, C. P., Jesse, R. L., Newby, L. K., Ravkilde, J., Christenson, R. H. (2007). National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. Circulation, 115(13), e356-e375.
25. Nelson, O. L., (2003). Small Animal Cardiology, 1st Edition, Butterworth-Heinemann. 45.

26. Öztürk, S., & Öztürk, S. (2012). Kardiyovasküler risk faktörü olarak dislipidemilere yaklaşım. Abant Tıp Dergisi, 1(2), 89-93.
27. Roerecke, M., Rehm, J. (2010). Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. American journal of epidemiology, 171(6), 633-644.
28. Turgut, K., (2017). Klinik Kedi ve Köpek Kardiyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti., 152- 161.
29. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M. (1996). Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. Ann Rheum Dis, 55: 455 – 460
30. Yakar K (2000). Fizyoloji. Nobel Yayınları, Ankara.
Yalçın, H., Tosun, F. C. (2018). Nuclear Cardiology in the Diagnosis and Management of Coronory Artery Disease. Nukleer Tıp Seminerleri, 4(2), 80.

Bibliyometrik Bir Analiz: Hyaluronik Asit

Bahattin BULDUK[1]

[1]Dr. Öğr. Üyesi Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü
0000-0002-0626-4758

GİRİŞ

Hyaluronik asit, ilk olarak 1934'de gözün yapısında tanımlanan ve daha sonra 1964'te in vitro olarak sentezlenen bir biyopolimerdir. Canlılarda doğal olarak üretilen ve organizmada birçok önemli görevleri olan doğal bir polimerdir (Schiller, 1964; Chong vd., 2005). İnsanları hemen hemen tüm dokularında bulunmaktadır. Özellikle göz, eklem sıvılarında, göbek kordonunda, deride oldukça fazla görülmektedir. Birçok hücre tarafında da üretilebilmektedir. Genellikle üretimi mezenkimal hücreler tarafından oluşmaktadır (Kogan vd., 2007; Lee vd. 2000). Doku hasarlarının oluştu dönemlerde üretimi artmaktadır. Dokularda tahribatın onarımında, enfeksiyon dönemlerinde, özellikle epitel hücrelerin düzenlenmesinde kısacası hastalık dönemlerinde aktivasyonu artmaktadır. Hyaluronik asidin yüksek çözünürlüğünün olması ve su adsorbe etmesi gibi özelliklerinden dolayı tıp dünyasında da oldukça kayda değer görülmüştür ((Liang vd., 2016). Sülfat içermeyen, en basit bağ dokusu proteinleri grubunun bileşenidir. Hem doğal hem de sentetik polimerlere göre su tutma kapasitesi oldukça yüksektir. Hyaluronik asit dokulardan madde geçişleri sırasında ve dokuların nemlenmesinde görev almaktadır (Tırnaksız ve Kaymak, 2008).

Hyaluronik asit organizma ile olan biyolojik uyumluluğu, nem tutma kapasitesi ve viskositesinden dolayı ilaç şirketlerinim son dönemlerde oldukça kullandıkları ve yeni araştırmalar ile geliştirmeye çalıştıkları bir ilaç haline gelmiştir. Özellikle hyaluronik asit, osteoartrit, göz hastalıkları, diş kliniklerinde (periodontitis) ve yara iyileşmelerinde kullanılan farmasotik bir ilaç haline gelmiştir. Bir çok cerrahi işlemde yer bulan, dolgu maddesi olarak kullanılan ve kozmetikte her geçen gün daha fazla yer edinen bir ilaç haline gelmiştir (Yu vd., 2008; Chen vd., 2009; Papakonstantinou vd., 2012).

Hyaluronik asit, hayvansal kaynaklı dokulardan, özellikle horozların ibiğinden veya bakterilerin (Lancefield grup A ve C Streptokok) fermantasyonundan elde edilmektedir. Hayvansal kaynaklı elde edilen hyaluronik asitlerin zoonoz hastalıklar yönünde endişe oluşturmasından dolayı bakteri fermantasyonunun elde edilen hyaluronik asiti daha önemli kılmaktadır. Fakat bakteri fermantasyonunun elde edilen hyaluronik asitinde endotoksin yönünden belirsizlikler oluşturmasından dolayı DNA rekombinant yöntemi dikkat çekmeye başlamıştır (Chong vd., 2005: Chien ve Lee, 2007 ; Boeriu vd., 2013). Dünya pazarındaki yerine bakıldığında her geçen gün büyüdüğü göze çarpmaktadır.

İlk olarak 1970'li yıllarda göz tedavisinde kullanılan hyaluronik asit, şimdilerde dokuların onarılmasında, vücuttaki yaraların iyileştirmesinde, cilt hastalıklarının tedavisinde kanserli dokuların tedavi sürecinde, ilaçların

etkinliğinin artırılmasında, göz cerrahisinde, eklem rahatsızlıklarında özellikle sinovyal eklemlerin tedaviside ve vasküler doku, kıkırdak doku kemik dokusu mühendisliğinde yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Schulz vd., 2007; Dovedytis et al., 2020).

Her geçen gün tıp ve kozmetik alanlarında etkinliği ve piyasa değeri büyüyen hyaluronk asitin ülkemizdeki çalışmalarda ne kadar yer bulduğunu belirlemek için bu bibliyometrik analiz çalışması yapılmıştır. Yükseköğretim kurumları tarafından bu güne kadar yapılan bilimse tezler ile hyaluronk asite olan ilgimizin hangi boyutlarda olduğu belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma ile hyaluronik asidin ülkemizdeki tarihsel gelişimi ve klinik alandaki yararlanma düzeyimizin belirlenmesi düşünülmektedir.

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışma tipi bibliyometrik analiz incelemesidir. Verileri toplamak için Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi'nde bulunan bütün basılı tezlerin yıllara, konulara ve türlerine göre analizi yapılmıştır. 25/11/2022 tarihinde, https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/ adresine girildi. Gelişmiş taramalardan aranacak kelimeler kısmına '***Hyaluronik asit'*** yazıldı. Tarama sonucu ortaya çıkan 1997 yılı ile 2022 yılları arasındaki bütün yüksek lisans, doktora ve tıp/diş uzmanlık alan tezleri incelendi. İstatistiksel analizinde, sayı ve yüzde dağılımı kullanıldı.

BULGULAR

Hyaluronik asit ile ilgili yapılan bibliyometrik analiz sonucunda Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi'nde 90 tane tezin olduğu tespit edildi. Bu alandaki ilk tez 1997 yılında yapılmıştır. Tezlerin yıllara, konulara ve türlerine göre dağılımı Tablo 1' de verilmiştir.

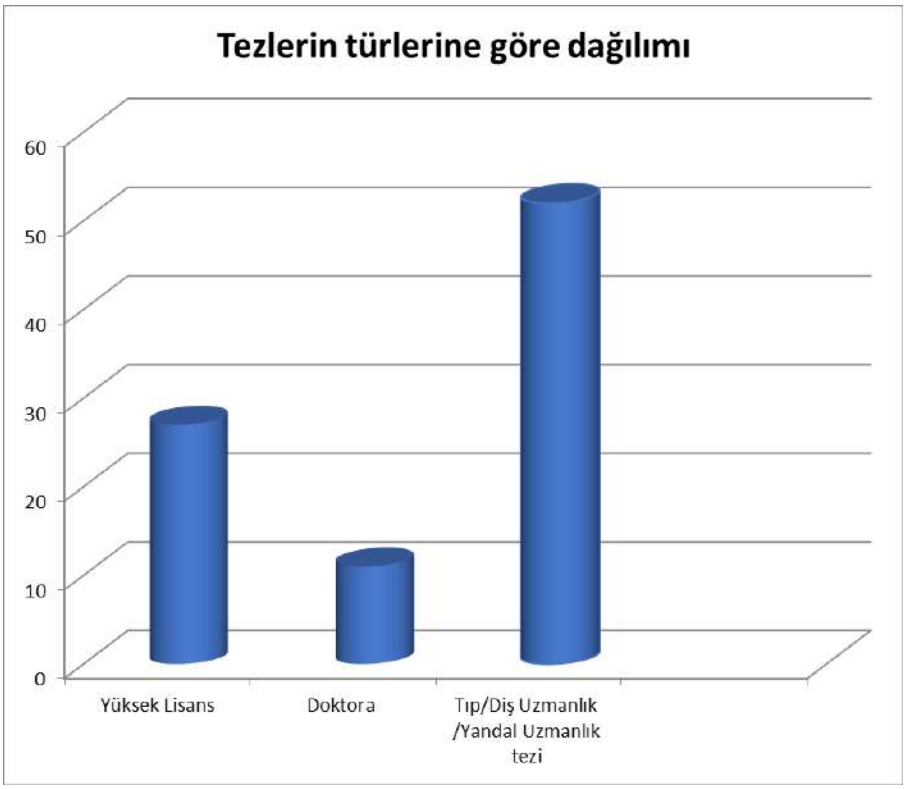
Tablo 1: Ülkemizde yıllara göre hyaluronik asit ile ilgili yapılan tezler.

Tezin Yapıldığı Yıl	Tez sayısı	Tez Türü			Konu
		Yüksek Lisans	Doktora	Tıp/Diş Uzmanlık /Yandal Uzmanlık	
1997	2			2	2-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
1999	1			1	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
2001	4			4	1-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-Kulak Burun ve Boğaz 2-Genel Cerrahi
2003	4			4	2-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-Ortopedi ve Travmatoloji 1-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
2004	6	1	1	4	1- Kimya Mühendisliği 2-Gastroenteroloji 1-Ortopedi ve Travmatoloji 1- Genel Cerrahi 1-Diş Hekimliği
2005	2			2	1-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1- Genel Cerrahi
2006	1			1	1-Genel Cerrahi
2007	1			1	1-Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
2009	2			2	1-Nefroloji 1-Biyokimya
2010	5	1		4	1-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon 1-Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları 1-Çocuk Cerrahisi 1-Romatoloji 1-Gastroenteroloji
2011	2			2	1-Gastroenteroloji 1-Nöroşirürji
2012	3	1		2	1-Biyomühendislik 1-Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi 1-Üroloji
2013	3	1		2	1- Kimya 2-Kadın Hastalıkları ve Doğum

2014	6	2		4	2-Biyokimya 2-Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi 1-Üroloji 1-Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
2015	4	1	1	2	1-Biyoteknoloj 1-Diş Hekimliği 1-Histoloji ve Embriyoloji 1- Genel Cerrahi
2016	10	4	2	4	1- Biyokimya 1-Biyoloji 1-Kimya 1- Biyoteknoloji 4- Diş Hekimliği 1- Çocuk Cerrahisi 1- Ortopedi ve Travmatoloji
2017	6	2	1	3	2-Biyoteknoloji 1- Diş Hekimliği 1- Anestezi ve Reanimasyon 1- Kulak Burun ve Boğaz 1-KBB
2018	7	3	2	2	1- Biyoloji 1- Biyokimya 1- Biyoteknoloji 1- Diş Hekimliği 1- Biyomühendislik 1- Plastik ve Rekonstrüktif Cerrah 1-KBB
2019	3	2	1		2- Biyomühendislik 1- Diş Hekimliği
2020	6	2		4	1- Biyomühendislik 1- Gıda Mühendisliği 1- Ortopedi ve Travmatoloji 1- Üroloji 1- Çocuk Cerrahisi 1- Dermatoloji
2021	5	3	1	1	1- Biyoteknoloj 1- Kimya 1-Biyoloji 1- Diş Hekimliği 1- Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi
2022	7	4	2	1	1- Mekatronik Mühendisliği 1- Biyokimya 1- Veteriner Hekimliği

					1- Biyoteknoloji 1-Diş Hekimliği 1- Nöroşirürji 1-Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi
Toplam	**90**	**27**	**11**	**52**	

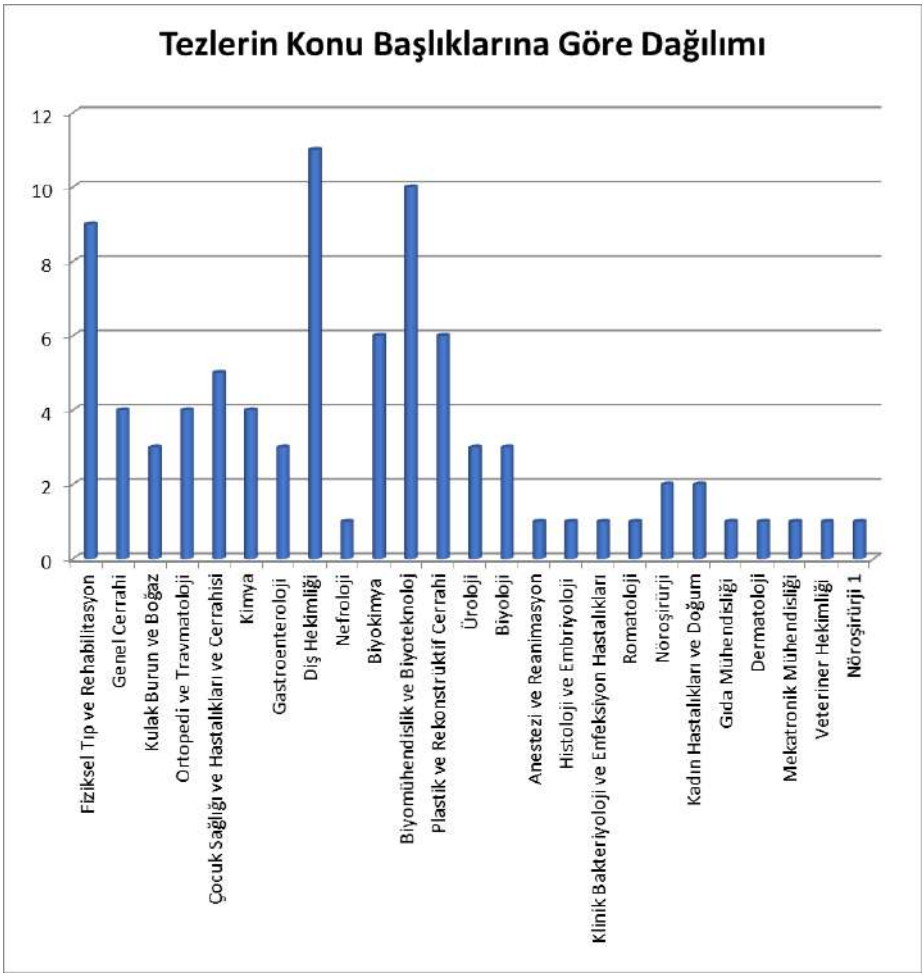
Yapılan çalışmada 1997 ile 2022 yılları arasında hyaluronik asit ile ilgili 90 tane tez yapılmıştır. Bunların 27 tanesi Yüksek Lisans tezi, 11 tanesi Doktora tezi ve 52 tanesi de Tıp/Diş Uzmanlık /Yandal Uzmanlık tezi olduğu tespit edilmiştir. Yüzdelik dağılımlara bakıldığında tüm tezlerin % 30'u yüksek lisans, % 12,2'si doktora ve % 57,8'i tıp/diş uzmanlık /yan dal uzmanlık tezi olduğu belirlenmiştir.



Şekil 1: Hyaluronik asit ile ilgili yapılan tezler türlerine göre dağılımı.

En çok tez 2016 yılında yapılmıştır. Bunların 4 tanesi yüksek lisans, 2 tane doktora ve 4 tanede tıp/diş uzmanlık /yan dal uzmanlık tezi olarak yazılmıştır. 1997 yılından önce 1998, 2000,2002 ve 2008 yılları arasında hyaluronik asit ile ilgili hiçbir tez yapılmamıştır. 2009 yılı ile 2022 yılları arasında her yıl mutlaka hyaluronik asit ile ilgili çalışma yapılmıştır. En fazla 11 tez ile Diş Hekimliği

alanında yapılmıştır. Tüm tezleri % 12.2'sine denk gelmektedir. Sonra en fazla tez % 11,1'lik oranı ile Biyomühendislik ve Biyoteknoloji alanında yapılmıştır. Bunu % 10'luk oran ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon alanı izlemektedir. Tezlerin konu başlıklarına göre dağılımı Şekil 2'de verilmiştir.



Şekil 2: Hyaluronik asit ile ilgili yapılan tezlerin konu başlıklarına göre dağılımı.

Bugüne kadar Nefroloji, Anestezi ve Reanimasyon, Histoloji ve Embriyoloji, Gıda Mühendisliği, Dermatoloji, Mekatronik Mühendisliği, Romatoloji, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları, Veteriner Hekimlik ve Nöroşirürji alanlarında sadece bir tane tez hazırlanmıştır. Sadece bir tane tez hazırlanan alanları, tüm tezler ile karşılaştırdığımızda % 11.1'lik bir orana denk gelmektedir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Ülkemizde hyaluronik asit ile ilgili toplam 90 adet tezin olduğu tespit edilmiştir. Bunların 52 tanesi Tıp/Diş Uzmanlık /Yandal Uzmanlık alanlarında, 27 tanesi Yüksek lisans alanında, 11 tanesi de Doktora alanında yapılmıştır. İlk yapılan tezlere bakıldığında 1997 yılında Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon alanında olduğu görülmüştür. Şişli Etfal Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğine başvuran, primer gonartroz tanısı konmuş 28 hasta ile yapılan çalışmada intraartiküler hyaluronik asit uygulamasının klinik anlamda yararlı olduğu ve yüksek ve güvenli tedavi yöntemi olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Meşe, 1997). 1997 yılında yapılan diğer doktora uzmanlık tezinde hyaluronik asit uygulamasının primer diz osteoartritinde, algometrik ölçüm, analjezik doz azalması, istirahat görsel ağrı skalası değerleri açısından anlamlı sonuçlar verdiğini bulmuşlar. Hyaluronik asit uygulamasının iyileşme süreci üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (Tuna, 1997). 1999 yılında yapılan tıpta uzmanlık tezinde, ağrılı gonartrozda intraartiküler hyaluronik asit tedavisinin güvenli bir tedavi şekli olduğunu ileri sürmüşlerdir (Ayral, 1999). Hyaluronik asit ile ilgili yapılan ilk üç tezin Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon alanında olduğu 2001 yılında ilk olarak farklı bir alanda Genel Cerrahi alanında doktora uzmanlık tezi yapılmıştır. Hyaluronik Asit-Karboksimetil Selüloz Membran'ın, barsak dikiş hatlarına, insizyon iyileşmesine ve karın içi yapışıklıklara etkileri başlıklı tez ile HA-CMC'nin, karın içi yapışıklıkları azalttığı, tedavide güven ile kullanılabilecek bir ajan olduğu belirlenmiştir (Kalaycı, 2001). Yine aynı yıl Genel Cerrahi alanında rat ventral herni modelinde uygulanan hyaluronik asit-karboksimetil selüloz membranın adezyon ve peritoneal fibrinolitik sisteme etkisi başlıklı başka bir çalışma yapılmıştır (Tarhan, 2001).

Hyaluronik Asit ile ilgili en fazla tez Diş Hekimliği alanında yapıldığı görülmüştür. Diş Hekimliği alanında ilk tez 2004 yılında, kemik defektlerinin iyileşmesinde hyaluronik asit ve heterojen kemik greftinin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi başlıklı çalış ile yapılmıştır (Şimşek, 2004). Tavşanlar üzerinde yapılan bu çalışma ile hyaluronik asit uygulamasının kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar verdiği bulunmuştur. Bu tez aynı zamanda doktora türünde yapılan ilk tez özelliğini taşımaktadır. 2015 yılında Diş Hekimliği alanında yapılan periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde hyaluronik asit ve sığır kaynaklı kemik grefti kombinasyonu ile tek başına sığır kaynaklı kemik grefti uygulamalarının klinik ve radyografik olarak karşılaştırılması başlıklı çalışmada, hyaluronik asit uygulamasının kronik periodontitisli hastalarında bulunan periodontal kemik içi defektlerde, klinik ve radyografik iyileşme olduğunu göstermişlerdir (Otçuoğlu, 2015). Diş Hekimliği alanında yapılan diğer çalışmalar ile hyaluronik asit uygulamasının implant

kaynaklı defektlerin tedavisinde olumlu etkisinin olduğu ve antienflamatuar özelliğe sahip olduğu gösterilmiştir (Palancıoğlu, 2016; Kaya, 2016). Diş Hekimliğnden sonra en çok tez hazırlanan Biyomühendislik ve Biyoteknoloji alanında yapılmıştır. Bu alanda yapılan tezlere bakıldığında hyaluronik asit uygulamasının yaraları olumlu sonuçlarından bahsedilmektedir. Örneğin lityum yüklenmiş hyaluronik asit hidrojellerinin siyatik sinir rejenerasyonu üzerine olumlu etkileri olduğu, başka bir çalışmada hyaluronik asitin dejeneratif eklem tedavilerinde antiinflamatuvar olarak etki gösterdiği tespit edilmiştir. (Şengel, 2016; Birdane, 2017).

Sonuç olarak bugüne kadar yapılan tüm tezler incelendiğinde hyaluronik asit uygulamasının yarlı ve olumlu sonuçlarının olduğu, tıbbın birçok alanında tedavi amaçlı kullanılabileceği ve yapılan çalışmalarda olumsuz bir etkisin olmadığı kanaatine varılmıştır. Hyaluronik Asit uygulamasının yarları göz önüne alındığında bu alanda daha fazla çalışmanın yapılması gerekliği olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ayral, A. (1999). Ağrılı gonartrozda intraartiküler hyaluronik asit tedavisi. (Tıpta Uzmanlık). Dokuz Eylül Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İzmir.
2. Birdane, S. (2017). İlaç aktif madde yüklü hyaluronik asit nanopartiküllerin sentezi ve eklem dejenerasyonlarında kullanımının değerlendirilmesi. (Yüksek Lisans). Kırıkkale Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Kırıkkale.
3. Boeriu, C.G., Springer, J., Kooy, F.K., Broek, L.A., Eggink, G. (2013). Production methods for hyaluronan. International Journal of Carbohydrate Chemistry.
4. Chen, S.J., Chen, J.L., Huang, W.C., Chen, H.S.(2009). Fermentation process development for hyaluronic acid production by Streptococcus zooepidemicus ATCC 39920. Korean Journal of Chemical Engineering 26 (2), 428-432.
5. Chien, LJ., Lee, CK. (2007). Hyaluronic acid production by recombinant Lactococcus lactis. Applied Microbiology and Biotechnology 77, 339-346.
6. Chong, B. F., Blank L. M., Mclaughlin R., Nielsen L. K. (2005). Microbial hyaluronic acid production. Applied Microbiology and Biotechnology 66, 341–35.
7. Dovedytis, M., Liu, Z. J. and Bartlett, S. (2020). Hyaluronic acid and its biomedical applications: A review, Engineered Regeneration, 1:102-113p.
8. Kalaycı M. (2001).Hyaluronik Asit-Karboksimetil Selüloz Membran'ın, barsak dikiş hatlarına, insizyon iyileşmesine ve karın içi yapışıklıklara etkileri. (Tıpta Uzmanlık). İstanbul Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
9. Kaya, Ö.A. (2016).İmplant çevresi defektlerin onarımında sentetik hyaluronik asit ve hayvan kaynaklı greftlerin etkisinin karşılaştırılması.(Diş Hekimliği Uzmanlık). Ondokuz Mayıs Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Samsun.
10. Kogan, G., Soltes, L., Stern, R., Gemeiner, P. (2007). Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications, Biotechnology letters, 29 (1), 17-25.
11. Li, J., Qiaob, M., Ji Y., Lin L., Zhang X, Linhardt R.J. (2020). Chemical, enzymatic and biological synthesis of hyaluronic acids. International Journal of Biological Macromolecules, 152, 199–206.
12. Liang, J., Jiang, D., Noble, P.W., (2016). Hyaluronan as a therapeutic target in human diseases. Advanced Drug Delivery Reviews, 97, 186-203.
13. Meşe, FÖ., (1997). Gonartroz tedavisinde intraartiküler hyaluronik asit ile fizik tedavinin etkinliğinin tek kör yöntem ile karşılaştırılması. (Tıpta Uzmanlık) Sağlık Bakanlığı / İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı, İstanbul.

14. Otçuoğlu, D. (2015). Periodontal kemik içi defektlerin tedavisinde hyaluronik asit ve sığır kaynaklı kemik grefti kombinasyonu ile tek başına sığır kaynaklı kemik grefti uygulamalarının klinik ve radyografik olarak karşılaştırılması. (Doktora Tezi). Yeditepe Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
15. Palancıoğlu, A. (2016). Deneysel olarak sıçanlarda oluşturulan temporomandibular eklem osteoartritine deksametazon, botulinum toksini a ve hyaluronik asit enjeksiyonunun osteoartrit üzerine etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi. (Doktora Tezi). İstanbul Üniversitesi / Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul.
16. Papakonstantinou, E., Roth M., Karakiulakis, G.(2012). Hyaluronic acid:a key molecule in skin aging. Dermato-endocrinology 4 (3), 253–258.
17. Schiller, S. (1964). Synthesis of hyaluronic acidbby a soluble enzyme system from mammalian tissue. Biochemical and Biophysical Research Communications, 15(3), 250-255.
18. Schulz, T., Schumacher, U., Prehm, P.(2007). Hyaluronan export by the ABC Transporter MRP5 and its modulation by intracellular cGMP, Journal of Biological Chemistry, 282, (29) 20999–21004.
19. Şengel, T. (2016). Lityum yüklenmiş hyaluronik asit hidrojellerinin siyatik sinir hasarına etkisi. (Yüksek Lisans). Eskişehir Osmangazi Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü. Eskişehir.
20. Şimşek, Ö. (2004). Kemik defektlerinin iyileşmesinde hyaluronik asit ve heterojen kemik greftinin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi. (Doktora Tezi).Atatürk Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Erzurum.
21. Tarhan, Ö.R. (2001). Rat ventral herni modelinde uygulanan hyaluronik asit-karboksimetil selüloz membranın adezyon ve peritoneal fibrinolitik sisteme etkisi. (Tıpta Uzmanlık). Süleyman Demirel Üniversitesi/ Sağlık Bilimler Enstitüsü. Isparta
22. Tırnaksız, F., Kaymak, Y. (2008). Hyalüronik Asit. Türkiye Klinikleri Dermetoloji Derneği, 18.1.
23. Tuna, H., (1997). Primer diz osteoartritinde fizik tedavi ve hyaluronik asit tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırılması. (Tıpta Uzmanlık). Trakya Üniversitesi/Sağlık Bilimler Enstitüsü. Edirne.
24. Yu, H., Stephanopoulus, G. (2008). Metabolic Engineering of Escherichia coli for Biosynthesis of Hyaluronic Acid. Metabolic Engineering, 10, 24–32.

İyon Salınımı Yapan Biyointeraktif Restoratif Materyaller

Bengü DOĞU KAYA[1],Ayşe Aslı ŞENOL[2], Pınar YILMAZ ATALI[3]
Bilge TARÇIN[4]

[1]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0002-3116-2016
[2]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0003-3542-4877
[3]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0003-3121-360X
[4]Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0002-9220-8671

Giriş

Biyoaktivite terimi için kullanılan birçok tanım literatürde yer almaktadır. Daha eski zamanlarda; dokular ile materyal arasında bir bağ oluşturabilen materyallere bu şekilde isim verilirken (Hench, Splinter, Allen, & Greenlee, 1971), sonraki yıllarda fizyolojik sıvılar ile temas halinde iyon salan ya da hidroksiapatit oluşumunu artıran materyallere bu isim verilmiştir (Maas ve ark., 2017). 2018 yılında birçok yazarın ortak kararı ile tanım, çözünür ve antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşen içeren materyaller olarak değişmiştir fakat bu tanıma göre amalgam restorasyonlar, antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasa da gümüş, kalay ve bakır iyonu salınımı yaptıkları için biyoaktif materyaller gibi sınıflamaya dahil edilmek durumunda kalmıştır (Price & Roulet, 2018). 2019 yılında yayınlanan bir derlemeye göre, kalsiyum fosfat partiküllerine sahip materyallere biyoaktif ismi verilmesi önerilmiştir. Çünkü bu materyallerin kalsiyum ve fosfat iyonları salarak remineralize edici bir kapasiteye sahip oldukları ve apatit oluşturabilecekleri belirtilmiştir (Liang ve ark., 2019; Mohapatra, Mohanty, Acharya, Singh, & Sarangi, 2019). Günümüzde ise biyoaktif materyal tanımını daha detaylı bir şekilde yapılmış fakat diş hekimliği materyalleri için yeterli olmadığı ve yerine "biyointeraktif materyal" teriminin kullanılması gerektiği belirtilmiştir ve tanımı şu şekilde yapılmıştır: Kollajene bağlanabilen ve bir şablon görevi gören, kalsiyum ve apatit kristalizasyonunun çekirdeklenmesini uyararak ve kollajeni bozunmadan koruyarak yeni mineral oluşumunu desteklemek için yeterli bir pH sağlayan ve bakterileri uzaklaştıran veya bakterileri kısıtlayan materyaldir (Pires ve ark., 2020).

Biyoaktif materyaller; biyouyumlu, steril, bakterisidal, bakteriyostatik, pulpa canlılığını koruyan, dentini uyarma ve onarma özelliklerine sahip, radyoopak, kompresyon ve traksiyona dirençli, nemli bir ortamla etkileşime giren ve kullanımı kolay olmalıdır. Çözünebilir veya emilebilir olmamalıdır. İdeal olarak, restoratif materyaller dokuları taklit etmeli, çiğneme fonksiyonu sırasında kuvvetlerin dağılımını kolaylaştırmalı, dokuların sertliğini taklit etmeli, alerjik veya sitotoksik reaksiyonlar oluşturmamalı ve çevre dokularda pozitif bir yanıt oluşturmalıdır. Biyoaktif materyaller, koruyucu ve restoratif diş hekimliğinde büyük bir çeşitliliği kapsar (Lee, Seo, & Kim, 2016; Martínez & Estelrich, 2016; Skallevold, Rokaya, Khurshid, & Zafar, 2019; Zafar ve ark., 2020).

Biyointeraktif materyaller; bireysel çürük riski yüksek olan hastalarda çürük riskinin dengelenmesi için, dentinde aktif çürük lezyonlarında tamponlama ve remineralizasyon potansiyeli olan interdifüzyon bölgesini teşvik etmek amacıyla ve lezyon (çürük) olan kavitelerin gingival veya periferal marjinlerinde yer alan küçük kavitelerde tercih edilebilmektedir (Doméjean, Banerjee, & Featherstone, 2017; Ngo & Opsahl-Vital, 2014a; Schwendicke ve ark., 2016).

Biyointeraktif materyaller için; restoratif, remineralize, hassasiyet giderici ve antibakteriyal gibi dokulara olan etkilerine göre yapılan sınıflama örnekleri bulunurken (Ladino, Bernal, Calderón, & Cortés, 2021), ayrıca nanopartikül teknolojisi, antimikrobiyal monomer ya da doldurucular, iyon salınımı gibi birçok mekanizma ve alt grup yer almaktadır (Imazato ve ark., 2020). İyon salınımı yapan restoratif materyaller ise kendi içinde ayrılmaktadır (Slimani ve ark., 2021) (Tablo 1).

Tablo 1. İyon salınımı yapan restoratif materyaller:

Yüksek Viskoziteli Geleneksel Cam İyonomer Siman
Cam Hibrit Siman
Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman ve Yüksek Viskoziteli Rezin Modifiye Cam İyonomer Siman
Mineral ile Zenginleştirilmiş Rezin Kompozit
Mineral ile Zenginleştirilmiş Self-adeziv Rezin Kompozit
Giomer
Mineral ile Zenginleştirilmiş Alkasit Rezin Kompozit
Kalsiyum Silika Bazlılar
Rezin Modifiye MTA (mineral triokside agregat)
Gümüş Diamin Florid
Rezin Modifiye Cam İyonomer Adeziv

(Slimani ve ark., 2021)

Biyointeraktif Özellikler

Biyoaktif cam, kalsiyum fosfat ve amorf kalsiyum fosfat gibi biyoseramik partiküller, çürükleri önlemek ve dişleri remineralize etmek için dental materyallere dahil edilmiştir (Khan & Syed, 2019). Bu materyallerden iyonların salınmasına bağlı olarak daha sonra fiziksel ve mekanik özelliklerini tehlikeye atabilecek boşluklar oluşabileceğinden bu özelliklerin beraberinde materyallerin mekanik performansının zamanla düşebileceği düşünülmüştür (Arends, Dijkman, & Dijkman, 1995). Biyointeraktif iyon salınımı yapan materyaller, remineralizasyonu indüklemesinin yanında pulpa kaplamalarında da pulpanın canlılığını korumak ve muhafaza etmek için tercih edilmektedir. Bu nedenle, ideal olarak bu tür materyaller hem biyoaktif olmalı hem de hücrelerin migrasyon, proliferasyon ve osteojenik farklılaşmasını uyarabilmekle birlikte biyoumlu ve pulpa için toksik olmayan materyaller olmalıdırlar (M. G. Gandolfi ve ark., 2015; Mickenautsch, Yengopal, & Banerjee, 2010).

Cam İyonomer Simanlar

Cam iyonomerler, ince bir bazik cam tozu ve sudaki poli (akrilik asit gibi) bir polimerik asit çözeltisinden oluşur (Sidhu & Nicholson). Bu formülasyonlar,

geleneksel cam iyonomerler olarak kabul edilirler ve polituz oluşumuyla sonuçlanan bir asit-baz reaksiyonu ile ayarlanırlar. Cam, ilave fosfat ve florür bileşenleri ile birlikte kalsiyum veya stronsiyum alümino-silikatlardan oluşan karmaşık bir yapıdır (Hill & Wilson, 1988). Temel reaktif floro-alümino-silikat doldurucular materyali oluşturan asit-baz reaksiyonunda önemli bir rol oynamanın yanı sıra nihai mekanik özelliklerini de belirler. Düşük bükülme dayanımına ve yüksek aşınma değerlerine sahiptir. Günümüzde geleneksel cam iyonomer simanlar, daimi restorasyonlar için çok sık tercih edilmemektedir. Profilaktik fissür örtücü uygulamalarında ise yüksek başarı oranı göstermektedir (Al-Jobair, Al-Hammad, Alsadhan, & Salama, 2017; Antonson ve ark., 2012).

Geleneksel cam iyonomer simanlara ek olarak; rezin modifiye cam iyonomer simanlar kliniklerde sık kullanılmaktadır ve bu materyallerin temel özelliği, geleneksel cam iyonomer bileşenlerinin yanı sıra bir monomer ve başlatıcı sistem içermesidir. 2-hidroksietil metakrilat (HEMA)'nın monomer olarak kullanıldığı bilinmektedir. Işık cihazları, başlatıcı sistemi tetikler ve böylece polimerizasyon ve nötralizasyon olmak üzere iki aşamalı (dual-cure) mekanizma ile sertleşmektedir. Fiziksel özellikler bu karmaşık aşamaların harmonisine bağlıdır (Yelamanchili & Darvell, 2008). Geleneksel ve rezin modifiye cam iyonomer simanlar ve bu materyallerin alt grupları, çürük tedavilerinde antibakteriyel karakter göstermeleri nedeniyle tercih edilmektedir (Tüzüner, Dimkov, & Nicholson, 2019). Yüksek viskoziteli geleneksel cam iyonomer siman, cam hibrit siman ve rezin modifiye cam iyonomer siman (RMCIS) ve yüksek viskoziteli RMCIS gruplarına dahil olan biyointeraktif materyaller; serbest bırakılan ve yeniden yüklenebilen flor, kalsiyum, alüminyum iyonlarına sahiptir. Kalsiyum polikarbonat tuzları ve polialkenoat oluşumu görülmektedir. Yüksek viskoziteli geleneksel cam iyonomer siman ve cam hibrit simanlarda yüksek viskoziteli ürünler nedeniyle kısa sertleşme reaksiyonları görülmektedir. RMCIS ve yüksek viskoziteli RMCIS gruplarında ise gerçek bir bulk-fill reaksiyonu olmadığından, rezidüel HEMA artıkları görülebilmektedir (Mustafa, Soares, Paris, Elhennawy, & Zaslansky, 2020; Ngo & Opsahl-Vital, 2014b; Raju, Srujana, Kiranmayi, Reddy, & Sai, 2021). Yüksek viskoziteli cam iyonomer simanlar ise, reaksiyonun hızını artırmak için ek olarak küçük boyutta floro-alümina-silikat doldurucular içerir ve reaktivitelerini artıran bir yüzey işleminden geçmişlerdir. Artan toz/sıvı oranları sayesinde bükülme mukavemeti ve aşınma direnci artarken koheziv kırılma riski azalır (Mitsuhashi, Hanaoka, & Teranaka, 2003). Yüksek vizkoziteli cam iyonomer simanlar ve rezin modifiye cam iyonomer simanlar; servikal restorasyonlarda, Sınıf I ve Sınıf II sınırlı oklüzal restorasyonlar için restoratif materyal olarak veya sandviç tekniğinde kullanılabilirler (Boing ve ark., 2018; Magne, Silva, Andrada, & Maia, 2016).

Mineral ile Zenginleştirilmiş Kompozitler, Mineral ile Zenginleştirilmiş Self-adeziv Kompozitler ve Mineral ile Zenginleştirilmiş Alkasit Rezin Kompozitler

Mineral ile zenginleştirilmiş rezin kompozit grubu ise flor salınımı, floro-alumino-silikat partikülleri ve poliasit bileşenleri içeren toza sahip olması nedeniyle biyointeraktif olarak incelenmektedir. Materyalin pH döngülerine yanıt verdiği ve önemli miktarlarda kalsiyum, fosfat ve florürün salınmasında ve yeniden yüklenmesinde aktif bir rol oynadığı bir mekanizmaya dayandığı bilinmektedir. Bu mineral bileşenler, mineralize sert doku oluşumunun uyarılmasından sorumludur. Kalsiyum iyonları, pulpa hücrelerinin materyal kaynaklı proliferasyonunda ve farklılaşmasında önemli bir rol oynadığından, aynı zamanda materyal-diş arayüzünde bir bağlayıcı apatit tabakası ve tıkaç (seal) oluşumunu uyarırlar (Jun, Lee, & Lee, 2017; May & Donly, 2017).

Mineral ile zenginleştirilmiş self-adeziv rezin kompozitler, yüksek moleküler ağırlıklı poliakrilik asit ile fonksiyonelleştirilmiş polimerize olabilen gruplara sahiptir. Self-adeziv kompozitler asidik monomer içerirken, son zamanlarda cam iyonomer simanlardan bilinen klasik poliasitlerin self-adezyon (kendiliğinden bağlanma) özelliklerini kompozitlerden bilinen yapısal monomerlerin çapraz bağlanma yeteneği ile birleştirmek için yüksek moleküler ağırlıklı modifiye bir poliasit sistemi (MOPOS) formüle edilmiş ve patenti alınmıştır (Klee, Renn, & Elsner, 2020). Foto ve kimyasal aktivasyon özellikleri ile birlikte flor ve alüminyum iyonları serbest bırakılmaktadır. Mineral ile zenginleştirilmiş tüm materyaller ile ilgili literatürde yeterince çalışma bulunmamakla beraber kısa çalışma süresinden bahsedilmektedir (Slimani ve ark., 2021; Tassery ve ark., 2013).

Mineral ile zenginleştirilmiş alkasit rezin kompozitler, asit-baz reaksiyonuna sahip değillerdir, su ile reaksiyona giren alkali cam dolduruculara sahiptir. Silikon dioksit, 3 tuz yapıya (Na_2O, CaO, CaF_2) bağlanır ve tükürük ile birlikte tuzlar çözünerek kalsiyum, fosfor ve hidroksit iyonları salınmaktadır (Slimani ve ark., 2021). Diş renginde, eğilme dayanımı yüksek estetik malzemeler olan bu grup; kompomer veya ormoser gibi kompozitlerin bir alt grubu olan alkasit grubuna aittir. Bu kategori, asidi nötralize eden iyonları serbest bırakabilen bir alkali doldurucu maddesi içerir, self-cure ve light-cure (dual cure) iki mekanizma ile tamamlanır. Bu materyaller ile ilgili yetersiz çalışma varlığı dezavantaj olup materyallerin çok yüksek viskoziteli olduğu da literatürde geçmektedir (Jayaraj, Simon, Kumar, & Ravi, 2018).

Giomerler

Giomer materyaller ise önceden reaksiyona girmiş bir cam iyonomerin (PRG) bulunduğu doldurucu teknolojisine sahipken aynı zamanda flor salınımı

gerçekleştirmektedir. Biyoaktivite açısından neredeyse rezin kompozit olarak işlev görmektedir (Imazato ve ark., 2020; Slimani ve ark., 2021) Cam iyonomerler diş yapısına kimyasal olarak yapışır ve sıvıların ve mikroorganizmaların restore edilmiş yüzeye doğru marjinal mikro sızıntısını durdurmaktadır fakat mekanik direnci zayıf olarak bilinir (Harhash, ElSayad, & Zaghloul, 2017). Giomerler ayrıca florür salımının ilk "patlama" etkisini göstermezler. Giomerlerden salınan florür miktarları, geleneksel cam iyonomerlerde daha az ancak kompomerlerden anlamlı derecede daha fazladır (Neti ve ark., 2020).

Kalsiyum Silika Bazlılar

Kalsiyum silika bazlı materyaller, hidrasyon ve çökelme mekanizmasına sahiptir. Toz olan çekirdek yapı trikalsiyum silikalardan oluşmaktadır. Remineralizasyon bir alkali reaksiyona dayanmaktadır, böylece alkali sertleşme reaksiyonu MMP (matriskmetalloproteinaz) aktivitesini azaltabilmektedir. Bazı çalışmalarda, hidroksiapatitleşmemiş amorf kalsiyum iyonlarının dentin-materyal birleşiminde serbest olarak bulunduğu görülmüştür (Vallés, Mercadé, Duran-Sindreu, Bourdelande, & Roig, 2013). Bu materyallerin çalışma süresinin çok uzun olması, “liner” ya da geçici restorasyon amacıyla kullanılabilmeleri dezevantajları arasındadır (Slimani ve ark., 2021).

Rezin Modifiye MTA

Ürünlerin birçoğu, hem direkt hem de indirekt pulpa kaplama malzemesi olarak tasarlanmış, ışıkla sertleşen, kalsiyum silikat bazlı materyallerden oluşmaktadır. Rezin modifiye MTA’larda, kalsiyum silikat bazlı materyallerdekine benzer etkileşim mekanizmaları vardır fakat sınırlı nem difüzyonu nedeniyle daha az etkileşime sahiptirler. Buna rağmen pulpa ve odontoblastlar için potansiyel uyarıcı aktivite için konsantrasyon aralığında olduklarını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Fathy, 2019; M. Gandolfi, Siboni, & Prati, 2012). Kalsiyum silika bazlı materyaller gibi, pulpaya yakın alanlarda liner olarak tercih edilmesi kısıtlı kullanım alanı olduğunu göstermektedir (Raju ve ark., 2021; Slimani ve ark., 2021).

Gümüş Diamin Florid

Gümüş diamin florid içeren restoratif materyaller, gümüşün antimikrobiyal bir ajan olmasından faydalanmaktadır. Materyal içerisinde yer alan flor ise bakteriyostatik bir etki sağlamaktadır. Fakat aynı zamanda gümüş iyonları, renklenme sorununu da yanında getirmektedir (Hamama, Yiu, & Burrow, 2015; Raju ve ark., 2021). Materyalin diş etiyle temas durumlarında iritasyon

oluşturabileceği söylenirken pulpa üzerinde olumsuz bir etki yaratmadığı bilinmektedir (Daloğlu & Güzel, 2018) Adezivlere ilave edilen gümüş iyonunun plak mikroorganizmalarının canlılığında ve asit üretiminde azalma sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Melo ve ark., 2013).

Rezin Modifiye Cam İyonomer İçeren Adezivler

Rezin modifiye cam iyonomer içeren adezivlerde ise, flor salınımı gerçekleşmesi için floro-alümino-silikat cam içeren patentli (Ionglass™ gibi) doldurcular yer almaktadır, etkisi limitlidir (Slimani ve ark., 2021). Üreticinin iddiasına göre, sürekli flor salınımı ve rezin bazlı restoratif materyallerin hacimsel polimerizasyon büzülmesini telafi etme yeteneği, bu materyali birçok durumda potansiyel olarak yararlı bir adeziv haline getirmektedir (Hamama, Burrow, & Yiu, 2014).

REFERANSLAR

1. Al-Jobair, Asma, Al-Hammad, Nouf, Alsadhan, Salwa, & Salama, Fouad. (2017). Retention and caries-preventive effect of glass ionomer and resin-based sealants: An 18-month-randomized clinical trial. *Dental materials journal*, 2016-2225.
2. Antonson, Sibel A, Antonson, Donald E, Brener, Sandra, Crutchfield, Jude, Larumbe, Jose, Michaud, Christie., … & Evans, David. (2012). Twenty-four month clinical evaluation of fissure sealants on partially erupted permanent first molars: glass ionomer versus resin-based sealant. *The Journal of the American Dental Association, 143*(2), 115-122.
3. Arends, J, Dijkman, GEHM, & Dijkman, AG. (1995). Review of fluoride release and secondary caries reduction by fluoridating composites. *Advances in dental research, 9*(4), 367-376.
4. Boing, Thaynara Faelly, de Geus, Juliana Larocca, Wambier, Leticia Maira, Loguercio, Alessandro Dourado, Reis, Alessandra, & Mongruel Gomes, Osnara Maria. (2018). Are Glass-Ionomer Cement Restorations in Cervical Lesions More Long-Lasting than Resin-based Composite Resins? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Adhesive Dentistry, 20*(5).
5. Daloğlu, Müge, & Güzel, K Görkem Ulu. (2018). Remineralizasyon Ajanları. *Turkiye Klinikleri. Dishekimligi Bilimleri Dergisi, 24*(3), 230-238.
6. Doméjean, Sophie, Banerjee, Avijit, & Featherstone, John DB. (2017). Caries risk/susceptibility assessment: its value in minimum intervention oral healthcare. *British Dental Journal, 223*(3), 191-197.
7. Fathy, Salma M. (2019). Remineralization ability of two hydraulic calcium-silicate based dental pulp capping materials: Cell-independent model. *Journal of clinical and experimental dentistry, 11*(4), e360.
8. Gandolfi, Maria Giovanna, Siboni, Francesco, Botero, Tatiana, Bossù, Maurizio, Riccitiello, Francesco, & Prati, Carlo. (2015). Calcium silicate and calcium hydroxide materials for pulp capping: biointeractivity, porosity, solubility and bioactivity of current formulations. *Journal of applied biomaterials & functional materials, 13*(1), 43-60.
9. Gandolfi, MG, Siboni, F, & Prati, C. (2012). Chemical–physical properties of TheraCal, a novel light-curable MTA-like material for pulp capping. *International endodontic journal, 45*(6), 571-579.
10. Hamama, HH, Burrow, MF, & Yiu, C. (2014). Effect of dentine conditioning on adhesion of resin-modified glass ionomer adhesives. *Australian dental journal, 59*(2), 193-200.

11. Hamama, HH, Yiu, CK, & Burrow, MF. (2015). Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on residual bacteria in dentinal tubules. *Australian dental journal, 60*(1), 80-87.
12. Harhash, Asmaa Youssif, ElSayad, Iman Ibrahim, & Zaghloul, Ahmad GS. (2017). A comparative in vitro study on fluoride release and water sorption of different flowable esthetic restorative materials. *European Journal of Dentistry, 11*(02), 174-179.
13. Hench, Larry L, Splinter, R J_, Allen, WC, & Greenlee, TK. (1971). Bonding mechanisms at the interface of ceramic prosthetic materials. *Journal of biomedical materials research, 5*(6), 117-141.
14. Hill, RG, & Wilson, AD. (1988). Some structural aspects of glasses used in ionomer cements. *Glass technology, 29*(4), 150-158.
15. Imazato, Satoshi, Kohno, Tomoki, Tsuboi, Ririko, Thongthai, Pasiree, Xu, Hockin Hk, & Kitagawa, Haruaki. (2020). Cutting-edge filler technologies to release bio-active components for restorative and preventive dentistry. *Dental materials journal*, 2019-2350.
16. Jayaraj, Deepa, Simon, Elsy P, Kumar, M Ramesh, & Ravi, SV. (2018). Cention N: A Review. *Dental Bites, 5*(4), 14-21.
17. Jun, Soo-Kyung, Lee, Jung-Hwan, & Lee, Hae-Hyoung. (2017). The biomineralization of a bioactive glass-incorporated light-curable pulp capping material using human dental pulp stem cells. *BioMed Research International, 2017*.
18. Khan, Abdul Samad, & Syed, Mariam Raza. (2019). A review of bioceramics-based dental restorative materials. *Dental materials journal, 38*(2), 163-176.
19. Klee, Joachim E, Renn, Caroline, & Elsner, Oliver. (2020). Development of novel polymer technology for a new class of restorative dental materials. *J. Adhes. Dent, 22*, 35-45.
20. Ladino, Luis Gabriel, Bernal, Alejandra, Calderón, Daniel, & Cortés, Diego. (2021). Bioactive Materials in Restorative Dentistry: A Literature Review. *SVOA Dent, 2*, 74-81.
21. Lee, Jung-Hwan, Seo, Seog-Jin, & Kim, Hae-Won. (2016). Bioactive glass-based nanocomposites for personalized dental tissue regeneration. *Dental materials journal, 35*(5), 710-720.
22. Liang, Kunneng, Wang, Suping, Tao, Siying, Xiao, Shimeng, Zhou, Han, Wang, Ping, . . . Oates, Thomas W. (2019). Dental remineralization via poly (amido amine) and restorative materials containing calcium phosphate nanoparticles. *International journal of oral science, 11*(2), 1-12.

23. Maas, Mariel Soeiro, Alania, Yvette, Natale, Livia Camargo, Rodrigues, Marcela Charantola, Watts, David Christopher, & Braga, Roberto Ruggiero. (2017). Trends in restorative composites research: what is in the future? *Brazilian Oral Research, 31*.
24. Magne, Pascal, Silva, Silvana, Andrada, M de, & Maia, Hamilton. (2016). Fatigue resistance and crack propensity of novel "super-closed" sandwich composite resin restorations in large MOD defects. *Int J Esthet Dent, 11*(1), 82-97.
25. Martínez, Graciela E, & Estelrich, María José. (2016). Bioactividad en odontología restauradora. *Revista de la Facultad de Odontología, 10*(2).
26. May, Elizabeth, & Donly, Kevin J. (2017). Fluoride release and re-release from a bioactive restorative material. *American journal of dentistry, 30*(6), 305-308.
27. Melo, Mary Anne S, Cheng, Lei, Zhang, Ke, Weir, Michael D, Rodrigues, Lidiany KA, & Xu, Hockin HK. (2013). Novel dental adhesives containing nanoparticles of silver and amorphous calcium phosphate. *Dental Materials, 29*(2), 199-210.
28. Mickenautsch, Steffen, Yengopal, Veerasamy, & Banerjee, Avijit. (2010). Pulp response to resin-modified glass ionomer and calcium hydroxide cements in deep cavities: A quantitative systematic review. *Dental Materials, 26*(8), 761-770.
29. Mitsuhashi, Akira, Hanaoka, Koji, & Teranaka, Toshio. (2003). Fracture toughness of resin-modified glass ionomer restorative materials: effect of powder/liquid ratio and powder particle size reduction on fracture toughness. *Dental Materials, 19*(8), 747-757.
30. Mohapatra, Upasana, Mohanty, Susant, Acharya, Sonu, Singh, Bismay, & Sarangiº, Debarchita. (2019). Bioactive Restorative Materials. *Indian Journal of Public Health, 10*(11).
31. Mustafa, Hawshan Abdulrahman, Soares, Ana Prates, Paris, Sebastian, Elhennawy, Karim, & Zaslansky, Paul. (2020). The forgotten merits of GIC restorations: A systematic review. *Clinical oral investigations, 24*(7), 2189-2201.
32. Neti, Brunda, Sayana, Gowthami, Muddala, Lahari, Mantena, Satyanarayana Raju, Yarram, Anusha, & Harsha, GVD. (2020). Fluoride releasing restorative materials: a review. *bulk cement, 21*, 23.
33. Ngo, H, & Opsahl-Vital, S. (2014a). Minimal intervention dentistry II: part 7. Minimal intervention in cariology: the role of glass-ionomer cements in the preservation of tooth structures against caries. *British Dental Journal, 216*(10), 561-565.

34. Ngo, H, & Opsahl-Vital, S. (2014b). Minimal intervention in cariology: The role of glass-ionomer cements in the preservation of tooth structures against caries. *Br. Dent. J, 216*, 561-565.
35. Pires, Paula Maciel, Neves, Aline de Almeida, Makeeva, Irina Mikhailovna, Schwendicke, Falk, Faus-Matoses, Vicente, Yoshihara, Kumiko, . . . Sauro, Salvatore. (2020). Contemporary restorative ion-releasing materials: Current status, interfacial properties and operative approaches. *British Dental Journal, 229*(7), 450-458.
36. Price, R, & Roulet, JF. (2018). The Value of Consensus Conferences: Peer review by 50 key opinion leaders! *Stoma, 5*(1), 1-66.
37. Raju, S Srikanth, Srujana, MP, Kiranmayi, M, Reddy, E Rajendra, & Sai, S. (2021). Bio active materials in pediatric dentistry: A review.
38. Schwendicke, Falk, Frencken, Jo E, Bjørndal, Lars, Maltz, Marisa, Manton, David J, Ricketts, David, . . . Doméjean, Sophie. (2016). Managing carious lesions: consensus recommendations on carious tissue removal. *Advances in dental research, 28*(2), 58-67.
39. Sidhu, SK, & Nicholson, JW. A review of glass-ionomer cements for clinical dentistry. J Funct Biomater 2016; 7: 16. In: PUBMED.
40. Skallevold, Hans Erling, Rokaya, Dinesh, Khurshid, Zohaib, & Zafar, Muhammad Sohail. (2019). Bioactive glass applications in dentistry. *International Journal of Molecular Sciences, 20*(23), 5960.
41. Slimani, Amel, Sauro, Salvatore, Gatón Hernández, Patricia, Gurgan, Sevil, Turkun, Lezize Sebnem, Miletic, Ivana, . . . Tassery, Hervé. (2021). Commercially available ion-releasing dental materials and cavitated carious lesions: clinical treatment options. *Materials, 14*(21), 6272.
42. Tassery, H, Levallois, B, Terrer, E, Manton, DJ, Otsuki, M, Koubi, S, . . . Cuisinier, F. (2013). Use of new minimum intervention dentistry technologies in caries management. *Australian dental journal, 58*, 40-59.
43. Tüzüner, Tamer, Dimkov, Aleksandar, & Nicholson, John W. (2019). The effect of antimicrobial additives on the properties of dental glass-ionomer cements: A review. *Acta biomaterialia odontologica Scandinavica, 5*(1), 9-21.
44. Vallés, Marta, Mercadé, Montse, Duran-Sindreu, Fernando, Bourdelande, Jose L, & Roig, Miguel. (2013). Influence of light and oxygen on the color stability of five calcium silicate–based materials. *Journal of endodontics, 39*(4), 525-528.
45. Yelamanchili, A, & Darvell, BW. (2008). Network competition in a resin-modified glass-ionomer cement. *Dental Materials, 24*(8), 1065-1069.

46. Zafar, Muhammad Sohail, Amin, Faiza, Fareed, Muhmmad Amber, Ghabbani, Hani, Riaz, Samiya, Khurshid, Zohaib, & Kumar, Naresh. (2020). Biomimetic aspects of restorative dentistry biomaterials. *Biomimetics, 5*(3), 34.

Fertilite Koruyucu Yöntemlerdeki Yenilikler

Bengü MUTLU SÜTCÜOĞLU[1]

[1]Uzm. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Ankara
ORCID: 0000-0002-5594-1719

Giriş

Kanser, endokrin bozukluklar, immünolojik hastalıklar veya hormonal bazı tedaviler fertiliteyi kalıcı olarak tehdit edebilir. Over fonksiyonlarını tehdit edecek tedavi alacak olan hastalar, doğurganlığın korunmasına yönelik seçenekler konusunda danışmanlık için hızla sevk edilmelidir. Doğurganlığı korumak için yerleşik kriyoprezervasyon teknikleri, embriyoların ve gametlerin dondurulmasını içerir. Uygun tedavi öncesi planlama ve müdahale ile gelecekte biyolojik olarak çocuk sahibi olunabilmesi mümkündür. Bu makalede kriyoprezervasyon teknikleri hakkında genel verilere değinilecek ve güncel gelişmelerden bahsedilecektir.

Kriyoprezervasyona Aday Olan Kişiler

1. Gonadotoksik tedavi veya cerrahiyi düşünen ve gelecekteki doğurganlığını korumak isteyen her hasta, kriyoprezervasyon teknikleri için adaydır.
2. Konvansiyonel adaylar – Gonadotoksik tedavi gerektiren kanser veya tıbbi hastalıkları olan postpubertal çocuklar ve yetişkinler, geleneksel olarak doğurganlık koruma konsültasyonu için sevk edilirler.
3. Cinsiyet doğrulama ameliyatının bir parçası olarak gonad çıkarılması uygulanan hastaları, gonadal cerrahisi geçirenleri, iyi huylu lezyonlar için erken gonadal yetmezliğe neden olan genetik ve metabolik bozuklukları olanları veya prepubertal çocukları içerir.
4. Herediter kanser geni taşıyan kadınları – Özellikle, BRCA gen mutasyonu taşıyıcıları üzerine yapılan araştırmalar, bu kadınların daha erken yaşta over fonksiyonlarını kaybedebileceklerini göstermiştir (Finch et al., 2013; Rzepka-Górska et al., 2006). Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde, özellikle BRCA 1 tipi olmak üzere BRCA mutasyonları olan kadınların, herediter kanser mutasyonu olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, yaklaşık yüzde 25 daha düşük serum Anti-Müllerian hormonu (AMH) seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir(Turan et al., 2021). Yine başka bir çalışmada, BRCA mutasyonları olan kadınların, kontrollere kıyasla daha yüksek bir oranda primordial folikül kaybettiği ve oositlerinde DNA hasarı biriktirdiği bildirilmiştir(K. Oktay et al., 2014). Bunun yanında, bu hastalarda saptanan yüksek malignansi oranına bağlı olarak da, hastaların alacakları tedaviler ovaryen fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Gonadotoksik kemoterapinin DNA hasarını indükleyerek oositlere zarar verdiği göz önüne alındığında, BRCA mutasyon taşıyıcılarının kanser tedavilerinden sonra yumurtalık rezervlerini kaybetme olasılığı daha yüksek olabilir. Meme kanseri tanısı ile sitotoksik kemoterapi alan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, kemoterapisi tamamlanan

BRCA mutasyonu olan hastaların, mutasyonu olmayan hastalara göre daha düşük serum AMH seviyelerine sahip olduğu saptanmıştır(K. H. Oktay et al., 2020). Hem hızlanmış folikül kaybı hem de meme/yumurtalık kanseri gelişimi ve buna bağlı gonadotoksik kemoterapi nedeniyle doğurganlık kaybı riski nedeniyle, BRCA mutasyonları olan kadınlara yumurtalık rezervi değerlendirmesi yapılmalı ve erken çocuk doğurma ve/veya doğurganlığın korunmasına yönelik seçenekler konusunda genetik tanı anında danışmanlık yapılmalıdır.

Kriyoprezervasyona Hazırlık

Ön tedavi, hücreleri elde etmek ve daha sonra gelecekte kullanılmak üzere dondurulacak olan potansiyel olarak embriyoları oluşturmak için prosedürleri içerir. Tipik prosedürler, yumurtalık uyarımı ve oosit toplama, semen veya sperm toplama ve in vitro fertilizasyonu (IVF) içerir.

Oosit Toplama

Oositleri dondurmak veya embriyo oluşturmak isteyen hastalar, önce kontrollü ovaryan stimülasyona ve oosit toplamaya tabi tutulur. Menstrüel siklusa stimülasyonun zamanlaması artık gerekli değildir(İsrafilova et al., 2021). Oositler doğal bir menstruel döngü sırasında alınabilse de, toplanan oosit sayısı ve kalitesi düşük olacaktır. Bu nedenle kontrollü ovaryen stimülasyon tercih edilen yaklaşımdır. Çoğu hastada bir yumurtalık uyarımı ve yumurta toplama döngüsünü tamamlamak için yaklaşık 12 ila 16 günlük bir aralık yeterlidir. Bu nedenle, hastanın fertilite koruyucu tedaviler için zaman geçirmeden sevk edilmesi, toplanan oosit sayısını artıran iki döngü için zaman tanıyabilir.

Kemoterapi başlatıldıktan sonra over stimülasyonunu önerilmemekte, sitotoksik tedavi öncesi kriyoprezervasyon işleminin tamamlanması gerekmektedir. Kemoterapi sonrası stimülasyonun başarı şanı daha düşük olacaktır. Çünkü yumurtalık stimülasyonuna yumurtalık yanıtı, siklus iptali olasılığı ve alınan oositlerin kalitesi, kemoterapinin her küründen sonra azalır (Barton, Missmer, Berry, & Ginsburg, 2012; Dolmans, Demylle, Martinez-Madrid, & Donnez, 2005; Ginsburg, Yanushpolsky, & Jackson, 2001). Kemoterapi, insan oositlerinde DNA çift sarmal kırılmalarına neden olur ve apoptotik ölüm yollarını aktive eder (Titus et al., 2021). Ek olarak, kemoterapi alan ve gebelik isteyen kadınlara kemoterapi sonrası altı ay beklemeleri tavsiye edilmektedir. Altı ay bekleme sayesinde, DNA hasarına sahip gelişmekte olan foliküller yumurtalıktan temizlenecektir.

Yalnızca tamoksifen içeren protokoller dışındaki çoğu meme kanseri kemoterapi rejimi, yumurtalık rezervi için gonadotoksiktir ve doğurganlığın

korunmasının tartışılmasını gerektirir (Goldfarb et al., 2021). Geleneksel yumurtalık stimülasyon teknikleri, kanser büyümesini uyarabilen suprafizyolojik östrojen seviyelerine neden olur(Peña et al., 2002). Östrojeni en aza indirgeyen yumurtalık stimülasyon protokolleri, özellikle meme kanserli kadınlar için tasarlanmıştır. Bu hastalarda kontrollü yumurtalık stimülasyonu için kullanılan en yaygın iki ajan letrozol ve tamoksifendir. Bu ajanlarla yumurtalık stimülasyonu uygulanan meme kanseri hastalarında hastalık nüksü veya ölüm riskinde artış görülmemekle birlikte veriler sınırlıdır. Gonadotropinlerle kombinasyon halinde kullanılan bir aromataz inhibitörü olan letrozol, meme kanserli kadınlarda IVF siklusları için tercih edilen uyarıcıdır(K. Oktay et al., 2018). Gebelik oranları hastanın yaşı, kanser tedavisi türü ve eş faktörlerinden etkilenirken, genel gebelik oranları yüzde 25 ila 35 olarak bildirilmiştir(Garrido-Marín et al., 2019). Aromataz inhibitörleri ile yumurtalık stimülasyonunun bir avantajı, doruk estradiol düzeylerinin doğal döngülerde gözlemlenenlere yakın olmasıdır.

Letrozolün, folikül uyarıcı hormon (FSH) olarak kullanılması, düşük estradiol maruziyeti ve yüksek oosit geri kazanımı ile sonuçlanır. Meme kanserli 54 hastada over stimülasyonu için letrozol ve anastrozolü karşılaştıran prospektif sıralı bir kohort çalışmasında, stimülasyon süresi, toplam gonadotropin dozu, 17 mm'den büyük folikül sayısı ve dondurularak saklanan embriyo sayısı iki grup arasında benzerdi (Azim, Costantini-Ferrando, Lostritto, & Oktay, 2007). Bununla birlikte, insan koryonik gonadotropik (hCG) gününde ve hCG sonrası günlerde ortalama estradiol seviyeleri, anastrozol grubunda letrozol grubuna göre daha yüksekti. Anastrozol, oveyen stimülasyon sırasında aromataz aktivitesini yeterince baskılamadığından, letrozole göre önemli ölçüde daha yüksek estradiol maruziyetiyle sonuçlanıyor gibi görünmektedir(Azim et al., 2007). Yakın tarihli bir meta-analiz, alınan MII oosit sayısı, toplam oosit sayısı, olgunlaşma oranı, fertilizasyon oranı ve dondurularak saklanan embriyoların sayısı ile ilgili olarak letrozol-gonadotropin yumurtalık stimülasyonu ile güven verici sonuçlar gösterdi (Bonardi et al., 2020). Erken meme kanserli kadınlarda yumurtalık stimülasyonundan sonra mortalite ve nüksü değerlendiren 15 çalışmanın sistematik bir incelemesinde, letrozol ile yumurtalık stimülasyonu alan meme kanserli kadınlar arasında nükssüz sağkalım oranları, almayan meme kanserli kadınlara kıyasla benzerdi (Rodgers et al., 2017). Bunun yanında, letrozol dışı diğer aramotaz inhibitörlerinin overyen hiperstimülasyon için kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir.

Meme dokusu üzerinde antiöstrojenik etkileri olan seçici bir östrojen reseptör modülatörü olan tamoksifenin, anovulatuar infertilite tedavisinde klomifen sitrat kadar etkilidir. Buna rağmen, aromataz inhibitörlerini FSH ile kombine

kullanması daha fazla tercih edilmektedir. Çünkü tamoksifen ve FSH ile oosit verimi benzerdir ancak östrojen maruziyeti letrozol-FSH ile daha düşüktür(Boostanfar, Jain, Mishell Jr, & Paulson, 2001). Bununla birlikte, letrozol kullanımına kontrendikasyon durumlarında (örn. ilaç duyarlılığı) veya hasta uzun süreli tamoksifen tedavisini bırakmak istemiyorsa, alternatif bir rejim olarak tamoksifen-FSH kullanlıabilmektedir [38]. Meme kanserli hasta grubunda, oosit toplanması için tamoksifen ile letrozol'ü doğrudan karşılaştıran çalışmalar azdır ve tamoksifen ile letrozolün birbirilerine karşı net bir üstünlüğü gösterilememiştir(Letourneau et al., 2021).

Diğer taraftan yumurtalık stimülasyonu bazı hastalar için uygun bir yöntem olmayabilir. Metastatik veya lokal olarak ilerlemiş meme kanseri olan kadınlar gibi zaman veya güvenlik sorunları nedeniyle yumurtalık stimülasyonunun mümkün olmadığı durumlarda, olgunlaşmamış oositlerin toplanması bir seçenektir(Creux, Monnier, Son, Tulandi, & Buckett, 2017). Olgunlaşmamış oositlerin toplanmasının bir avantajı, prosedürün adet döngüsünün herhangi bir noktasında gerçekleştirilebilmesidir. Toplamanın ardından olgunlaşmamış oositler kültürlenir (in vitro olgunlaşma); olgun oositler daha sonra dondurularak saklanır.

Kriyoprezervasyon

Kriyoprezervasyon teknikleri arasında embriyoların, oositlerin, yumurtalık dokusunun ve spermlerin dondurulması yer alır(Martinez et al., 2017). Yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu artık araştırma amaçlı olarak dahi kabul edilmemektedir. Testis dokusunun kriyoprezervasyonu bazı merkezlerde mevcuttur ve bir araştırma protokolünün parçası olarak sunulur.

Dondurularak saklanan embriyoların, oositlerin veya yumurtalık dokusunun uzun süreli depolama ile bozulduğunu destekleyen hiçbir kanıt yoktur. Klinik deneyim, bunların onlarca yıl saklanabileceklerini göstermektedir. Yavaş dondurma kullanıldığında, donmuş embriyolar donma-çözülme sürecinde döllenmemiş oositlere göre daha iyi hayatta kalır(S. Seshadri et al., 2018). Vitrifikasyon kullanımıyla, oositlerin sağkalım oranları embriyolarınkine yaklaşır(Cil, Bang, & Oktay, 2013). Tamamen kümülatif başarı oranları açısından bakıldığında, mümkün olduğunda embriyo kriyoprezervasyonu oosit kriyoprezervasyonuna tercih edilebilir.

Bununla birlikte, embriyoların veya oositlerin kriyoprezervasyonunun doğurganlığın korunmasını garanti etmediğini hastalarla tartışmak önemlidir. İyi bir sağkalım olsa bile, tüm hastalar hamile kalamaz ve kromozomal anormalliklerdeki yaşa bağlı artışlar saptanabilir. Kromozomal anormallik riskini azaltmak için, doğurganlığın korunması amacıyla üretilen embriyolar üzerinde

preimplantasyon genetik testler gerçekleştirmektedir(Kan & Oktay, 2017). Bununla birlikte, bu yaklaşımın doğurganlığın korunması ortamında uygulanabilirliği büyük ölçekli çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

Embriyoların dondurularak saklanması, üreme kapasitesini korumak için en yerleşik tekniktir Dondurularak saklanan, çözülmüş embriyolar, tüm yardımcı üreme teknolojisi döngülerinin yaklaşık yüzde 20'sinde kullanılmaktadır(Taylan & Oktay, 2017). 35 yaş altı infertil hastalarda donmuş embriyo transferini takiben canlı doğum oranları yüzde 45'e yaklaşmaktadır(Munné et al., 2019). Embriyoların kriyoprezervasyonu, birkaç nedenden dolayı gonadotoksik tedavi planlayan her hasta için teknik olarak mümkün olmayabilir. Öncelikle, gonadotoksik tedavi genellikle kanser teşhisinden sonra hızlı bir şekilde uygulandığından, genellikle en az iki hafta gerektiren ovaryan stimülasyon ve oosit alımı için yeterli zaman olmayabilir. Gereken süreyi en aza indirme seçenekleri, olgunlaşmamış oositlerin toplanmasını ve ardından in vitro olgunlaşmayı veya rastgele başlayan yumurtalık stimülasyon protokollerinin kullanımını içerir(Cakmak, Katz, Cedars, & Rosen, 2013). Ek olarak, embriyoların kriyoprezervasyonu için bir partneri olmayan kadınlar bu yöntemi kullanamaz ve oosit dondurma işlemini kullanacaktır. Embriyo dondurmak için bir diğer kısıtlılıkta da hastanın yaşıdır. Kanserli postmenarşal çocuklarda embriyo dondurmak için yumurtalık stimülasyonu etik olarak kabul edilebilir olmayabilir. Son olarak, östrojene duyarlı tümörler, yumurtalık stimülasyonundan kaynaklanan yüksek östrojen seviyeleri tarafından uyarılabilir.

Olgun oositlerin kriyoprezervasyonu eşi olmayan kadınlar, eşi olabilecek ancak embriyo kriyoprezervasyonun pratik sınırlamalarından endişe duyan kadınlar veya in vitro fertilizasyon (IVF) için donör spermi kullanmamayı tercih eden kadınlar için bir seçenektir. Embriyo ve spermin kriyoprezervasyonunun aksine, oosit kriyoprezervasyonu teknik olarak daha zordur çünkü oositler daha fazla su içerir ve bu nedenle buz kristallerinin oluşumundan kaynaklanan kriyoyaralanmaya karşı daha duyarlıdır(Gosden, 2005). Özel dondurma teknikleri kullanılarak, dondurularak saklanan oositlerin yaklaşık yüzde 70'i donma-çözülme sürecinde hayatta kalır(Porcu & Venturoli, 2006). Randomize çalışmalarda, kriyoprezerve edilmiş/ısıtılmış olgun oositlerle gebelik oranı genel olarak taze oositlerle benzerdi, ancak bu çalışmalar büyük ölçüde donör oosit popülasyonları ve çok sayıda oositi olan infertil çiftlerle sınırlıydı(Cobo et al., 2008; Parmegiani et al., 2011). İki büyük gözlemsel çalışma kabul edilebilir başarı oranları bildirdi, ancak gebelik oranı taze oositlerden daha düşüktü(Cobo, Meseguer, Remohí, & Pellicer, 2010).

İki kriyoprezervasyon yöntemi, "yavaş dondurma" tekniği ve vitrifikasyondur (suyun çok "hızlı dondurma" ve kriyoprotektanlar kullanılarak buz kristalleri oluşturmadan katıya dönüştürülmesi). Vitrifikasyon, yavaş dondurmaya kıyasla daha yüksek sağkalım, implantasyon ve gebelik oranları sağladığı için artık tercih edilen yöntemdir(Levi-Setti, Patrizio, & Scaravelli, 2016).

Olgunlaşmamış oositler, dondurulmadan önce veya çözüldükten sonra in vitro olgunlaştırılır (yani, in vitro matürasyon [IVM]); ancak, taze oositler donmuş oositlerden daha yüksek IVM oranlarına sahiptir(Lee, Barritt, Moschini, Slifkin, & Copperman, 2013). Bir çalışma, IVM'nin çok genç premenarşal kızlara faydasını sorguladı, çünkü IVM oranları özellikle dört yaşından küçük kızlar için düşüktü. Ancak, bu sonucu doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Olgunlaşmamış oosit toplanmasının, konvansiyonel over stimülasyonu ve olgun oositlerin toplanmasına karşı bazı avantajları mevcuttur. Yüksek dozlarda gonadotropinlerin ve bunlarla ilişkili risklerin ve yüksek maliyetlerin yanı sıra, zaman kısıtlamalarından ve östrojene duyarlı tümörlerin yüksek östrojen seviyelerine maruz kalmasından kaçınma şansı tanır(Jurema & Nogueira, 2006). Ayrıca immatür oositlerin metafaz iği içermediklerinden kriyo yaralanmaya matür oositlere göre daha dirençli olmaları beklenir. Bununla birlikte, transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı (yüzde 5,5 ila 21,6) önemli ölçüde daha düşüktür ve transfer edilen embriyo başına erken gebelik kaybı, konvansiyonel IVF'ye göre daha yüksektir(Jurema & Nogueira, 2006).

Overin dondurulması, gebe kalma yeteneğinin yanı sıra yumurtalık endokrin fonksiyonunu eski haline getirme avantajına sahiptir. Yumurtalık dokusunun dondurularak saklanması, yumurtalık kanseri olan veya yumurtalık kanseri geliştirme riski yüksek olan kadınlar için bir seçenek değildir. Bütün yumurtalık ve vasküler desteğiyle tüm yumurtalığın dondurularak saklanması, nakil sonrası ilk iskemi döneminde folikül kaybının derecesini azaltmaya yardımcı olabilir, ancak hem yumurtalık foliküllerini hem de yumurtalık vasküler pedikülünü korumak zor olmuştur(Martinez-Madrid et al., 2007; Revel et al., 2004). Hem yumurtalığı hem de vasküler pedikülünü etkili bir şekilde dondurarak koruyan teknikler henüz geliştirilmemiştir.

Over Dokusunun Saklanması

Dondurularak saklanan yumurtalık dokusunun transplantasyonunu takiben giderek artan başarı oranları ve yumurtalık endokrin fonksiyonunun restorasyonu gibi eşsiz avantajı ile bu teknik, doğurganlığın korunması için yerleşik bir yöntem olarak kabul edilmektedir(K. Oktay et al., 2018). Over dokusunun kriyoprezervasyonu ve ardından ototransplantasyon genel olarak bir araştırma

yöntemi olarak kabul edilirken, ortotopik over transplantasyonu (örn., kalan over dokusuna veya pelvik peritona) artık birçok ülkede standart bir klinik teknik olarak kabul edilmektedir (K. Oktay et al., 2018). Kriyoprezerve edilmiş yumurtalık dokusunun heterotopik aşılamasını takiben devam eden ilk gebelik 2013 yılında rapor edilmiştir(C. Stern et al., 2013).

Yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu için potansiyel adaylar arasında acil gonadotoksik tedavi gerektiren hastalar, iyi huylu yumurtalık lezyonları için tekrarlayan yumurtalık ameliyatları geçirenler ve ergenlik öncesi kızlar yer alır. Embriyo kriyoprezervasyonu ile karşılaştırıldığında, yumurtalık stimülasyonuna veya eşe ihtiyaç duyulmaması ve implante edilen yumurtalık dokusunun hormon üretmeye devam edebilmesi gibi avantajları vardır. Yumurtalık rezervi kemoterapinin her turunda azaldığından, mümkün olduğunda kemoterapiden önce yumurtalık dokusu alınmalıdır (Oktem & Oktay, 2007). Bununla birlikte, klinik deneyimlerimize göre, 25 yaşın altındaki hastalardan yumurtalık dokusu dondurularak saklandığında, doku dondurulmadan önce kemoterapiye maruz kalan kadınlarda bile canlı doğumlar elde edilmiştir(K. Oktay, Bedoschi, Pacheco, Turan, & Emirdar, 2016). Her vaka, hastanın yaşı, önceki kemoterapi maruziyetinin miktarı ve türü ve diğer mevcut seçeneklere göre bireyselleştirilmelidir.

Gelecekteki fertiliteyi garantilemek için, olgunlaşmamış oositler toplanan yumurtalık dokusundan alınabilir ve yumurtalık dokusunun dondurularak saklanmasına yardımcı olarak ayrı olarak dondurulabilir [88]. Tüm yumurta içeren foliküller yumurtalığın dış 1 milimetresinde bulunur, bu nedenle kriyoprezervasyon sadece bu doku şeridi ile sınırlandırılabilir. Yumurtalık kriyoprezervasyonu için yumurtalık dokusunun kısmen çıkarılması, ardından yumurtalık uyarımı ve oositlerin kriyoprezervasyonu kombinasyonu, elde edilen oositlerin ortalama sayısı ve kalitesinden ödün vermeden fertilitenin korunmasının etkinliğini artırabilir (Huober-Zeeb et al., 2011).

BRCA taşıyıcıları ve kalıtsal meme-yumurtalık kanseri sendromları olan diğer kadınlar, yumurtalık kanseri geliştirme riskleri ve nispeten yüksek okült yumurtalık kanseri insidansı göz önüne alındığında, yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonu için uygun adaylar gibi görünmemektedir. Fakat, erken yumurtalık dokusu kriyoprezervasyonu ile bu grupta da risklerin azaltılabilir. Spesifik olarak, yumurtalık dokusu, yumurtalık kanseri riskinin önemsiz olduğu erken bir yaşta alınırsa, bu risk, kriyoprezervasyon çağında askıya alınabilir. Yumurtalık dokusu nakledildikten sonra, hastanın yumurtalık kanseri riski aynı düşük seviyeden devam edebilir. Ancak, bu varsayım henüz çalışmalarda test edilmemiştir. Alternatif olarak, gelecekte, oosit olgunlaşmasını sağlamak için donmuş-çözülmüş yumurtalık doku şeritlerinden kültür yapmak ve over doku

transplantasyonun (ODT) güvenli olmadığı durumlarda IVF yapmak mümkün olabilir(Johnson & Patrizio, 2011).

Over doku transplantasyonu ile ilgili ilk sonuç verileri vaka raporları ve küçük hasta serileri ile sınırlıydı (Van der Ven et al., 2016). Gebelikle ilgili sonuçları içeren ODT üzerine 19 çalışmanın 2017 meta-analizinde, 309 ODT, 57,5 ve 37,7 kümülatif klinik gebelik ve bileşik gebelik oranları (canlı doğum artı devam eden gebelik) için 84 canlı doğmuş çocuk ve 8 devam eden gebelikle sonuçlandı(Pacheco & Oktay, 2017). Ek olarak, kadınların yüzde 64'ü endokrin fonksiyonunun düzeldiğini belirtti. Karşılaştırma için, canlı doğumla sonuçlanan dondurulmuş çözülmüş embriyo transferlerinin yüzdesi, annenin yaşına bağlı olarak yüzde 22 ila 35 arasında değişmektedir. Ayrıca kadınların yaklaşık üçte ikisi (yüzde 62,3) yardımcı üremeye ihtiyaç duymadan doğal yollardan gebe kalmıştır. Bu veriler, yumurtalık dokusunun dondurulması ve transplantasyonun, doğurganlığın korunmasına yönelik deneysel olmayan yöntemler arasında değerlendirilmesi açısından umut vadetmektedir.

Yumurtalık dokusunun korunması, yumurtalık kanserli kadınlar, yumurtalık veya meme kanseri geliştirme riski yüksek olanlar veya kan maligniteleri (yani lösemiler) olanlar için ideal bir seçenek olmayabilir(K. Oktay et al., 2018).

BRCA 1 germline mutasyonu taşıyan kadınların yaşam boyu yumurtalık kanserine yakalanma riski yüzde 60'tır ve BRCA 2 germline mutasyonu taşıyan kadınların yaşam boyu yumurtalık kanserine yakalanma riski yüzde 10 ila 20'dir(Liede & Narod, 2002). Bu kadınlara, yumurtalık kanseri gelişme riskini azaltmak için veya meme kanseri tedavi planının bir parçası olarak (genellikle doğurganlığın sonunda) profilaktik ooferektomi önerilmektedir(Kauff et al., 2002). BRCA taşıyıcıları, yumurtalık kanseri gelişme riskinin artması ve okült yumurtalık kanseri insidansının nispeten yüksek olması (yüzde 2,0 ila 18,5) göz önüne alındığında, yumurtalık dokusunun dondurularak saklanması için ideal adaylar değildirler. Bununla birlikte, kadın çok gençken ve yumurtalık kanseri riski çok düşükken yumurtalık dokusu dondurulursa, yumurtalık dokusunun dondurularak saklanmasının yine de düşünülebileceği varsayılmıştır. Bu yaklaşım test edilmemiştir. Yumurtalık dokusu reimplantasyon için dondurularak saklanırsa, yumurtalık kortikal parçalarının ayrıntılı bir histolojik analizi zorunludur, ancak yumurtalık kanseri varlığını tamamen dışlamayabilir.

Over metastazı olmayan kanserli kadınlarda, ototransplantasyon sırasında primer tümörden metastatik hücrelerin yeniden implantasyonuna dair teorik bir endişe vardır. Bununla birlikte üreme çağında karşılaşılan tümörlerin çoğunun overlere metastaz yapma potansiyeli nispeten düşüktür(Greve et al., 2013). Çeşitli maligniteleri olan ve over dokusu dondurularak saklanan 55 kadından oluşan yazarların serisinde, doku örneklerinin histolojik analizinde over

metastazı bulunmadı(Elassar, Oktem, & Oktay, 2007). Bunun yanında, lösemiler [152-155] gibi kan yoluyla bulaşan malignitelerin yanı sıra Burkitt lenfoma ve nöroblastoma da over doku naklinin malignensi nüks riskini arttırabileceğine dair endişeler mevucttur. Ek olarak hayvan çalışmaları, Hodgkin lenfomada over tutulum olasılığının yüksek olmadığını, ancak bulaşma olasılığının tamamen dışlanamayacağını göstermektedir(Shaw, Bowles, Koopman, Wood, & Trounson, 1996). Lenfomalı insanlardaki tek seri, 26 hastanın hiçbirinde histoloji ve immünohistokimya ile yumurtalık tutulumuna dair kanıt olmadığını bildirmiştir(T. Seshadri et al., 2006).

Kriyoprezervasyondan Sonra Transplantasyon

Doğurganlığın korunması için yumurtalık dokusu veya teorik olarak tüm yumurtalık dondurularak saklanan kadınlar için, depolanan doku çözülür ve tedaviyi takip eden ileri bir tarihte yeniden implante edilir (nakledilir). Bu doku, aynı hastanın doğal yerine (otolog ortotopik), aynı hastada farklı bir anatomik konuma (otolog heterotopik) veya farklı bir bireyde (otolog olmayan) yerleştirilebilir.

Nadir hastalarda nakledilen yumurtalık dokusu on yıla yakın bir süre işlevsel kalmasına rağmen, çoğu hasta greftin sınırlı bir işlevsel ömrüne sahiptir(Jensen et al., 2015). Bu nedenle dondurularak saklanan yumurtalık dokusu, kadın gebe kalmaya hazır olana ve onkoloğundan tıbbi onay alana kadar ototransplante edilmez. Nakledilen yumurtalık dokusunun çalışmaya başlaması iki ila beş ay sürebilir. İlave kriyoprezervasyonlu yumurtalık dokusu mevcutsa, başlangıçtaki yumurtalık nakli işlevi azalırsa ikinci bir heterotopik ototransplant gerçekleştirilebilir.

Yumurtalık dokusunun heterotopik nakli için en uygun yer bilinmemektedir. Yumurtalık dokusu, ön kol ve alt karın bölgesindeki deri altı dokusuna yerleştirilmiştir. Dondurularak saklanan yumurtalık dokusunun heterotopik greftlemesini takiben devam eden ilk gebelik, daha önce bir granüloza hücreli tümörü için bilateral ooferektomi geçirmiş bir hastada bildirilmiştir(C. J. Stern et al., 2013).

Pelvise radyasyon tedavisi almayı planlanan kadınlarda, yumurtalığın üst ekstremiteye ototransplantasyonu, yumurtalığı radyasyon alanından uzaklaştırır ve böylece onu radyasyon hasarından korur. İdeal olarak, yumurtalık daha sonra IVF için aspire edilebilecek hormonlar ve oositler üretmeye devam eder. Bununla birlikte, araştırmalar, ototransplante ovaryan greftlerin ömrünün, esasen nakilden hemen sonra revaskülarizasyon sürecinin iskemik periyodu sırasında önemli sayıda folikül kaybına bağlı olarak üç yıldan daha az bir süre ile sınırlı olabileceğini düşündürmektedir(K. Oktay, 2006; Radford et al., 2001).

Sonuç

Gonadotoksik tedavi veya cerrahiyi düşünen ve gelecekteki doğurganlığını korumak isteyen üreme çağındaki her hasta, kriyoprezervasyon teknikleri için adaydır. Hazırlık tedavisi, hücreleri elde etmek ve daha sonra gelecekte kullanılmak üzere dondurulacak olan potansiyel olarak embriyoları oluşturmak için prosedürleri içerir. Tipik prosedürler, yumurtalık uyarımı ve oosit toplama, semen veya sperm toplama ve in vitro fertilizasyonu (IVF) içerir. Yerleşik kriyoprezervasyon teknikleri artık embriyoların, oositlerin, yumurtalık dokusunun ve spermlerin dondurulmasını içermektedir. Dondurularak saklanan embriyoların, oositlerin veya yumurtalık dokusunun uzun süreli depolama ile bozulduğuna dair ifadeyi destekleyecek hiçbir kanıt yoktur ve klinik deneyim, bunların onlarca yıl saklanabileceklerini göstermektedir. Dondurulmuş embriyolar, donma-çözülme sürecinde döllenmemiş oositlerden biraz daha iyi hayatta kalır. Olgun oositlerin kriyoprezervasyonu eşi olmayan kadınlar, eşi olan ancak embriyo kriyoprezervasyonun pratik sınırlamalarından endişe duyan kadınlar veya IVF için donör spermi kullanmamayı tercih eden kadınlar için bir seçenektir. Olgunlaşmamış oositlerin alınması ve ardından in vitro olgunlaşma da gerçekleştirilmiştir. Avantajları, büyük dozlarda gonadotropinlerden kaçınmayı ve daha az zaman kısıtlamasını içerir. Yumurtalık dokusunun kriyoprezervasyonu daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmektedir. Bu teknik, gebe kalma yeteneğinin yanı sıra yumurtalık endokrin fonksiyonunu eski haline getirme avantajına sahiptir. Yumurtalık dokusunun dondurularak saklanması, yumurtalık kanseri olan veya yumurtalık kanseri geliştirme riski yüksek olan kadınlar için ideal bir seçenek değildir.

Kaynaklar

1. Azim, A. A., Costantini-Ferrando, M., Lostritto, K., & Oktay, K. (2007). Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 92*(6), 2197-2200.
2. Barton, S. E., Missmer, S. A., Berry, K. F., & Ginsburg, E. S. (2012). Female cancer survivors are low responders and have reduced success compared with other patients undergoing assisted reproductive technologies. *Fertility and sterility, 97*(2), 381-386.
3. Bonardi, B., Massarotti, C., Bruzzone, M., Goldrat, O., Mangili, G., Anserini, P., . . . Ceppi, M. (2020). Efficacy and safety of controlled ovarian stimulation with or without letrozole co-administration for fertility preservation: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology, 10*, 574669.
4. Boostanfar, R., Jain, J. K., Mishell Jr, D. R., & Paulson, R. J. (2001). A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. *Fertility and sterility, 75*(5), 1024-1026.
5. Cakmak, H., Katz, A., Cedars, M. I., & Rosen, M. P. (2013). Effective method for emergency fertility preservation: random-start controlled ovarian stimulation. *Fertility and sterility, 100*(6), 1673-1680.
6. Cil, A. P., Bang, H., & Oktay, K. (2013). Age-specific probability of live birth with oocyte cryopreservation: an individual patient data meta-analysis. *Fertility and sterility, 100*(2), 492-499. e493.
7. Cobo, A., Kuwayama, M., Pérez, S., Ruiz, A., Pellicer, A., & Remohí, J. (2008). Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertility and sterility, 89*(6), 1657-1664.
8. Cobo, A., Meseguer, M., Remohí, J., & Pellicer, A. (2010). Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Human reproduction, 25*(9), 2239-2246.
9. Creux, H., Monnier, P., Son, W.-Y., Tulandi, T., & Buckett, W. (2017). Immature oocyte retrieval and in vitro oocyte maturation at different phases of the menstrual cycle in women with cancer who require urgent gonadotoxic treatment. *Fertility and sterility, 107*(1), 198-204.
10. Dolmans, M.-M., Demylle, D., Martinez-Madrid, B., & Donnez, J. (2005). Efficacy of in vitro fertilization after chemotherapy. *Fertility and sterility, 83*(4), 897-901.

11. Elassar, A., Oktem, O., & Oktay, K. (2007). Fertility preservation with ovarian cryopreservation: a decade of experience. *Fertility and sterility, 88*, S12-S13.
12. Finch, A., Valentini, A., Greenblatt, E., Lynch, H. T., Ghadirian, P., Armel, S., . . . Karlan, B. (2013). Frequency of premature menopause in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertility and sterility, 99*(6), 1724-1728.
13. Garrido-Marín, M., Argacha, P. M., Fernández, L., Molfino, F., Martínez-Soler, F., Tortosa, A., & Gimenez-Bonafé, P. (2019). Full-term pregnancy in breast cancer survivor with fertility preservation: A case report and review of literature. *World Journal of Clinical Cases, 7*(1), 58.
14. Ginsburg, E. S., Yanushpolsky, E. H., & Jackson, K. V. (2001). In vitro fertilization for cancer patients and survivors. *Fertility and sterility, 75*(4), 705-710.
15. Goldfarb, S. B., Turan, V., Bedoschi, G., Taylan, E., Abdo, N., Cigler, T., . . . Oktay, K. H. (2021). Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. *Breast cancer research and treatment, 185*(1), 165-173.
16. Gosden, R. G. (2005). Prospects for oocyte banking and in vitro maturation. *JNCI Monographs, 2005*(34), 60-63.
17. Greve, T., Wielenga, V. T., Grauslund, M., Sørensen, N., Christiansen, D. B., Rosendahl, M., & Yding Andersen, C. (2013). Ovarian tissue cryopreserved for fertility preservation from patients with Ewing or other sarcomas appear to have no tumour cell contamination. *Eur J Cancer, 49*(8), 1932-1938. doi:10.1016/j.ejca.2013.01.032
18. Huober-Zeeb, C., Lawrenz, B., Popovici, R. M., Strowitzki, T., Germeyer, A., Stute, P., & von Wolff, M. (2011). Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. *Fertil Steril, 95*(1), 342-344. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1074
19. İsrafilova, G., Şükür, Y. E., Özkavukcu, S., Sönmezer, M. A., Atabekoğlu, C. S., Özmen, B., . . . Sönmezer, M. (2021). Comparison of Oocyte and Embryo Quality Between Random Start and Controlled Ovarian Stimulation Cycles in Cancer Patients Undergoing Fertility Preservation. *Reproductive Sciences, 28*(8), 2200-2207.
20. Jensen, A. K., Kristensen, S. G., Macklon, K. T., Jeppesen, J. V., Fedder, J., Ernst, E., & Andersen, C. Y. (2015). Outcomes of transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Hum Reprod, 30*(12), 2838-2845. doi:10.1093/humrep/dev230

21. Johnson, J., & Patrizio, P. (2011). Ovarian cryopreservation strategies and the fine control of ovarian follicle development in vitro. *Ann N Y Acad Sci, 1221*, 40-46. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.05967.x
22. Jurema, M. W., & Nogueira, D. (2006). In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction. *Fertility and sterility, 86*(5), 1277-1291.
23. Kan, O., & Oktay, K. (2017). Utility of PGS to Determine the Need for Repeat Embryo Cryopreservation Cycles and Improve Fertility Preservation Success in Cancer Patients.
24. Kauff, N. D., Satagopan, J. M., Robson, M. E., Scheuer, L., Hensley, M., Hudis, C. A., . . . Offit, K. (2002). Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med, 346*(21), 1609-1615. doi:10.1056/NEJMoa020119
25. Lee, J. A., Barritt, J., Moschini, R. M., Slifkin, R. E., & Copperman, A. B. (2013). Optimizing human oocyte cryopreservation for fertility preservation patients: should we mature then freeze or freeze then mature? *Fertility and sterility, 99*(5), 1356-1362.
26. Letourneau, J., Juarez-Hernandez, F., Wald, K., Ribeiro, S., Wang, A., McCulloch, C. E., . . . Cedars, M. I. (2021). Concomitant tamoxifen or letrozole for optimal oocyte yield during fertility preservation for breast cancer: the tamoxifen or letrozole in estrogen sensitive tumors (tales) randomized clinical trial. *Journal of assisted reproduction and genetics, 38*(9), 2455-2463.
27. Levi-Setti, P. E., Patrizio, P., & Scaravelli, G. (2016). Evolution of human oocyte cryopreservation: slow freezing versus vitrification. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 23*(6), 445-450.
28. Liede, A., & Narod, S. A. (2002). Hereditary breast and ovarian cancer in Asia: genetic epidemiology of BRCA1 and BRCA2. *Hum Mutat, 20*(6), 413-424. doi:10.1002/humu.10154
29. Martinez-Madrid, B., Camboni, A., Dolmans, M.-M., Nottola, S., Van Langendonckt, A., & Donnez, J. (2007). Apoptosis and ultrastructural assessment after cryopreservation of whole human ovaries with their vascular pedicle. *Fertility and sterility, 87*(5), 1153-1165.
30. Martinez, F., Andersen, C. Y., Barri, P., Brannigan, R., Cobo, A., Donnez, J., . . . Goddijn, M. (2017). Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Fertility and sterility, 108*(3), 407-415. e411.
31. Munné, S., Kaplan, B., Frattarelli, J. L., Child, T., Nakhuda, G., Shamma, F. N., . . . Katz-Jaffe, M. (2019). Preimplantation genetic testing for

aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertility and sterility, 112*(6), 1071-1079. e1077.

32. Oktay, K. (2006). Spontaneous conceptions and live birth after heterotopic ovarian transplantation: is there a germline stem cell connection? *Hum Reprod, 21*(6), 1345-1348. doi:10.1093/humrep/del007
33. Oktay, K., Bedoschi, G., Pacheco, F., Turan, V., & Emirdar, V. (2016). First pregnancies, live birth, and in vitro fertilization outcomes after transplantation of frozen-banked ovarian tissue with a human extracellular matrix scaffold using robot-assisted minimally invasive surgery. *Am J Obstet Gynecol, 214*(1), 94.e91-99. doi:10.1016/j.ajog.2015.10.001
34. Oktay, K., Harvey, B. E., Partridge, A. H., Quinn, G. P., Reinecke, J., Taylor, H. S., . . . Loren, A. W. (2018). Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol, 36*(19), 1994-2001.
35. Oktay, K., Moy, F., Titus, S., Stobezki, R., Turan, V., Dickler, M., & Goswami, S. (2014). Age-related decline in DNA repair function explains diminished ovarian reserve, earlier menopause, and possible oocyte vulnerability to chemotherapy in women with BRCA mutations. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology, 32*(10), 1093-1094.
36. Oktay, K. H., Bedoschi, G., Goldfarb, S. B., Taylan, E., Titus, S., Palomaki, G. E., . . . Dickler, M. N. (2020). Increased chemotherapy-induced ovarian reserve loss in women with germline BRCA mutations due to oocyte deoxyribonucleic acid double strand break repair deficiency. *Fertility and sterility, 113*(6), 1251-1260. e1251.
37. Oktem, O., & Oktay, K. (2007). Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 110*(10), 2222-2229.
38. Pacheco, F., & Oktay, K. (2017). Current Success and Efficiency of Autologous Ovarian Transplantation: A Meta-Analysis. *Reprod Sci, 24*(8), 1111-1120. doi:10.1177/1933719117702251
39. Parmegiani, L., Cognigni, G., Bernardi, S., Cuomo, S., Ciampaglia, W., Infante, F., . . . Filicori, M. (2011). Efficiency of aseptic open vitrification and hermetical cryostorage of human oocytes. *Reproductive biomedicine online, 23*(4), 505-512.
40. Peña, J. E., Chang, P. L., Chan, L.-K., Zeitoun, K., Thornton, M. H., & Sauer, M. V. (2002). Supraphysiological estradiol levels do not affect

oocyte and embryo quality in oocyte donation cycles. *Human reproduction, 17*(1), 83-87.
41. Porcu, E., & Venturoli, S. (2006). Progress with oocyte cryopreservation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 18*(3), 273-279.
42. Radford, J. A., Lieberman, B. A., Brison, D. R., Smith, A. R., Critchlow, J. D., Russell, S. A., . . . Shalet, S. M. (2001). Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet, 357*(9263), 1172-1175. doi:10.1016/s0140-6736(00)04335-x
43. Revel, A., Elami, A., Bor, A., Yavin, S., Natan, Y., & Arav, A. (2004). Whole sheep ovary cryopreservation and transplantation. *Fertility and sterility, 82*(6), 1714-1715.
44. Rodgers, R. J., Reid, G. D., Koch, J., Deans, R., Ledger, W. L., Friedlander, M., . . . Abbott, J. A. (2017). The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Human reproduction, 32*(5), 1033-1045.
45. Rzepka-Górska, I., Tarnowski, B., Chudecka-Głaz, A., Górski, B., Zielińska, D., & Tołoczko-Grabarek, A. (2006). Premature menopause in patients with BRCA1 gene mutation. *Breast cancer research and treatment, 100*(1), 59-63.
46. Seshadri, S., Saab, W., Exeter, H., Drew, E., Petrie, A., Davies, M., & Serhal, P. (2018). Clinical outcomes of a vitrified donor oocyte programme: A single UK centre experience. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 225*, 136-140.
47. Seshadri, T., Gook, D., Lade, S., Spencer, A., Grigg, A., Tiedemann, K., . . . Seymour, J. F. (2006). Lack of evidence of disease contamination in ovarian tissue harvested for cryopreservation from patients with Hodgkin lymphoma and analysis of factors predictive of oocyte yield. *Br J Cancer, 94*(7), 1007-1010. doi:10.1038/sj.bjc.6603050
48. Shaw, J. M., Bowles, J., Koopman, P., Wood, E. C., & Trounson, A. O. (1996). Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients. *Hum Reprod, 11*(8), 1668-1673. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019467
49. Stern, C., Gook, D., Hale, L., Agresta, F., Oldham, J., Rozen, G., & Jobling, T. (2013). First reported clinical pregnancy following heterotopic grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Human reproduction, 28*(11), 2996-2999.
50. Stern, C. J., Gook, D., Hale, L. G., Agresta, F., Oldham, J., Rozen, G., & Jobling, T. (2013). First reported clinical pregnancy following heterotopic

grafting of cryopreserved ovarian tissue in a woman after a bilateral oophorectomy. *Hum Reprod, 28*(11), 2996-2999. doi:10.1093/humrep/det360

51. Taylan, E., & Oktay, K. H. (2017). Current state and controversies in fertility preservation in women with breast cancer. *World journal of clinical oncology, 8*(3), 241.
52. Titus, S., Szymanska, K., Musul, B., Turan, V., Taylan, E., Garcia-Milian, R., . . . Oktay, K. (2021). Individual-oocyte transcriptomic analysis shows that genotoxic chemotherapy depletes human primordial follicle reserve in vivo by triggering proapoptotic pathways without growth activation. *Scientific reports, 11*(1), 1-11.
53. Turan, V., Lambertini, M., Lee, D.-Y., Wang, E., Clatot, F., Karlan, B. Y., . . . Oktay, K. (2021). Association of germline BRCA pathogenic variants with diminished ovarian reserve: a meta-analysis of individual patient-level data. *Journal of Clinical Oncology, 39*(18), 2016-2024.
54. Van der Ven, H., Liebenthron, J., Beckmann, M., Toth, B., Korell, M., Krüssel, J., . . . Dittrich, R. (2016). Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates. *Hum Reprod, 31*(9), 2031-2041. doi:10.1093/humrep/dew165

Postpartum Hemoraji ve Anormal Postpartum Kanama Tedavisinde Yenilikler: Vakum Kaynaklı Uterin Tamponad Cihazı (Jada Sistemi)

Bengü MUTLU SÜTCÜOĞLU[1]

[1]*Uzm. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Ankara*

ORCID: 0000-0002-5594-1719

Anne ölümlerinin önde gelen nedeni postpartum hemoraji, obstetrik nedenlere bağlı anne ölümlerinin %25'ini oluşturmaktadır. Postpartum hemoraji 1000 ml'den fazla kan kaybı olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG), 500-999 mL'lik bir kan kaybının anormal olduğunu ve daha yakın bir takip ve potansiyel müdahalelere hazırlıklı olunması gerektiğini vurgulamaktadır(Kwast, 1998).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 40 doğumdan birinde postpartum hemoraji görülür. Postpartum hemoraji mortal seyredebilir, hızlı ve etkili bir tedavi gerektirir. (Callaghan, Kuklina, & Berg, 2010; Reale, Easter, Xu, Bateman, & Farber, 2020) Obstetrik kanamalar, maternal morbidite ve mortalitenin büyük bir oranı ile ilişkili olmaya devam etmektedir. Bu nedenle henüz morbidite oluşmadan önce anormal postpartum kanama ve postpartum hemorajiyi tedavi etmek için birkaç yenilikçi yaklaşım bulunmaktadır. Postpartum hemoraji etiyolojisinde en yaygın olarak uterin atoni (vakaların %80'i) görülmektedir(Callaghan et al., 2010).

Plasenta retansiyonu, plasenta akreata spektrumu gibi plasental patolojiler de postpartum hemorajiye neden olabilir. Bunun yanında hemoraji doku travması veya altta yatan koagülopatiye bağlı da gelişebilir. Uterin atoni, uterusun birbirine geçen miyometrial kas liflerinin plasental doğumdan sonra kasılamaması durumunda ortaya çıkar (Mulic-Lutvica, Bekuretsion, Bakos, & Axelsson, 2001). Uterin kontraksiyon, uterusun damar yapısını daraltarak kanamayı kontrol eden fizyolojik bir süreçtir (Reale et al., 2020).

Anormal postpartum uterin kanama meydana gelirse, uterin masaj ve terapötik oksitosin uygulamasını içeren ilk konservatif tedavi başlatılır. Bu girişimlerin uterin tonusu geri kazanmada ve kontrol etmede başarısız olduğu belirlenirse uterotonik ilaçların terapötik dozları uygulanır. Bu ilaçlar anormal postpartum uterin kanamayı yeterince kontrol altına alamıyorsa veya kontrendikasyonlar nedeniyle hastaya uygulanamıyorsa ek müdahalelere başvurulur. Uterin atoni için tıbbi tedavinin tek başına başarısız olduğu düşünüldüğünde, bir sonraki uygun müdahale genellikle bir uterin balon tamponad cihazının yerleştirilmesidir. Uterin balon tamponad geçici bir önlem olarak kanamayı engellemek için vasküler yatağı doğrudan sıkıştırır. 12-24 saat boyunca uterin duvarlara dışa doğru basınç uygulandığında uterus involüsyona uğrayabilir ve normal tonusunu geri kazanabilir (Georgiou, 2009; Grönvall, Tikkanen, Tallberg, Paavonen, & Stefanovic, 2013; Yoong et al., 2012). Bu balonların etki mekanizmaları, intrauterin basıncı sistemik arteriyel basıncın üzerine çıkarmaları veya uterin arterler üzerindeki basıncı artırmalarıdır. İntrauterin balon tamponad cihazları genellikle yerinde bırakılır ve cihaz çıkarılmadan önce 12 ile 24 saat arasında izlenir. Anormal postpartum uterin kanama devam ederse; arteriyel ligasyon,

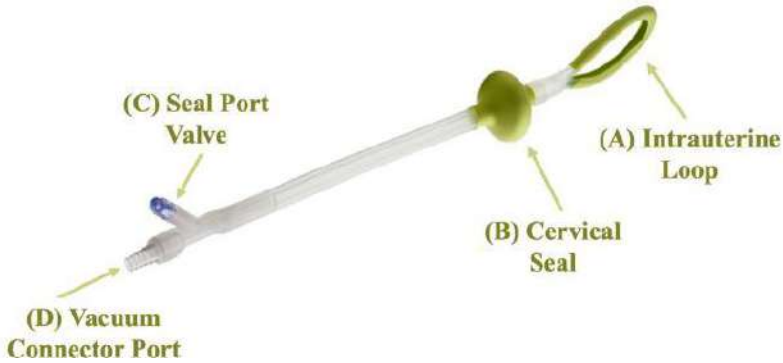
kompresyon sütürleri ve histerektomi gibi cerrahi müdahaleler dahil olmak üzere daha agresif ve invaziv prosedürler uygulanabilir.

Son zamanlarda çalışmalar maternal mortalite ve morbidite oranını azaltmakla birlikte hemorajiyi mümkün olan en kısa sürede durdurmaya odaklanmıştır. Ayrıca, mevcut sistemlere ve klinik yönelimlere uyarlanabilecek yeni tedavileri dikkate almak da kritik öneme sahiptir. Bu derlemenin amacı, postpartum atonide kullanılabilecek, vakum temelli yeni bir cihaz olan Jada® Sistemi'ni (Alydia Health®, Menlo Park, CA, ABD) değerlendirmektir. Jada Sistemi, anormal postpartum uterin kanamayı ve postpartum kanamayı hızla kontrol etmek için düşük seviyeli vakum kullanan, yakın zamanda FDA onayı almış olan bir cihazdır.

Jada, uterin atoni tespit edildiğinde kullanılmak üzere ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan tek vakum kaynaklı tamponad cihazıdır (M. E. D'Alton et al., 2020). Serviksin ≥3 cm dilate olması koşuluyla vajinal doğum veya sezaryen doğum sırasında gelişen obstetrik kanamalarda kullanılabilir (M. D'Alton, Rood, Simhan, & Goffman, 2021). Cihaz, uterotoniklere ek olarak kullanılabileceği gibi, hipertansiyon ve astım gibi uterotonik kullanımın kontrendike olduğu durumlarda, medical tedaviye alternatif olarak da kullanılabilir.

Bu sistem, atonik bir uterusu kontrakte edebilmek için kullanılan uterotonik ajanlarla aynı ilkeleri uygular. Anormal postpartum uterin kanamayı veya postpartum hemorajiyi kontrol altına almak amacıyla, doğal uterin kontraksiyonları teşvik etmek üzere düşük seviyeli vakum (80 mm Hg ± 10 mm Hg) kullanan bir intrauterin cihazdır.

Jada sistemi, tek kullanımlık olarak tasarlanmıştır ve tıbbi kullanıma uygun silikondan yapılmıştır. Korumalı vakum gözeneklerine sahip bir intrauterin halka, salin infüzyonu için sızdırmaz valfli bir servikal kap ve vakum için bir port içerir. İntrauterin halka, tüpün distal ucunda bulunur, iç kısmında 4 mm çapında 20 adet korumalı vakum gözeneği vardır. Bu korumalı tasarım, hem maternal dokuları vakumdan korur hem de bu sayede gözeneklerin doku veya pıhtı ile tıkanmasını önleyerek kavite içi emmeyi kolaylaştırır (Şekil 1).



Şekil 1: Jada Sistemi (Phillips, Eppes, Rodriguez, & Sakamoto, 2022)

Vajinal doğumdan sonra, herhangi bir pıhtı veya gebelik ürünü kalmadığından emin olmak için cihaz yerleştirilmeden önce uterin kavite manuel olarak taranmalıdır. Vajinal veya sezaryen doğumdan sonra (histerotomi kapatıldıktan sonra), cihaz transvajinal olarak yerleştirilir. Akut postpartum hemoraji sırasında halka serviks yoluyla intrauterin boşluğa yerleştirilir. Bundan sonra; vajinal doğum ise transabdominal fundal palpasyon yoluyla, sezaryen sonrası ise batın kapatıldıktan sonra veya hala açıksa doğrudan gözlem yoluyla uterin kollaps izlenebilir (Şekil 2).

Şekil 2: Jada Sistemi Uygulaması (D'Alton, Rood, Simhan, & Goffman, 2021)

Servikal kap eksternal servikal osun hemen dışında olmalıdır ve steril bir sıvı (60 ila 120 mL) ile şişirilmelidir. Bundan sonra düşük seviyeli bir vakum (80±10 mm Hg) uygulanmalıdır ve intrauterin halka en az 1,5 saat (maksimum 24 saat) yerinde kalmalıdır. Cihazın çıkarılma süresi klinisyenin kararı ve vital bulgular, uterus tonus ve kümülatif kan kaybı dahil olmak üzere hastanın kliniğine bağlı olarak değişebilir. Yeterli kanama kontrolü sağlandıktan sonra, vakum kaynağının porttan bağlantısı kesilmeli ve servikal kap boşaltılmalıdır. İntrauterin

halka kanamanın tekrarlaması ihtimaline karşı en az 30 dakika yerinde kalmalı ve ardından çıkarılmalıdır.

Jada sistemi, postpartum uterin kasılmaları uyarmak için vakum kullanmaktadır. Normal süreçte, plasental doğumdan sonra kanamayı kontrol etmek için miyometriyal liflerin kasılması ile uterin damarların kontraksiyonu oluşmaktadır (Baskett, 2000; Mulic-Lutvica et al., 2001). Atonik uterusta vazokonstrüksiyon gelişmez ve anormal postpartum uterin kanama meydana gelir. Jada ise vazokonstrüksiyonu sağlamak için düşük seviyeli intrauterin vakum ile uterin kasılmaları kolaylaştırmayı hedeflemektedir.

Vakum uygulandığında, uterin kollaps olup olmadığını değerlendirmek için uterus palpe edilmelidir. Kontraksiyonun izlenmesi için düzenli olarak fundus kontrolleri yapılmalıdır. Ayrıca, tüpte ve aspiratörde biriken hemorajik mayinin takibi ile terapinin etkinliği ve kanamanın sürekli olarak izlenmesi mümkün olmaktadır. Dolayısıyla prosedür sırasında anlık geri bildirim ile karar verme süreci hızlandırılmış olur.

Cihaz ile ilgili insanlar üzerinde ilk fizibilite çalışması 2016'da Endonezya'da yürütülmüştür. Bu çalışma, Temmuz 2014 ile Şubat 2015 arasında vajinal doğumdan sonra tahmini 500–1000 mL aralığında kan kaybı olan 10 kadını içermektedir. Çalışma sonucunda Jada cihazının yerleştirilmesinden çıkarılmasına kadar geçen ortalama süre 152,0 ± 111,7 dakika (Range 60–390 dakika) olarak bildirilmiştir. 10 katılımcının tamamında kanama 2 dakika içinde kontrol altına alınmıştır. Ayrıca hastaların hiçbirinde cihazla ilgili bir olumsuz olay yaşamadığı da raporlanmıştır (Purwosunu, Sarkoen, Arulkumaran, & Segnitz, 2016). Ardından, Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen çok merkezli bir çalışma yayınlanmıştır. Çalışmada vakaların %94'ünde medyan 1 dakikalık bir sürede (çeyrekler arası aralık [IQR], 1−2 dakika) tedavi başarısı sağlandığı bildirilmiştir. Kesin kanama kontrolü medyan 3 dakikada olarak bildirilmiştir (IQR, 2−5 dakika). Tedavi süresi klinisyenlerin kararına ve mevcut klinik tabloya bağlı olarak değişmektedir (minimum 1 saat ve maksimum 24 saat). Medyan tedavi süresi 144 dakika (IQR, 86−296 dakika) ve toplam uygulama süresi 191 dakika (IQR, 133−366 dakika) olarak raporlanmıştır. Ayrıca sistem uygulandıktan sonra tüp veya aspiratör içerisinde ölçülen kan miktarı oldukça düşük saptanmıştır (medyan, 110 mL; IQR, 75−200 mL) (M. E. D'Alton et al., 2020).

Sistemin ilk denemesi, PEARLE çalışmasında (Jada Sisteminin Doğum Sonrası Kanama "PPH" Tedavisinde Güvenliğini ve Etkinliğini Değerlendirmek İçin Tasarlanmış Prospektif, Tek Kollu, Klinik Çalışma) değerlendirilmiştir (D'Alton et al., 2021). PEARLE, ABD'de kayıtlı 107 katılımcının katıldığı prospektif, tek kollu, çok merkezli bir tedavi çalışmasıdır. Cihazı ilk kez

kullananların %98'i kullanımı kolay olarak değerlendirmiştir. Bu çalışmada muhtemelen cihaz veya prosedürle ilgili sekiz advers olay rapor edilmiştir. Bu olaylar arasında endometrit (n=4), varsayılan endometrit (n=1), vajinal laserasyon onarımının bozulması (n=1), bakteriyel vajinoz (n=1) ve vajinal kandidiyazis (n=1) yer almaktadır [10]. Cihaz veya prosedürle ilgili olarak uterin perforasyon veya alt genital sistem yaralanması rapor edilmemiştir. Cihaz kullanımı sırasında antibiyotik profilaksisi için kesin bir öneri yoktur. Tedavi klinisyenin değerlendirmesine bağlıdır (Phillips et al., 2022).

Kontrendikasyonlar arasında devam eden intrauterin gebelik, tedavi edilmemiş uterin rüptür, bilinen uterin anomali, mevcut servikal kanser, uterin inversiyon veya vajina, serviks veya uterin pürülan enfeksiyon olması yer alır. Mevcut klinik çalışmalarda kolay ayrılmayan plasenta retansiyonu kliniği, maternal koagülopati, cihaz yerleştirilmeden önce 1500ml kanama olması durumları dışlanmıştır. Plasenta akreata spektrumu olan hasta gruplarında değerlendirme yapılmamıştır.

Postpartum kanama, maternal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Medikal tedavi yetersiz veya kontrendike olduğunda genellikle bir sonraki tedavi basamağı olarak bir intrauterin araç kullanılmaktadır. Rahim içi vakum kaynaklı bir kanama kontrol cihazı olan yeni Jada Sistemi, postpartum hemoraji ve anormal postpartum kanamayı tedavi etmek için uterin kollaps ve kontraksiyon oluşturma temelinde çalışmaktadır. Ancak bu yeni cihaz ile ilgili literatürde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Cihazın gelecekte daha geniş hasta popülasyonunda kullanımı ve yapılacak klinik çalışmalar ile endikasyon, kontrendikasyonları daha net anlaşılacaktır.

Kaynaklar

1. Baskett, T. F. (2000). A flux of the reds: evolution of active management of the third stage of labour. *J R Soc Med, 93*(9), 489-493. doi:10.1177/014107680009300913
2. Callaghan, W. M., Kuklina, E. V., & Berg, C. J. (2010). Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol, 202*(4), 353.e351-356. doi:10.1016/j.ajog.2010.01.011
3. D'Alton, M., Rood, K., Simhan, H., & Goffman, D. (2021). Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Rev Med Devices, 18*(9), 849-853. doi:10.1080/17434440.2021.1962288
4. D'Alton, M. E., Rood, K. M., Smid, M. C., Simhan, H. N., Skupski, D. W., Subramaniam, A., . . . Goffman, D. (2020). Intrauterine Vacuum-Induced Hemorrhage-Control Device for Rapid Treatment of Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol, 136*(5), 882-891. doi:10.1097/aog.0000000000004138
5. D'Alton, M., Rood, K., Simhan, H., & Goffman, D. (2021). Profile of the Jada® System: the vacuum-induced hemorrhage control device for treating abnormal postpartum uterine bleeding and postpartum hemorrhage. *Expert Review of Medical Devices, 18*(9), 849-853.
6. Georgiou, C. (2009). Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *Bjog, 116*(6), 748-757. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02113.x
7. Grönvall, M., Tikkanen, M., Tallberg, E., Paavonen, J., & Stefanovic, V. (2013). Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand, 92*(4), 433-438. doi:10.1111/j.1600-0412.2012.01531.x
8. Kwast, B. E. (1998). Quality of care in reproductive health programmes: education for quality improvement. *Midwifery, 14*(3), 131-136. doi:10.1016/s0266-6138(98)90027-4
9. Mulic-Lutvica, A., Bekuretsion, M., Bakos, O., & Axelsson, O. (2001). Ultrasonic evaluation of the uterus and uterine cavity after normal, vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol, 18*(5), 491-498. doi:10.1046/j.0960-7692.2001.00561.x
10. Phillips, J. M., Eppes, C., Rodriguez, M., & Sakamoto, S. (2022). Traditional uterine tamponade and vacuum-induced uterine tamponade devices in obstetric hemorrhage management. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 100739.

11. Purwosunu, Y., Sarkoen, W., Arulkumaran, S., & Segnitz, J. (2016). Control of Postpartum Hemorrhage Using Vacuum-Induced Uterine Tamponade. *Obstet Gynecol, 128*(1), 33-36. doi:10.1097/aog.0000000000001473
12. Reale, S. C., Easter, S. R., Xu, X., Bateman, B. T., & Farber, M. K. (2020). Trends in Postpartum Hemorrhage in the United States From 2010 to 2014. *Anesth Analg, 130*(5), e119-e122. doi:10.1213/ane.0000000000004424
13. Yoong, W., Ridout, A., Memtsa, M., Stavroulis, A., Aref-Adib, M., Ramsay-Marcelle, Z., & Fakokunde, A. (2012). Application of uterine compression suture in association with intrauterine balloon tamponade ('uterine sandwich') for postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand, 91*(1), 147-151. doi:10.1111/j.1600-0412.2011.01153.x

Kayropraktik Uygulamalarında Temel Prensipler ve Teknikler

Berkay Eren PEHLİVANOĞLU[1], Sefa Haktan HATIK[2]

[1]Öğr. Görevlisi, Bahçeşehir Üniversitesi ORCID: 0000-0002-1182-6161

[1]Öğr. Gör. Dr. Sinop Üniversitesi ORCID: 0000-0003-0517-4600

Giriş

Spinal manipülatif uygulama üstüne odaklanan bir sağlık mesleği olan kayropraktik kurulduğu tarih olan 19. Yüzyılın sonlarından bu yana modern tıptaki gelişimleri takip ederek kendini revize etmeyi sürdürmektedir.

Modern tıp ile birlikte gelişirken yeni oluşan ve hali hazırda var olan diğer sağlık mesleklerinin de katkılarıyla multidisipliner yaklaşım içerinde kendine yer edinmiş ve hatta uygulama felsefeleri arasında özelleşmiş kayropraktik profilleri ortaya çıkmıştır. Günümüz sağlık anlayışının bir gereği olarak hiçbir sağlık mesleğinin yalnız başına optimal sonuca ulaşamayacağı gerçeği ile birlikte diğer sağlık meslekleri içerisinde yer edinmiştir.

Tarih içinde gelişirken farklı uygulama tekniklerinin farklı uzmanlar tarafından ve bilimsel veriler ışığında sürekli olarak şekillenmesi kayropraktik uygulamaları sırasında pek çok uygulama yönteminin ortaya çıkmasında sebep olmuştur.

Bu doğrultuda Amerikan Kayropraktik derneğinin 2004 yılında yayınlamış olduğu listede başlıca; %95,9 kullanım yaygınlığı ile Diversified tekniği, %95,5 kullanım yaygınlığı ile Extremite manipülasyon teknikleri, %62,8 kullanım yaygınlığı ile Activator Metot, %58,5 kullanım yaygınlığı ile Gonstead tekniği, %58 kullanım yaygınlığı ile Cox Flexion/Distraction tekniği, %55,9 kullanım yaygınlığı ile Thompson Tekniği, %41,3 kullanım yaygınlığı ile Sacro Occipital Technique (SOT), %43,2 kullanım yaygınlığı ile Applied Kinesiology tekniği, %40 kullanım yaygınlığı ile NIMMO/Receptor Tonus Tekniği, %37,3 kullanım yaygınlığı ile Cranial teknik, %34,5 kullanım yaygınlığı ile Manipulative/Adjustive Enstruman tekniği, %28,8 kullanım yaygınlığı ile Palmer upper cervical teknik (HIO), %28,7 kullanım yaygınlığı ile Logan Basic Tekniği, %19,9 kullanım yaygınlığı ile Meric tekniği, %17,1 kullanım yaygınlığı ile Pierce-Stillwagon teknikleri olmak üzere 200 ‘den fazla kayropraktik uygulama tekniği takip eden dekatlar boyunca kendini sürekli geliştirerek kanıta dayalı bilime katkı sağlamıştır.

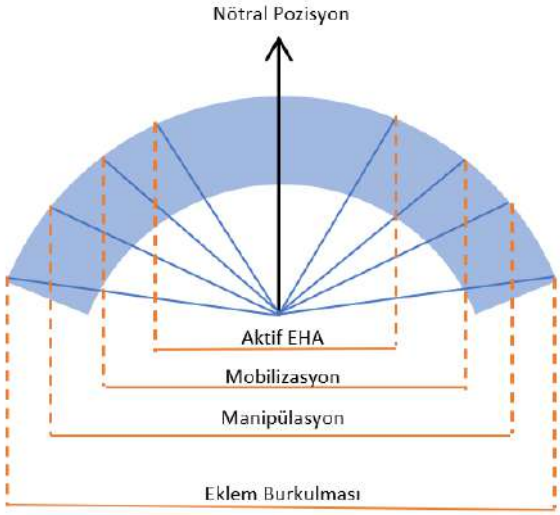
Tüm bu bilgilerin ışığında modern kayropraktik uygulamaları hastalık ve sakatlıkların iyileştirilmesinde, sağlıklı kişilerde yaşam kalitesinin artırılmasında ve koruyucu sağlık uygulamalarında, sporcularda performans odaklı çalışmalarda, sistemik hastalıklarda diğer disiplinlere yardım odaklı çalışmalarda kullanılarak günümüz sağlık sisteminde yer almaktadır.

2. TEMEL PRENSİPLER

1.1. Manipülasyon ve Mobilizasyon Uygulamalarının Mekanizması

Bilindiği üzere her eklemin normal anatomik sınırlar içerisinde bir eklem hareket açıklığı vardır. Normal eklem hareket açıklığı kavramını özelleştirmek

gerekirse; bunları belirli alt basamaklar halinde gruplamak daha mantıklı olacaktır (Basmajian 1993, Gatterman 1995) Normal eklem hareketi dört aşamada tanımlanabilir. Bunlar aktif olarak kişinin kendisinin gerçekleştirebildiği aktif hareket, kişinin harekete katılmadığı pasif hareket, pasif hareket sınırının üzerinde gerçekleştirilen parafizyolojik boşlukta hareket ve bunun üzerinde gerçekleşen parafizyolojik boşluğu geçen hareket olmak üzere 4 alt başlıkta gruplanabilir.



Şekil 1: Diartroidal eklemlerde hareket aralığının 4 aşaması

Diartroidal eklemlerde dört aşamalı hareket aralığı şu şekilde açıklanabilir; İlk olarak Aktif hareket aralığı kas hareketi ile üretilen hareket aralığını ifade eder. Pasif hareket aralığı ise direncin elastik bariyerine kadar eklem boşluğunun katedilmesi veya yaylanmaya benzer bir hareket mekaniği ile üretilen hareketi ifade eder. Diğer bir kullanım şekli ile Mobilizasyon`dur. Bir sonraki seviye parafizyolojik hareket aralığıdır. Manipülasyon tarafından üretilen ve sesli bir salımın eşlik ettiği anatomik bütünlük sınırına kadar elastik direnç bariyerinin ötesinde gerçekleşen harekettir. Ve son olarak patolojik hareket ise bağlara ve kapsüle zarar veren normal anatomik bütünlük sınırının ötesinde gerçekleşen harekettir. Eklemde hipermobilite ve patoloji ile sonuçlanır. Büyük şiddetler ile gerçekleşen hatalı manipülasyonlar eklemi anatomik bütünlük sınırının ötesine taşıyarak eklem dengesizlikleri ile birlikte patolojik sonuçlar yaratabilir (Gatterman 1995).

İlk 2 hareket, fizyolojik hareket bölgesi olarak daha ayrıntılı tanımlanabilir. Mobilizasyon prosedürleri bu bölge içerisinde işler. Düşük kuvvet içeren uygulama prosedürleri de bu bölge içerisinde gerçekleştirilir. Parafizyolojik hareket bölgesi, eklem hareketinin bulunduğu yerdir. Bu bölgede başarılı bir manipülasyon, yani yüksek hızlı bir itme gerçekleştirildiğinde, eklem yüzeyleri, elastik bir direnç bariyerini aşarak ve duyulabilir bir salım meydana getirerek ayrılır (Basmajian 1993, Gatterman 1995).

Tanımlanan şekli ile gerçekleştirilen bir manipülasyonun başarısı genellikle işitilebilir bir "pop sesi" ile ilişkilendirilir. (Sandoz R. 1969) Her ne kadar manipülasyon başarısını bununla tanımlamak doğru olmasa da hasta beklentisi de genellikle bu yönde olmaktadır. Ortaya çıkan bu sesi sık kabul gören teori ile özetlenecek olursa, sinoviyal sıvı içinde meydana gelen "kavitasyon" kavramından kaynaklanır. Kavitasyon kavramı, basınçta meydana gelen lokal azalma nedeniyle sıvı içinde kabarcık veya bir diğer deyişle boşlukların oluşumunu ve meydana getirdikleri hareket mekanizmasını tanımlamak amacı ile kullanılan bir terimdir (Unsworth ve diğerleri, 1971).

Manipülatif tedavileri güncel yaklaşımlar altında incelerken bilimin birikimli ilerlediğini göz önünde bulundurmak önemlidir. Manipülatif yaklaşımlar, aynı temelden ortaya çıkmış belirli uygulama yöntem ve felsefeleri ile özelleşerek farklı meslek gruplarınca icra edilmeye başlanmıştır. Her ne kadar gerçekleştirilen çalışmaların kanıt seviyeleri tartışmalı da olsa manipülatif tedaviler belli başlı mekanizmalarda temel sonuçlar almada oldukça başarılıdır. Bu sebeple yüzyıllardır farklı meslek grupları tarafından uygulanılmaya ve hastalar tarafından kullanılmaya devam etmektedirler. Manipülatif tedavilerin güncel bir şekilde sorunsuz olarak uygulanabilmesi için uygulayanın mutlaka özelleşmiş spesifik manuel terapi ekollerinden birini benimsemesi ve eğitimini alması gereklidir. Her yöntem zaman içerisinde gelişirken kendi risk faktörlerini belirlemiş ve açıkça ortaya koymuş durumdadır.

Dolayısı ile eğitimi alınmış bir ekol uygulanırken hangi uygulamanın riskli hangisinin güvenli bölgede olduğu bilinerek uygulama esnasında hasta tehlikeye atılmayacaktır. Günümüzde yapılan en büyük yanlış birden fazla ekolden üstün körü alınan eğitimlerle edinilen bilgileri birleştirip teknikleri uygulamaktır. Farklı ekollerden bölüm bölüm bir şeyler öğrenmenin ana sorunu temelde o ekolün belirlediği risk faktörlerini gözden kaçırma ve uygulama teknik standardizasyonunu yakalayamama ihtimalidir. Bu doğrultuda güncel uygulama metotlarının teker teker incelenip klinisyenin kendisine mantıklı gelen metodu benimseyerek eğitimlerine odaklanması ve uygulaması güncel manuel terapi benimsemesi klinik bakış açısı ile önerilendir.

1.2. HVLA

Spinal manipülasyon 2000 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır (Curtis, 1988). Kayropraktik mesleği spinal manipülasyonların üzerinde şekillenmiş olmakla birlikte temel taşlarından biri, Yüksek Hızlı Düşük Amplitüdlü (HVLA) (High Velocity Low Amplitude) spinal manipülasyonun kullanılmasıdır. Adından da anlaşılacağı gibi, bu tür bir manipülasyonun uygulanması esnasında, bir diartrodiyal sinovyal eklemin üzerine çok kısa bir genlik ile yüksek hızlı bir "itme" uygulanır. HVLA tekniğini "bir sinoviyal eklemin anatomik bütünlüğün sınırlarını aşmadan normal fizyolojik hareket aralığında gerçekleştirilen pasif bir manuel terapötik manevra" olarak tanımlanmaktadır (La Pelisula ve diğerleri, 2022).

Tekniğin bu şekilde kullanılarak özelleşmesi uygulanan manipülatif müdahalenin uygulama kuvveti ile değil daha çok teknik ve uygulama hızı ile gerçekleştirilmesini sağlar. Dolayısıyla ilgli eklem yüksek şiddette bir kuvvete maruz kalmadığından ilk bölümde anlatılan parafizyolojik eklem hareket aralığının geçilmesi ve patolojik bir durumun ortaya çıkması bu şekilde önlenmektedir. Ayrıca uygulamanın hızlı bir şekilde gerçekleştirilmesi eklem bütünlüğünü sağlayan anatomik stabilizatör yapıların da uygulama esnasında spazmının önüne geçerek uygulamanın gerçekleştirilebilmesi için gerekli olan kuvvetin minimale inmesine olanak sağlamaktadır.

HVLA manipülasyonların uygulanma hızı genellikle manipülatif müdahalenin saniyenin on ikide biri veya daha kısa sürede tamamlanması şeklinde düşünülebilir. Eğer manipülasyon esnasında enstrüman desteği kullanılırsa bahsedilen bu süre saniyenin otuz ikide birine kadar düşürülebilir (Herzog, 2010).

Bu kadar kısa süre içerisinde uygulamanın gerçekleştirilebilmesi genellikle klinisyenin el becerisine ve kullandığı tekniklerin özelleştirilmesine bağlıdır. HVLA manipülatif uygulamaların gerçekleştirilmesinde sıklıkla kısa kollu kaldıraç mekanizması teknikleri kullanılmaktadır.

1.2.1. Kısa Kollu Kaldıraç Mekanizması

Genellikle kayropraktik uzmanları tarafından gerçekleştirilen uygulamalarını diğer spinal manipülatif tedavilerden ayıran ikinicil önemli konu ise kayropraktik tekniklerinin pek çoğunun kısa kollu kaldıraç mekanizmalarını kullanıyor olmasıdır. Kısa kaldıraç kolu temas edilerek itmenin gerçekleştirildiği noktanın bir ektremite veya omurun tamamını değil yalnızca spesifik bir temas noktasının kullanılmasıdır. Spinöz prosesler ya da lateral prosesler bu kontak noktalarının ta kendisidir. Bu temas noktalarına HVLA prosedürlerine uygun hızda verilen bir

itme kuvveti uygulamanın gerçekleştirildiği segmenti alt veya üst komşusu üzerinde hareket ettirir.

Uygulamanın gerçekleştirileceği noktaya yakın olarak gerçekleştirilen temas hastanın ve uygulama yapılacak bölgenin stabilizasyonunu da katkı sağlayacaktır. Kısa kaldıraç kolu tekniği uzun kaldıraç kollu kaldıraç tekniğine göre uygulanan düzeltici itme manevrası için kullanılması gereken kuvvet miktarını azalmaktadır. Bu sayede hastanın fiziksel boyutu, hastalığı, uygulama gerçekleştirilecek bölgesi ne olursa olsun, bu durum uygulayıcıyı daha az etkilemektedir (Haldeman, 2003; Redwood, 2003).

2. TEKNİKLER

Kayropraktik uygulamaların mesleğin kurulduğu yıl olan 1896 yılından beri pek çok uygulayıcı tarafından farklı metodların güncellenmesi suretiyle günümüze kadar gelişimini sürdürmüştür. Ancak her klinisyenin kendi geliştirmiş olduğu uygulama tekniklerini önceki eğitimlerine adapte etmesi nedeniyle bu geçen zaman dilimi içerisinde pek çok kayropraktik uygulama tekniği açığa çıkmıştır.

Şuan kayropraktik mesleği sınırları çerçevesinde Diversified, Gonstead, Activator Method, Palmer Upper Cervical, Logan Basic, Thompson Drop teknikleri başta olmak üzere 200`ün üzerinde sıralanmış uygulama tekniği bulunmaktadır (Bergmann ve Peterson, 2011). Bu tekniklerin bir kısmı tablo 1`de listelenmiştir.

Her klinisyen aldığı eğitime, el yeteneğine, kişisel görüşüne en uygun tekniği, hatta teknikleri benimsemiş bunlardan bir veya birkaçı ile çalışmaya devam etmiştir.

Tablo 1: Kayropraktik uygulama tekniklerinin bir kısmı

Aktivatör Tekniği	Kayropraktik Nörobiyokimyasal Analiz Tekniği
Aktif Release (Gevşeme) Tekniği (ART)	Kayrorapktik Spinalbiyofizik Tekniği
Albert Serabral Menanjiyal Stres Sendromu Tekniği	Collins`in Ağrısız Manipülasyon Konsept Terapi Metodu
Alternatif Kayropraktik Adjustment Uygulamalı Kayropraktik Distortion Analiz Kinezyolojisi	Kontakt Refleks Analizi ile Kraniyal Teknik, Kraniopati ve Kraniosakral Tedavi
Üst Servikal Biyomekanik Mühendisliği Uygulamalı (ASBE) Tekniği	Creed Nöral Kinetik Entegrasyon Tekniği
Arnholz Kas Adjust Tekniği	Diversified Tekniği
Aronow Biomekanik-Yumuşak Doku Metodu	Dinamik Omurga Analizi
Atlas Ortagonal Tekniği	Endo-Nazal Teknik

Atlas Spesifik Biyokranial Sistem Bandy Seminerleri	Ekstremite Tekniği
Biyoenerjitik Senkronizasyon Tekniği (BEST)	Fokalizatör Spinal Recoil Stimülayonu
Biyoenerjitik Tekniği	Refleks Efektör Tekniği
Biyokinezyoloji Tekniği	Freeman Kayropraktik Prosedürü
Biyokinetik Sistem	Fonksiyonel Analiz Kayropraktik Tekniği
Biyomanyetik Tekniği	Gonstead Tekniği
Blair Üst Servikal Tekniği	Graston Alet Destekli Yumuşak Doku Mobilizasyonu Grostik Tekniği
Biyopolarite Tekniği	Keck Analiz Metodu Koren Spesifik Tekniği
Blye Kraniyal Tekniği	Lemond Brain Stem Tekniği
Charrette Ekstremite Manipülasyon Tekniği	Logan Basic Tekniği
Kayroenerjitik Kayrometri	Mears Tekniği
Kayroplus Kinezyoloji Kayropraktik Konsepti	Meric Sistem Tekniği
Kayropraktik Manipulatif Refleks Tekniği (CMRT)	Mikromanipülasyon (Mikro - Kayropraktik Teknik) Morreim Tekniği

ACA`nın (Amerikan Kayropraktik Derneği) 2004 yılında yayınlamış olduğu verilere göre kayropraktörlerin kullandığı tekniklerin yüzdesel dağılımı Tablo 2`de gösterilmektedir.

Tablo 2: Kayropraktik Tekniklerinin kullanım sıklığı

Kayropraktik Uygulama Tekniği	Klinisyenler Tarafından Kullanım Yüzdesi
Diversified Tekniği	%95,90
Activator Method	%62,80
Gonstead Tekniği	%58,5
Cox Fleksiyon ve Distraksiyon Tekniği	%58
Thompson Drop Tekniği	%56
Sakro Oksiputal Teknik (SOT)	%41,30
Palmer Üst Servikal Tekniği	%28,80
Logan Tekniği	%28

Görüldüğü üzere Diversified Tekniği, Activator Method,Gonstead Tekniği, Cox Fleksiyon/Distraksiyon Tekniği, Thompson Drop Tekniği, Sakro-Oksiputal Teknik (SOT), Palmer Upper Cervical Tekniği, Logan Basic Tekniği olacak şekilde 8 kayropraktik tekniği diğerlerinden açık ara önde sıklıkla uygulanmaktadır (Pehlivanoglu, 2019).

2.1. Diversified Tekniği

Diversified kayropraktik tekniği Janse ve arkadaşlarının orijinal çalışmasından geliştirilmiştir. Diversified tekniğinin meslek içinde en yaygın teknik olmaya devam etmesi meslek içerisindeki öneminin de bir göstergesidir (Janse, 1947). Diversified tekniğini, kayropraktörlerin %91'i tarafından kullanıldığı ve çeşitli manipülatif prosedürleri içermektedir (Gauthier,2010)

Bu teknik klinik tablonun gerçekliği bağlamında en ideal tekniği uygulamaya çalışır ve sağlam nörobiyomekanik - ortopedik ilkelere ve biyomekanik modelin temeline dayanır. (Gitelman ve diğerleri, 1992; Fligg, 1985).

Her bir prosedür, spesifik biyomekanik endikasyonlara bağlı olarak bir mobilizasyon veya bir ayarlama/manipülasyon olarak kullanılabildiğinden, diversified tekniği muazzam klinik esneklik, uyarlanabilirlik ve çeşitlilik sağlar. Diversified tekniği, kayropraktiğin özü olarak kabul edilir (Cooperstein ve Gleberzon 2004)

2.2. Aktivatör Method Tekniği

Aktivatör metod Arlan Fuhr ile Warren Clemens Lee tarafından kurulmuş bir kayropraktik tekniğidir. Hastaların manipülasyon hakkındaki endişelerini ve manipülasyon sonrası oluşabilecek olası yan etkileri minimuma indirgeyecek bir teknik arayışı ile bu tekniği geliştirmişlerdir. Bu teknik uygulanırken kendilerinin geliştirdiği saniyenin 1/32`i hızı ile manipülatif odaklı vuruş gerçekleştirebilen aktivatör cihazını kullanılır. Yani manipülasyon klinisyen odaklı değil bir cihaz kullanılarak, tam bir standardizasyon ile gerçekleştirilebilir (Fuhr, 2009).

Aktivatör metod tekniğinin metodolojisi, değerlendirme ve müdahale prosedürleri olmak üzere 2 ye ayrılabilir. Bu 2 alt başlık birbiri ile bağımlı değildir: biri olmadan diğeri kullanılabilir. Yani Aktivatör metodun kendi değerlendirme yöntemini baz alarak da klinik gözlem sonucu varılan kanıları değerlendirerek de Aktivatör enstrümanı ile uygulama yapılabilmektedir. Aktivatör metodun kendi değerlendirme yöntemlerinin arkasındaki teori, çok çeşitli sağlık sorunlarına aracılık ettiğine inanılan eklem fonksiyon bozukluklarını içerir. Bu işlevsel bozukluklar, daha geniş subluksasyon sendromlarının bir bileşeni olan subluksasyon kompleksi olarak adlandırılmıştır (Gatterman, 1994). Aktivatör metodun analizi, artikülasyonların hatalı

biyomekanik dizilim sonucunda bacak uzunluklarındaki farklılıklar ve değişiklikler yaratacağı varsayımına dayanmaktadır. Bu doğrultuda yüzüstü yatar pozisyonda hastaya verilen çeşitli pozisyonlamaların bacak boyunda oluşturduğu değişiklikler değerlendirilerek çeşitli segmental seviyelerde uygulamalar gerçekleştirilebilir.

Uygulama kısmında ise cihaz standart uygulama kuvvetinde ve yine standart uygulama hızında işlem gerçekleştirerek uygulamanın güvenilirliğini arttırmayı hedeflemektedir.

Aktivatör metod tekniği, ABD kayropraktik kolejlerinin çoğunda öğretilen ve uluslararası olarak çeşitli okullarda sunulan bir tekniktir. Dünya çapında tahminen 45.000 kayropraktik doktoru şu anda bu tekniğin bir kısmını veya tamamını kullanmaktadır (Christensen 2000). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Aktivatör metod tekniğini kullanan uygulayıcıların yüzdesi 1991'de %51.2'den 1998'de %62,8'e yükselmiştir. Avrupa'da, tekniğin 1994'te kayropraktik vakalarının %14'ünde kullanıldığı ortaya konmuştur (Pedersen 1994). Tekniğin ortaya çıkışı olan 1967'den beri tahmini olarak yan sanayi markalar hari. 75.000 adet lisanslı Aktivatör enstrümanı satılmıştır (Fuhr, 2005).

2.3. Gonstead Tekniği

Dr. Clarence Gonstead, mühendislik eğitiminin aldığı sırada eğitimini yarıda bırakıp, I. Dünya Savaşı katıldı. Savaş bittikten sonra tekrar üniversite öğrenimine devam ederken ateşli bir romatizmal hastalığa yakalandı. O dönemde klasik tıptan fayda elde edemeyince bir kayropraktöre başvurmuş ve çalışmalarına devam etmesini sağlamıştır. Bu olaydan etkilenen Gonstead kayropraktik eğitimime başlayıp 1923 yılında mezun olmuştur. (Cooperstein, 2003) Gonstead Tekniği, Dr. Clarence S. Gonstead (1898-1978) tarafından oluşturulmuş ve kendi ismi ile anılan bir kayropraktik tekniğidir. Gonstead yöntemi, kayropraktörlerin %59'u tarafından kullanılır ve ayrıca yüksek hız, düşük amplütüd düzeltmesine dayanır. (Gauthier, 2010)

Gonstead değerlendirme prosedürü de rutin olarak statik ve dinamik radyografi ve termografiyi içerir. Gonstead uygulayıcıları, spinal düzensizliği posterior yöndeki bileşeninin en önemli olduğuna inandıklarından, arkadan öne omurları düzeltmek için kısa kaldıraçtan faydalanırlar. (Cooperstein, 2003) Düzeltme, disk düzleminin paralelinden yönlendirilir. Gonstead yöntemi, diğer spinal manipülatif tedavilerde (SMT'ler) olduğu gibi, az sayıda olumsuz reaksiyona sahiptir ve bu nedenle güvenli bir müdahale olarak kabul edilir. (Gouenia, 2009).

Cremata ve arkadaşlarına göre Gonstead, subluksasyonun, fiksasyonla başlayan, yanlış hizalamaya, diskte kümülatif hasara ve son olarak sinir

interferansına kadar ilerleyen aşamalar halinde geliştiğini teorileştirmiştir. Amaç her zaman omur gövdesini diske göre daha normal bir konuma getirmektir. Gonstead uygulayıcıları, tanısal bir gösterge olarak ağrı konusunda çok şüpheci olma eğilimindedirler ve kesinlikle ağrılı alanlar kadar ağrılı olmayan bölgeleri de ele alırlar. Belirli bir bölgedeki asemptomatik subluksasyonların, semptomatik, tedavi edilen bir alandaki iyileşmeyi engelleyebileceğine inanırlar. Uygulamayı yapılacak yerin belirlenmesi için önem sırasına göre: termografi, statik palpasyon, dinamik palpasyon, görsel analiz ve röntgenden faydalanılmıştır. Tercih edilen spinografik prosedür, 14 × 36 Anterior-Posterior yönünde tam bir spinal görüntü ve iki adet 14 × 18 pozu içeren lateral yönde görüntü içerir. Lateral yönden görüntü, Gonstead tekniğinin diske verdiği önceliği göz önüne alındığında, bilgilerin çoğunu sağladığı söylenir. Anterior-Posterior yönündeki görüntü öncelikle pelvis hakkında bilgi sağladığı belirtilmiştir. (Cooperstein 2003) Ancak günümüzde stres altındaki lateral-fleksiyon ve fleksiyon-ekstansiyon yönde çekilen fonksiyonel radyografiği kullanmaktadır (Young, 1999).

Klasik Gonstead vertebral subluksasyon listeleri genellikle 3 bileşen içerir: posteriorluk için P, spinöz proses deviasyonu tarafı için R veya L, lateral fleksiyon malpozisyonu için S (superior) veya I (inferior) ifadelerini kullanılır. Diğer çağdaş uygulayıcılar, 6 yönün tümünü dikkate alan bir ortogonal sistemin kullanımını desteklemektedir. (Paugher, 1993). Gonstead tekniği, temel olarak bütün omurgayı analiz ederek belirli şiddette yüksek hızlı, düşük genlikli (HVLA) itme manevrası uygulanır. İtmenin amacı, omur gövdesini disk üzerinde daha normal bir ağırlık taşıma pozisyonuna doğru hareket ettirmektir. Bunun için çok az veya hiçbir rotasyon hareketi olmadan ile Posterior'dan Anterior'a bir itme manevrası ile gerçekleştirilir (Cooperstein, 2003).

Gonstead klinisyenleri neredeyse her zaman servikal bölge için "servikal sandalyeyi" kullanır. Sırtı ayarlanabilir menteşeli bir sandalyedir, itme uygulandığında hastanın gövdesini sabitleyen bir kayışla birlikte kullanılır. Burada amaç klinisyenin disklere oldukça eğik olan servikal fasetleri sıkıştırmadan itme manevrasını uygulamasını sağlamaktır (Alcantara, 1997). Gonstead'in kayropraktik kavramı, vücudun yapısal temeli ve omurlar arası disklerle başlar. Spinal kolondaki maksimum denge ve stabilite ancak pelvis, omurlar ve bacaklar düz olduğunda sağlanabilir. Temel düzensizlik, intervertebral düzensizlikler ve hareket bozukluklarının yanı sıra aynı zamanda sinir disfonksiyonudur.

Dolayısı ile vertebral subluksasyonların düzeltilmesi diski onaracak bu da disk patolojisi kaynaklı sinir disfonksiyonunu düzelterek sistemik etkiler ortaya koyacaktır. Bu amaçla Gonstead tekniğinde tüm spinal kolon ve vertebral dizilim

değerlendirilmeli, disfonksiyon tespit edilen segmentler manipüle edilmelidir. Ve bu işlem yapılırken vertebral disk üzerine maksimum etkinin gerçekleştirileceği uygulamaları açıları kullanılmalıdır. Gonstead tekniği Teşhis kısmında genellikle Full spine Xray görüntilemelerini ve termal cihazları kullanır. Spinal manipülasyonu da uygulanacak segmente göre değişmekle birlikte hastayı oturtarak gerçekleştirir. (Plaugher, 1994).

2.4. Cox Fleksiyon/Distraksiyon Tekniği

Fleksiyon-distraksiyon, osteopatik ve kayropraktik prensipleri tek bir teknikte harmanlayan mekanik destekli bir eklem mobilizasyonu veya distraksiyon şeklidir. Kayropraktik mesleğinde kullanılan fleksiyon-distarksiyon tekniği, büyük ölçüde kayropraktik James Cox'un çalışmalarıyla geliştirildi. Cox'un fleksiyon-distraksiyon tekniğini geliştirmedeki ilk çalışmalarının çoğu, osteopat J.V. McManis'in çalışmasına dayanıyordu. Bu teknikle, fleksiyon-ekstansiyon, lateral fleksiyon ve rotasyon dahil olmak üzere distraksiyona çok düzlemli bir yaklaşım sağlayarak hem hasta hem de klinisyen için bir avantaj sağlamaktadır (Bergman 2011).

Lomber fleksiyon distraksiyonu ile tedavi için uygun koşullar olarak bir dizi lomber bozukluk sunulmuştur. Bunlar, lomber disk çıkıntısı, spondilolistezis, faset sendromu, subluksasyon ve cerrahi olmayan yapıdaki skolyotik eğrileri içerir (Cox, 1985). Cox yöntemi, bir disk lezyonu, faset sendromu veya beli etkileyen başka herhangi bir durumun varlığını belirlemek için belirtildiği şekilde fizik muayene, ortopedik ve nörolojik testler ve görüntülemeyi içeren bir analiz süreci kullanır. Cox distraksiyon terapisi tipik olarak üç adet 20 saniyelik fleksiyon-distraksiyon seansından oluşur. (Bergman, 1997).

Hasta masaya düzgün bir şekilde yerleştirildikten ve hastanın fleksiyona toleransı belirlendikten sonra seanslara başlanabilir. El, dikkati dağıtılacak hareket segmentinin üst vertebrasının spinöz prosesi üzerine yerleştirilir. Temas eden eli hafifçe çukurlaştırılarak, aşırı basınç uygulamadan ve daha sonra hastaya rahatsızlık vermeden spinöz sürecin belirginliğini almak için tenar ve hipotenar eminens arasında bir girinti oluşturur. Hasta gevşemeye teşvik edilir ve klinisyen masanın dibindeki tutamağa bastırır. Tutamak, klinisyen için daha fazla kaldıraç ve daha iyi bir duruş pozisyonu sağlamaktadır (Bergman, 2011).

Protrüze bir diski olan bir hasta, traksiyon sırasında hafif bir ağrı hissedebilirken, prolaps olmuş bir disk genellikle böyle bir his yaratmaz. Seans sırasında çok fazla traksiyondan kaçınılmalıdır çünkü diskte yer alan anüler bölgede yaralanmasına ve bozulmaya neden olabilir. Seans sırasında çok fazla traksiyondan kaçınılmalıdır çünkü bu daha fazla halka yaralanmasına ve bozulmaya neden olabilir (Bergman, 2011). Disk tutulumu durumunda, disk ve

hareket segmenti ağrıya ve mekanik uyaranlara potansiyel olarak duyarlıdır ve hasta muhtemelen yaralanma noktasında hassas ve ağrılıdır. Bu nedenle, hastayı aşırı tedavi etmekten daha az tedavi etmek daha iyidir ve tekniğin uygulanmasında dikkatli olunması teşvik edilir (Bergman, 2011).

2.5. Sakro-Oksipital Teknik (SOT)

Sakro-Oksipital Teknik esasen 20. yüzyılın 2. dekatında Bertrand DeJarnette tarafından ortaya çıkarılan bir teknik olarak kendini gösterir. Uygulamada tek bir vücut segmentini değil, vücuttaki bölgeleri kalıp olarak görüp bu kalıpları ayarlama sistemi olarak gerçekleştirilen bir uygulamadır. Temelinde en önemli ilk ilişki sakrum ile oksiput arasında meydana gelen ilişkidir. Bu tekniği diğer tekniklerden ayıran en önemli özellik uygulamalar için spesifik göstergelerin kullanılmasıdır. Örneğin, dizde meydana gelen bir kas gerginliği pelvis üzerinde ayarlamalar yapılması gerektiğini gösterebilir. Sakrum ve oksiput üzerinde meydana gelen yansımalara göre ilgili değerlendirmeleri yaparak uygulamaların gerçekleştirilmesini sağlar. Tespit edilen fonksiyonel bozukluları düzeltmek adına manipülatif tekniklere ilave olarak SOT blokları adı verilen düzeltme bloklarını da kullanıp temel pozisyonlamalar ile vücut kalıplarına ayarlamalarını kullanır (Heese, 2012).

2.6. Palmer Upper Cervical Tekniği

Üst-Servikal Teknik, B.J. Palmer tarafından Atlas seviyesinde gerçekleştirilen tek bir manipülatif girişimin yansıyan mekanizmalar ile diğer sinir blokajlarını ve disfonksiyonları düzeltebileceğini ileri sürer. Bu nedenle yalnızca atlas manipülasyonunu uygulamayı hedef alır. Temelde Atlas (C1) vücudun temel omurudur. Ve atlasın hizalamasının düzgün olması primer önem taşır felsefesi hakimdir.

2.7. Logan Temel Tekniği

Hugh B. Logan, D.C., Logan temel tekniğini geliştirdi ve vücudun normal işleve sahip olması için normal bir yapıya sahip olması gerektiğini düşünmektedir. Kısmen bu sistem yerçekiminin omurga ve ilgili yapılar üzerindeki etkilerini hesaba katmaktadır. Logan, serbestçe hareket edebilen en alttaki omurun gövdesinin, aşağı doğru yer değiştirmiş sakrumun, yani o omurun gövdesinin en az desteğin olduğu tarafa doğru döneceğini varsaymıştır. Bu genellikle sakrumun alt tarafıdır. Omurganın tabanında sunulan eşit olmayan ağırlık taşıma desteği veya yukarıdan ve sakrum yoluyla eşit olmayan ağırlık transferi, spinal distorsiyonların ve segmental subluksasyonun etiyolojik faktörü

haline gelir. Tedavinin önceliği, omurganın altında sakral taban seviyesinde eşit ağırlık aktarımını sağlamaktır. (Bergman, 2011).

Logan ve arkadaşları, yerçekiminin etkileri nedeniyle omurga postüral olarak yetersizse, vücut üzerinde daha fazla enerji talebi oluşturduğunu ve bunun zamanla insan vücudu üzerinde daha ciddi etkilere yol açabileceği kanısına varmışlardır. Normalde omurga mekaniği, postür analizi, spinal palpasyon ve analiz (statik ve kinetik), tam omurga röntgeni ölçümü, spinal postür kas sistemi aktivitesi, azaltılmış ağrı eşiği noktaları ve modelleri, iki taraflı ölçekler ve diğer enstrümantasyon yoluyla değerlendirilir (Bergman, 2011).

Daha spesifik olarak, Logan'ın analizi, lomber omurganın değişen ağırlık taşıma desteğinde ayak, bacak, pelvik ve sakral rollerin önemli faktörlerini belirlemeye çalışır. Ayrıca, lomber omurga üzerindeki bu etkiler, yanal bükülme, rotasyon, eğrilik, subluksasyon, reaktif kas aktivitesi, eşit olmayan bağ gerilimleriin dahil olduğu bir incelemeden faydalanır. Logan, omurgayı desteklediği ve hareket kabiliyetine izin verdiği için sakrumun vücudun biyomekanik kilit taşı olduğuna inanıyor ve omurganın sakrumdaki değişikliklere cevap vereceğine düşünüyordu (Bergman, 2011).

Logan'ın tedavi prosedürleri ilk hedef: doğrudan ve dolaylı olarak spinal distorsiyonların ve ilişkili nörolojik tutulumun azaltılması, segmental lezyonların ve spesifik nörolojik seviyelerinde oluşan tutulum azaltılmasıdır. Logan yaklaşımında, spinal distorsiyonların düzeltilmesi ve bunlarla ilişkili patomekanik süreçlerin azaltılmasıdır. Spesifik olarak, Logan'ın tedavi prosedürleri, komple sistemin, bölümlerin ve birimlerin değiştirilmiş destekleyici elemanlarının ve değiştirilmiş hareket elemanlarının düzeltilmesini amaçlar. (Bergman, 2011).

2.8. Thompson Tekniği

Thompson tekniği Dr. Clay Thompson tarafından geliştirilmiş bir tekniktir. Dr. Thompson hayatının bir bölümünde kayropraktik tedavi almış ve uzun yıllar orduda makine mühendisi olarak çalışmıştır. Sonrasında almış olduğu kayropraktik eğitiminin ardından klinikte hasta görmeye başlamış ve gerçekleştirdiği uygulamalar esnasında temel fizik kurallarını kayropraktik uygulamalara dahil etmeye çalışmıştır. (Noyman, 1996; Cooperstein, 1995)

Thompson tekniğinin temelinde manipülatif uygulama gerçekleştirilirken uygulanan itme kuvvetinin yanında uygulanan kuvvete ters yönde oluşturulabilecek bir tepki kuvvetinin de uygulamaya dahil edilmesinin, ilk uygulama kuvvetinin şiddetini düşürebileceği prensibi yer alır. Bu amaçla Dr. Thompson kendi yatağını geliştirmiştir. Thompson tekniği için geliştirilmiş dorp makanizmalı yataklar kullanılarak manipülasyon gerçekleştirildiğinde hastaya

uygulanan kuvvet sonrası masa küçük mesafeden düşme gösterecek ardından da çarptığı zeminden bir tepki kuvveti alacaktır. Bu kuvvet sonucunda manipülasyon gerçekleştirilen segment eylemsizlik prensibinden olayı kendiliğin manipülasyon yönünde bir kuvvete dışarıdan bir itme olmaksızın maruz kalacaktır. Böylece hem uygulamada belirli bir standardizasyon yakalanmış olacak hem de geliştirilen yeni teknik Diversified tekniğine göre daha az kuvvet ve daha yüksek hızla manipülasyonu gerçekleştirebilecektir. Kısacası Thompson tekniği drop table adı verilen, belirli bir kuvvet eşiği sonrası düşme ile karakterize ekipman kullanılarak uygulanır. Muayene yönteminde bacak uzunluğu ölçümü kullanılır. Drop table yardımı ile manipülasyonda belirli bir standardizasyonun oluşturulması sağlanır (Minardi, 2014).

KAYNAKÇA

1. Alcantara J, Plaugher G, Abblett DE. Management of a patient with a lamina fracture of the sixth cervical vertebra and conco-mitant subluxation. J Manipulative Physiol Ther. 1997;20:113–23.
2. Basmajian JV, Nyberg R, Rational Manual Therapies, Williams & Wilkins, Baltimore Maryland, 1993
3. Bergmann TF, Davis PT. Mechanically assisted manual tech-niques: Distraction procedures, St Louis:Mosby, 1997.
4. Bergmann TF, Peterson DH. Chiropractic technique, principles and procedures. 3. Baskı. St. Louis, Missouri: Mosby, 2011. p.1-50.
5. Christensen MG, Kerkhoff D, Kollasch MW, Cohn L. Job analysis of chiropractic: A project report, survey analysis and summary of the practice of chiropractic within the United Sta-tes 2000Greeley (Colo)7 National Board of Chiropractic Examiners; 2000. p. 129
6. Cooperstein R, Gleberzon BJ. Technique systems in chiroprac-tic. 1. Baskı. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2004. p.
7. Cooperstein R, Gleberzon BJ. Technique systems in chiroprac-tic. St. Louis: Churchill Livingstone; 2004, p243-4.
8. Cooperstein R. Gonstead chiropractic technique (GCT). J Chi-ropr Med.2003;2(1):16-24.
9. Cooperstein R. Thompson Technique. Chiropractic technique. 1995; 7(2):60-63.)
10. Cox JM. Low back pain: Mechanism, diagnosis, and treatment. 1. Baskı. Baltimore:Williams & Wilkins, 1985.
11. Cox Technic. F/D Enterprise LLC. All Rights Reserved. (Offi-ceal Web Site)
12. Cremata EE, Plaugher G, Cox WA. Technique system applica-tion: the Gonstead approach. Chiropr Technique. 1991;3:19–25.
13. Curtis P. Spinal manipulation: does it work? Occupational Med: State of the Art Reviews 1988;3:31-44.
14. Fligg DB. Biomechanical Model. The Journal of the Canadian Chiropractic Association, 1985;29(3):152.
15. Fuhr AW, Fischer RS. The Activator Method. 1. Baskı. St. Lo-uis, MO: Mosby, Elsevier;2009. p.
16. Fuhr AW, Menke JM. Status of activator methods chiropractic technique, theory, and practice. Journal of manipulative and physiological therapeutics. 2005;28(2):e1-e20.
17. Fuhr, A. W., & Fischer, R. S. 2009. The Activator Method. St. Louis, MO: Mosby, Elsevier.

18. Gatterman M. Foundations of Chiropractic Subluxation. 1. Bas-kı. St. Louis: Mosby; 1995.
19. Gatterman MI, Hansen DT. Development of chiropractic no-menclature through consensus. J Manipulative Physiol Ther. 1994;17:302-9
20. Gatterman, Meridel I., Foundations of Chiropractic Subluxa-tion, Mosby, St. Louis; 1995.
21. Gauthier E, Mullin L. The effects of gonstead chiropractic care on a patient with primary amenorrhea: a case report and review of related literature. J Pediatr Matern & Fam Health. 2010;116-121.
22. Gauthier E, Mullin L. The effects of gonstead chiropractic care on a patient with primary amenorrhea: a case report and review of related literature. J Pediatr Matern & Fam Health. 2010;116-121.
23. Gitelman R, Fligg B. Diversified technique. Principles and Practice of Chiropractic. 2. Baskı. Norwalk, CT: Appleton & Lange;1992. p. 483-502.
24. Gouveia LO, Castanho P, Ferreira JJ. Safety of chiropractic interventions: a systematic review. Spine. 2009;34(11):E405-13.
25. Haldemann, S. (2005). Principles and practice of chiropractic. Third edition. ABD: McGraw-Hill.
26. Heese N. Sacro Occipital Technic Block Therapy: Origin and Development. Chiropractic History. 2012;32(2).
27. https://www.who.int/
28. Janse JJ, Houser RH, Wells RF 1947 Chiropractic principles and technic. National College of Chiropractic, Chicago, IL
29. Janse JJ, Houser RH, Wells RF 1947 Chiropractic principles and technic. National College of Chiropractic, Chicago, IL
30. Kirk CR, Valvo NL, Lawrence DJ 1985 States manual of spinal, pelvic and extravertebral technic. National College of Chirop-ractic, Lombard, IL
31. LaPelusa A, Bordoni B. High Velocity Low Amplitude Manipu-lation Techniques. [Updated 2022 Sep 26]. In: StatPearls [Inter-net]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574527/
32. Leach RA. The Chiropractic Theories: Principles and Clinical Applications. 3. Baskı. Baltimore Maryland: Williams and Wil-kins; 1994.
33. Leach, Robert A., The Chiropractic Theories: Principles and Clinical Applications (Third Edition); Williams and Wilkins, Baltimore Maryland, 1994.
34. Minardi, J. (2014). The Complete Thompson Textbook. Pg 3-4
35. Noyman B. The Thompson Technique: a low force, high velo-city approach. Today's Chiropractor. 1996: 68-73

36. Nyberg R, Basmajian JV. Rational manual therapies. 1. Baskı. Baltimore Maryland: Williams and Wilkins; 1993
37. Paugher G, Haas M, Doble RW Jr., Lopes MA, Cremata EE, Lantz C. The interexaminer reliability of a galvanic skin res-ponse intrument. J Manipulative Physiol Ther. 1993;16:453–9.
38. Pedersen P. A survey of chiropractic practice in Europe. Eur J Chiropr. 1994;42:3- 28.
39. Pehlivanoğlu, B.E. (2019). Atıcılarda aktivatör destekli kayrop-raktik uygulamasının isabet oranı ve atış süresi üzerine etkisinin araştırılması; Plasebe kontrollü çalışma. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul: Bahçeşehir Üniversitesi SBE.
40. Pettman E. A history of manipulative therapy. The Journal of Manual & Manipulative Therapy. 2007;15(3):165-174
41. Pettman E. A history of manipulative therapy. The Journal of Manual & Manipulative Therapy. 2007;15(3):165-174.
42. Plaugher G. Specific-contact, short-lever-arm articular procedu-res: advances in the Gonstead technique. In: Lawrence DJ, ed. Advances in chiropractic. Vol. 1, St. Louis: Mosby, 1994
43. Plaugher G. Specific-contact, short-lever-arm articular procedu-res: advances in the Gonstead technique. In: Lawrence DJ, ed. Advances in chiropractic. 1. Baskı. St. Louis: Mosby, 1994. p.
44. Redwood, D., Cleveland, C.S. (2003). Fundamentals of Chirop-ractic-e-book. Elsevier Health Sciences.
45. Sacro Occipital Technic Block Therapy: Origin and Develop-ment Heese N | Chiropr Hist 2013 Win;32(2):50-58
46. Sandoz R. The significance of the manipulative crack and of other articular noises. Ann Swiss Chiro Assoc. 1969;4:47-68.
47. Sandoz R. The significance of the manipulative crack and of other articular noises. Ann Swiss Chiro Assoc 1969;4:47-68.
48. Sandoz R. The significance of the manipulative crack and of other articular noises. Ann Swiss Chiro Assoc 1969;4:47-68.
49. Unsworth A, Dowson D, Wright V. A bioengineering study of cavitation in the metacarpophalangeal joint. Ann Rheum Dis 1971;30:348-58.
50. Unsworth A, Dowson D, Wright V. A bioengineering study of cavitation in the metacarpophalangeal joint. Ann Rheum Dis 1971;30:348-58.
51. Unsworth A, Dowson D, Wright V. A bioengineering study of cavitation in the metacarpophalangeal joint. Ann Rheum Dis. 1971;30:348-58.
52. Walter Herzog, The biomechanics of spinal manipulation, Jo-urnal of Bodywork & Movement Therapies (2010)

53. Young FR. Cavitation. London: Imperial College Press; 1999.
54. Young FR. Cavitation. London: Imperial College Press; 1999.

Periferik Sinir Hasarında Timokinonun Etkinliği

Hakan AK[1], Fatih DURNA[2], Mehmet Murat DİŞÇİ[3]

[1]Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Kırşehir/TÜRKİYE
nrsdrhakanak@yahoo.com, Bağbaşı, 40100 Kalankaldı/Kırşehir Merkez/Kırşehir
ORCID: 0000-0001-6975-9822
[2]Operator Doktor, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kırşehir/TÜRKİYE
drdurna.03@gmail.com, Kervansaray, 2019. Sk. No:1, 40200 Özbağ/Kırşehir Merkez/Kırşehir
ORCID: 0000-0001-8700-3738
[3]Operatör Doktor, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Kırşehir/TÜRKİYE
drmuratdisci@gmail.com, Kervansaray, 2019. Sk. No:1, 40200 Özbağ/Kırşehir Merkez/Kırşehir
ORCID: 0000-0002-7569-9261

Giriş

Sinir sistemi kabaca santral ve periferik sinir sistemi olarak iki bölüme ayrılmaktadır. Santral sinir sistemi beyin ve spinal korddan oluşmaktadır. Periferik sinir sistemi ise beyin ve spinal kord dışında kalan kraniyal sinirler, spinal sinirler ile bunların kökleri ve dalları, periferik sinirler, nöromusküler kavşak ve otonom sinir sisteminin periferik dallarından oluşmaktadır (1,2). Anterior boynuz hücreleri de teknik olarak santral sinir sisteminin bir parçası iken motor ünitenin bir parçası olması nedeni ile zaman zaman periferik sinir sistemi içerisinde değerlendirilmektedir. Periferik sinir sisteminde sinir fibrilleri veya aksonlar santral sinir sistemine veya santral sinir sisteminden bilgiyi taşırlar. Otonomik sinir sistemi ise kalp, düz kas ve çeşitli salgı bezleri gibi istemsiz yapıların innervasyonunda görev almaktadır (2). Periferik sinirlere ait sinir lifleri motor, duyu ve otonomik lifler olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır (1). Periferik sinirler 4 ayrı yapıdan meydana gelmektedir. Bunlar; sinir iletimi ile ilgili aksonlar, sinir yalıtımı ile ilgili Schwann hücreleri, sinir gövdesinde ve çevresinde yer alan ve aksonal rejenerasyonu destekleyen fibröz bağ dokusu ve sinir dokusunun kan desteğini sağlayan damar yapılarıdır. Aksonlar ve onlara eşlik eden Schwann hücreleri fasikül olarak adlandırılan bağ dokusundan oluşmuş bir yapı içerisinde bulunmaktadır (3).

Periferik sinir yaralanmaları her geçen gün artan kazalar düşmeler, savaşlar ve şiddet olayları neticesinde artmaya devam etmektedir. Travma merkezine başvuran olguların %5 kadarını periferik sinir hasarı olguları oluşturmaktadır (4). Periferik sinir yaralanmalarında geliştirilmiş olan cerrahi tekniklere rağmen tedavi başarı oranları henüz istenilen düzeylere ulaşılabilmiş değildir. Oysaki periferik sinir sisteminde aksonlar, remiyelinizasyon ve rejenerasyon kapasitesine sahiptir dolayısı ile belirgin bir iyileşme potansiyeline sahip gözükmektedirler (2). Bazen hastaya ait faktörler nedeni ile cerrahi girişim yapmak mümkün olamamaktadır (5). Bu tip hastaların tedavisi özellikle sorun oluşturmakta olup bu hastaların tedavisi için zaman zaman çeşitli ajanlar denenmiştir (4,5,6,7,8).

Timokinon

Timokinon (2-izopropil-5-metilbenzo-1,4-kinon) Nigella Sativa (Çörekotu) çekirdeklerinde bulunan biyoaktif fitokimyasal bir bileşiktir (10). Nigella sativa Ranunculaceae ailesine ait Güney Batı Asya, Avrupa, Afrika ve Türkiye'de de Akdeniz ve İç Anadolu bölgelerinde yetişen bir bitkidir (11). Nigella sativa yaklaşık 2000 yıldır gerek baharat gerekse de çeşitli hastalıkları tedavi etmek amacıyla geleneksel tıpta kullanılmaktadır (12). Timokinon Nigella Sativa tohumu uçucu yağının yaklaşık olarak %18-24'ünü oluşturmaktadır (11).

Timokinon hücre döngüsü ve çoğalması, anjiyogenez, apopitoz, migrasyon, invazyon ve metastaz, enflamasyon ve oksidatif stres üzerine etkilere sahiptir. Buna bağlı olarak da çok çeşitli etkilere sahiptir. Bunlar arasında antioksidan etki, antimikrobiyal etki, antienflamatuvar etki, antikanser etki, antifibrotik etki, antihistaminik etki, hipolipidemik etki, kalp üzerine etki, karaciğer üzerine etki, böbrek üzerine etki, mide barsak sistemi üzerine etki, sinir sistemi üzerine etki, üreme sistemi üzerine etki, antinosiseptif etki, solunum yolu hastalıklarına karşı etki ile kemik ve eklem üzerine etkiler olarak sıralanabilir (11,13).

Timokinonun sinir sistemi üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etkiler arasında; sıçan birincil hipokampal ve insan indüklenmiş pluripotent kök hücreden kaynaklanan nöron hücrelerinde koruyucu etkileri (14), Parkinsonlu hastalardan elde edilen hücre kültürlerinde, birincil dopaminerjik nöronlarda koruyucu etkisi (15), streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda oksidatif stresi ve nöropatiyi engellediği ve ayrıca norepinefrin ve dopamin seviyelerini azaltmış ve serotonin seviyelerini artırdığı (16), Aβ ile indüklenen toksisiteye (Beta-amiloid (Aβ) peptitler Alzheimer hastalığının patogenezinde ana rol oynamaktadır) ve sinaptik fonksiyonların bozulmasına karşı koruyucu olduğu, ROS üretimini baskıladığı ve TLR aracılıklı sinyal yolağını etkileyebileceği (17, 18), antikonvülsan etkileri (19), anksiyolitik ve antidepresan etkileri (20) çoğunluğu deneysel olan çalışmalarla gösterilmiştir (11,13,21).

Timokinonun intravenoz, intraperitoneal, oral yoldan kullanımı ile akut, subakut ve subkronik dönemler dahil olmak üzere farklı uygulamalarının olduğu çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (9, 11, 21),

Periferik sinir hasarında timokinonun etkileri

Timokinonun enflamasyonu düzenleyerek diyabetik peripheral nöropatiyi hafiflettiği gösterilmiştir. Bilindiği üzere enflamasyon diyabetik peripheral nöropatogenezine katkıda bulunmaktadır. Chen ve ark'nın çalışmasında timokinonun kültüre edilmiş izole Schwann hücrelerinde veya siyatik sinir dokusunda IL-1β (interlökin-1beta) , COX-2 (siklooksijenaz-2), kaspaz-3 ve IL-6 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. Timokinonun sinir iletim hızını artırdığı, diyabetik peripheral nöropati-indüklü morfolojik değişimleri ve siyatik sinir demiyelinizasyonu hafiflettiği gösterilmiştir. İlaveten Timokinonun Schwann hücre proliferasyonunun inhibisyonunu hafiflettiği ve Schwann hücre apopitozusuna karşı koruma sağladığı da tespit edilmiştir (22).

Endüstriyel sahalarda sıkça kullanılan akrilamid ile indüklü periferik sinir sistemi toksisitesinde timokinonun MAPKinaz ve apopitoz yolakları ile nöroprotektif etkiler gösterdiği raporlanmıştır. Timokinon uygulanması

deneklerdeki yürüme anormalliklerini engellemiştir ve GSH (glutatyon) içeriğini artırırken MDA (malondialdehid) düzeylerini önemli ölçüde azaltmıştır. Timokinon P-ERK/ERK oranını ve MBP (miyelin basic protein) içeriğini artırırken P-JNK/JNK, P-P38/P38 oranlarını ve apopitotik belirteçleri azaltmıştır. Bu çalışmada timokinonun bu etkileri kısmen de olsa anti-aksidatif stress ve anti-apopitotik mekanizmalar ile gösterdiği sonucu ileri sürülmüştür (23).

Sıçanlarda yapılan siyatik sinir ezilme yaralanmasında oral timokinonun etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada NF- κB ekspresyonunu (nükleer factor-kappa B) ve MMP-9 (matriks metallo proteinaz) düzeylerini baskılayarak lokal IgG (immunoglobulin G9 ve IL-10 (interlökin-10) düzeylerini azalttıığı sonucuna varılmıştır (24).

Yine sıçanlarda yapılan ve myelin kalınlığı, akson yoğunluğu ve akson çapının ölçüldüğü çalışmada ise timokinonun siyatik sinir ezilme tipi yaralanmada herhangi bir iyileştirici etkisi olmadığı gösterilmiştir (9).

Alfa-tokoferol ile kombine edilen timokinonun alt eksteremite iskemi-reperfüzyon kas ve sinir hasarında anti-enflamatuvar, antioksidan ve anti-apopitotik mekanizmalar yoluyla sinerjik bir etki sağladığı tespit edilmiştir (25). Timokinonun, doza bağımlı olarak Schwann hücrelerinin ve fibroblastların sürveyini ve çoğalmasını artırmak yolu ile nöranal sürveyi artığı görülmüş ilaveten timokinonun aksotomize edilmiş nöronların nöritlerini geliştirdiği tespit edilmiştir (26).

Sonuç

Çok uzun zamandır gerek baharat gerekse de geleneksel tıpta kullanılmakta olan çörek otunun önemli bir bileşeni olan timokinonun periferik sinirt sistemi üzerinde farklı yolakları kullanarak nöroprotektif etkiye sahip olduğu aşikardır. Ancak bu konuda daha çok yol alınması gerektiği aşikardır çünkü çalışmaların sayısı çok azdır ve çalışmaların hepsi de deneyseldir. Preklinik ve klinik çalışma ihtiyacı, uygulanma şekli ve uygulanma dozu ile ilgili daha çok yol alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Kamaşak B. Periferik Sinir Yaralanmaları ve Fizyoterapisi. 17-32. Klinik Fizyoterapi. ed Yaran M., Vize Yayıncılık. Ankara, 2019.
2. https://emedicine.medscape.com/article/1948687overview#:~:text=Peripheral%20nerves%20have%20multiple%20layers,also%20contained%20within%20the%20nerve./18.09.2022
3. Bozkurt G, Benli K. periferik sinir yaralanmalarında acil ve elektif cerrahi tedavi. 230-257 ed. Özgen T, Ziyal M. Acil Nöroşirurji, Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, Ankara 2009
4. Yalçın SS, Ak H, Aydın V, Serter M, Göçmen AY. Evaluation of the acute period effects of nicergoline in the management of acute peripheral nevre injury. J Neurol Sci [Turk] 2013;30:651-9.
5. Yaycioglu S, Hakan AK. Concomitant Ulnar and Median Nerve Entrapment Due to Spontaneous Hematomas at Humerus Mid- Shaft Under WarfarinTreatment: Case Report. J NeurolSci [Turk] 2010;27:239-43.
6. Senoglu M, Nacitarhan V, Kurutas EB, Senoglu N, Altun I, Atli Y, et al. Intraperitoneal Alpha-Lipoic Acid to prevent neural damage after crush injury to the rat sciatic nerve. J Brachial Plex Peripher Nerve Injury 2009;4:22.
7. Ak H, Daltaban İS, Vural S. Acute Phase Effect of Memantine Hydrochloride in Experimental Peripheral Nerve Injury. Indian Journal of Neurosurgery 2019;8(2): 113-8.
8. Yılmaz Z, Senoglu M, Kurutas EB, Ciralik H, Ozbağ D. Neuroprotective Effects of Mannitol and Vitamin C on crush injury of sciatic Nerve. An experimental rat study. J Neurol Sci [Turk] 2011;28:538-51.
9. Gülşen İ, Ak H, Kara M, Gökalp A, Akyol V, Koçak ÖF, Rağbetli MÇ. Theacuteeffects of thymoquinone on acute peripheral nerve injury: an experimental study. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2016. 22(6):526-30.
10. Abukhader MM. The effect of route of administration in thymoquinone toxicity in male and female rats. Indian J PharmSci 2012;74:195-200
11. Güzelsoy P, Aydın S, Başaran N. Çörek Otunun (NigellaSativa L.) Aktif Bileşeni Timokinonun İnsan Sağlığı Üzerine Olası Etkileri. J LitPharmSci 2018;7(2):118-35.
12. Razavi BM.,Hosseinzadeh H. A review of the effects of Nigella sativa L. and its constituent, thymoquinone, in metabolic syndrome. Journal of Endocrinological Investigation. 2014; 37(11), 1031-40.

13. Güllü EB, Avcı G. Timokinon: Nigella Sativa'nın biyoaktif komponenti. Kocatepe Vet J. 2013; 6(1): 51-61.
14. Alhebshi AH, Odawara A, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured hippocampal and human induced pluripotent stem cells-derived neurons against α-synuclein-induced synapsed amage. NeurosciLett 2014;570: 126-31
15. Radad K, Moldzio R, Taha M, Rausch WD. Thymoquinone protects dopaminergic neurons against MPP+ androtenone. PhytotherRes 2009;23(5):696-700
16. Radad K, Hassanein K, Al-Shraim M, Moldzio R, Rausch WD. Thymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats. Exp Toxicol Pathol 2014;66(1):13-7
17. Alhebshi AH, Gotoh M, Suzuki I. Thymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β-induced neurotoxicity. Biochem Biophys Res Commun 2013;433(4):362-7.
18. Abulfadl YS, El-Maraghy NN, Ahmed AE,Nofal S, Abdel-Mottaleb Y, Badary OA. Thymoquinone alleviates the experimentally induced Alzheimer's disease inflammation by modulation of TLRs signaling. Hum ExpToxicol 2018:960327118755256
19. Hosseinzadeh H, Parvardeh S. Anticonvulsant effects of thymoquinone, the majör constituent of Nigella sativa seeds, in mice. Phytomedi cine 2004;11(1):56-64
20. Gilhotra N, Dhingra D. Thymoquinone produced antianxiety-like effects in mice through modulation of GABA and NO levels. PharmacolRep 2011;63(3):660-9
21. Darakhshan S, BidmeshkiPour A, Hosseinzadeh Colagar A, Sisakhtnezhad S. Thymoquinone and its therapeutic potentials. Pharmacol Res 2015;95-96:138-58.
22. Chen, L.,Li, B., Chen, B., Shao, Y., Luo, Q., Shi, X., Chen, Y. Thymoquinone alleviates the experimental diabetic peripheral neuropathy by modulation of inflammation. ScientificReports,2016; 6.
23. Tabeshpour J, Mehri S, Abnous K, Hosseinzadeh H. Neuroprotective Effects of Thymoquinone in Acrylamide-Induced Peripheral Nervous System Toxicity Through MAPKinase and Apoptosis Pathways in Rat. Neurochem Res. 2019;44(5):1101-12.
24. Besin V, Bajamal AH, Sudiana K, Agil M, Nughara J, Machfoed MH, Notopuro PB, Naesilla. Thymoquinone Modulates Local MMP-9, IL-10, and IgG in Sciatic Nerve Crush Injury Animal Model. Indones Biomed J. 2022; 14(3): 316-22

25. Erkut, A.,Cure, M. C., Kalkan, Y., Balik, M. S., Guvercin, Y., Yaprak, E., Yuce, S., Sehitoglu, I., Cure, E. Protective effects of thymoquinone and alpha-tocopherol on the sciatic nerve and femoral muscle due to lower limb ischemia-reperfusion injury. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20(6), 1192–1202.
26. Üstün R, Oğuz EK, Şeker A, Korkaya H. Thymoquinone protects DRG neurons from axotomy-induced cell death. NeurolRes. 2018;40(11):930-937.

Besin-İlaç Etkileşimleri

Halil İbrahim TUNA[1], Pınar TUNÇ TUNA[2]

[1]Öğr. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Akşehir KadirYallagöz SYO,
ORCID: 0000-0003-2119-5874
[2]Arş. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Akşehir KadirYallagöz SYO
ORCID: 0000-0001-8559-8774

GİRİŞ

Besin-ilaç etkileşimleri bir ilacın veya besinin farmakokinetiğinin veya farmakodinamiğindeki değişiklik veya ilaç uygulamasının neden olduğu beslenme durumunun bozulması olarak tanımlanmaktadır. İlaç etkileşimi, bir ilacın aynı anda ya da öncesinde alınan bir diğer madde (ilaç, alkol, sigara, besin) tarafından, etkisinin artması ya da etkisinin azalması olarak da bilinmektedir. Etkileşim nedeniyle tedaviden istenilen etki alınamayabilmekte ya da ilaç toksikasyonu ortaya çıkabilmektedir. Etkileşim durumu yalnızca ilaçlar arasında ortaya çıkmamaktadır, oral beslenme veya oral dışı beslenme (damar yolu ile) sırasında da ortaya çıkabilmektedir.

Bitkisel tıbbi ürünler gibi çeşitli tamamlayıcı ve alternatif tıp (TAT) ürünlerinin yanı sıra diyet takviyeleri ve gıda ürünlerinin birlikte uygulanması nedeniyle ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilmektedir (Spanakis et al.). Diyet ürünlerinde bulunan biyoaktif bileşenler, ilaçların biyolojik yollarına müdahale edebilir ve ilaçların farmakolojik etkisini veya vücuttaki seviyelerini değiştirebilir. Genel olarak diyet bileşenleri vücutta ilaçlar için meydana gelen farmakolojik süreçleri ve yolları değiştirebilen belirli gıdaların alışılmış kullanımı sırasında ortaya çıkabilmektedir (Lopes, Coimbra, Costa, & Ramos, 2021).

Besin-ilaç etkileşimi, istenmeyen ilaç reaksiyonlarının nedenlerinden biri olduğu için klinik uygulamada bir sorundur. Örneğin greyfurt suyu, CYP3A4 enzimini inhibe ederek, ilaç toksisitesine yol açabilen felodipin, siklosporin ve sakinavir gibi ilaçların biyoyararlanımının artmasına neden olmaktadır. Kafein ve tein, anti-astım ilacı teofilinin serum seviyelerini artırarak ve klirensini azaltarak etkisini azaltabilmekte, böylece uykusuzluk ve sinirlilik gibi olası olumsuz etkilere yol açabilmektedir (Ismail & Yaheya, 2009).

Besinler ilaç etkilerini artırabilir veya azaltabilir, bu da terapötik başarısızlık veya toksisite ile sonuçlanarak bakım maliyetinin artmasına ve tedavi süresinin uzamasına yol açabilmektedir (Osuala & Ojewole, 2021). Toplumun değişen beslenme alışkanlıklarının yanında yaygın ilaç kullanımı nedeniyle birçok potansiyel besin-ilaç etkileşimi mevcuttur. Hastalarda yapılan araştırmalarda %59 ile %87 arasında değişen potansiyel besin-ilaç etkileşimi riski bildirilmiştir (Moradi, Gholipour, & Mashalahi, 2016).

BESLENME AÇISINDAN İLAÇ METABOLİZMASI

Vücuda göre ilaçlar yabancı maddelerdir. İlacın yazıldığı hastalığa karşı etkili olması, vücuda girişi için bariyerleri geçmesi ve sonrasında karaciğer tarafından nötralizasyonun sağlanması gerekir. Ayrıca terapötik etkisini gerçekleştirmek

için dolaşımda yeterli süre kalmalıdır, fakat hastaya yararlılığı bittikten sonra etkisi uzun sürmez.

İlaçların vücutta metabolizması

İlaç, mideden ince bağırsağın duodenum ve jejunumuna geçtiği zaman dolaşım sistemine emilmeye başlar. Burada vücudun yabancı maddelere karşı savunmasının ilki, karaciğerde gerçekleşir. Sindirim sistemi mezenterik arter aracılığıyla kan teminine sahiptir, ancak kan, genel dolaşıma geçmeyip doğrudan karaciğere gelen ven ile geri taşınır. Bu ven, hepatik portal ven olarak adlandırılır ve bağırsaktan emilen besin maddeleri ve diğer maddelerin hepsinin ilk karaciğerden geçmesini sağlar.

Niçin sindirim sisteminden emilen besin maddeleri ve çeşitli maddelerin hepsi ilk karaciğerden geçmelidir? Karaciğer ayrıca hücreler ve dokularda metabolik reaksiyonlarda üretilmiş maddeleri parçalayan ve etkisiz hale getiren vücudun ana 'detoks' organıdır. Bu maddeler etkilerini gerçekleştirdikten sonra sistemden uzaklaştırılması gereken hormon ve diğer maddelerdir.

Diyet bileşenleri, metabolizması ve atımını, emilimi, dağılımı, fizyolojik ya da kimyasal mekanizmalar aracılığıyla değiştirebilirler. Çeşitli sıvı maddelerin ve içeceklerin içeriklerinin bağırsakta ilaç metabolizmasındaki sistemlerin fonksiyonlarını değiştirmesi ile ilaç biyoyararlanımını değiştirdiği bildirilmiştir. Birçok şekerli meyve suları, şarap, bira ve bazı oral diyet bileşiklerinin sitokrom P450 (CYP 450) aktivitesi üzerine etkilerini hücre içi ortamda değerlendirmektedir (Couris, Tataronis, Dallal, Blumberg, & Dwyer, 2000).

Sindirim Sisteminde Etkileşim

İlaçların emiliminin gerçekleştiği bağırsak yüzeyi besin-ilaç etkileşimi için geniş bir alan oluşturmaktadır (Vranckx, Valgimigli, & Heidbuchel, 2018). Bu etkileşimde hedef sistemler bağırsak, akciğer, böbrek, beyin gibi organlar ve karaciğer hücrelerindeki endoplazmik retikulumlarda bulunan CYP 450 izoenzim sistemidir (Kantor, Rehm, Haas, Chan, & Giovannucci, 2015). Sitokrom P450 enzim sistemi; steroidler, hormonlar, prostoglandinler, lipitler ve yağ asitleri gibi birçok endojen maddenin metabolizmasında ve oral olarak alınan ekzojen bileşiklerin detoksifikasyonunda görevlidir. Sitokrom enzim sistemlerinin alt sınıfında bulunan ve bağırsakta sentezlenen CYP 3A in vitro ortamda ilacın yararlanımı üzerinde oldukça önemli etkiye sahiptir. Temel olarak, CYP 3A çok sayıda farmasötik ajanın oksidatif metabolizmasından sorumludur. İnsanlar üzerinde ve in vitro ortamlarda yürütülen çok sayıda çalışmada, bazı meyve sularının içerdiği maddelerin CYP 3A enzimlerini baskıladığı bildirilmiştir. (Aithal, Day, Kesteven, & Daly, 1999).

Midede etkileşim: Alınan sıvı miktarı, öğünün ozmotik basıncı, besinin sıcaklığı, makro besin öğeleri içeriği (özellikle lipidleri) ve pH'sı ilaçların çözünme durumlarını ve midenin boşalma hızını değiştirmektedir. Mideden emilerek sistemik dolaşıma geçen su, böbreklerden atılmadan önce plazmada hafif bir dilüsyona neden olmakta, bu dilüsyon suda çözünebilen ilaçların barsaktan emilimini kolaylaştırırken lipidde çözünen ilaçların emilimini olumsuz etkileyebilmektedir (Ribeiro, Melo, Serrano, Santos, & Castanho, 2010).

Bağırsakta etkileşim: Bağırsaklar villusların oluşturduğu geniş emilim alanı ve peristaltik hareketleriyle sindirim sisteminin ilaç emilimindeki en önemli bölgesini oluşturur. İlaçların çözünmesini etkileyen faktörlerden biri ortamın pH'sidir. Bağırsak ortamındaki asitler, alkol ve bazlar doğasına göre bazı ilaçların çözünmesini artırabilir veya geciktirebilirler. Asit yapısında olan ilaçlar asit ortamda, bazik ilaçlar ise yüksek pH' da daha az çözünebilmektedirler. Bağırsak ortamında besinler ile ilaçlar şelatlar ve çözünmeyen kompleksler oluşturarak çökebilirler. Besinlerin ilaçların emilimine etkisi oldukça kompleks olup besinin içindeki besin öğelerinin doğasına ve ilaçların emilim moduna bağlıdır.

Plazmada Bağlanma Aşamasında Etkileşim: İlaçların çoğu kanda proteinlere bağlandıktan sonra taşınırlar. Plasma proteinleri arasında plazma albumini önemli rol oynar. Hipoalbuminemi ilaçların bağlanma kapasitesini düşürmektedir (Li, Zhao, & Sun, 2018).

İLAÇLARIN METABOLİZE EDİLMESİ

İlaçların çoğu vücuttan atılmadan önce öncelikle karaciğerde ve bazen karaciğer harici dokularda (akciğerler, gastrointestinal sistem, böbrekler,) metabolize edilmektedir. Karaciğerde ilaçları metabolize eden enzim sistemlerinin aktivitesi genetik faktörler, cinsiyet, yaş, fizyolojik durum, beslenme durumu, çevre kirliliği ve özellikle de diyetle birlikte alınan ksenobiyotiklerden (vücuda yabancı, zehirli) etkilenmektedir (Gonzalez & Tukey, 2006).

İlaçların enzim sistemlerinde yıkımı iki fazda gerçekleşmektedir:

Biyotransformasyon (Faz l)

Daha polar bir yapı kazandırmak için bu aşamada ilaçlar deaminasyon, oksidasyon, hidroksilasyon, redüksiyon, tepkimelerine girerler. Bu faz sırasında etkin olan enzim sistemi karaciğer hücresi olan hepatositlerin ER' sinde yer alan mixed-function oxidase (MFO) enzim sistemidir.

Konjugasyon (Faz 2)

Kutuplu bileşenler glutatyon, glisin, glukronik asit, sülfat, asetat gibi endojen moleküllerle konjuge edilirler. Bu fazda ER ve sitoplazmada yer alan transferaz enzimleri görev yapmaktadır.

Beslenme Durumunun İlaç Aktivitesine Etkisi

Protein-enerji malnütrüsyonu;

Protein-enerji malnütrisyonunda (PEM) infeksiyonlar ve diğer hastalık durumlarnı tedavi etmek amacıyla pek çok ilaç kullanılmaktadır. Malnütrisyonda ilaç kinetikleri ve metabolizmalarının değerlendirilmesi, tedavide daha rasyonel bir yaklaşım sağlanması ve yan etkilerinin azaltılması açısından büyük önem taşımaktadır. PEM' de vücudun hemen her organında değişiklikler ortaya çıkmakta ve organların ana fonksiyonları bu durumdan etkilenmektedir. Gastro-intestinal sistemde gastrik dilatasyon, gastik mukozal atrofi, hipoklorhidria, ptosis, transit zamanında değişme gözlenmektedir. Karaciğerde oluşan fonksiyonel değişiklikler protein, mineral ve vitamin yetersizlikleri mikrozomal enzim aktivitelerini etkiler. Ağır malnütrisyon durumlarında glomerüler filtrasyon, tübüler sekresyon, ve safra ekskresyonu bozulmaktadır. Hipoalbuminemi PEM' de ortaya çıkan en önemli göstergelerden biridir (Shi & Klotz, 2012).

PEM' de ilaç metabolizması değişiklikleri: PEM' de ilaç metabolizması değişiklikleri bazı markırların (antipyrine kinetikleri, D-glucaric asit atımı ve acetanilide oksidasyonu gibi) veya terapatik bileşiklerin metabolizmasına bakılarak değerlendirilmektedir.

Bu değerlendirmelere göre; PEM' in akut fazında karaciğerde mikrozomal oksidasyon/hidroksilasyon ve glukronidasyon baskılanmakta, bu baskılanma beslenme desteği ile düzelmektedir. Kuvaşiorkorlu çocuklarda da sitokrom p-450 enzimlerinin etkinliğindeki değişmeler beslenme desteği verildikten sonra geri dönmekte, tedavi öncesi daha uzun olan antipyrine yan ömrünün kısaldığı ve klirensinin arttığı görülmektedir.

PEM'li yetişkin ve çocuklar üzerinde yapılan çalışmalardan hepatik ilaç metabolizması ile İlgili farklı sonuçlar elde edilmiş, malnütrisyonlu yetişkinlerde ilaç klirensinin arttığı saptanırken, çocuklarda her zaman ilaç klirensinin azaldığı görülmüştür. Bunun nedeninin, karaciğer fonksiyonlarının çok ileri düzeyde bozulduğu kuvaşiorkor durumunun yetişkinlerde hemen hemen hiç görülmemesine ve yetişkinlerde ilaç metabolizmasının çevresel uyarıcıların(sigara, alkol, insektisitler ve diyetsel faktörler gibi) daha fazla alınmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Miller, 1998).

PEM' de ilaç atımında gözlenen değişiklikler: PEM' de renal plazma akışı ve glomerüler filtrasyon hızı azalmaktadır. Kuvaşiorkorlu çocuklarda böbrek yoluyla atılan ilaçların atımının azalması şeklinde görülen patofizyolojik değişiklikler beslenme desteğinin verilmesiyle 10-21 gün içerisinde normale dönmektedir.

Şişmanlık: Şişmanlık ilaç emilimi üzerine önemli bir etki yapmazken dağılımını s metabolizmasını ve eliminasyonunu önemli düzeyde değiştirebilmektedir. İlaçların vücuttaki dağılımı lipidde veya suda çözünebilirliğinden etkilenmektedir. Lipidde çözünebilirliği yüksek olan ilaçların vücut ağırlığı fazla olan bireylerde daha yaygın bir dağılım göstermesi beklenebilir (Barrea et al., 2019).

BESİN KARBONHİDRAT ETKİLEŞİMİ

Karbonhidratlar ilaç metobolizmasını sitokrom p-450 ye bağımlı işlev gören (*Mixed Function Oxidase)* MFO basamağında ve *konjugasyon* basamağında etkilemektedir. Bazı ilaçlar karbonhidrat metabolizmasında değişiklik yaparak hipoglisemi ya da hiperglisemiye neden olmaktadır. Yüksek karbonhidrat alımıyla dalak kan akımını artar ve bu nedenle propranololun biyoyararlılığı artmaktadır. Asetilsalisilikasit, MOA inhibitörleri ve antidiyabetikler gibi ilaçlar hipoglisemiye; Tiazid, kortikosteroidler, oral kontraseptifler ve difenilhidantoin gibi ilaçlar da hiperglisemiye neden olabilmektedir. Özellikle lifli ve posadan zengin beslenme digoksinin bağırsaktaki emilimini geciktirmektedir. Çözünmez fazla posa içeren gıda tüketmek, emilimi etkileyerek levadopanın plazma seviyesini azaltabilir ve yeniden doz ayarlanması yapılması gerekebilir. Ek olarak fazla miktarlarda bağırsakta çözünemeyen posa alımı amoksisilinin biyoyararlılığını oldukça kötü etkileyebilir (del Carmen Fernández-Alonso, Díaz, Alvaro Berbis, Marcelo, & Jimenez-Barbero, 2012).

BESİN-YAĞ ETKİLEŞİMİ

İlaçlar ve serbest yağ asitleri aynı proteine bağlanmaktadır. Bu sebeple ilacın proteine bağlanma oranı düşmektedir. Yağ asitlerinin albumine oranı 2' nin üzerine çıktığı zaman yağ asitleri ve ilaçlar yer değiştirmeye başlar. Öğünün yağdan zengin olması, midenin boşalmasını geciktirdiği için eritromisinin emilimi azalır. Benzer süreçlerde asetilsalisilik asitin emilimi de azalır. Tam tersi olarak yağdan zengin diyet griseyofulvin, diazepemin, spironolakton emilimini arttırmaktadır. (Wilson-Morkeh, Al-Abdulla, Sien, Mohamed, & Youngstein, 2020).

İÇECEKLER VE İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

İçeceklerden bazıları, çeşitli ilaçlarla birlikte alındığında ilaçların farmakokinetik, biyoyararlılık, farmakodinamik ve töropatik etkilerinde değişim ortaya çıkmaktadır. Alkol gastrointestinal kanaldan hızla emilir. Alınan alkolün % 20-30'u midede emilmeye başlar. İlaç ve alkol etkileşimi burada oluşabilir (Qato, Manzoor, & Lee, 2015).

Epinefrin, atropin ve ilişkili ilaçlar alkol emilimini geciktirirler. Alkol penisilin yıkımını arttırır ve oral alınan penisilinin emilimini azaltır. İnce bağırsaklarda alkol, inflamatör etkisiyle antibiyotiklerin emilimini arttırır. Alkolün çözücü etkisi vardır. Bu özelliği ile tablet veya kapsül olarak verilen az çözünür ilaçların emilimini hızlandırabilir. Nitrogliserinin emilimini bu şekilde arttırır. Vücuda giren alkolün % 90'dan fazlası karaciğerde oksidasyona uğrar. Geriye kalanı değişmeden solunum ve idrarla atılır (Frie, Nolan, Murray, & Khokhar, 2022).

İlaç-Çay Kahve Etkileşimleri

Kafein lityum atımını artırır. Lityum tedavisi altındaki hastanın kahve içimine son vermesi, lityum atımını azaltarak toksisiteyi arttırabilir. Lavodopa alımında ise kafein alınmamalıdır. Kafein merkezi sinir sistemi uyarıcısıdır. Çay ve kahvenin aşırı tüketimi nöroleptik ilaçların klinik etkinliğini etkileyebilir. Kahve de aşırı miktarda alındığında bronşial dilatör olan teofilinin etkisini arttırabilir. Şizofrenik hastalarda yapılan bir çalışmada kiozapin ile tedavi olan hastaların diyetinden kafeinin çıkarılmasını ilaç metabolizmasını değiştirdiği saptanmıştır. Bir fincan kahve ile yaklaşık 85 mg ve bir bardak çay ile yaklaşık 30 mg. kafein alınır. Lavodopa gibi birlikte kafein alınmaması gerekli ilaç alındığı dönemde çay ve kahve içilmemelidir (Belayneh & Molla, 2020).

Greyfurt Suyu

Greyfurdun kimyasal yapısında bulunan furanokomarinler ve naringin, kuarsetin, kamferol gibi bazı bileşenlerin çeşitli ilaçların presistemik atımını azalttığı bilinmektedir. Greyfurt suyu; bağırsak duvarında 3A4'ü daha fazla etkilemektedir. Bu inhibisyonlara bağlı olarak da bu enzimle metabolize olan ilaçlarla etkileşir. Bu etkileşme karbamazepin, kafein, midazolam, triazolam, etinil estradiol, lovastatin, kalsiyum kanal blokerleri, proteaz inhibitörleri ve siklosporin ile klinik açodan önemli ölçüde gerçekleşir. Greyfurt suyu, aynı düzenekle terfenadin metabolizmasını da inhibe eder ve kardiyotoksik metabolitlerin birikmesine neden olur. Buna bağlı olarak EKG'de QT aralığını uzatır. Bu da terfenadinin kardiyotoksisitesini arttırır. Yukarıda da belirtildiği gibi bu etkileşme fatal olabilmektedir ve terfenadin alanlar mutlaka uyarılmalıdırlar. Sisaprid ve astemizol ile de tehlikeli aritmiler olabilmektedir (Chen, Zhou, Fabriaga, Zhang, & Zhou, 2018).

İLAÇ- PROTEİN ETKİLEŞİMLERİ

İlaçlar kana geçmeden önce parçalanır ve/ veya çözünür hale gelirler. İlacın aç veya tok alınması, diyetin bileşiminde bulunan karbonhidrat, protein ve yağlar

parçalanma ve çözünürlüğü etkileyerek biyoyararlılığı değiştirirler. Besin - ilaç etkileşimleri reseptör aracılı gen etkileşimleri yoluyla ilaç metabolize enzimleri ve taşıyıcılar üzerinde etkili olan sinyal iletim yollarını etkileyebilmektedir. Bunun da ötesinde ilaçların dokularda bazı enzim ve taşıyıcılar için indükleyici veya inhibitör görevi gördüğü bilinmektedir. Ek olarak besinler ile olan etkileşimlerin aynı proteinleri etkileyebildiği tahmin edilmektedir. Proteinlere büyük çekim gücü olan ilaçların proteinler ile taşınması, farmakokinetik ilaç etkileşimlerine yol açabilir ve bu durum ilacın total plazma konsantrasyonu azalabilir.

İlaçların bağlanmasında en önemli plazma proteini albumindir ve albumin asidik, daha az sayıdada da bazik ilaçlara bağlanmaktadır. İlaçlara bağlanmada etkin olan diğer plazma proteinleri β-giobulm ve asit glikoproteinleridir. Plazma proteinleri ile ilacın yüksek oranda bağlanması eliminasyonu (metabolizmasını ve/ veya glomeruler filtrasyonla atımını yavaşlatır.

İlaçların plazma proteinlerine bağlanmaları plazma albumin konsantrasyonundaki değişikliklerden etkilenebilmektedir. Plazma albumin düzeyi değişik fizyolojik durumlar ya da hastalıklardan etkilenebilmektedir. Malnütrisyon durumunda ilaçların taşınması bozulmaktadır. Bu durumda chloramphenicol, digoxin, phenylbutazone, salicylatlar ve tetrasiklinler gibi bazı ilaçların etkinliği azalmaktadır. Her protein molekülü üzerinde sınırlı sayıda bağlanma alanı vardır. (Ni, Lu, & Zhang, 2019). Bu nedenle plazmada serbest ilaç konsantrasyonunda yükselmeler görülebildiğinden, özellikle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan bazı ilaçların bu gibi durumlarda kullanılmasında, dozlarının düşürülerek verilmesi uygun olmaktadır.

Düşük protein içerikli ürünlerle beslenmenin, ilaçların metabolizasyonunda görev alan enzimlerin etkisini azalttığı bildirilmiştir. Malnutrisyon sonucu, ilaçlar etkin şekilde emilemeyeceğinden ilaçların yan etkilerinde artış gözlenebilecektir. Hidrolize olmamış protein içeren ve lifli enteral ürünlerle ilaçlar arasında genellikle geçimsizlik gözlendiğinden bu tür ürünler kullanıldığında, ilaç uygulaması öncesinde ve sonrasında enteral nutrisyona ara verilmelidir (Rosell & Fernández-Recio, 2018).

İLAÇ-VİTAMİN ETKİLEŞİMLERİ

İlaç alımına bağlı vitamin emilimindeki değişiklikler ya doğrudan ya da dolaylı olabilmektedir. Birinci derecede oluşan malabsorbsiyonlarda ilacın direk olarak intestinal mukozayı, mukozal enzimleri inhibe etmesi, safra asitlerini bağlaması ve intrinsik faktör (İF) gibi Gİ faktörleri etkilemesi söz konusudur. Laksatiflerin uzun süreli kullanımı sonucu, hiperperiltalsis veya yağda çözünen besin öğelerini bağlama (mineral yağı) yoluyla besin öğesi kayıpları

oluşabilmektedir. Bisakodil ilacı (hiperperistatilsis), glikoz, protein, potasyum, sodyum ve bazı vitaminlerin bağırsaktan geçişim hızlandırarak emilimlerini azaltırken, fenolftalein içeren laksatifler vitamin D ve kalsiyum emilimini düşürmektedirler. Mineral yağlar ise fiziksel bir bariyer gibi davranarak karoten, vitamin A,D,E,K, kalsiyum ve fosfor malabsorbsiyonuna neden olmaktadırlar.

Kolestiramin, anyonik polimerik bir reçine olup safra asitlerini bağlar ve feçesle atımlarını uyarır. Bu yüzden teorik olarak, uzun süreli kolestiramin ve kolestipol tedavisi görenlerde yağda çözünen vitaminlerin emilimi engellenebilmektedir (1,10). Bu tür ilaçların kullanımına bağlı vitamin yetersizlikleri, karaciğerdeki depoların belli süre için yeterli olması nedeniyle çok sık klinik bulgu vermemektedir (Wiggins, Dixon, Neyens, Page, & Gluckman, 2020).

Antasitler; lümen içi pH'ı arttırarak poliglutamat hidrolizini azaltırlar. Tiamin, alkali koşullara dayanıksız olduğu için, kronik olarak antasit kullanımı tiamin yetersizliğine de neden olabilmektedir (1,10). Ayrıca aliminyum içeren antasitler, safra asitlerini çöktürerek vitamin A emilimini azaltabilmektedirler. Sulfasalazin şiddetli enflamatuar bağırsak hastalıklarında (enterit, ülseratif kolit gibi) geniş çapta kullanılan bir antienflamatuar ajandır. Uzun süreli sulfasalazin kullanımının folik asit yetersizliği ile ilgili olabileceği belirtilmiş ve yetersizliğin ilacın intestinal peptidazı inhibe etmesinden dolayı olabileceği ileri sürülmüştür.

Geniş spektunımlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı beslenme yetersizliklerine neden olabilmektedir. Neomisin, kanamisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve sulfanamidler gibi antibiyotikler, bağırsak florasını değiştirerek vitamin K sentezini bozabilmektedirler. Bu durumda oluşan vitamin K yetersizliği hipoprotrombinemili hastalarda kanamaya neden olabileceği için oral veya paranteral verilen vitamin K tedavisi ile kanama durdurulabilir. Asetilsalisilik asit (aspirin) ve askorbik asit; sağlıklı gönüllülere terapatik dozlarda verilen aspirinin metabolik askorbik asit elverişliliğini düşürdüğü saptanmıştır (Podszun & Frank, 2019).

KAYNAKLAR

1. Aithal, G. P., Day, C. P., Kesteven, P. J. L., & Daly, A. K. (1999). Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *The Lancet, 353*(9154), 717-719.
2. Barrea, L., Altieri, B., Polese, B., De Conno, B., Muscogiuri, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019). Nutritionist and obesity: brief overview on efficacy, safety, and drug interactions of the main weight-loss dietary supplements. *International Journal of Obesity Supplements, 9*(1), 32-49.
3. Belayneh, A., & Molla, F. (2020). The effect of coffee on pharmacokinetic properties of drugs: a review. *BioMed Research International, 2020*.
4. Chen, M., Zhou, S.-y., Fabriaga, E., Zhang, P.-h., & Zhou, Q. (2018). Food-drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review. *Journal of food and drug analysis, 26*(2), S61-S71.
5. Couris, R. R., Tataronis, G. R., Dallal, G. E., Blumberg, J. B., & Dwyer, J. T. (2000). Assessment of healthcare professionals' knowledge about warfarin-vitamin K drug-nutrient interactions. *Journal of the American College of Nutrition, 19*(4), 439-445.
6. del Carmen Fernández-Alonso, M., Díaz, D., Alvaro Berbis, M., Marcelo, F., & Jimenez-Barbero, J. (2012). Protein-carbohydrate interactions studied by NMR: from molecular recognition to drug design. *Current Protein and Peptide Science, 13*(8), 816-830.
7. Frie, J. A., Nolan, C. J., Murray, J. E., & Khokhar, J. Y. (2022). Addiction-related outcomes of nicotine and alcohol co-use: new insights following the rise in vaping. *Nicotine and Tobacco Research, 24*(8), 1141-1149.
8. Gonzalez, F. J., & Tukey, R. H. (2006). Drug metabolism. *Goodman & Gilman's the pharmacologic basis of therapeutics, 11*, 71-91.
9. Ismail, M. Y. M., & Yaheya, M. (2009). Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian J Pharm Clin Res, 2*(4), 1-10.
10. Kantor, E. D., Rehm, C. D., Haas, J. S., Chan, A. T., & Giovannucci, E. L. (2015). Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *Jama, 314*(17), 1818-1830.
11. Li, H., Zhao, T., & Sun, Z. (2018). Analytical techniques and methods for study of drug-lipid membrane interactions. *Reviews in Analytical Chemistry, 37*(1).
12. Lopes, M., Coimbra, M. A., Costa, M. d. C., & Ramos, F. (2021). Food supplement vitamins, minerals, amino-acids, fatty acids, phenolic and

alkaloid-based substances: An overview of their interaction with drugs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-35.
13. Miller, L. G. (1998). Herbal medicinals: selected clinical considerations focusing on known or potential drug-herb interactions. *Archives of internal medicine, 158*(20), 2200-2211.
14. Moradi, Y., Gholipour, K., & Mashalahi, A. (2016). Frequency and types of food-drug interactions in Cardiac Care Units. *J Chem Pharm Sci, 7*, 32-34.
15. Ni, D., Lu, S., & Zhang, J. (2019). Emerging roles of allosteric modulators in the regulation of protein-protein interactions (PPIs): A new paradigm for PPI drug discovery. *Medicinal research reviews, 39*(6), 2314-2342.
16. Osuala, E. C., & Ojewole, E. B. (2021). Knowledge, attitudes and practices of healthcare professionals regarding drug–food interactions: a scoping review. *International Journal of Pharmacy Practice, 29*(5), 406-415.
17. Podszun, M. C., & Frank, J. (2019). Vitamin E-drug interactions. In *Vitamin E in Human Health* (pp. 247-260): Springer.
18. Qato, D. M., Manzoor, B. S., & Lee, T. A. (2015). Drug–alcohol interactions in older US adults. *Journal of the American Geriatrics Society, 63*(11), 2324-2331.
19. Ribeiro, M. M. B., Melo, M. N., Serrano, I. D., Santos, N. C., & Castanho, M. A. R. B. (2010). Drug–lipid interaction evaluation: why a 19th century solution? *Trends in pharmacological sciences, 31*(10), 449-454.
20. Rosell, M., & Fernández-Recio, J. (2018). Hot-spot analysis for drug discovery targeting protein-protein interactions. *Expert opinion on drug discovery, 13*(4), 327-338.
21. Shi, S., & Klotz, U. (2012). Drug interactions with herbal medicines. *Clinical pharmacokinetics, 51*(2), 77-104.
22. Spanakis, M., Spanakis, E. G., Kondylakis, H., Sfakianakis, S., Genitsaridi, I., Sakkalis, V., . . . Marias, K. (2016). *Addressing drug-drug and drug-food interactions through personalized empowerment services for healthcare*.
23. Vranckx, P., Valgimigli, M., & Heidbuchel, H. (2018). The Significance of drug—Drug and drug—Food interactions of oral anticoagulation. *Arrhythmia & electrophysiology review, 7*(1), 55.
24. Wiggins, B. S., Dixon, D. L., Neyens, R. R., Page, R. L., & Gluckman, T. J. (2020). Select drug-drug interactions with direct oral anticoagulants: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology, 75*(11), 1341-1350.

25. Wilson-Morkeh, H., Al-Abdulla, A., Sien, L., Mohamed, H., & Youngstein, T. (2020). Important drug interactions exist between cannabidiol oil and commonly prescribed drugs in rheumatology practice. *Rheumatology*.

Otizm ve Nörogenez

Halime DANA[1], Elif Funda ŞENER[2]

[1] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)
[2] Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,
Erciyes Üniversitesi Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)

1. OTİZM

Otizm spektrum bozukluğu (OSB), sınırlı ve tekrarlayıcı davranış, ilgi alanları veya etkinliklerle bozulmuş sosyal iletişim ve etkileşim ile karakterize edilen bir grup nörogelişimsel bozukluktur (Daghsni vd., 2018, Dana vd., 2020). Son yirmi yılın verileri OSB prevalansının artmaya devam ettiğini göstermektedir. Son yıllarda OSB prevalansının arttığı ve her 54 çocuktan 1'inin OSB tanısı aldığı bildirilmiştir (Bunch, 2021). Erkeklerde kızlara oranla 4 kat daha fazla görülmektedir (Moseley vd., 2018, Dana vd., 2020). Otizmli bireylerin yaklaşık %45'inde zihinsel bir engel vardır. Ayrıca epilepsi, dikkat eksikliği, agresyon gibi diğer klinik belirtiler bu tabloya eşlik etmektedir. Bu etkenler göz önüne alındığında, OSB ciddi bir sosyal sorundur ve halk sağlığı hizmetleri için ciddi sonuçları olan artan küresel bir yüktür. OSB'nin etiyolojisi karmaşıktır ve kesin nedenleri hala bilinmemektedir. Bu nedenle OSB hem genetik hem de çevresel faktörlerin dahil olduğu çok faktörlü bir hastalık olarak düşünülmektedir (Şener vd., 2016; Şener vd., 2018). OSB'deki ilişkili fizyolojik anormallikler üzerine çok sayıda çalışmada immün düzensizlik, inflamasyon, oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve çevresel toksik madde maruziyetleri bildirilmiştir (Siniscalco vd., 2014; Jiang vd., 2016; Suzuki vd., 2011). OSB için ileri ebeveyn yaşı, doğum komplikasyonları, prematürelik, düşük doğum ağırlığı ve destekli gebelik gibi çeşitli olası risk faktörleri önerilmiştir (Zachor 2012; Ozkul 2020).

Bugüne kadar OSB tedavisi için kullanılan ilaçlar sınırlı etkinliğe sahiptir. Bu nedenle hastalığın etkin tedavisi yapılamamaktadır. Araştırmalar, 24 aydan önce beyinde nöral plastisitenin arttığı ve zorlayıcı davranışların daha az belirgin olduğu için yoğun davranışsal müdahaleler ile otizm fenotipinde önemli gelişmeler elde edilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, OSB için erken tanı çok önemlidir (Zachor 2012). OSB tanısı, şu anda davranışsal belirtilere, semptomlara, klinik gözlemlere ve davranışsal değerlendirmelere dayanmaktadır. Ortalama klinik tanı 2-3 yaşında konulmaktadır.

1.1. Otizmde Cinsiyet Farklılıkları

Otizmli hastalar arasındaki semptomların heterojenliğinin yanı sıra, otizmin cinsiyet farklılığı göstermesinin nedenini açıklayabilir miyiz? Beynin cinsel farklılaşması için en belirgin nedensel faktör, erkek beyninin erken yaşamda yüksek seviyelerde testosterona maruz kalmasıdır (Keverne 2017). Genetik rekombinasyonun başlaması bile kadın/erkek farklılıklarını gösterir. Otizmdeki cinsiyet farklılığına dair üç maddelik bir teori – (i) genetik yatkınlık, (ii) annenin stresi ve (iii) ileri baba yaşı–otizme yatkınlık geni olarak CNTNAP2'nin keşfine dayanan bir fare modelinde bulundu (Schaafsma vd., 2017). Otizmdeki cinsiyet farklılıkları muhtemelen hormona bağlı spesifik nöromodülatörler tarafından

kimyasal olarak kodlanan nöronal devrelere bağlıdır. Bu etkiler, bağlanabilirliği ve sinaptik işlevi değiştiren östrojene bağımlı nöronlarda gösterilmiştir (Ptaff 2017). Hormonal düzenleme bu nedenle erkekler ve kadınlar arasındaki temel farklılık olabilir. Otizmdeki cinsiyet farklılıklarını nöronal devre hipoteziyle ilişkilendirmek için birincil bağlantı muhtemelen prefrontal korteks (PFK)'dedir (Pfaff ve Barbas 2019). Moleküler farmakolojik araştırmalar, medial prefrontal korteksi (mPFK), östrus döngüsü sırasında işlevsel bir yeniden yapılanma dahil olmak üzere, dişi sıçanların sosyal davranışlarının düzenlenmesiyle ilişkilendirmiş ve erken gen Egr1'in daha önce sosyal kaygı ile ilişkili olan sinaptik genlere bağlanmasını vurgulamıştır (Duclot ve Kabbaj 2015). Modifiye edilmiş bir herpes simpleks virüsünün mikroenjeksiyonu yoluyla mPFK'de hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz 2'nin aşırı ekspresyonu, sosyal etkileşimlerin süresini neredeyse %50 arttırmıştır. MPFK'de, belirli GABAerjik internöron tiplerinin etkinliğinin dişi ve erkek fareler arasında farklılık gösterdiği düşünülmektedir. Bu nedenle, kemirgenlerde mPFK'deki cinsiyet farklılıklarının moleküler ve fizyolojik sonuçları, otizmin etiyolojisindeki cinsiyet farklılıklarına olası bir katkıya işaret etmektedir (Pfaff ve Barbas 2019).

1.2. Otizm ve Genetik Temeli

OSB'nin etiyolojisi oldukça karmaşıktır. İlk ikiz çalışmaları, otizmin yüksek kalıtılabilirliğe (%90'den fazla) sahip olduğunu öne sürmüştür, ancak kalıtsallığın yaklaşık %54 olduğu tahmin edilmiştir (Mendelsohn ve Schaefer 2008; Sandin vd., 2014). OSB'nin yüksek kalıtım oranı dikkate alındığında, birçok araştırma, OSB patolojisinin genetik temelini belirlemeyi ve hastalık riskini değerlendiren genetik belirteçleri tanımlamaya odaklanmıştır (de la Torre-Ubieta vd., 2016; Vorstman vd., 2017). Kromozomal mikrodizi, tüm ekzom dizilimi, tüm genom dizilimi (WGS), hedeflenen gen dizilimi ve kopya sayısı varyasyonu (CNV) araştırmaları kullanılarak, otizm riskiyle ilişkili yüzlerce gen tanımlanmıştır. Bu çalışmalar sonucunda OSB ile ilişkili birçok yeni duyarlılık geni keşfedilmiştir. Bunlardan bazıları; *FOXP1, SLC6A1, SUV420H1, AP2S1, CHD8, DYRK1A, SCN2A, ARID1B, ANK2, GRIN2B, SYNGAP1, ADNP, TBR1, POGZ, KATNAL2, SHANK2 ve SHANK3* genleridir (Willsey vd., 2022). Bu bulgular, transkripsiyonel kontrolde, çekirdekte kromatin yeniden şekillenmesinde, protein sentezinde ve sinapsların oluşumu ve işlevinde yer alan geniş bir fonksiyonel gen ağını işaret etmektedir. Son araştırmalar, gen aktivitesinin kesin koordinasyonunun beyin gelişimi ve işlevi için çok önemli olduğunu gösteren kodlamayan bölgedeki OSB ile ilgili varyantları vurgulamaktadır (Gilman vd., 2011; Sanders vd., 2012; Iossifov vd., 2014; Takata vd., 2016; Kosmicki vd., 2017). Akraba populasyonundaki bireylerin yaklaşık %5'inde otizm

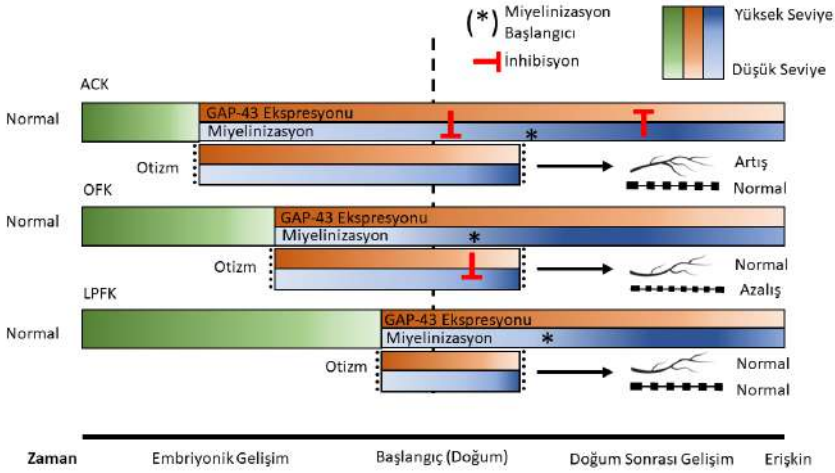
gözlenmektedir (Doan vd., 2016). Epigenomik profil oluşturma ve in vitro analizler, CUX1, PTBP2, GPC4 ve *MEF2C* dahil olmak üzere nörogelişimsel genlerin promotorları ile etkileşime giren birkaç genomik bölgelerdeki mutasyonların fonksiyonel etkilerini göstermiştir. Bu mutasyonların kendisinin değil, gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki bozukluğun önemli olduğu düşünülmüştür (Qin vd., 2018). OSB'nin en belirgin özelliklerinden biri, klinik ortamlarda genetik testlerin elde edilmesinde ve yorumlanmasında zorluklara yol açan yüksek genetik heterojenitedir. Bununla birlikte, genomik alandaki güncel teknikler ve kullanılan metodolojilerdeki ilerlemeler, hastalıklarda biyobelirteçlerin keşfi için yepyeni fırsatlar sunmaktadır. OSB'ye eşlik eden genetik sendromların tanıda dışlanması (erkekler için Frajil X Sendromu, kızlar için Rett Sendromu) (Schaefer vd., 2013). Tıbbi öykü, fizik muayene veya aile öyküsünün desteklediği durumlarda metabolik tarama, beyin MRG ve X'e bağlı engellilik gen panelinin dikkate alınması da önerilmektedir. Bugüne kadar, WGS çalışmalarının OSB için risk genlerini ve lokuslarını belirlemeye katkısı, sınırlı kalmıştır. Hem sekans hem de yapısal mutasyonlar dahil olmak üzere tüm genomdaki varyasyonun tamamının yakalanması, OSB için genomik analizlerin ve aslında tüm tıbbın geleceğini temsil etmektedir fakat birkaç faktör mevcut kullanımını sınırlamaktadır: WGS verilerinin analizi ve depolanması, kapsamlı hesaplama altyapısı gerektirir ve önemli maliyetler getirir (Willsey vd., 2022). Bu sınırlayıcı etkilere rağmen günümüzde, hedeflenen gen panelleri ve tüm ekzom dizilimi dahil olmak üzere yüksek verimli dizilemenin kullanımı, OSB'li çocukların klinik değerlendirmesinde giderek yaygınlaşmaktadır. Yeni nesil dizileme kullanılarak hedeflenen gen panellerinin geliştirilmesi, OSB'li çocukların klinik değerlendirmesi için çekici bir stratejidir ve bu panellerin bazıları 2000 kadar gen içerir (GeneDx, Gaithersburg otizm/ID paneli) (Kalsner vd., 2018). OSB riski ile ilişkili genlerin listesi büyürse gen paneli güncellenebilir. Dolayısıyla, beynin en yüksek nöronal plastisite seviyesine sahip olduğu yaşamın ilk yılında davranışsal müdahalelerin uygulanmasına izin vermek için yenidoğanlarda yüksek oranda nüfuz eden OSB varyantlarının taranması uygun hale gelebilir (Shen vd., 2019).

1.3. Otizmde Nöral Gelişim ve Heterojenlik Potansiyeli

Otizm gelişimsel bir kökene sahiptir. Otizmde cinsiyet farklılıkları ve bireyler arası değişkenlikler vardır. Bu bağlamda, sosyal etkileşimlerde kilit rollere sahip olan limbik anterior cingulat korteks (ACK) ve orbitofrontal korteks (OFK) bölgeleri, beyinde erken dönemde gelişir. İlk gelişen derin katmanlardan gelen yollar merkezi sinir sistemine yansıtılır. ACK ve OFK'in altında bulunan beyaz cevher yolları, otizmli erişkinlerde bozulur ve çocukluktan yetişkinliğe kadar

kalıcı ve artan anormal gelişim gösterir (Stigler vd., 2011; Uddin vd., 2011). OFK bölgesinin altında kalan miyelin tabakası otizmli beyinlerde daha incedir. Buna karşılık, ACK'in altında kalan alanlardaki aksonlarda önemli bir artış vardır. Aksonlar hedeflerine yaklaştıklarında dallanırlar ve frontal korteks içinde yakın konumdaki alanları birbirine bağlayan ince ve orta çaplı aksonlarda önemli bir artış gözlenir (Zikopoulos ve Barbas 2010). OFK ve ACK aksonlarındaki farklılıklar birbirinden bağımsız mıdır yoksa birbirleriyle ilişkili midir? OFK ve ACK'in altında kalan alanlardaki aksonların belirgin farklılıklarını açıklamak için, sırayla ilerleyen nöronal göç, akson büyümesi ve dallanması ve miyelinleşmenin gelişimsel süreçlerini göz önünde bulundurmak gerekir. Bir akson büyüme proteininin (GAP-43) ve miyelinle ilgili proteinlerin ekspresyonu karşılıklı olarak antagonistiktir: aksonlar hızla büyüdüğünde miyelin proteinleri inhibe edilir; GAP-43 ekspresyonu azaldığında miyelinizasyon başlar. GAP-43'ün, ACK dahil olmak üzere kortekste fark edilir bir şekilde ekspresyonu azalır. ACK'de, nöronal göç, insan fetal dokusundaki nöronal olgunlaşma gibi rhesus makaklarında da erken gelişir. İnsanlarda GAP-43'ün yüksek ekspresyonu ile tutarlı olarak ACK'de miyelinizasyon geç gerçekleşir. Otizmli yetişkinlerin beyin ACK bölgelerinde önemli ölçüde daha fazla akson, GAP-43'ü ifade eder. Bu özellik, otizmli erişkinlerde aksonların daha yüksek dallanmasını ve dolayısıyla ACK'nin altında birçok orta ve ince aksonun varlığını açıklamaya yardımcı olur. ACK ile karşılaştırıldığında, OFK nöronal göçü daha sonra ilerler, GAP-43 seviyeleri daha düşüktür ve miyelinleşme daha erken başlar (Kapfhammer ve Schwab 1994; Barbas ve García-Cabezas 2016; Zikopoulos ve Barbas 2010). Bu gelişimsel olayların etkileşimi miyelinizasyonu zayıflatıyor gibi görünmektedir, ancak primatlarda mevcut kanıtlara dayanan bir gelişim modelinde özetlendiği gibi miyelinizasyon akson dallanmasını etkilemeden bırakmaktadır (Şekil 1). Benzer bir şekilde, otizmle ilişkili çeşitli genlerdeki mutasyonlar, farklı zaman noktalarında gelişimi bozabilir ve nöronal göç, alanları birbirine bağlayan aksonların uzaması, sinaptogenez ve miyelinasyon üzerinde değişken etkiler üretebilir. Otizmle ilgili birçok genin ortak noktası gelişimsel olaylardaki bozukluklardır. Genin tipine veya ilgili genlerin kombinasyonuna bağlı olarak, gelişimdeki bozuklukların da zaman içinde değişken olması muhtemeldir, nöron göçü olurken ve aksonlar dallanırken nöron kümeleri etkilenir ve nöronal bağlantılar da otizm spektrumu boyunca değişiklik gösterir. Beyin bölgelerinin gelişimsel cinsiyet farklılıkları, erkeklerde daha yüksek otizm insidansını açıklamaya yardımcı olacak ek bir mekanizma sağlayabilir (Pfaff ve Barbas 2019).

Otizmin genetik temeline ilişkin güncel kanıtlar, çok sayıda ilişkili gen mutasyonunu tanımlamıştır. Bu çalışmalar, otistik spektrumdaki çoğu birey için, genetik yatkınlığın muhtemelen birden fazla genin katılımını ve etkileşimini içerdiğini göstermektedir. Fenotipik heterojenlik, farklı aşamalarda PFK gelişimini etkileyen çoklu gen mutasyonlarına bağlı gibi görünmektedir. Otizmden etkilenen yaygın bir süreç dikkatin düzenlenmesidir; otizm, seçilen uyaranlara yoğun bir şekilde odaklanma ve gerektiğinde dikkati diğer uyaranlara kaydırma yeteneğinin bozulması ile kendini gösterir. Yoğun bir şekilde odaklanma yeteneği, otizmli yüksek işlevli bazı bireylerde zor sorunları çözmek için olağandışı yetenekleri açıklamaya yardımcı olabilirken, sosyal etkileşimler bağlamında eksikliklere yol açabilir. Otizm spektrumundaki geniş bilişsel yetenekler aralığı, PFK'den bazal ganglia'ya (BG) giden yolların da değişken şekilde etkilenebileceğini düşündürmektedir.



Şekil 1. Aksonal özelliklerin gelişimsel olaylarla ilişkisi.

Model, üç gelişimsel olayı ilişkilendirir: nörogenez/göç (yeşil), GAP-43'ün ifadesi (turuncu) ve miyelinizasyon (mavi), insan ve primatlardan alınan verilere dayanır. Kesilmiş satırlar, otizmde önerilen savunmasızlık aralığını gösterir. Anteriorcingulat korteks (ACK) önce gelişir, ancak geç miyelinleşir. Otizmde uzun süre yüksek GAP-43 seviyeleri, artan dallanmayı açıklamaya yardımcı olur, ancak miyelinizasyon etkilenmez çünkü miyelinizasyon GAP-43 seviyeleri düştükten çok daha sonra başlar. Orbitofrontal korteks (OFK), ACK'den sonra nörogenezi/göç etmeyi tamamlar, ancak ACK'den önce miyelinleşir ve iki gelişimsel olay arasındaki aralığı kısaltır. Gelişim sırasında GAP-43'teki küçük bir artış, otizmli vakalarda OFK'de görüldüğü gibi, miyelin büyümesini engellemek için yeterli olabilir, ancak dallanmayı etkilemez. LPFK

nörogenez/göç işlemi daha sonra, GAP-43 seviyeleri nispeten düşük olduğunda tamamlanır, dolayısıyla otizmde ne akson dallanması ne de miyelinizasyon etkilenmez (Zikopoulos ve Barbas 2010; Pfaff ve Barbas 2019).

2. NÖROGENEZ

Beyin gelişimi, esas olarak nöral öncü hücre proliferasyonu ve farklılaşması, nöron göçü ve morfogenezi (akson ve dendritik gelişim dahil), sinaps oluşumu ve budama ve akson miyelinasyonunu içeren son derece karmaşık ve kesin olarak düzenlenmiş bir süreçtir. Sinir ağlarının oluşumu ve yeniden şekillendirilmesi sonunda tamamen işlevsel bir sinir sistemi oluşur. Bu süreçlerin herhangi birindeki problemler anormal beyin gelişimine yol açarak beyin fonksiyon bozukluğuna yani beyin gelişimi hastalıklarına neden olabilir. Çocukların beyin gelişimsel hastalıkları, toplam tıbbi yükün en yüksek oranını oluşturmakta ve bu durum endişe verici bir tablo haline gelmektedir. Beyin gelişimsel hastalıkları genellikle iki kategoriye ayrılır: birinci tip anormal beyin morfolojisini, yani kortikal gelişimin malformasyonunu içerir; diğer tip, beyin fonksiyon bozukluğunu, yani nöropsikopatiyi içerir (Jiang ve Xu 2019).

Nörogenez, beyinde nöral kök hücrelerden (NKH) ve nöral progenitör hücrelerden (NPH) nöronların üretilmesini içeren dinamik bir süreçtir. Bu süreç, beynin iki bölgesiyle, yani hipokampusun dentat girusundaki (DG) subgranüler bölge (SGB) ve onu kaplayan subventriküler bölge (SVB) ile sınırlı olan doğum öncesi ve sonrası beyin gelişimi sırasında sıkı bir şekilde düzenlenir. DG'de, yeni granül hücreler nöronal ağa entegre olurken, Lateral ventrikülde (LV) daha sonra koku ampulüne göç eden yeni nöronların üretildiği bölgeyi oluşturur. Gelişimsel olarak, nöronlar da dahil olmak üzere çeşitli beyin hücre tipleri NPH'lerden kökenlenir böylece bu hücreleri beyinle ilgili çalışmalar için kazançlı hücresel hedeflerden biri haline getirir. Bu nedenle, nörogenezde rol oynayan gen ekspresyon profillerini incelemek, altta yatan moleküler mekanizmaları anlamak için çok önemlidir (Ayana vd., 2017).

2.1. NÖROGENEZ

Nörogenez, yeni nöronlar oluşturma sürecidir. Yıllar boyunca, nörojenezin olgun memelilerde değil, yalnızca gelişmekte olan beyinde meydana geldiği düşünülüyordu. 1965'te Altman ve Das, yetişkin beyninde ilk nörogenez kanıtını yayınladı. Hipokampusta yaptıkları deney sonucunda, hücrelerde olgun nöronların morfolojisine sahip etiketleme buldular, bu da nöronal farklılaşma yeteneğine sahip çoğalan öncüllerin varlığını düşündürdü. O zamanlar bu hücrelerin nöron olduğunu doğrulamanın bir yolu yoktu (Altman ve Das 1965; Kaplan ve Hinds 1977; Bayer, 1983). Ek çalışmalar bu iddiayı destekleyene

kadar bu bulgular göz ardı edildi. 1990'ların başlarında, nöral kök/progenitör hücrelerin (NSPC'ler) embriyonik beyin dokusundan izole edilebileceğini ve epidermal büyüme faktörü içeren hücre kültürü ortamı kullanılarak *in vitro* çoğaltılabileceği bulundu (Ray vd., 1993; Ray ve Gage 1994). Daha sonra yetişkin beyin dokusundan nöral kök hücrelerin *in vitro* çoğalabileceği keşfedildi (Reynolds ve Weiss, 1992; Palmer vd., 1995) ve yetişkin beyninde sürekli olarak endojen kaynaklı yeni nöronların üretildiği fikri için somut bir kanıt sağladı. Dentat girus (DG) ve subventriküler bölge (SVB) (Morshead vd, 1994), gibi beyin bölgelerinden nöral kök hücrelerin izolasyonu (Palmer vd, 1997) NSPC'lerin yetişkin kemirgen beynindeki önemini gösterdi. Bu çalışmalar ayrıca DG ve SVB'nin, *in vitro* nöronlar ve glial hücreler üretebilen progenitör hücreleri barındırdığını gösterdi (Palmer vd., 1995). Bu da nörogenezi devam eden beyin bölgelerinin sadece NSPC'ler için değil aynı zamanda kök hücre nişi olarak da anılan nörogenez için uygun moleküler ortam olduğunu gösterdi (Lim vd., 2000; Palmer vd., 2000).

Memelilerde, yetişkin nörogenezinin iki ana bölgesi vardır: bu bölgeler, hipokampusun dentat girusunun subgranüler bölgesi ve lateral ventriküllerin subventriküler bölgesidir. Her bölge, çoğunlukla hareketsiz yetişkin NKH'lerden oluşan küçük bir nüfus içerir. Bu hücreler çok güçlüdür, yani beynin ana hücre türleri olan glia ve nöronlara farklılaşabilirler. Nörogenez sırasında, NKH'ler, nöronal devrelerle bütünleşmeden önce olgunlaşmamış nöronlara farklılaşan proliferatif ara ürünler üretmek için bölünür. Farelerde bu süreç 4-8 hafta sürer. Sürekli olarak yeni nöronlar üretilse de, hayatta kalmak için hem içsel hem de dışsal olarak uygun sinyalleri almaları gerekir (Patzlaff vd., 2018).

SVB'deki nörogenez, olfaktör bulbusa (OB) yeni nöronlar sağlar. Bu süreç, sosyal ipuçları ve yiyecek bulmak için koku duyularını etkili bir biçimde kullanan kemirgenlerde oldukça aktiftir. SVB'nin kök hücre populasyonu, B tipi hücrelerden oluşur. B tipi hücreler astrositlere benzerler ve glialfibriler asidik protein (GFAP), glutamat aspartat lipid taşıyıcı (GLAST) ve beyin lipid bağlayıcı protein (BLBP) gibi birkaç astrosit proteini eksprese ederler (Mirzadeh vd., 2008). Sessiz tip B hücreler, bir hücre yüzey işaretleyicisi olan CD133 kullanılarak izole edilebilir ve hücre döngüsünden geçen aktive B tipi hücreler, ara filament, NESTIN ile işaretlenir (Doetsch vd., 1997). B tipi hücreler asimetrik olarak bölünebilir ve bu bölünme bir tip B ve bir tip C yavru hücreye yol açabilir. Tip C hücreler, geçici amplifiye progenitörler olarak da bilinen bir ara progenitör hücre populasyonudur (APH). C tipi hücreler, *MASH1* ve *DLX2* transkripsiyon faktörlerini ifade eder. Bu hücreler birkaç kez simetrik olarak bölünür ve daha sonra Doublecortin (DCX) ve polisialillenmiş nöral hücre yapışma molekülünü (PSA-NCAM) eksprese eden nöroblastlar (NB) olarak da

bilinen A tipi hücreler üretir (Costa vd., 2011). A tipi hücreler, rostral göç akımı (RGA) olarak bilinen, glia tarafından sarılmış uzun bir zincirde lateralventrikülden OB'ye göç eder. Hızlı bir şekilde mesafeler kat etmesine rağmen, bu hücrelerin nispeten azı rotadan göç eder. OB'ye ulaştıklarında, bu hücreler radyal olarak dağılır ve çoğunluğu *y*- aminobütirik asit (GABA) eksprese eden GABAerjik internöronlara olgunlaşır.

DG'nin SGB'sinde, NKH'ler, hem NESTIN hem de GFAP'yi eksprese eden, tip I hücreler olarak da bilinen, çoğunlukla hareketsiz bir radyal glia benzeri hücre (RGL) populasyonlarıdır. Bu hücreler, granüler bölge boyunca piramidal bir hücre gövdesine sahiptir. RGL'ler, kök hücre havuzunu korumak için iki RGL üretmek üzere simetrik olarak bölünebilir. Birçok faktör RGL bölünmesini etkileyebilir. Örneğin, nöbetler RGL aktivasyonunu ve kök hücre havuzunun tükenmesine yol açan reaktif astrositlere simetrik bölünmesini indükleyebilir. Aktive edildiğinde, RGL'ler terminal farklılaşmasından önce astrositlere sadece 2-3 kez bölünebilir, bu da yaşla birlikte nörogenezin azalmasına katkıda bulunur (Bonaguidi vd., 2011; Encinas vd., 2011; Sierra vd., 2015; Patzlaff vd., 2018). Bu nedenle, NKH aktivasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmelidir, böylece yaşlılığa kadar sürekli yeni nöron üretimi için bir kök hücre havuzu korunabilir. NB'lerin sınırlı çoğalma yeteneği vardır ve artık çoğalma yeteneğine sahip olmayan olgunlaşmamış nöronlara farklılaşabilirler. Olgunlaşmamış nöronlar, olgunlaşmak ve nöronal ağa entegre olmak için diğer nöronlar da dahil olmak üzere çevrelerinden gelen hayatta kalma sinyallerine ihtiyaç duyar. BrdU etiketleme çalışmaları, çoğalan hücrelerin (NKH'ler, APH'ler, NB'ler) sadece yarısının 4 hafta sonra hayatta kaldığını ve bu hücrelerin büyük çoğunluğunun nöron olduğunu göstermiştir (Deng vd., 2010). Yeni nöronların olgunlaşması, çeşitli sinyal girdilerinin yanı sıra morfoloji ve fizyolojideki değişiklikleri gerektiren uzun bir süreçtir. Yeni bir nöron 'doğduktan' sonraki ilk hafta boyunca – yani nöronal soylara bağlandıktan ve post-mitotik hale geldikten sonra – granüler tabakaya kısa bir mesafe göç eder ve GABA tarafından aktive edilir. Sonraki hafta, dendrit büyümeye ve moleküler tabakaya doğru uzamaya başlarken, akson DG'nin hilusuna doğru büyür ve hipokampusun CA3 (karbonik anhidraz 3) bölgesine doğru uzanır (Zhao vd., 2006). Bu noktada, yerel granüler hücrelerden gelen GABA sinyalleri, yeni nöronun hayatta kalması ve ayrıca dendritikarbors ve sinapsların oluşması için önemlidir. Üçüncü haftada yeni nöron, yeni oluşan dendritik dikenleri ile sinaps yapmaya başlar ve CA3 nöronlarına bağlanarak nöronal ağa entegre olur ve ayrıca lokal bağlantılar oluşturur (Esposito vd., 2005). Üçüncü hafta aynı zamanda GABA'nın aktifleştirici olmaktan engelleyici bir sinyale geçtiği ve glutamaterjik sinyallerin sinaptik entegrasyon ve hayatta kalma için anahtar hale

geldiği zamandır (Toni vd., 2007). 2-3 haftalık olan nöronlar, hem yüksek dinlenme potansiyeline hem de membran direncine sahip oldukları için oldukça uyarılabilirdir. 4-6 haftada, bu nöronlar uzun süreli güçlenme (LTP) için daha düşük bir aktivasyon eşiğine sahiptir ve olgun nöronlardan daha yüksek LTP sinyalleri vererek daha güçlü sinaptik plastisiteye dönüşür. Nöronlar 8 haftalık olduklarında, karmaşık gelişimlerini çoğunlukla tamamlamış olurlar ve olgun nöronlardan ayırt edilemezler (Ge vd., 2007).

2.1.1. İnsanlarda yetişkin nörogenezi

Kemirgenlerde yetişkin nörogenezi ilk olarak elli yıldan fazla bir süre önce keşfedildi (Altman ve Das 1965). İnsan beyninde yetişkin hipokampal nörogenezinin ilk kanıtı, yetişkin nöronları konfokal mikroskopi ile tanımlamak için NeuN ve GFAP gibi hücre tipine özgü belirteçlerle BrdU-pozitif etiketlemesi kullanılarak gösterilmiştir (Eriksson vd., 1998). Bu hastaların hipokampallerinde seyrek BrdU etiketlemesi vardı, ancak kortikal nöronlarda yoktu, bu da yetişkin DG'nin nörojenik potansiyelini gösteriyordu (Eriksson vd., 1998). Yetişkin nörogenezinin yaşa göre düzenlenmesine odaklanan bir çalışmada nörogenezin 6 aylık sıçanlarda tamamen mevcut olduğu bulundu (Kuhn vd., 1996). Yaşlanma sırasında beynin yerel mikro ortamında birçok değişiklik meydana gelse de, yeni doğan nöronların tamamen olgun ve işlevsel granül hücreler olma potansiyelini koruduğu görülmektedir. Hücre tipine özgü belirteçler, konfokal mikroskopi ve stereoloji ile kombinasyon halinde halojenli timidin analoglarına karşı immünofloresan gibi yeni histolojik etiketleme teknikleri kullanılabilir hale geldiğinde yetişkin nörogenezi çalışması daha da yoğunlaştı. Bromodeoksiüridin (BrdU), hücre döngüsünün S-fazı sırasında DNA'ya entegre olur ve böylece BrdU uygulaması sırasında hücre bölünmesine uğramış hücreleri kalıcı olarak etiketler. BrdU'nun NeuN gibi nörona özgü belirteçlerle birlikte immünofloresan tespiti, konfokal mikroskopi ile tek tek hücrelerde yüksek çözünürlüklü lokalizasyona izin verir ve yetişkin beyin dokusunda yeni üretilen nöronların doğum tarihini belirlemede kısa sürede altın standart haline gelmiştir (Kuhn ve Cooper-Kuhn, 2007; Kuhn vd., 2018).

Doğumdan 100 yaşına kadar insanların beyinlerinin, Cinsiyet Belirleme Bölgesi SOX2 ve NESTIN kök hücre belirteçleri ile etiketlenebildiği gösterilmiştir ancak pozitif etiketleme sıklığı yaşla birlikte azalmaktadır. İnsan nörogenezi üzerine yapılan çoğu çalışmada *Ki67, MCM2* (minikromozom bakım kompleksi bileşeni 2), *PCNA* (çoğalan hücre nükleer antijeni) ve nöroblastlar ve olgunlaşmamış nöronlar (DCX, PSA-NCAM) gibi hücre proliferasyonu için belirteçler kullanılmıştır. Bu olgunlaşmamış hücrelerin sayısı yaşamın ilk yılında çarpıcı biçimde azalır ve daha sonra 20 yaşından 100'e kadar beş kat daha azalır

(Curtis vd., 2012). Bu, hipokampal nöronların toplam sayısının yaşla birlikte azaldığı gözlemleriyle tutarlıdır, ancak bu düşüşün DG bölgesinde, büyük olasılıkla nörojenik kapasitesi nedeniyle daha az belirgin olduğu düşünülmüştür (Korbo vd., 2004).

SVB'de yetişkin nörogenezinin kanıtı nispeten zayıftır. İlk çalışma, nörosferler olarak kültürlenebilen ve nöronlara, astrositlere ve oligodendrositlere farklılaşabilecek lateral ventrikülü kaplayan GFAP-pozitif hücreleri tanımladı (Sanai vd., 2004). Bu çalışmayı takiben, başka bir grup, lateral ventrikülden olfaktör bulbusa uzanan PCNA pozitif hücrelerden oluşan içi boş bir tüp tanımladı (Curtis vd., 2007). Ancak o zamandan beri, RGA benzeri bir yapının, yalnızca DCX ve PSA-NCAM pozitif hücrelerin ventromedial prefrontal kortekse göç ettiği fetal ve bebek dokularında gösterilmiştir. DCX ve proliferasyon belirteçleri doğumdan sonra düşmektedir ve 8 aylıktan sonra çok az hücre görülmektedir (Sanai vd., 2011). Az sayıda NB'nin insanlarda daha büyük bir etkiye sahip olması veya bu farkın, koku alma sisteminin insanlara kıyasla kemirgenlerde daha büyük öneminden kaynaklanması mümkündür. İnsanlar, farelerin sahip olduğu koku alma reseptörlerinin üçte birine sahiptir ve yine de koku soğancıklarında üç kat daha fazla glomerül vardır. Farelerde kokunun sosyal ve yiyecek toplamadaki önemi ile birleşen bu eşitsizlik, iki tür arasında görülen organizasyonel ve nörojenik farklılıkları desteklemektedir (Maresh vd., 2008).

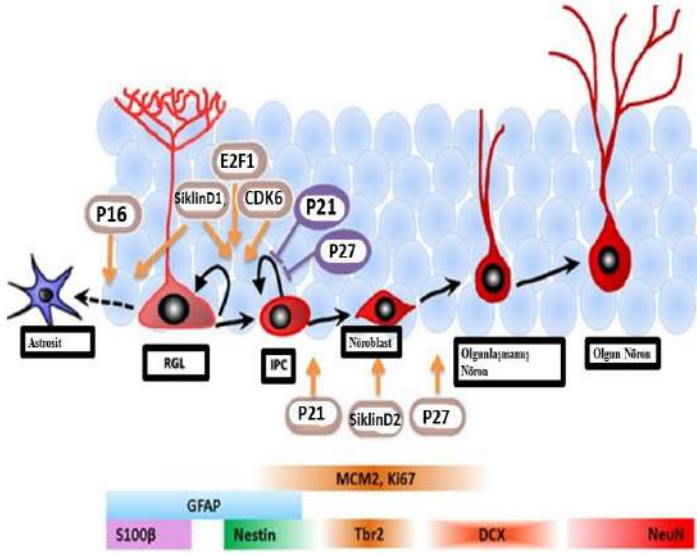
Son zamanlarda, DCX, PSA-NCAM belirteçlerini kullanılarak birkaç ortak nörogenez çalışması yapılmıştır. Sağlıklı insan beyinlerinin 14 ila 79 yaşları arasında benzer seviyelerde nörogenez sürdürdüğünü ve insan DG'sinde önceki çalışmalardan beklenenden daha yüksek nöral plastisite olasılığını artırdığını gösterdi (Boldrini vd 2018). Bununla birlikte, aynı belirteçleri (DCX, PSA-NCAM) kullanan başka bir çalışmada farklı bir sonuca ulaştı ve insan DG'sindeki nörogenezin doğumdan sonra hızla azaldığını ve yetişkinlikten önce saptanamaz hale geldiğini öne sürdü (Sorrells vd., 2018). Bilgisayar simülasyonları kullanılarak yapılan çalışmalarda, sürekli yetişkin nörogenezi ve proliferasyonunun moleküler işaretleri bulunmasına rağmen, yaşlanmayla birlikte hipokampal nörogenezde bir azalma olduğunu göstermiştir (Knoth vd, 2010; Spalding vd, 2013 ; Dennis vd, 2016 ; Mathews vd, 2017; Kuhn vd.,2018). Yetişkin insan DG'sinin boyutu (500–150 mm^3) ve bir karbon tarihleme yöntemiyle günlük olarak tanımlanan yeni doğan nöronların sayısı (~700 hücre) göz önüne alındığında (Spalding vd., 2013; Dillon vd., 2017), insan DG'sindeki yetişkin nörogenezinin seyrek olduğu varsayılabilir. Yetişkin hipokampal nörogenezinin yaşla birlikte azalması, yapısal ve işlevsel plastisite

biçimlerini azaltabilir ve yetişkin hipokampal nörogenez düzeyi, hem kemirgenlerde hem de insan dışındaki primatlarda bilişsel yeteneklerle ilişkilendirilmiştir (Aizawa vd., 2009). Günlük olarak üretilen çok sayıda yeni DG nöronu ve yetişkin nörogenezinin öğrenme ve hafızadaki önemi göz önüne alındığında, bu sürecin çeşitli nöropsikolojik ve nörogelişimsel hastalıklarda etkilenmesi şaşırtıcı değildir. Majör depresif bozuklukları (MDB), şizofreni, otizm, bağımlılık veya anksiyete bozuklukları olan hastalarda hipokampal hacimlerde azalma görülmektedir (Boldrini vd., 2013). Antidepresanlarla tedavi gören MDB hastaları daha büyük DG ve granüler hücre tabakası hacimlerine sahiptir. Hafıza bozukluğu olan hastalarda hipokampal hacimler de daha küçüktür. Fare modellerinde daha fazla hedeflenen moleküler çalışmalar, yetişkin nörogenezinde değişikliklere neden olan hastalıkla ilgili proteinler için destek sağlamıştır. Bunlar, Rett Sendromu, otizm ve Frajil X Sendromu gibi zihinsel engelliler için hastalık genlerini içerir. Yetişkin nörogenezindeki değişiklikleri daha iyi anlamak, öğrenme ve hafızayı anlamanın yanı sıra hastalık tedavileri için umut verici etkilere sahip olabilir. Kemirgen modelleri, yetişkin nörogenezinin moleküler mekanizmalarını belirlemek için gereklidir. Nörolojik hastalığın yetişkin nörogenezi üzerindeki etkisini tam olarak anlamak için insanlarda daha ileri çalışmalara da ihtiyaç vardır. Bu ihtiyaç, yaşayan hastalarda nörogenezi incelemek için görüntüleme tekniklerinde de ilerlemeleri gerektirir. Hipokampal hacmin ölçümü, nörogenezin kaba bir tahminidir ve nöronal soma boyutu, dendritik değişiklikler veya gliadaki değişiklikler dahil olmak üzere diğer değişikliklerin göstergesi olabilir (Clelland vd., 2009; Ho vd., 2013). Hacim ölçümleri için kullanılan manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) yanı sıra yetişkin nörogenezini görselleştirmek için kullanılan iki teknoloji daha vardır. Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS), yaşla birlikte azalan nörojenik spesifik metabolitleri tespit eder. Nörojenez ve anjiyogenez arasındaki yakın ilişkiye dayalı olarak, serebral kan hacminin ölçülmesi de egzersize bağlı nörojenezi haritalamak için kullanılır. Ancak tüm bu yöntemler, insan nörogenezi için yalnızca dolaylı destek sunar. Bu bulguları doğrulamak için hala bağımsız bir yöntemden yoksunuz (Manganas vd., 2007; Licht vd., 2015; Kempermann vd., 2012). Bahsedilen nedenlerden dolayı hayvan modelleri, yetişkin nörogenezinin ayrıntılı incelenmesi için hala en iyi seçeneğimiz olmaya devam etmektedir.

2.2. Yetişkin nörogenezinin hücre döngüsü düzenlemesi

Hücre döngüsü süreci, hücrenin büyümesine, DNA'sını kopyalamasına ve iki yavru hücre oluşturmak üzere bölünmesine izin veren sıralı olaylar dizisidir. Hücre döngüsü, aşağıdaki gibi tekrar eden dört aşamaya ayrılır: G1

(büyüme aşaması 1), S (DNA sentezi), G2 (büyüme aşaması 2) ve M (mitoz). Nöronlar gibi hücreler, hücre döngüsünden çıktıklarında, G0 fazına girerler ve genellikle post-mitotik veya hareketsiz kabul edilirler. Hareketsiz kök hücrelerin, hücre döngüsüne doğru sinyallerle yeniden girmeleri için uyarılabileceğine dikkat etmek önemlidir. Siklin proteinleri ve sikline bağımlı kinazlar (CDK'ler), hücre döngüsünün ilerlemesini sağlar. Sikline bağımlı kinaz inhibitörlerinin (CKI) iki ailesi, Siklin/CDK çiftlerini negatif olarak düzenler: kinaz etkileşimli proteinler (KIP) ve CDK4'lerin inhibitörleri (INK4). G1, hücre döngüsünün en uzun aşamasıdır ve hücrenin DNA replikasyonu için hazırlandığı zamandır. Bu aşamada CDK4/6, retinoblastoma proteinini (RB) fosforile etmek için Siklin D'yi bağlar. Bu, RB'nin E2F transkripsiyon faktörlerini bağlamasını ve E2F'nin çekirdeğe girmesine ve siklin E dahil olmak üzere hücre döngüsü ilerlemesi için gerekli genlerin ekspresyonunu başlatmasına izin vererek E2F transkripsiyon faktörlerini inhibe etmesini önler. G1 ve S fazları arasındaki kontrol noktasında, hücre kendini kopyalamaya hazır olduğunda RB'yi fosforile ederek inaktive olmasını sağlayan Cdk2-Siklin E kompleksi oluşur. Bu, S fazı için gerekli genlerin transkripsiyonuna izin verir. S fazında, CDK2, hücre döngüsünü ileriye götürmeye devam etmek için siklin A ile kompleks oluşturur. S fazı G2'ye geçerken CDK1, Siklin A'yı bağlar. M fazına ulaşmak için mitoz teşvik edici faktör (MPF) olarak bilinen CDK1 ve Siklin B'yi kompleksi meydana gelir. Hücre döngüsü ve buna dahil olan proteinler, yetişkin NSC kaderi üzerinde, özellikle de bunların çoğalması, sürdürülmesi, durgunluğu ve farklılaşması üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Her MGK, sınırlı sayıda bölünmeden geçebilir. NSC'ler, kök hücre havuzunu korumadan çok sık bölünürse, nörogenez sürdürülemez. Hücre döngüsü düzenlemesindeki değişiklikler de nöronal farklılaşmayı etkiler. Hücre döngüsü uzunluğu hipotezi olarak bilinen oldukça iyi belgelenmiş bir teoriden söz edilmektedir. Bu teori, G1 fazının uzunluğunun bir hücrenin çoğalıp çoğalmayacağını veya farklılaşacağını belirlediği üzerinedir (Calegari vd., 2003; Patzlaff vd., 2018). Kısa G1 fazlarına sahip NKH'ler çoğalmaya devam ederken, uzamış G1 fazlarına sahip olanların nörogeneze geçmek için zamanları vardır. Yetişkin nörogenezini düzenleyen hücre döngüsü faktörleri Şekil 2’de gösterilmektedir.



Şekil 2. Yetişkin hipokampal nörojenezin hücre döngüsü faktörlerinin şematik gösterimi.

Hücre soyuna özgü belirteçler gösterilmiştir. Turuncu renkteki hücre döngüsü düzenleyicileri çoğalmayı veya farklılaşmayı destekler. Mor renkteki hücre döngüsü faktörleri proliferasyonu engeller ve sessizliği destekler. RGL, radyal glia benzeri hücre; APH, ara progenitor hücre (Patzlaff vd., 2018).

3. SONUÇLAR

Etiyoloji ve patogenez henüz aydınlatılamadığı için OSB'de etkili önleme ve tedavi ilaçları bulunmamaktadır. Araştırmalar, erken müdahalelerin OSB'li çocukların prognozunu iyileştirebileceğini göstermektedir. Bu nedenle OSB için erken teşhis önemlidir. OSB için biyobelirteçlerin tanımlanması, görüntüleme ve moleküler analizlerde bazı ilerlemeler kaydedilmiştir. Bununla birlikte, hastalığın heterojen doğası nedeniyle, bu biyobelirteçlerin kullanımında zorluklarla karşı karşıya kalınmaktadır. Genomik, proteomik, metabolomik, transkriptomik ve mikroRNA profilleme yöntemlerinin gelişmesi ve bazı yeni teknolojilerin ve uygulamaların ortaya çıkmasıyla, erişilebilir dokularda ve vücutta güvenilir, invaziv olmayan biyobelirteçlerin belirlenmesine daha fazla araştırma odaklanmalıdır. Bu şekilde genler, proteinler, mRNA, miRNA ve eksozomlar yararlı biyobelirteç kaynakları olarak kullanılabilir. Yetişkin nörogenezi, beyinde yeni nöronlar üretmek için ilerleyici bir süreçtir. Ayrıntılı mekanik çalışmaların yapılabileceği kemirgenlerde büyük ölçüde çalışılan bu süreç, insanlar dahil tüm memelilerde belgelenmiştir. İnsanlar, DG'de her gün 700 yeni nöron oluşturur ve

bu bölgedeki nöronların neredeyse yüzde ikisini her yıl değiştirir. Bu önemli sayıda hücrenin beyin fonksiyonu üzerinde önemli bir etkisi olması muhtemeldir. Yeni nöronlar oldukça esnektir ve beyne eklenmeleri, yüksek dereceli öğrenme ve hafızayı etkiler. Yetişkin nörogenezi, ince değişiklikleri veya karmaşık ilişkileri ayırt etmek için önemlidir. Aynı zamanda çok benzer anıları ayrı ayrı kodlamanın da bir yoludur, böylece farklı kalırlar. Nörogenezdeki kusurlar, nörolojik hastalıkların patolojisinin yanısıra öğrenme ve hafıza eksiklikleri ile ilişkilendirilmiştir. İnsanlarda nörogenezin önemini gerçekten anlamak için, özellikle insan nöral modellerinin kullanımında daha fazla teknolojik ilerlemeye ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Aizawa K, Ageyama N, Yokoyama C, Hisatsune T (2009). Age-dependent alteration in hippocampal neurogenesis correlates with learning performance of macaque monkeys. Exp Anim 58:403–407. doi:10.1538/expanim.58.403 pmid:19654438.
2. Altman J, Das GD. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. J Comp Neurol. 1965;124(3):319–35.
3. Ayana, R., Singh, S., & Pati, S. (2017). Decoding Crucial LncRNAs Implicated in Neurogenesis and Neurological Disorders. Stem cells and development, 26(8), 541–553. https://doi.org/10.1089/scd.2016.0290.
4. Barbas H., García-Cabezas M.A. How the prefrontal executive got its stripes Curr. Opin. Neurobiol., 40 (2016), pp. 125-134.
5. Bayer SA (1983). H-thymidine-radiographic studies of neurogenesis in the rat olfactory bulb. Exp Brain Res 50:329–340. pmid:6641865.
6. Boldrini M, Fulmore CA, Tartt AN, Simeon LR, Pavlova I, Poposka V, Rosoklija GB, Stankov A, Arango V, Dwork AHen R, Mann JJ (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. Cell Stem Cell 22:589–599.e5. pmid:29625071.
7. Boldrini M, Santiago AN, Hen R, Dwork AJ, Rosoklija GB, Tamir H, Arango V, John Mann J. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. Neuropsychopharmacology. 2013;38(6):1068–77.
8. Bonaguidi MA, Wheeler MA, Shapiro JS, Stadel RP, Sun GJ, Ming GL, Song H. In vivo clonal analysis reveals self-renewing and multipotent adult neural stem cell characteristics. Cell. 2011;145(7):1142–55.
9. Bunch L. (2021). Forced Nutrition of a Pediatric Patient with Autism Spectrum Disorder. HEC forum : an interdisciplinary journal on hospitals' ethical and legal issues, 33(4), 393–400. https://doi.org/10.1007/s10730-020-09418-4.
10. Calegari F, Huttner WB. An inhibition of cyclin-dependent kinases that lengthens, but does not arrest, neuroepithelial cell cycle induces premature neurogenesis. J Cell Sci. 2003;116(Pt 24):4947–55.
11. Clelland CD, Choi M, Romberg C, Clemenson GD Jr, Fragniere A, Tyers P, Jessberger S, Saksida LM, Barker RA, Gage FH, Bussey TJ. A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. Science. 2009;325(5937):210–3.
12. Costa MR, Ortega F, Brill MS, Beckervordersandforth R, Petrone C, Schroeder T, Gotz M, Berninger B. Continuous live imaging of adult neural

stem cell division and lineage progression in vitro. Development. 2011;138(6):1057–68.
13. Curtis MA, Low VF, Faull RL. Neurogenesis and progenitor cells in the adult human bra: A comparison between hippocampal and subventricular progenitor proliferation. Dev Neurobiol. 2012;72(7):990–1005.
14. Curtis MA, Kam M, Nannmark U, Anderson MF, Axell MZ, Wikkelso C, Holtas S, van Roon-Mom WM, Bjork-Eriksson T, Nordborg C, Frisen J, Dragunow M, Faull RL, Eriksson PS. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. Science. 2007;315(5816):1243–9.
15. Daghsni, M., Rima, M., Fajloun, Z., Ronjat, M., Brusés, J. L., M'rad, R., & De Waard, M. (2018). Autism throughout genetics: Perusal of the implication of ion channels. Brain and behavior, 8(8), e00978. https://doi.org/10.1002/brb3.978.
16. Dana, H., Bayramov, K. K., Delibaşı, N., Tahtasakal, R., Bayramov, R., Hamurcu, Z., & Sener, E. F. (2020). Disregulation of Autophagy in the Transgenerational Cc2d1a Mouse Model of Autism. Neuromolecular medicine, 22(2), 239–249. https://doi.org/10.1007/s12017-019-08579-x.
17. Dana H, Tahtasakal R, Sener EF. Animal models of autism: a perspective from autophagy mechanisms. Journal of Translational Genetics and Genomics. 2020; 4(3):251-62. http://dx.doi.org/10.20517/jtgg.2020.25.
18. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH (2016) Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. Nat Med 22:345–361.
19. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: How does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nat Rev Neurosci. 2010;11(5):339–50.
20. Dennis CV, Suh LS, Rodriguez ML, Kril JJ, Sutherland GT (2016). Hu man adult neurogenesis across the ages: an immunohistochemical study. Neuropathol Appl Neurobiol 42:621 638. doi:10.1111/nan.12337 pmid:27424496.
21. Dillon SE, Tsivos D, Knight M, McCann B, Pennington C, Shiel AI, Co nway ME, Newson MA, Kauppinen RA, Coulthard EJ (2017). The impact of ageing reveals distinct roles for human dentate gyrus and CA3 in pattern separation and object recognition memory. Sci Rep 7:14069. doi:10.1038/s41598-017-13853-8 pmid:29070813.
22. Doan RN, Bae B-I, Cubelos B, Chang C, Hossain AA, Al-Saad S et al (2016) Mutations in human accelerated regions disrupt cognition and social behavior. Cell 167:341–354.e12.

23. Doetsch F, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular composition and three-dimensional organization of the subventricular germinal zone in the adult mammalian brain. J Neurosci. 1997;17(13):5046–61.
24. Duclot, F. and Kabbaj, M. (2015) The estrous cycle surpasses sex differences in regulating the transcriptome in the rat medial prefrontal cortex and reveals an underlying role of early growth response 1. Genome Biol. 16, 256.
25. Encinas JM, Michurina TV, Peunova N, Park JH, Tordo J, Peterson DA, Fishell G, Koulakov A, Enikolopov G. Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus. Cell Stem Cell. 2011;8(5):566–79.
26. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. Nat Med. 1998;4(11):1313–7.
27. Esposito MS, Piatti VC, Laplagne DA, Morgenstern NA, Ferrari CC, Pitossi FJ, Schinder AF. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. J Neurosci. 2005;25(44):10074–86.
28. Ge S, Yang CH, Hsu KS, Ming GL, Song H. A critical period for enhanced synaptic plasticity in newly generated neurons of the adult brain. Neuron. 2007;54(4):559–66.
29. Gilman SR, Iossifov I, Levy D, Ronemus M, Wigler M, Vitkup D (2011) Rare de novo variants associated with autism implicate a large functional network of genes involved in formation and function of synapses. Neuron 70:898–907.
30. Ho NF, Hooker JM, Sahay A, Holt DJ, Roffman JL. In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: Progress, pitfalls and promise. Mol Psychiatry. 2013;18(4):404–16.
31. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D et al (2014) The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature 515:216–221.
32. Jiang HY, Xu LL, Shao L, Xia RM, Yu ZH, Ling ZX. Maternal infection during pregnancy and risk of autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun, 2016; 58:165–172.
33. Jiang, Y. S., & Xu, Z. H. (2019). Yi chuan = Hereditas, 41(9), 801–815. https://doi.org/10.16288/j.yczz.19-133.
34. Kalsner L, Twachtman-Bassett J, Tokarski K, Stanley C, Dumont-Mathieu T, Cotney J et al (2018) Genetic testing including targeted gene panel in a diverse clinical population of children with autism spectrum disorder: findings and implications. Mol Genet Genomic Med 6:171–185.

35. Kapfhammer J.P., Schwab M.E. Inverse patterns of myelination and GAP-43 expression in the adult CNS: neurite growth inhibitors as regulators of neuronal plasticity? J. Comp. Neurol., 340 (1994), pp. 194-206.
36. Kaplan MS, Hinds JW (1977). Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. Science 197:1092–1094. doi:10.1126/science.887941 pmid:887941.
37. Kempermann G. New neurons for 'survival of the fittest'. Nat Rev Neurosci. 2012;13(10):727–36.
38. Keverne B. Beyond Sex Differences: Genes, Brains and Matrilineal Evolution. Cambridge University Press (2017).
39. Korbo L, Amrein I, Lipp HP, Wolfer D, Regeur L, Oster S, Pakkenberg B. No evidence for loss of hippocampal neurons in non-Alzheimer dementia patients. Acta Neurol Scand. 2004;109(2):132–9.
40. Kosmicki JA, Samocha KE, Howrigan DP, Sanders SJ, Slowikowski K, Lek M et al (2017) Refining the role of de novo protein-truncating variants in neurodevelopmental disorders by using population reference samples. Nat Genet 49:504–510.
41. Kuhn HG, Cooper-Kuhn CM (2007). Bromodeoxyuridine and the detection of neurogenesis. Curr Pharm Biotechnol 8:127–131. doi:10.2174/138920107780906531 pmid:17584085.
42. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH (1996). Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. J Neurosci 16:2027–2033. doi:10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996 pmid:8604047.
43. Kuhn, H. G., Toda, T., & Gage, F. H. (2018). Adult Hippocampal Neurogenesis: A Coming-of-Age Story. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 38(49), 10401–10410. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2144-18.2018.
44. Knoth R, Singec I, Ditter M, Pantazis G, Capetian P, Meyer RP, Horvat V, Volk B, Kempermann G (2010). Murine features of neurogenesis in the human hippocampus across the lifespan from 0 to 100 years. PLoS One 5:e8809. doi:10.1371/journal.pone.0008809.
45. Licht T, Keshet E. The vascular niche in adult neurogenesis. Mech Dev. 2015;138 Pt 1:56–62.
46. Lim DA, Tramontin AD, Trevejo JM, Herrera DG, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A (2000). Noggin antagonizes BMP signaling to create a niche for adult neurogenesis. Neuron 28:713–726. doi:10.1016/S0896-6273(00)00148-3 pmid:11163261.
47. Manganas LN, Zhang X, Li Y, Hazel RD, Smith SD, Wagshul ME, Henn

F, Benveniste H, Djuric PM, Enikolopov G, Maletic-Savatic M. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. Science. 2007;318(5852)980–5.
48. Maresh A, Rodriguez Gil D, Whitman MC, Greer CA. Principles of glomerular organization in the human olfactory bulb–implications for odor processing. PLoS One. 2008;3(7):e2640.
49. Mathews KJ, Allen KM, Boerrigter D, Ball H, Shannon Weickert C, Double KL (2017). Evidence for reduced neurogenesis in the aging human hippocampus despite stable stem cell markers. Aging Cell 16:1195–1199. doi:10.1111/acel.12641 pmid:28766905.
50. Mendelsohn, N. J., & Schaefer, G. B. (2008). Genetic evaluation of autism. Seminars in pediatric neurology, 15(1), 27–31. https://doi.org/10.1016/j.spen.2008.01.005.
51. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. Cell Stem Cell. 2008;3(3):265–78.
52. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, McBurney MW, Staines WA, Morassutti D, Weiss S, van der Kooy D (1994). Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. Neuron 13:1071–1082. doi:10.1016/0896-6273(94)90046-9 pmid:7946346.
53. Moseley, R. L., Hitchiner, R., & Kirkby, J. A. (2018). Self-reported sex differences in high-functioning adults with autism: A meta-analysis. Molecular Autism,9, 33. https://doi.org/10.1186/s13229-018-0216-6.
54. Ozkul, Y., Taheri, S., Bayram, K. K., Sener, E. F., Mehmetbeyoglu, E., Öztop, D. B., Aybuga, F., Tufan, E., Bayram, A., Dolu, N., Zararsiz, G., Kianmehr, L., Beyaz, F., Doganyigit, Z., Cuzin, F., & Rassoulzadegan, M. (2020). A heritable profile of six miRNAs in autistic patients and mouse models. Scientific reports, 10(1), 9011. https://doi.org/10.1038/s41598-020-65847-8.
55. Palmer TD, Ray J, Gage FH (1995). FGF-2-responsive neuronal progenitors reside in proliferative and quiescent regions of the adult rodent brain. Mol Cell Neurosci 6:474 486. doi:10.1006/mcne.1995.1035 pmid:8581317.
56. Palmer TD, Takahashi J, Gage FH (1997). The adult rat hippocampus contains primordial neural stem cells. Mol Cell Neurosci 8:389–404.
57. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH (2000). Vascular niche for adult

hippocampal neurogenesis. J Comp Neurol 425:479–494. doi:10.1002/1096-9861(20001002)425:4%3C479::AID-CNE2%3E3.0.CO;2-3 pmid:10975875.
58. Patzlaff NE, Shen M, Zhao X. Regulation of Adult Neurogenesis by the Fragile X Family of RNA Binding Proteins. Brain Plast. 2018 Aug 10;3(2):205-223. doi: 10.3233/BPL-170061. PMID: 30151344; PMCID: PMC6091053.
59. Pfaff D.W. How the Vertebrate Brain Regulates Behavior: Direct from the Lab. Harvard University Press (2017).
60. Pfaff, D., & Barbas, H. (2019). Mechanisms for the Approach/Avoidance Decision Applied to Autism. Trends in neurosciences, 42(7), 448–457. https://doi.org/10.1016/j.tins.2019.05.002.
61. Reynolds BA, Weiss S (1992). Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science 255:1707–1710. doi:10.1126/science.
62. Qin L, Ma K, Wang Z-J, Hu Z, Matas E, Wei J et al (2018) Social deficits in Shank3-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibition. Nat Neurosci 21:564–575.
63. Ray J, Gage FH (1994). Spinal cord neuroblasts proliferate in response to basic fibroblast growth factor. J Neurosci 14:3548–3564. doi:10.1523/JNEUROSCI.14-06-03548.1994 pmid:8207471.
64. Ray J, Peterson DA, Schinstine M, Gage FH (1993). Proliferation, differentiation, and long-term culture of primary hippocampal neurons. Proc Natl Acad Sci U S A 90:3602 3606. doi:10.1073/pnas.90.8.3602 pmid:8475109.
65. Sanai N, Nguyen T, Ihrie RA, Mirzadeh Z, Tsai HH, Wong M, Gupta N, Berger MS, Huang E, Garcia-Verdugo JM, Rowitch DH, Alvarez-Buylla A. Corridors of migrating neurons in the human brain and their decline during infancy. Nature. 2011;478(7369):382–6.
66. Sanai N, Tramontin AD, Quinones-Hinojosa A, Barbaro NM, Gupta N, Kunwar S, Lawton MT, McDermott MW, Parsa AT, Manuel-Garcia Verdugo J, Berger MS, Alvarez-Buylla A. Unique astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cells but lacks chain migration. Nature. 2004;427(6976):740–4.
67. Sanders SJ, Murtha MT, Gupta AR, Murdoch JD, Raubeson MJ, Willsey AJ et al (2012) De novo mutations revealed by whole-exome sequencing are strongly associated with autism. Nature 485:237–241.
68. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A (2014) The familial risk of autism. JAMA 311:1770–1777.

69. Schaafsma S.M., et al. Sex-specific gene-environment interactions underlying ASD-like behaviors. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 114 (2017), pp. 1383-1388.
70. Schaefer GB, Mendelsohn NJ, Professional Practice and Guidelines Committee (2013) Clinical genetics evaluation in identifying the etiology of autism spectrum disorders: 2013 guideline revisions. Genet Med 15:399–407.
71. Sener, E. F., Cıkılı Uytun, M., Korkmaz Bayramov, K., Zararsiz, G., Oztop, D. B., Canatan, H., & Ozkul, Y. (2016). The roles of CC2D1A and HTR1A gene expressions in autism spectrum disorders. Metabolic brain disease, 31(3), 613–619. https://doi.org/10.1007/s11011-016-9795-0.
72. Sener, E. F., Taheri, S., Sahin, M. C., Bayramov, K. K., Marasli, M. K., Zararsiz, G., Mehmetbeyoglu, E., Oztop, D. B., Canpolat, M., Canatan, H., & Ozkul, Y. (2019). Altered Global mRNA Expressions of Pain and Aggression Related Genes in the Blood of Children with Autism Spectrum Disorders. Journal of molecular neuroscience: MN, 67(1), 89–96. https://doi.org/10.1007/s12031-018-1213-0.
73. Sierra A, Martin-Suarez S, Valcarcel-Martin R, Pascual-Brazo J, Aelvoet SA, Abiega O, Deudero JJ, Brewster AL, Bernales I, Anderson AE, Baekelandt V, Maletic-Savatic M, Encinas JM. Neuronal hyperactivity accelerates depletion of neural stem cells and impairs hippocampal neurogenesis. Cell Stem Cell. 2015;16(5):488–503.
74. Siniscalco D, Bradstreet JJ, Sych N. Mesenchymal Stem Cell in Treating Autism: Novel Insight. WorldJ Stem Cells, 2014; 6(2): 173-8.
75. Shen, L., Zhao, Y., Zhang, H., Feng, C., Gao, Y., Zhao, D., Xia, S., Hong, Q., Iqbal, J., Liu, X. K., & Yao, F. (2019). Advances in Biomarker Studies in Autism Spectrum Disorders. Advances in experimental medicine and biology, 1118, 207–233. https://doi.org/10.1007/978-3-030-05542-4_11.
76. Stigler KA, McDonald BC, Anand A, et al. Structuraland functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. BrainRes. 2011:1380, 146–161.
77. Sorrells SF, Paredes MF, CebrianSilla A, Sandoval K, Qi D, Kelley K W, James D, Mayer S, Chang J, Auguste KI, Chang EF, Gutierrez AJ, Krie gstein ARMathern GW, Oldham MC, Huang EJ, Garcia-Verdugo JM, Yang Z, Alvarez-Buylla A (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. Nature 555:377 381. doi:10.1038/nature25975 pmid:29513649.
78. Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata K, Kameno Y, Shimmura C, Kawai S. Plasma cytokine profiles in subjects with high-functioning autism spectrum

disorders. PLoS One, 2011; 6: e20470.
79. Spalding KL, Bergmann O,Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, Boström E, Westerlund I, Vial C, Buchholz BA, Possnert G, Mash DC , Druid H, Frisén J (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. Cell 153:1219–
1227. doi:10.1016/j.cell.2013.05.002 pmid:23746839.
80. Takata A, Ionita-Laza I, Gogos JA, Xu B, Karayiorgou M (2016) De novo synonymous mutations in regulatory elements contribute to the genetic etiology of autism and schizophrenia. Neuron 89:940–947
81. Toni N, Teng EM, Bushong EA, Aimone JB, Zhao C, Consiglio A, van Praag H, Martone ME, Ellisman MH, Gage FH. Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus. Nat Neurosci. 2007;10(6):727–34.
82. Uddin LQ, Menon V, Young CB, et al. Multivariate searchlight classification of structural magneti cresonance imaging in children and adolescents with autism. Biol. Psychiatry.2011: 70,833–841.
83. Vorstman JAS, Parr JR, Moreno-De-Luca D, Anney RJL, Nurnberger JI Jr, Hallmayer JF (2017) Autism genetics: opportunities and challenges for clinical translation. Nat Rev Genet 18:362–376.
84. Willsey, H. R., Willsey, A. J., Wang, B., & State, M. W. (2022). Genomics, convergent neuroscience and progress in understanding autism spectrum disorder. Nature reviews. Neuroscience, 23(6), 323–341. https://doi.org/10.1038/s41583-022-00576-7.
85. Zachor D. A. (2012). Harefuah, 151(3), 162–189.
86. Zhao C, Teng EM, Summers RG Jr, Ming GL, Gage FH. Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. J Neurosci. 2006;26(1):3–11.
87. Zikopoulos B., Barbas H. Changes in prefrontal axons may disrupt the network in autism. J. Neurosci., 30 (2010), pp. 14595-14609.

Cerrahi Hastalarında Uygulanan Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları

Nurdan GEZER[1], Halise ÇİNAR[2]

[1]Dr. Öğr. Üyesi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi
ORCID: 0000- 0001-8690-9052
[2]Öğr. Gör., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Söke Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
ORCID: 0000-0002-6271-8021

Antik çağlardan günümüze kadar hastaların tedavilerinde farmakolojik yöntemler kadar geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalar aktif olarak kullanılmaktadır (Özdil ve diğerleri, 2020). Hastaların yaşadıkları ağrı ve anksiyetenin azaltılması, konforun arttırılması vb. gibi durumlarda müzik terapinin, masajın, yoganın, akupunktur ve akupresör tarzı uygulamaların hastalar için yararlı yaklaşımlar olabileceği vurgulanmaktadır (Tipton ve diğerleri, 2007).

Yazılı olarak M.Ö 200 yıllarına kadar dayanan Tamamlayıcı Alternatif Tedaviler (TAT) bütüncül felsefeden yola çıkmış ve "iyileştirme" kavramına odaklanmıştır. İyileştirme kavramından hareketle Hindistan'da 5.000 yıl önce ortaya çıkan ayurveda TAT'ın temelini oluşturmuştur (Çalık, 2018). Gelişmekte olan ülkelerde TAT kullanımı son yıllarda artış göstermektedir (Yaraşır, Pirinçci ve Deveci, 2018). Gelişmiş ülkelerde TAT kullanım oranı %40-50 arasında değişmekte iken sadece Kanada'da bu oran %70 civarındadır (Öztürk, Dömbekçi ve Ünal, 2020).

Yaşlı popülasyonun artmasına bağlı olarak insanların birden fazla kronik hastalığının olması, fazla ilaç kullanımları, tedaviden beklenen etkiyi görememek, sağlık profesyonellerinin hastalarla yeterince vakit geçirememesi TAT kullanımını artırmıştır (Özdil ve diğerleri, 2020).

Amerika'daki Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ulusal Merkezi (NCCAM) TAT'ı ''tıbbın çeşitli alanlarında ve sağlık bakım sisteminde yer alan ancak henüz konvansiyonel tıbbın bir parçası sayılmayan sağlık bakım sistemleri, ürünleri ve uygulamaları'' şeklinde tanımlamıştır. Amerikan TAT merkezi bu uygulamaları 5 başlıkta toplamıştır.

1. Alternatif ve medikal sistemler (geleneksel Çin tıbbı, homeopati, naturopati, ayurveda gibi etnik kökenli sistemler),
2. Beden ve zihne müdahale (müzikle terapi, spiritual iyileşme, psikolojik görüşmeler, dua),
3. Biyoloji kökenli tedaviler (bitkiler, diyet destek ürünleri, çayları ya da hayvan parçaları),
4. Manipülatif ve beden orjinli tedaviler (masaj, kayropraktik, manipülasyon, osteopati),
5. Enerji tedavileri (reiki, elektromanyetik terapiler) (NIH, 2022).

Sağlık Bakanlığı, TAT terimini alışılagelmiş geleneksel tedavi yöntemlerinin dışında tedavi, teknik ve ürünleri tanımlamak için kullanılır. Geleneksel (konvansiyonel) tedavi yöntemleri bilimsel olarak test edilmiş, etkili ve güvenli yöntemlerdir. Tamamlayıcı tıp, konvansiyonel tedavi yöntemlerine ilave olarak kullanılırken alternatif tıp ise kanıtlanmamış tedaviler ve ürünleri kapsar (Sağlık Bakanlığı, 2022).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın, Ekim 2014'de yayımladığı "Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği'nden sonra "alternatif tıp" terimi yerine "geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT)" terimi kullanılmaya başlanmıştır. (Özer ve Ateş, 2021).

GETAT uygulamaları pek çok alanda kullanılmaktadır. Bu makalede cerrahi hastalarında kullanılan geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamalarına yer verilmiştir.

GETAT, çoğu zaman bağımsız olarak kullanılan, bireylerin almış oldukları tedaviye ek ya da bu tedaviler yerine kullanılan yöntemlerdir (Ciğerci, Kurt ve Çelebi, 2016). Son yıllarda teknolojinin gelişmesine paralel olarak cerrahi alan da bu durumdan olumlu etkilenmiş ve cerrahinin uygulanma sıklığında artış olmuştur. Dolayısıyla hastaların ameliyat sonrası süreçte geçirilen operasyon ve hastaya uygulanan anesteziye bağlı farklı sorunlar yaşadığı bilinmektedir. Bu sorunlar için geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamaları tercih edilmektedir (Uraz ve Günay, 2020). Bu yöntemlerden en sık kullanılanları; müzik terapi, akupresür, refleksoloji, reiki, ayak masajı ve kahkaha yogasıdır.

Müzik Terapi: Müzik, İnsanın düşünce ve duygularını bazı kurallar ve uyumlu sesler ile anlatma sanatıdır (İtişgen, 2018). Müziğin insanlar üzerindeki fizyolojik, psikolojik, sosyal ve emosyonel etkilerinden dolayı müzik terapi, sağlığın korunması ve hastalıkların iyileştirilmesi gibi durumlarda son dönemde tıbbın önemli bir öğesi olmuştur. Müzik terapisi, kişinin sağlık durumunu artırmayı hedefleyen GETAT yöntemlerinden birisidir. Amerikan Müzik Terapi Birliği müzik terapiyi; terapötik ilişkiler içinde, kliniğe ve kanıta yönelik bireye ait amaçlara ulaşmak için yapılan müziksel girişimler olarak tanımlamıştır (Emen, 2019).

Müzik terapi çok farklı alanlarda farklı tıbbi işlemlerin uygulandığı durumlarda özellikle ağrının ve anksiyetenin tedavisinde kullanılmaktadır. Müzik terapi özellikle; yoğun bakımda mekanik ventilasyondaki hastalar, kanser tedavisi alan hastalar, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası dönemde, çocuk hastaların olduğu kliniklerde kullanılmaktadır (Emen, 2019). Ayrıca bağışıklık sisteminin aktive olması, bireylerin yaşam kalitelerinin arttırılması, kullanılan analjezik miktarının azaltılması, hospitalizasyon sürecinin kısaltılması vb. gibi olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (Ciğerci ve diğerleri, 2016). Müzik terapinin cerrahi hastası üzerindeki terapötik etkileri aşağıdaki gibidir;

- ✓ Ameliyathane ortamında müzik terapinin kullanılması çevrede oluşan gürültü ve sesi baskılar
- ✓ Müzik terapi sayesinde hastalara uygulanan anastezi miktarı ve anestezik ilaca bağlı oluşan yan etkiler azalır.
- ✓ Hastaların derlenme ünitesinden erken ayrılmasını sağlar.

- ✓ Ameliyat sonrası süreçte müzik terapinin kullanılması ağrıya bağlı oluşan huzursuzluğun ortadan kalkmasına yardımcı olur
- ✓ Hospitalizasyon sürecini azaltır (Özçakır, 2020).

Emen entübe edilen hastalarda uygulanan aspirasyon işlemi sırasında oluşan ağrı için müziğin etkisini incelediği araştırmasında, hastaların müzik dinletisi sonrası ağrı seviyelerinin azaldığını bildirmiştir (Emen, 2019). Ciğerci ve arkadaşları müzik terapi ile ilişkin sağlık profesyonellerinin görüşlerini sordukları araştırmalarında, müzik terapinin; ağrı kontrolünde etkili bir yöntem olduğunu, hastaların tedaviye uyumunu artıran aynı zamanda hastaların stres düzeylerini ve analjezik kullanım miktarını azaltan geleneksel tamamlayıcı tıp uygulaması olduğunu belirtmişlerdir (Ciğerci ve diğerleri, 2016). Bashiri ve arkadaşları çalışmalarında anestezistler tarafından uygulanan derin sedasyona eklenen müzik terapi, anksiyete skorunu ve propofol tüketimini azalttını belirtmişlerdir (Bashiri ve diğerleri, 2018). Literatür incelendiğinde yapılan çalışmalar sonucunda müzik terapinin cerrahi hastalarında ağrıyı, analjezik kullanımını anksiyeteyi azalttığı; tedaviye uyumu, hasta memnuniyetini, uyku kalitesini ve konfor düzeyini artırdığını ve hemodinamik değişkenleri düzenlediği sonucuna varılabilir.

Akupressür: Geçmişten günümüze bireyleri iyileştirmek için kullanılan noninvaziv bir masaj yöntemi olan akupresur, 5 bin yıla uzanan bir geçmişe sahiptir. Çin'de çok önemli bir yere sahip olan zihin-beden temeline dayanan bir uygulamadır. Fiziksel ağrıların yeteri kadar azaltılamadığını bundan dolayı da alternatif teknikler geliştirerek yaşam enerjilerini dengelemeyi amaçlayan Çinli doktorlar, farklı masaj teknikleri ortaya çıkarmışlardır. Bireylerin ağrılarını azaltmak için vücuttaki akupunktur meridyenlerine bası ve ovma tarzı yapılan uygulamalara akupressür adı verilmektedir. Akupressür, akupunktur ile aynı felsefeden ortaya çıkmış bir uygulamadır. Akupunkturdan farkı akupunktur iğnesi yerine ilgili bölgelere basınç uygulanmaktadır. Bu sayede enerji kanallarının çalışması sağlanmakta ve Chi (ki) enerjisinin sağlıklı bir şekilde akışı gerçekleşmektedir (Durmuş İskender ve Çalışkan, 2020). Chi enerjiin dengelenmesi sayesinde immün sistem güçlenir. Akupressür meridyenlerdeki enerji akışının düzenlenmesini sağlayarak yara iyileşmesine katkı sağlar ve dolaşım sisteminin sağlıklı bir şekilde devam etmesine olanak tanır (Andrews ve Dempsey, 2007).

Akupresur; endorfin, asetilkolin, norepinefrin, dopamin, enkefalin salınımını uyarıp kasları gevşeterek kan dolaşımını düzenleyip opioid sistemi çalışır hale getirmektedir. Ayrıca vücudun akupunktur noktalarına bası uygulandığında, nosisepsiyon sürecinin başlaması ile impulslar, serotoninerjik ve enkefalinerjik nöronları uyarmaktadır. Böylece analjezik sistemi aktive olur insanların

yaşadıkları ağrı ve kas gerginliği azalır. Ağrı kontrolünde akupresurun amacı, hastaların ağrılarını azaltarak, analjezik kullanım miktarını azaltmaktır. Bu sayede bireysel ruhsal ve bedensel kendilerini daha iyi hissederler yaşadıkları anksiyete düzeyleri azalır (Andrews ve Dempsey, 2007; Ceyhan, 2015; Durmuş İskender ve Eren, 2020).

Akupresür Uygulamasında Hemşirenin Rolü

Akupresür, bu konu ile ilgili eğitim alan hemşirelerin kolaylıkla uygulayabileceği, bakım kalitesini yukarı çeken, fiziksel, psikolojik iyileşmenin gerçekleşmesine olanak sağlayan invaziv olmayan bir uygulamadır (Doğan ve Taşçı, 2016). Akupres uygulamalarındaki hemşirenin sorumlulukları şu şekildedir:

- ✓ Akupresin etki ve yan etkilerini, olası yararlarını ve risklerini bilmeli ve hastalara bu konularda bilgi vermelidir.
- ✓ Hemşirelik süreci ile akupresür uygulamasını bakım planına dâhil etmelidir.
- ✓ Hasta sağlığı üzerinde akupresürun etkisini değerlendirmeli, ek bilgi ve beceriler geliştirebilmelidir (Turan, Öztürk and Kaya, 2010).

Refleksoloji: Vücudun kendini iyileştirme yöntemi olarak Çin'de yaklaşık 5 bin yıl önce ortaya çıkan refleksolojide el, ayak ve kulaktaki refleks noktasına basınç uygulandığında elektrokimyasal sinir uyarıları aktif hale gelip sinir sistemini uyarır. Uyarıya yanıt oluşturma işlemi periferal sinir sistemi sayesinde yapılır. Periferal sinir sistemi vasıtasıyla oluşan mesaj afferent nöronların sayesinde gangliona ulaşır. Ganglion tarafından da merkezi sinir sistemine ulaştırılır. Bu ileti efferent nöronlar aracılığıyla özellikli organ ve bezlere iletildikten sonra mesaja yanıt oluşur. Yanıtların oluşmasıyla ilgili salgı bezleri ve organlar uyarılır. (Kapıkıran, 2020) Refleksoloji bireylerin stresini azaltıp anksiyetelerini yönetmelerine yardımcı olur. Aynı zamanda panik atak, depresyon migren vb gibi hastalıkların tedavisinde ve eklem ağrısı, sırt ağrısı, rotizma ağrılarında da güvenli bir yöntem olarak uygulanmaktadır (Kapıkıran, 2020). Aydemir çalışmasında, diz osteoartriti tanısı olan hastalara uygulanan akupresür'ün hastaların ağrılarını azalttığını, fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini arttırdığını belirtmiştir (Aydemir, 2018).

Reiki: Ameliyat sonrası süreçte hastaların ağrılarının azaltılmasında faydalı bir geleneksel tamamlayıcı tıp uygulama yöntemidir (Yeşil Bayülgen ve Yeşil, 2021). Reiki, enerji merkezlerine odaklı çalışır (Yeşil Bayülgen ve Yeşil, 2021). Enerji merkezleri vücudumuzda omurga boyunca yer alarak çakra olarak adlandırılır. Bu çakralar büyük salgı bezleri ve sinir ağı merkezleri ile kesişir. Çakralarda tıkanıklık oluştuğu anda, vücuttaki enerji akışının azaldığı ve bundan

dolayı da vücutta fiziki ve psikolojik değişiklikler meydana geldiği düşünülmektedir (Özcan Yüce, Atik, Karatepe, Erdoğan ve Albayrak Coşar, 2017). Bu paradigmaya göre, cerrahi işlemlerin bireyin enerji akışını bozduğuna ve vücudun enerji merkezinde oluşan dengesizlik nedeni ile de ağrının meydana geldiğine inanılır (Alandydy & Alandydy, 1999). Reiki enerjisini uygulayan kişi, vücuttaki enerjinin yeniden düzenlenmesi için kanal oluşturur ve kişinin iyileşmesi için katkıda bulunur (Özcan Yüce ve diğerleri, 2017; Sağkal Midilli, Eşer ve Yücel, 2019).

Reiki enerji terapisi esnasında, vücuttaki dolaşım sisteminin ve parasempatik sistemin aktivitesi artmaktadır ve immünoglobulin A seviyesi yükselerek kortizol gibi stres hormonunun salınımını azaltıp gevşeme sağlanmaktadır (Özcan Yüce ve diğerleri, 2017; Sağkal Midilli ve diğerleri, 2019). Reiki hastaların ağrılarını, anksiyelerini, depresyon ve streslerini azaltıp yaşamsal bulgularının normal seviyeye ulaşmasını ve konforun artırılmasını sağlar (Yeşil Bayülgen ve Yeşil, 2021).

Literatürde reiki uygulaması ile yapılan çalışmalara bakıldığında, Midilli ve Eser'in sezeryan ameliyatından sonra reiki uygulanan hastaların yaklaşık %70 oranında ağrılarının azaldığını ve solunun hızını düzenleyip anksiyete seviyesini ve kullanılan analjezik miktarını azalttığını belirtmişlerdir (Sağkal Midilli ve Eşer, 2015). Baldwin ve arkadaşlarının diz protezi ameliyatı olan hastalarda reikinin etkisine baktıkları çalışmalarında reikinin ağrıyı, stresi, kan basıncını, solunum hızını ve anksiyeteyi azalttığı belirtilmişlerdir (Baldwin, Vitale, Brownell, Kryak ve Rand, 2017). Utli'nin açık abdominal histerektomi ve Anuş Topdemir'in laporoskopik kolesistektomi ameliyatı olan hastalar ile yürüttükleri çalışmalarda, reikinin hastaların ağrı seviyelerini azalttığı, yaşamsal bulguları normal seviyelere getirdiği, kullanılan analjezik miktarlarında azalmaya sebep olduğu ve konfor düzeyini artırdığı belirtilmiştir (Anuş Topdemir, 2019; Utli, 2018).

Ayak Masajı: Ayak masajı, ağrı ve anksiyetesi olan hastalara uygulanabilen geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamasıdır (Koraş, 2018). Uygulamanın kolay ve masrafsız olması ayak masajının avantajlarından en önemlileridir (Koraş, 2018). Ayak masajı ile yapılan çalışmalara bakıldığında ayak masajının özellikle ağrı ve anksiyete yönetiminde etkili olduğu belirlenmiştir (Koraş Sözen, 2020).

Deri ve mukozada bulunan nosiseptörler ayaklarda yoğun olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla ayak masajı ağrı yönetiminde etkili bir yöntemdir (Koraş Sözen, 2020). Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde ayak masajının ağrı, yorgunluk ve uykusuzluğu azalttığı, yaşamsal bulguları normal seviyeye getirdiği, yaşam kalitesini artırdığı, sosyal ve emosyonel açıdan yararlı olduğu belirtilmiştir (Çankaya, 2018; Çoban ve Şirin, 2009; Ovayolu ve Ovayolu, 2013).

Kahkaha Yogası: Kahkaha genellikle mutluluğu temsil eden görsel durum ya da sevinç duygusunun göstergesi olarak kabul edilir (Özer ve Ateş, 2021). Gülmenin iyileştirici gücü, özellikleriyle yapısı 20. yy da anlaşılmıştır (Yardımcı, 2010). Gelotoloji, gülümseme ve kahkahanın insan fizyolojisi üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır. Bertrand Russell, gülme eyleminin insan vücudu için fizyolojik ve psikolojik olarak olumlu etkileri olduğunu belirtmiştir (Özer ve Ateş, 2021). Gülme eylemi, gerginliği, kaygıyı, nefreti ve öfkeyi azaltmaya yardımcı olarak bireylerde stresi ve depresyonu hafifletip insanlar arası ilişkilerinin gelişmesine yardımcı olmaktadır (Yim, 2016). Yapılan çalışmalarda, kahkaha esnasında beynin amigdala, hipotalamus, temporal ve serebellar bölgelerinin aktif çalıştığı görülmüştür (Nasr, 2013). Kahkaha yogasının, tüm iç organlara olumlu mesaj gönderdiği, stres hormonunun seviyesini düşürdüğü, dolaşımı arttırarak kasların gevşemesine neden olduğu belirtilmiştir (Dumbre Satish, 2012; Nasr, 2013). Kahkahanın, beta endorfin hormonunu üreten alt ön lob korteksi çalıştırdığı böylece kişilerde zihinsel ve fiziksel rahatlama sağlayıp ağrı eşiğini yükselttiği bildirilmiştir (Dumbre Satish, 2012). Vücuttaki doğal morfin olan beta endorphin, merkezi sinir sisteminde ve nosiseptör yüzey membranında yer alan opioid reseptörlerine bağlanıp analjezik etki sağlamaktadır (Özer ve Ateş, 2021).

"Kahkaha Yogası" Hindistanlı bir hekim olan Dr. Madan Kataria tarafından 1995 yılında geliştirilmiştir. Bu yoga türünde seanslar, nefes egzersizleri, germe-gevşeme teknikleri ve kahkaha egzersizlerinden meydana gelmektedir. Kahkaha yogası dört aşamadan oluşmaktadır. Birinci aşama el çırpma ve ısınma egzersizleri, ikinci aşama derin nefes egzersizleri, üçüncü aşama çocuksu oyunculuk aşaması ve son aşamada ise gülme egzersizleri yer alır. Kahkaha yogası egzersizleri sırt üstü pozisyonda yapılabildiği gibi dizleri tutup karına çekilerek de yapılabilmektedir (Özer ve Ateş, 2021).

Ko ve Hyum osteoartirit tanısı olan hastalarda kahkaha yogasının, hastaların ağrı ve depresyon seviyelerini azaltmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede etkili bir müdahale olduğu ve osteoartritli bireylerin bakımında kullanılabilecek bir hemşirelik girişimi olduğu bildirilmişlerdir (Ko ve Hyun, 2013). Yim, kronik kas iskelet sistemi ağrısı olan bireylerde kahkaha yogası ile ağrılarını %55 oranında azalttığı saptamıştır (Yim, 2016).

Kahkaha yogası ekonomik ve erişimi kolay bir müdahale olarak hastalıklarla başa çıkmak, fiziksel ve ruhsal açıdan ağrı veya stresten kurtulmak ve sağlığın geliştirilebilmesi için uygulanabilecek bir yöntemdir. Kahkaha yogasının, yarattığı olumlu etkiler hasta hemşire etkileşimi açısından oldukça önemlidir. Hemşirelerin bakımları sırasında kanıta dayalı kahkaha yaklaşımını benimsemeli ve hemşirelik uygulamalarına entegre edilebilmelidir.

Sonuç olarak günümüzde kullanımı giderek artan GETAT yöntemlerinin, sağlık ekibinin önemli bir üyesi olan hemşireler tarafından tanınması ve bilgi sahibi olunması gerekmektedir. Literatür taraması sonucunda özellikle son yıllarda geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamalarının kullanım sıklığının arttığı ve cerrahi hastalarında uygulanmasına yönelik çeşitli araştırmalar yapıldığı görülmektedir. Hemşireler, perioperatif süreçte hastaların yaşamış olduğu şiddetli ağrıyı, anksiyeteyi azaltmak ve konforu artırmak için geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamalarından solunum egzersizleri, gevşeme egzersizleri gibi yöntemleri kullanmakta iken son yıllarda müzik terapi, reiki, akupressür vb. gibi uygulamaların daha fazla kullanıldığı görülmektedir. Kullanılan bu yöntemlerin ekonomik olması, hastaya zarar vermemesi ve hastalar tarafından olumlu karşılanması hasta ve hemşire arasındaki ilişkileri güçlendirmesi, açısından geleneksel yaklaşımlara ek olarak hemşirelik uygulamalarında kullanımı giderek artmaktadır. Geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamalarının daha yaygın kullanımını sağlamak için hemşirelik müfredatında, özellikle ağrı, anksiyete yönetimi konusuna daha fazla ağırlık verilmesi, kanıta dayalı araştırmaların incelenmesi ve klinik uygulamada kullanılması ve hemşirelerin bu uygulamalara yönelik sertifikasyon programlarına katılımlarının desteklenmelidir. Ayrıca hemşirelerin almış oldukları eğitim sayesinde hastalara danışmanlık yaparak bakım planlarına yansıtabilir. Semptomların yönetiminde kullanılan geleneksel tamamlayıcı tıp uygulamaları ile ilgili kanıt düzeyi yüksek çalışmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

1. Andrews, S. ve Dempsey, B. (2007). Acupressure ve reflexology for dummies. *Wiley Publishing, Indianapolis, Indiana*, 10–65.
2. Anuş Topdemir, E. (2019). *Laparaskopik kolesistektomi sonrası akupresur ve reiki uygulamasının hastaların ağrı ve konfor düzeyine etkisi.* İnönü Üniversitesi.
3. Aydemir, T. (2018). *Diz Osteoartriti Olan Bireylere Uygulanan Akupres'in Ağrı, Fonksiyonel Durum ve Yaşam Kalitesine Etkisi*. Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi.
4. Baldwin, A. L., Vitale, A., Brownell, E., Kryak, E. ve Rand, W. (2017). Effects of Reiki on Pain, Anxiety, and Blood Pressure in Patients Undergoing Knee Replacement A Pilot Study. *Holist Nurs Pract*, *31*(2), 80–89. doi:https://doi.org/10.1097/hnp.0000000000000195
5. Bashiri, M., Akçalı, D., Coşkun, D., Cindoruk, M., Dikmen, A. ve Uçaner Cifdalöz, B. (2018). Evaluation of pain and patient satisfaction by music therapy in patients with endoscopy/colonoscopy. *Turkish Journal of Gastroenterology*, *29*(5), 574–579. doi:10.5152/tjg.2018.18200
6. Çalık, A. (2018). *Diz Osteoartritli Kadınların Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanım ve Semptom- Fonksiyonel Durumlarının Belirlenmesi*. Hacettepe Üniversitesi.
7. Çankaya, A. (2018). *Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Klasik Ayak Masajının Yaşam Bulguları, Ağrı Ve Bulantı-Kusma Üzerine Etkisi*. *Advanced Optical Materials*. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.101.089902%0Ahttp://dx.doi.org/10.1016/j.nantod.2015.04.009%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-05514-9%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13856-1%0Ahttp://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-14365-2%0Ahttp://dx.doi.org/1 adresinden erişildi.
8. Ceyhan, Ö. (2015). Atrial fibrilasyonda akupres uygulanması. M. Baser ve S. Tascı (Ed.), *Kanıta Dayalı Rehberleriyle Tamamlayıcı ve Destekleyici* içinde (ss. 205–2015). Ankara.
9. Ciğerci, Y., Kurt, H. ve Çelebi, Ş. (2016). Tamamlayıcı Bakım ve Alternatif Tedavi Yöntemi Olan Müzik Terapiye İlişkin Sağlık Profesyonellerinin Görüşleri. *Akademik Müzik Araştırmaları Dergisi*, *2*(4), 1–14. doi:10.5578/amrj.27800
10. Çoban, A. ve Şirin, A. (2009). Alt Ekstremitelerde Fizyolojik Ödemi Olan Gebelere 5 Gün Süre ile Uygulanan Ayak Masajının Ödem Derecesi, Ağrı, Yorgunluk ve Uykusuzluk Üzerine Etkisi. *Genel Tıp Dergisi*, *19*(2), 51–56.
11. Doğan, N. ve Taşçı, S. (2016). Acupressure practice and dyspnea in patients

with lung cancer. *Spatula*, *6*(3), 1–7.
12. Dumbre Satish, P. (2012). Laughter therapy. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, *1*(3), 23–24. doi:10.7748/ns.21.16.28.s46
13. Durmuş İskender, M. ve Çalışkan, N. (2020). Acupressure Application and Role of Nurse in Constipation Management. *Van Medical Journal*, *27*(1), 103–108. doi:10.5505/vtd.2020.65002
14. Durmuş İskender, M. ve Eren, H. (2020). Examining Nursing Theses About Acupressure for Pain Management in Turkey. *Journal of Traditional Medical Complementary Therapies*, *3*(1), 40–46. doi:10.5336/jtracom.2020-73529
15. Emen, Z. (2019). *Entübe Hastalara Uygulanan Aspirasyon İşleminde Müziğin Ağrı Üzerine Etkisi*. Bolu Abant İzzet BAysal Üniversitesi.
16. İtişgen, V. (2018). *Kemik İliği Aspirasyonu ve Biyopsisi Uygulanan Hastalarda Müziğin Ağrı ve Anksiyeteye Etkisi*. Sağlık Bilimleri Üniversitesi.
17. Kapıkıran, G. (2020). *Karaciğer nakli olan hastalarda ayak refleksolojisinin ağrı, konfor ve beta endorfin düzeyine etkisi*. http://abakus.inonu.edu.tr/xmlui/handle/11616/18207 adresinden erişildi.
18. Ko, Y.-J. ve Hyun, M.-Y. (2013). Effects of Laughter Therapy on Pain, Depression, and Quality of Life of Elderly People with Osteoarthritis. *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *22*(4), 359. doi:10.12934/jkpmhn.2013.22.4.359
19. Koraş, K. (2018). *Laparoskopik Kolesistektomi Cerrahisinde Ayak Masajının Ameliyat Sonrası Ağrı Ve Kaygı Düzeyine Etkisi*. Atatürk Üniversitesi.
20. Koraş Sözen, K. (2020). Ayak MasajininAmeliyat Sonrasi AğriDüzeyinEtkisi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *15*(2), 110–115. doi:10.17517/ksutfd.673351
21. Nasr, S. J. (2013). No laughing matter: Laughter is good psychiatric medicine. *Current Psychiatry*, *12*(8), 20–24.
22. NIH. (2022). Complementary, Alternative, or Integrative Health: What's In a Name? https://www.nccih.nih.gov/health/complementary-alternative-or-integrative-health-whats-in-a-name adresinden erişildi.
23. Ovayolu, Ö. ve Ovayolu, N. (2013). Semptom yönetiminde kanit temelli tamamlayici yöntemler. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi Cilt*, *1*(1), 83–98.
24. Özçakır, A. N. (2020). *Primer Beyin Tümörü Nedeniyle Ameliyat Olan Hastaların Ağrı Yönetiminde Müziğin Etkisinin Değerlendirilmesi*. Sağlık Blimleri Üniversitesi.
25. Özcan Yüce, U., Atik, D., Karatepe, H., Erdoğan, Z. ve Albayrak Coşar, A. (2017). Reiki and Diabetes, *1*(2), 49–53.
26. Özdil, K., Muz, G. ve Küçük Öztürk, G. (2020). Yaşlılarda Farmakolojik

Olmayan Uygulamalar ve Etkisinin İncelenmesine Yönelik Türkiye'deki Mevcut Tezlerin Değerlendirilmesi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *7*(3), 196–205. doi:10.31125/hunhemsire.834007

27. Özer, Z. ve Ateş, S. (2021). Geleneksel ve Tamamlayici Tip Uygulamalarinin Gülen Yüzü: Kahkaha Yogasi. *Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences*, *24*(1), 108–116. doi:10.17049/ataunihem.500301
28. Öztürk, Y. E., Dömbekçi, H. A. ve Ünal, S. N. (2020). Geleneksel Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımı. *Journal of Integrative and Anatolian Medicine Bütünleyici ve anadolu Tıp Dergisi*, *1*(3), 23–35.
29. Sağkal Midilli, T. ve Eşer, I. (2015). Effects of Reiki on Post-cesarean Delivery Pain, Anxiety, and Hemodynamic Parameters: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *Pain Manag Nurs*, *16*(3), 388–399. doi:10.1016/j.pmn.2014.09.005.
30. Sağkal Midilli, T., Eşer, İ. ve Yücel, Ş. (2019). Cerrahi Kliniklerinde Çalışan Hemşirelerin Ağrı Yönetiminde Nonfarmakolojik Yöntemleri Kullanma Durumları ve Etkileyen Faktörler. *Acibadem Universitesi Saglik Bilimleri Dergisi*, *10*(1), 60–66. doi:10.31067/0.2018.72
31. Sağlık Bakanlığı (2022). Tamamlayıcı veya Alternatif Tıp. https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-tedavisi/kanser-tedavisi-nelerdir/tamamlayıcı-veya-alternatif-tıp.html adresinden erişildi.
32. Uraz, Ö. ve Günay, U. (2020). Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Ameliyat Sonrası Sık Görülen Semptomlara Yönelik Tamamlayıcı Ve Alternatif Yöntemlere İlişkin Bilgi Ve Uygulamaları. *YOBU Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *1*(1), 1–10.
33. Utli, H. (2018). *Abdominal Histerektomi Ameliyatı Geçiren Kadınlarda Reiki ve Sırt Masajının Ağrı Üzerine Etkisi*. İnönü Üniversitesi.
34. Yaraşır, E., Pirinçci, E. ve Deveci, S. E. (2018). Bel Ağrısında Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, *27*(1), 93–108. doi:10.17827/aktd.342583
35. Yardımcı, İ. (2010). Mizah Kavramı ve Sanattaki Yeri. *Uşak Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, *3*(2), 1–41. doi:10.12780/UUSBD69
36. Yeşil Bayülgen, M. ve Yeşil, F. H. (2021). Cerrahi Sonrası Ağrının Yönetiminde Reiki Uygulaması, *1*, 67–72.
37. Yim, J. E. (2016). Therapeutic benefits of laughter in mental health: A theoretical review. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *239*(3), 243–249. doi:10.1620/TJEM.239.243

İlaç Sektörünün Önemli Sorunu Olan Kontaminasyon Riski

Hande YÜCE[1], Songül ÜNÜVAR[2]

[1]Arş. Gör., İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye ORCID: : 0000-0003-2907-2019
[2]İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye ORCID: : 0000-0003-2907-2019
Doç. Dr., 0000-0001-8454-490X

İLAÇ KONTAMİNASYONU

Kontaminasyon, bugün ilaç endüstrisinin karşılaştığı en büyük zorluklardan biridir. Kirlenmenin kaynağını belirlemek ve yüksek hijyen standartlarını korumak, güvenli ve kaliteli ürünler üretmeye yardımcı olabilir. İlaç endüstrisindeki kontaminasyon hasta güvenliğinden taviz vermekten iş sürdürülebilirliğini etkilemeye kadar ciddi sorunlara yol açabilir. Steril ürünlerin imalatında ve üretiminde kontaminasyonun önlenmesi, herhangi bir işletmenin yasal normlara uyması ve genel olarak halkın güvenliğini sağlaması için ayrılmaz bir unsurdur (1). Düzenleyici kurumların, farmasötik ürünleri kontaminasyon açısından test etme konusunda katı kurallarının olması gerekir. Bu nedenle, etkili temizlik yoluyla sadece biyolojik yük seviyelerini kontrol etmek yeterli değil aynı zamanda bir ilaç ürünü veya tesisi için ciddi tehdit oluşturan kontaminantların oluşumunu belirlemek ve önlemek te önemlidir. İlaç endüstrisinde kontaminasyon her zaman bir risktir. Yeterli önleyici tedbirlerin alınması, yüksek kalite standartlarının korunmasına ve yasal düzenlemelere uyulmasına yardımcı olabilir (2).

ÖNEMLİ KİRLETİCİLER

Lifler

Lifler yaygın olarak karşılaşılan bir kirleticidir. Genellikle yalnızca polarize ışık mikroskobu kullanılarak tanımlanır, ancak bazen kimyasal tanımlamayı doğrulamak için FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) kullanılır. Bazen, fiber morfolojisini incelemek için SEM (Scanning Electron Microscopy) kullanılır. Çoğu zaman farmasötik ürünlerde kağıt, pamuk ve renksiz polyester lifler görülür. Bu lifler temiz oda mendilleri ve giysilerden kaynaklanabilir. Bazen aynı numune içinde farklı tür lifler bulunur ve bu daha ciddi bir kontaminasyon sorununun göstergesidir (3).

Cam

Cam, kalite kontrol taraması sırasında sıklıkla gözlemlenen başka bir kirleticidir. Cam partikülleri, flakon boynunun kırılması veya açılması, diğer flakonlar, cam eşyalar ve aydınlatma gibi dış kaynaklardan ve iç flakon yüzeyinin delaminasyonundan kaynaklanabilir. Yoğunlukları nedeniyle, sıvı çalkalandığında cam partiküller hızla şişenin dibine çöker. Cam delaminasyon pulları son derece incedir ve görsel inceleme sırasında gözden kaçabilir. Daha fazla sayıda cam partikülleri varsa, çözeltide bir "parıltı" etkisi gözlenir. "Parıltı" en iyi şekilde bir fiber optik ışık kaynağı kullanılarak gözlemlenir. Delaminasyon pulları şişenin dibine batmaz. Cam delaminasyonu genellikle, yüksek oranda asidik, yüksek düzeyde bazik veya sodyum klorür çözeltisi yanlış tip ambalajda

depolandığında meydana gelir. Cam parçacıklarının kendine özgü morfolojisi vardır ve mikroskobik analizle tanımlanabilir. Cam parçacıkları parlak, kırıcıdır ve karakteristik bir konkoidal kırılmaya sahiptir. Polarize ışık kullanılarak incelendiğinde cam izotropiktir. Camın türünü belirlemek ve şüpheli kaynaklarla karşılaştırmak için kırılma indisi ölçümü ve element analizi kullanılabilir. Bazı cam türlerinde lityum ve bor elementleri bulunur ve bu hafif elementler EDS (Energy Dispersive Dedector) dedektörleri kullanılarak tespit edilemez; bu elementlerin tespiti gerekiyorsa, partiküller ikincil iyon kütle spektrometrisi (SIMS) kullanılarak analiz edilebilir (4).

Silikon

Silikon birçok üründe kullanılması nedeniyle farmasötik ürünlerdeki kontaminasyonuna sıklıkla rastlanmaktadır. Kauçuk tıpalar ve pistonlar için bir yağlayıcı olarak kullanıldığında, çok kolay bir şekilde "dökülür" ve ürünün içinde kalır. Silikon, protein bazlı ilaçlarla, partikül veya kalıntı üreten aktif bileşenlerle etkileşime girebilir. Ürün otoklavlanırsa silikonda termal bozulma meydana gelebilir. Silikon yağı sıvı ürünlerde yağ damlacıkları olarak görülebilir. Bazen çözeltiye puslu bir görünüm veren ince damlacıklar halinde oluşur. Ürünün süzülmesinden sonra, silikon yağı, filtre üzerinde iletilen ışık kullanılarak gözlenebilen “temiz” alanlar olarak belirir. Bozunmuş silikon, protein veya aktif bileşenle etkileşime giren silikon, çözeltide lif benzeri partiküller olarak görünen yarı katı partikül kalıntısı oluşturur. Şüpheli silikon kalıntılarını, tanımlamayı doğrulamak için FTIR (Fourier Transform Infrared Spektrofotometre) kullanılarak analiz edilir. Silikon yağı, filtrenin küçük bir kısmının nonan ile özütlenmesiyle yağlı veya temiz bölgeleri olan filtrelerden geri kazanılabilir. Bu prosedür, FTIR analizi için cilalı bir tuz plakası üzerinde gerçekleştirilir. İnce bir tungsten iğne kullanılarak filtredeki lifli kalıntılar kazınabilir ve FTIR için hazırlanabilir. Özel çoğaltma teknikleri kullanılarak analiz için az miktarda silikon kalıntısı hazırlanabilir (5).

Flakonlar

Parçacıklar ve kalıntılar işleme sonucunda oluşabilir ve bazen doldurmadan önce flakonlarda gözlemlenir. Bazen, karanlık bir parçacık içerdiği düşünülen bir şişe görünümündedir. Optik inceleme, kalıntının veya parçacığın aslında cama gömülü olduğunu veya tamamen şişenin duvarı içinde bulunduğunu gösterir. Kalıntı çoğunlukla mikroskop kullanılarak hematit (demir oksit veya pas) olarak tanımlanır. Demir ve oksijenin varlığı EDS kullanılarak doğrulanabilir (6).

FARMASÖTİK ÜRÜNLERDEKİ KONTAMİNASYONLAR

Damlalar, Solüsyonlar

Damlalardaki bakteriyel kontaminasyon büyük bir endişe kaynağıdır çünkü bu yolla, mikroorganizmaların mukoz membrandan girişi mümkün hale gelir. Göz damlaları, nebulizer ve aerosol solüsyonlarında bakteri kontaminasyonuna ilişkin pekçok çalışma yapılmıştır (7-10).

Aynı formülasyona sahip burun spreyi ve burun damlası kullanımına bağlı bakteri üremesinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, sprey kullananların %90'ında, damla kullananların ise %15'inde bakteri üremesi tespit edilmiştir. Bu çalışma, sprey olarak kullanılan nazal salin solüsyonunun normal deri ve nazal floranın bir parçası olan mikroorganizmalar (stafilokok ve streptokok) ve potansiyel enterik kökenli gram-negatif organizmalarla kontaminasyonunu göstermektedir. Bu bakteriler burun boşluğunda kolonize olmalarının yanı sıra, enfekte sinüslerden de içeri girmişlerdir. *Staphylococcus aureus*, kronik maksiller sinüziti ve akut sfenoid sinüziti olan hastaların sinüslerinden izole edilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* nozokomiyal sinüzit sinüslerinde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfekte sinüslerde tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, nazal salin solüsyonunun sprey yerine damla olarak kullanımını desteklemektedir. Bu ürünler, bakteriyel kontaminasyonun bakteriyel burun yükünü artırma potansiyeline sahip olabileceği çeşitli üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda yaygın olarak kullanılan ürünlerdir. Ayrıca, birden fazla hasta tarafından bir nazal solüsyonun kullanılması durumunda çapraz enfeksiyon riski de gözlenmektedir. Burun delikleriyle temastan kaçınmak, flakonun mikroorganizmalarla kontaminasyonunu önler ve böylece solüsyonun temiz kalmasını sağlar. Bununla birlikte, salinin intranazal olarak püskürtülmesi isteniyorsa, kullanılmış flakonların sık sık atılması ve yenileriyle değiştirilmesi tavsiye edilir (11).

Kontamine oftalmik solüsyonlar, önlenebilir oküler enfeksiyonların potansiyel sebeplerinden biridir. Hem teşhis hem de tedavi amaçlı kullanılan oftalmik solüsyonların bakteri patojenleri ile kontamine olduğu ve oküler enfeksiyonlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir (12). Kontamine ilaçlar veya diğer olası sebeplerden kaynaklanan göz enfeksiyonları, önemli fonksiyonel yapılara hızla zarar verebilir, kalıcı görme kaybına ve körlüğe neden olabilir. Bakteriyel keratit ve endoftalmi gibi ciddi göz enfeksiyonlarının kontamine topikal ilaçların kullanımıyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (13). Oftalmik ilaçlarda kontaminasyonun değerlendirildiği bir diğer çalışmada ilaçların %11 prevalansla farklı bakteri türleri tarafından kontamine olduğu bulunmuştur. Göz

ilaçlarının çoklu kullanım ve daha uzun kullanım süresi, daha yüksek kontaminasyon oranı ile ilişkilendirilmiştir. Kontaminasyon seviyesi antibiyotikler için %0, lokal anestezikler için %20 ve povidon iyot için %40 arasında değişmektedir. Tespit edilen bakterilerden *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif *Staphylococcus* türlerinin metisiline dirençli, diğerlerinin ise test edilen antibiyotiklere duyarlı olduğu bulunmuştur. Ayrıca göz ilaçlarının tüm kontaminasyonlarının damlalık uçlarında bulunduğu ve hiçbirinin kalıntı içeriklerden kontamine olmadığı tespit edilmiştir. En çok kontaminasyon ağırlıklı olarak lokal anesteziklerde (%20) ve midriyatiklerde (%18.5) gözlenmiştir (14). Bu bulgu, Kenya'da yapılan ve en yüksek kontaminasyon oranlarının lokal anesteziklerde (%10) ve midriatiklerde (%7) gözlendiği belirtilen bir çalışmayla uyumlu bulunmuştur (15). Ancak Jokl ve ark. steroid solüsyonlarının kontamine olma olasılığının diğer ilaçlara göre 5.8 kat daha fazla olduğunu öne sürmüşlerdir (16). Antibiyotik içeren göz ilaçlarında bakteriyel kontaminasyonun olmaması, ilaçların antibakteriyel etkisine bağlı olabilir ve bu da birçok antibiyotiğin kendi kendini sterilize edici etkisini desteklemektedir (17). Ancak koruyucu içerdiği halde %11'lik bir kontaminasyon oranı bulunanan oftalmik ilaçlar da mevcuttur. Taşlı ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kontamine olduğu tespit edilen ilaçların çoğunun koruyucu olarak timerosal veya benzalkonyum klorür içerdiği tespit edilmiştir (18). Bu çalışmanın ve benzeri diğer çalışmaların bulguları değerlendirildiğinde; koruyucuların, kullanımları sırasında çok dozlu göz damlalarının sterilitesini sağlamak için yeterli olmadığı ve tek doz göz damlası kullanımının daha uygun olacağı ileri sürülebilir. Bir diğer çalışmada konjonktivit belirtisi olmayan glokom hastaları tarafından kullanılan çok kullanımlık göz damlalarının ve poliklinik, servis ve ameliyathanedeki sağlık personeli tarafından kullanılan çok amaçlı oküler ilaçların kontaminasyon yüzdesini karşılaştırmak amaçlanmıştır. Göz damlası uçlarından, damlalardan ve şişenin içinde kalan sıvıdan numune alarak kontaminasyonun etkisi test edilmiş ve ortalama kontaminasyon yüzdesi %16.8 olarak diğer çalışmaların ortalamasına benzer bulunmuştur (19, 20)

Şuruplar

Şurup, su veya başka bir sulu sıvı içinde sakaroz gibi, bazen tıbbi bir ajan eklenmiş konsantre bir şeker çözeltisidir ve ilaçlar için aromalı bir taşıyıcı olarak kullanılır. Genellikle tatlı ve yapışkan bir taşıyıcıda herhangi bir sıvı dozaj formunu (örneğin oral süspansiyon) içerecek şekilde genişletilirler (21). Şuruplar, aktif ilaçları içeren; bebekler, çocuklar ve yaşlılar için en uygun dozaj şeklini oluşturan steril olmayan sıvı dozaj şekilleridir. Çocuklara tabletler ve kapsüller kolay ve rahat bir şekilde verilemediğinden şuruplar, çocuklardaki oral

uygulamalar için daha uygundur. Şuruplar, tatlı bir tat ve viskoz bir kıvam ile karakterize edilir. Sükroz veya diğer şekerlerin konsantre sulu çözeltisi, tüm şuruplar için genel taşıyıcı görevi görür (22).

Şuruplardaki kontaminasyonla ilgili tarihi sürece bakıldığında geçmişte karşılaşılan en önemli kontaminasyonlardan biri sülfanilamid kontaminasyonudur. Streptokok enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan bir ilaç olan sülfanilamidin önemli iyileştirici etkileri olduğu gösterilmiş ve uzun yıllar tablet ve toz halinde güvenle kullanılmıştır. Ancak Haziran 1937'de S.E. Bristol, sıvı formdaki ilaca talep olduğunu bildirmiştir. Şirketin baş kimyager ve eczacısı Harold Cole Watkins, ön deneyler yaparak sülfanilamidin dietilen glikol içinde çözündüğünü bulmuştur. Şirketin kontrol laboratuvarı karışımı tat, görünüm ve koku açısından test edip üretim için uygun bulmuştur. Şirket hemen bir miktar eliksir hazırlayıp ülkenin her yerine 633 adet sevkiyat göndermiştir. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yeni formülasyon toksisite açısından test edilmemiştir. O zamanlar gıda ve ilaç kanunu, yeni ilaçlar üzerinde güvenlik araştırmalarının yapılmasını gerektirmiyordu. Yeni sülfanilamid preparatı üzerinde herhangi bir farmakolojik çalışma yapılmadığından, Watkins solüsyonun bir özelliğini fark edememiştir. Normalde antifriz olarak kullanılan bir kimyasal olan dietilen glikol, ölümcül bir zehirdir. 100'den fazla insanın ölümüne neden olmuştur ve ölenlerin yaklaşık üçte birini çocuklar oluşturmuştur (23).

Şurup, süspansiyon gibi ilaçların bakteriyel kontaminasyonu ürünlerin bozulmasına neden olabilir ve özellikle çocuklarda ve yaşlılarda ciddi klinik tehlikelere yol açabilirler. USP (United States Pharmacopeia) tarafından önerilen kabul edilebilir sınırı (102 cfu/ml) aştığında bu tür mikrobiyal kirleticilerin varlığı önemli bir sağlık sorunu haline gelir (24).

Farmasötiklerin mikroorganizmalarla kontaminasyonu, olası kötü koku ve renk değişikliklerinin yanı sıra, şurupların fermantasyonu, emülsiyonların kırılması, şişelerin trepanlanması ve bulanıklık veya tortu görünümü de dahil olmak üzere şurup ürünlerinin fizyokimyasal özelliklerinde değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler ürünü sadece estetik olarak kabul edilemez kılmakla kalmaz, aynı zamanda insan üzerindeki terapötik etkileri de değiştirmektedir. Kontamine ilacın tüketimi sonucu ortaya çıkan istenmeyen durumlar, mikrobiyal kontaminasyonun türü ve derecesine, bozulmanın boyutuna, giriş yoluna ve ayrıca hastanın bağışıklık durumuna bağlı olarak değişmektedir (25).

Soğuk algınlığı şuruplarında mikrobiyal kontaminasyonun araştırıldığı bir çalışmada test edilen öksürük şuruplarının %33'ünün gram pozitif basil ile kontamine olduğu bulunmuştur (24). Az gelişmiş ülkelerde, kötü hijyen uygulamaları, kirli su ve gıda tüketimi, dengesiz çevre koşulları nedeniyle

hastalıkların ve oral enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Direnç mekanizmaları ve bağışıklık sistemi bozulduğunda veya düzensiz olduğunda bazen minimum bir kontamine patojen dozu bile bulaşıcı olabilir. Mikroorganizmaların steril olmayan şuruplardaki kontaminasyonunun, zaten hasta olan bireylerin kontamine şurup tüketimi sonrasında hastalığın daha ciddi sonuçlarıyla karşılaşmasına neden olur. Bu nedenle öksürük şurupları gibi çok yaygın olarak kullanılan bu şurupların etkinliğinin ve gücünün incelenmesi çok önemlidir. Öksürük şuruplarının etkinliği özellikle çocuklarda herhangi bir mikroorganizmanın varlığı göz ardı edilmemeli ve tüm numuneler için istenmeyen olarak kabul edilmelidir. Kalite kontrol ve kalite güvence şirketleri, farmasötik ürünlerin üretimi, ambalajlanması, dağıtımı ve depolanmasında mikrobiyal önlemlerle kesinlikle ilgilenmeli ve bunlara uymalıdır. Kontamine şurup tüketen kişiler yüksek risk altındadır. Bu nedenle, bu tür şurupların mikrobiyolojik incelemesinin günlük veya rutin olarak hijyen koşullarında kontrol edilmesi önerilmektedir (26).

Perakende satılan şurupların mikrobiyolojik kontaminasyonunun araştırıldığı bir çalışmada; mikrobiyal kontaminasyonun varlığı üretim ve paketlemedeki hatalarla ilişkilendirilmiştir. Bu araştırmanın sonuçları, çeşitli şurupların bakteri ile kontamine olduğunu göstermiştir. Şuruplarda *Bacillus spp.'nin* en baskın bakteri olduğu ortaya koyulmuştur. *Pseudomonas, proteus*, *Staphylococcus aureus* ve *Klebsiella* türleri gibi diğer organizmalar da şurup örneklerinden izole edilmiştir (27). Yapılan bir çalışmada, Nijerya'daki patentli ilaç perakende satış noktalarından rastgele satın alınan ve yaygın olarak kullanılan pediatrik şuruplardaki antimon, kalay ve civa gibi elementel safsızlıkların konsantrasyonları belirlenmiştir. Bu pediatrik şuruplardaki ağır metal içeriği aralıkları sırasıyla antimon, kalay ve civa için 0.54-1.27, 0.86-2.56 ve 0.97-5.13 µg/g bulunmuştur. Şurupların yaklaşık %75'inin USP civa sınırı olan 1.5 µg/g'ı aştığı bulunmuştur. 15 kg'lık bir çocuk için başka bir maruziyet hariç olmak üzere günlük şurup alımından maruz kalınan tahmini miktar, antimon, kalay ve civa için sırasıyla 1.17 µg, 2.31 µg ve 4.28 µg tespit edilmiştir. Pediatrik şuruplardaki civa içeriği, çocuklarda önemli bir ağır metal maruziyeti kaynağı oluşturabilir ve halk sağlığı açısından önemli bir sorun olabilir (28). Nijerya da yapılan bir başka çalışmada ise, pediatrik şurupların %60'ında kadmiyum ve %98'inde kurşun varlığı tespit edilmiştir. 31 öksürük şurubu ve 18 multivitamin şurubundan oluşan 34 farklı üreticiden 93 steril olmayan farmasötik preparat örneğinin mikrobiyal içeriği hakkında genel bilgileri incelemek amacıyla bir çalışma yapılmıştır. Sonuçlar, 31 öksürük şurubundan üç örneğin gram pozitif basil ile kontamine olduğunu, 18 multivitaminden birinin kontamine olduğunu ortaya çıkarmıştır. Numunelerde bulunan kontaminantların en önemlisinin Salmonella olduğu ve

kontaminasyonun kaynağının fabrika ekipmanı, su veya enfekte olmuş bir personel olabileceği öne sürülmüştür (29).

Katı Dozaj Formları

Katı dozaj formlarının çoğu düşük su aktivitesine sahiptir ve bu nedenle kontaminasyona daha az eğilimlidir. Ancak kötü depolama koşulları altında su içeriğinde yerel bir artış mikrobiyal büyümeye izin verebilir (30).

Kamu hastanelerinden birinde yakın zamanda yürütülen bir araştırmada, steril olmayan farmasötik ürünlerin yaklaşık %50'sinin ciddi şekilde mikroorganizmalarla kontamine olduğunu ortaya çıkarmıştır (31).

Kontaminasyonlar, hastalar için sadece bir enfeksiyon riski değil, aynı zamanda tıbbi ürünün bozulması riskidir. İlaçlar, aktif bileşenin klinik terapötik endikasyon için güvenli bir şekilde iletilmesini sağlayan bazı katkı maddeleri ile üretilir. Bu nedenle, ilaçların patojenik veya patojenik olmayan organizmalarla mikrobiyal kontaminasyonu, emülsiyonların kırılması, kremlerin incelmesi, şurupların fermantasyonu ve bulanıklık veya tortu görünümü gibi fiziksel özelliklerinde değişikliklere neden olarak etkisiz ürünler üretebilir. Servislerde çoklu ilaç flakonu ve tek flakon kullanımı, enfeksiyon ve septik şok riski oluşturan yüksek mikrobiyal kontaminasyon riski oluşturabilir (32). Bununla birlikte, parenteral enjeksiyonlar için tozların sulandırılması sırasında ve enjeksiyon iğnelerinin uçları yoluyla da kontaminasyon meydana gelebilir (33).

Valsartan, yüksek tansiyon ve kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan bir anjiyotensin II reseptör blokeridir. 2018'de FDA, nitrosodimetilamin (NDMA) adı verilen kanserojen kimyasalların kontaminasyonu nedeniyle valsartanı piyasadan geri çekti (34). Bu kontaminasyonlar en az beş yıldır ilaçlarda tespit edilmeden ve ilaç güvenliğinden sorumlu yetkililerin bilgisi dışında giriyordu ve Ocak 2019'da dünya çapında sadece kontamine valsartan reçete edilen kişilerin sayısının yaklaşık 20 milyon olduğu tahmin edilmektedir (35). Alman araştırmacılar tarafından valsartanda nitrozaminlerin saptanmasından sonra gerçekleştirilen geniş bir patent spesifikasyon araştırması sonucu tributiltin azid yerine çok daha ucuz olan sodyum azid (NaN_3) kullanarak sentez sürecinin değiştirildiği ve N-nitrozaminlerin oluşumuna yol açan yüksek bir olasılıkla sodyum azid kullanımının olduğu gösterilmiştir (36).

Emery Pharma tarafından yapılan bir araştırmada, ranitidinin aktif farmasötik bileşeninin ve bitmiş ilaç ürününün zaman içinde farklı sıcaklıklarda doğal bozunması sırasında NDMA oluşumu değerlendirildi. Çalışma, 150 mg ranitidin

tablet USP'nin başlangıçta 18 ng NDMA içerdiğini, ancak bunu 25 °C'de 12 gün süreyle sakladıktan sonra, NDMA dozajlarının 25 ng'ye çıktığını ve 70 °C'de saklamanın bir dozun artmasıyla sonuçlandığını buldu. 142 ng Zantac Cool Mint olarak satılan 150 mg ranitidinin, başlangıçtaki 19 ng NDMA'dan 70 °C'de 14 gün boyunca saklandığında, FDA'nın maksimum kabul edilebilir seviyesinin hemen altında olan 70 ng NDMA'ya yükseldiği bulundu. Son kullanma tarihinin kısaltılması ve ranitidinin tedarik zinciri boyunca ve hastaların evlerinde saklama koşullarının sıkı bir şekilde kontrol edilmesi riski azaltmak için gerekli olacaktır (37, 38).

Yapılan diğer bir çalışmada 6 nonsteroidal antiinflamatuar ilaç, 6 analjezik, 7 antihistaminik, 4 oral antidiyabetik, 6 kalsiyum takviyesi, 2 antilipidemik ajan ve nikotin replasman tedavisi için bir sakız içeren 39 farmasötik ürün, Pb, Cd, Ni kontaminasyonu için analiz edilmiştir. Bu farmasötik ürünlerden alınan maksimum günlük Pb miktarları, kalsiyum takviyesi, asetilsalisilik asit ve nikotin sakızı gibi reçetesiz satılan üç ürün dışında oral PDE (permissible daily exposure) seviyelerinden daha düşük ve daha güvenli bulunmuştur. Pb düzeyi düşük ürünler eksipiyan olarak kalsiyum karbonat içerirken, Pb düzeyi yüksek ürünler kalsiyum karbonat, kalsiyum laktat glukonat ve bu ürünlerde daha yüksek seviyede Pb varlığından sorumlu olabilecek C vitamini içerdiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, tıbbi ajanların üretim süreçlerinde kullanılan hammaddeler, toksik iz metal kontaminantlarının mevcudiyetine en büyük katkıyı yapmaktadır (39).

Popülasyonun belirli bir bölümünün penisiline duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle bu tür ürünler özel işlem gerektirir. Ancak penisilin ürünleri özellikle kampanyalı üretim sırasında diğer ilaçları çapraz kontamine edebilir. Penisilin çapraz kontamine ürünler, hassas hastalarda ciddi anafilaktik reaksiyonlara ve ölümlere neden olabilir. İlaç duyarlılığı sadece hastaların yaşam kalitesini etkilemekle kalmaz, aynı zamanda tedavinin gecikmesine ve tedavi maliyetlerinin artmasına neden olur. Mevcut iyi üretim uygulamaları; canlı aşılar, canlı bakteri preparatları ve insülin gibi diğer biyolojik materyaller gibi kontamine olma olasılığı bulunan penisilin ve diğer preparatların üretiminin özel ve bağımsız alanlarda yapılmasını gerektirir.

SONUÇ

İlaçlar, sular, yiyecek ve içecekler, kozmetikler, antiseptikler ve tıbbi cihazlar gibi insan kullanımına yönelik ürünlerin kalitesi, güvenli ve uygulanabilir olduğunda etkinliği, bu ürünlerin piyasaya arzı için garanti edilmesi gereken Avrupa direktifleri mevcuttur. Bu gereksinimlerin yerine getirilmesi, iyi tasarlanmış, doğrulanmış, bakımı yapılmış ve kontrol edilen süreçler, sistemler ve ortamların yanı sıra iyi üretim uygulamalarına titizlikle uyulması, hijyen

standartları ve ilgili personelin sürekli eğitimi yoluyla elde edilir. Mikrobiyolojik özellikler, insan tüketimine yönelik ürünlerin kalite ve güvenliğini sağlamak için esastır ve özel olarak düzenlenmiştir. Koruyucular, hem bilinen antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşenleri hem de antimikrobiyal aktiviteye doğrudan veya dolaylı olarak katkıda bulunabilecek bileşenleri içerirler. Antimikrobiyal koruyucular, organizmaların sayısını azaltarak ve kazara tekrarlanan kullanım sırasında girebilecek mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek ürünleri kontaminasyondan korurlar. Bir koruyucunun miktarı, büyüme için mevcut suyun oranına, bazı formüle edici malzemelerin doğasına ve doğal koruyucu aktivitesine ve koruyucunun kendisinin kapasitesine göre değişir. Bu nedenle tüm taşıma ve depolama yöntemleri, öncelikle mikrobiyal kontaminasyonu en aza indirmek ve mikrobiyal büyümeyi ve aktiviteyi geciktirmekle ilgilidir. Farmasötik ürünlerde mikrobiyal dozların küçük bir miktarının mevcudiyetinin tüketici sağlığı için potansiyel tehlike olduğu pek çok kez kanıtlanmıştır. Bakterilerin metabolik çok yönlülüğü, farmasötik ürünlerin formülasyonunun çeşitli bileşenlerini kullanmalarına ve dönüştürmelerine yardımcı olur. Bu nedenle, ürünün iyi kalitede olmasını sağlamak için steril veya steril olmayan tüm farmasötik ürünlerin mikrobiyal yükünün belirlenmesi önemlidir. Son zamanlarda veya yıllarda, biyolojik yükü en aza indirmek için birçok üretici tarafından steril olmayan ürünlerin kalitesi artırılmıştır. Kirlenme kaynaklarını belirlemek için ham maddelerden bitmiş ürünlere mikroorganizmalardan ikincil enfeksiyonlara neden olabilir ve tedavi prosedürünü zorlaştırabilir.

KAYNAKLAR

1- Yoch D. (2017). U.S. Food and Drug Administration Inspections: Guide to a Successful Outcome for 503A Sterile Compounding Pharmacies. *International journal of pharmaceutical compounding*, *21*(2), 95–102.

2- Hyde T. D. (2014). Laboratory considerations of United States Pharmacopeia Chapter <71> sterility tests and its application to pharmaceutical compounding. *International journal of pharmaceutical compounding*, *18*(1), 46–52.

3- Farah, S., Kunduru, K. R., Tsach, T., Bentolila, A., & Domb, A. J. (2015). Forensic comparison of synthetic fibers. *Polymers for advanced technologies*, *26*(7), 785-796.

4- Guadagnino, E., & Zuccato, D. (2012). Delamination propensity of pharmaceutical glass containers by accelerated testing with different extraction media. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*, *66*(2), 116–125.

5- Funke, S., Matilainen, J., Nalenz, H., Bechtold-Peters, K., Mahler, H. C., & Friess, W. (2015). Analysis of thin baked-on silicone layers by FTIR and 3D-Laser Scanning Microscopy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics: official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V*, *96*, 304–313.

6- Randolph, T. W., Schiltz, E., Sederstrom, D., Steinmann, D., Mozziconacci, O., Schöneich, C., Freund, E., Ricci, M. S., Carpenter, J. F., & Lengsfeld, C. S. (2015). Do not drop: mechanical shock in vials causes cavitation, protein aggregation, and particle formation. *Journal of pharmaceutical sciences*, *104*(2), 602–611.

7- Wessels, I. F., Bekendam, P., Calvin, W. S., & Zimmerman, G. J. (1999). Open drops in ophthalmology offices: expiration and contamination. *Ophthalmic surgery and lasers*, *30*(7), 540–546.

8- Heal, J. S., Blom, A. W., Titcomb, D., Taylor, A., Bowker, K., & Hardy, J. R. (2003). Bacterial contamination of surgical gloves by water droplets spilt after scrubbing. *The Journal of hospital infection*, *53*(2), 136–139.

9- Jakobsson, B. M., Onnered, A. B., Hjelte, L., & Nyström, B. (1997). Low bacterial contamination of nebulizers in home treatment of cystic fibrosis patients. *The Journal of hospital infection*, *36*(3), 201–207.

10- Oie, S., & Kamiya, A. (1995). Bacterial contamination of aerosol solutions containing antibiotics. *Microbios*, *82*(331), 109–113.

11- Brook I. (2002). Bacterial contamination of saline nasal spray/drop solution in patients with respiratory tract infection. *American journal of infection control*, *30*(4), 246–247.
12- Jokl, D. H., Wormser, G. P., Nichols, N. S., Montecalvo, M. A., & Karmen, C. L. (2007). Bacterial contamination of ophthalmic solutions used in an extended care facility. *The British journal of ophthalmology*, *91*(10), 1308–1310.
13- Snyder, R. W., & Glasser, D. B. (1994). Antibiotic therapy for ocular infection. *The Western journal of medicine*, *161*(6), 579–584.
14- Tsegaw, A., Tsegaw, A., Abula, T., & Assefa, Y. (2017). Bacterial Contamination of Multi-dose Eye Drops at Ophthalmology Department, University of Gondar, Northwest Ethiopia. *Middle East African journal of ophthalmology*, *24*(2), 81–86.
15- Nentwich, M. M., Kollmann, K. H., Meshack, J., Ilako, D. R., & Schaller, U. C. (2007). Microbial contamination of multi-use ophthalmic solutions in Kenya. *The British journal of ophthalmology*, *91*(10), 1265–1268.
16- Jokl, D. H., Wormser, G. P., Nichols, N. S., Montecalvo, M. A., & Karmen, C. L. (2007). Bacterial contamination of ophthalmic solutions used in an extended care facility. *The British journal of ophthalmology*, *91*(10), 1308–1310.
17- Durani, P., & Leaper, D. (2008). Povidone-iodine: use in hand disinfection, skin preparation and antiseptic irrigation. *International wound journal*, *5*(3), 376–387.
18- Taşli, H., & Coşar, G. (2001). Microbial contamination of eye drops. *Central European journal of public health*, *9*(3), 162–164.
19- Thakur, S. S., Bai, A., Chan, D., Lu, J., Lu, M., Su, A., Perera, J., Swift, S., Svirskis, D., & Rupenthal, I. D. (2021). *Ex vivo* evaluation of the influence of pH on the ophthalmic safety, antibacterial efficacy and storage stability of povidone-iodine. *Clinical & experimental optometry*, *104*(2), 162–166.
20- Teuchner, B., Wagner, J., Bechrakis, N. E., Orth-Höller, D., & Nagl, M. (2015). Microbial contamination of glaucoma eyedrops used by patients compared with ocular medications used in the hospital. *Medicine*, *94*(8), e583.
21- Parkash, V., Maan, S., Deepika, Yadav, S. K., Hemlata, & Jogpal, V. (2011). Fast disintegrating tablets: Opportunity in drug delivery system. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*, *2*(4), 223–235.

22- White J. S. (2008). Straight talk about high-fructose corn syrup: what it is and what it ain't. *The American journal of clinical nutrition*, *88*(6), 1716S–1721S.

23- Guilfoyle, D. E., Friedman, R. L., Hughes, P. F., Hussong, D., Rosenberg, A. S., & Brorson, K. (2013). Microbial Risk in Pharmaceutical Manufacturing and ICH Q9. *PDA journal of pharmaceutical science and technology*, *67*(2), 79–80.

24- Gargiulo, D. A., Mitchell, S. J., Sheridan, J., Short, T. G., Swift, S., Torrie, J., Webster, C. S., & Merry, A. F. (2016). Microbiological Contamination of Drugs during Their Administration for Anesthesia in the Operating Room. *Anesthesiology*, *124*(4), 785–794.

25- Fick, J., Söderström, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., & Larsson, D. G. (2009). Contamination of surface, ground, and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental toxicology and chemistry*, *28*(12), 2522–2527.

26- Akerele, J. O., & Ukoh, G. C. (2002). Aspects of microbial contamination of tablets dispensed in hospitals and community pharmacies in Benin City, Nigeria. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, *1*(1), 23-28.

27- Imarenezor, E. P. K., Abhadionmhen, O. A., Shinggu, P. P., Briska, J., George, O. S., & Danya, S. (2021). Bacterial contamination of retailed syrups traded in Wukari, North East, Nigeria.

28- Orisakwe, O. E., Roberts, I. I., & Bagbi, B. M. (2016). Elemental Impurities in Nigerian Pediatric Syrups: Mercury in Violation of Standard Guidelines. *American journal of therapeutics*, *23*(3), e708–e713.

29- Orisakwe, O. E., & Nduka, J. K. (2009). Lead and cadmium levels of commonly administered pediatric syrups in Nigeria: a public health concern?. *The Science of the total environment*, *407*(23), 5993–5996.

30- Orisakwe O. E. (2014). Lead and cadmium in public health in Nigeria: physicians neglect and pitfall in patient management. *North American journal of medical sciences*, *6*(2), 61–70.

31- Mugoyela, V., & Mwambete, K. D. (2010). Microbial contamination of nonsterile pharmaceuticals in public hospital settings. *Therapeutics and clinical risk management*, *6*, 443–448.

32- Nogler-Semenitz, E., Lass-Flörl, C., Nogler, M., Speer, G., & Dierich, M. P. (2007). Bacterial contamination of solutions for parenteral administration for single- and multiple-dose vials after multiple use in the hospital. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, *157*(15-16), 398–401.

33- Curran E. (2011). Intravenous drug preparation: the infection risks. *British journal of nursing (Mark Allen Publishing)*, *20*(14), S4–S8.
34- Ray, A., Atal, S., & Sadasivam, B. (2020). Understanding the molecular-pharmaceutical basis of sartan recalls focusing on valsartan. *Global cardiology science & practice*, *2020*(2), e202025.
35- Sörgel, F., Kinzig, M., Abdel-Tawab, M., Bidmon, C., Schreiber, A., Ermel, S., Wohlfart, J., Besa, A., Scherf-Clavel, O., & Holzgrabe, U. (2019). The contamination of valsartan and other sartans, part 1: New findings. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, *172*, 395–405.
36- Sedlo, I., Kolonić, T., & Tomić, S. (2021). Presence of nitrosamine impurities in medicinal products. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*, *72*(1), 1–5.
37- Zeng, T., & Mitch, W. A. (2016). Oral intake of ranitidine increases urinary excretion of N-nitrosodimethylamine. *Carcinogenesis*, *37*(6), 625–634.
38- Gao, Z., Karfunkle, M., Ye, W., Marzan, T. A., Yang, J., Lex, T., Sommers, C., Rodriguez, J. D., Han, X., Florian, J., Strauss, D. G., & Keire, D. A. (2021). In Vitro Analysis of N-Nitrosodimethylamine (NDMA) Formation From Ranitidine Under Simulated Gastrointestinal Conditions. *JAMA network open*, *4*(6), e2118253.
39- Nessa, F., Khan, S. A., & Abu Shawish, K. Y. (2016). Lead, Cadmium and Nickel Contents of Some Medicinal Agents. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, *78*(1), 111–119.

Yaşlanmanın Vestibüler Sisteme İşlevsel Etkileri

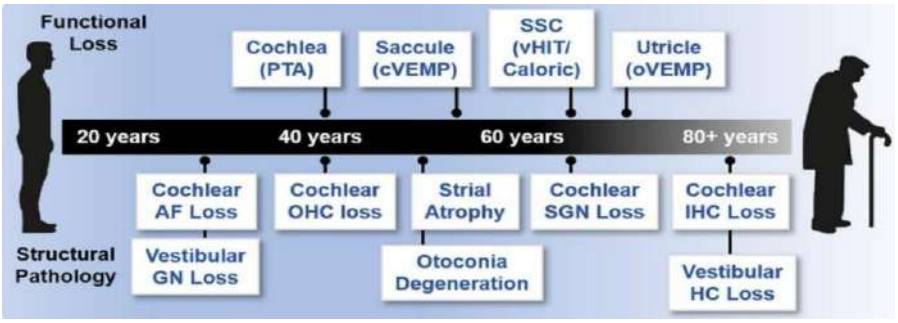
Hanifi Korkmaz

Denge bozukluğu ve düşmeler, yaşlı yetişkinleri etkileyen en yaygın ve hastalıklı durumlar arasındadır. 65 yaş ve üstü yaşlı yetişkinlerin yaklaşık %30'u her yıl düşüyor ve son veriler, düşmeyle ilişkili ölüm oranının 2000 yılında 100.000 kişide 51,6 iken, 2016'da 100.000 kişide 122,2 olarak iki kattan fazla arttığı bildirilmiştir [1]. İnsan vücudundaki birçok sistem, başta vestibüler sistem olmak üzere yaşlanma sürecinden olumsuz etkilenir.

Yaşlanma Vestibüler Sistemi Nasıl Etkiler?

Yaşlı erişkinlerde vestibüler saç hücrelerinin sayısının, vestibüler hastalıktan bağımsız olarak genç erişkinlere kıyasla azaldığı uzun zamandır bilinmektedir [2, 3]. Tüylü hücrelerdeki düşüş, vestibüler çevre boyunca tekdüze değildir. Saccule ve utricle tüylü hücrelerde yaklaşık %25'lik bir azalma yaşarken, semisirküler kanallar (SSK) yaşla birlikte tüylü hücrelerinin yaklaşık %40'ını kaybeder [4]. Ayrıca, tip I tüylü hücreler SSK'lerde sakkül ve utrikulaya göre daha yüksek oranda ölürken, tip II tüylü hücreler SSK'lerde ve otolit organlarda benzer oranlarda dejenerasyon yaşarlar [5, 6]. Utriküler tüylü hücreler sakküler tüylü hücrelere göre yaşa bağlı dejenerasyona karşı daha hassastır [7]. Vestibüler çekirdeği oluşturan nöronların boyutu ve sayısı 40 yaşından itibaren her on yılda %3 oranında azalır [8]. Daha az vestibüler duyu hücresi ve nöral yol, merkezi sinir sistemine giden vestibüler afferent sinyallerde yaşa bağlı bir azalmaya neden olur. Vestibüler afferentlerin modülasyonuna katkıda bulunan serebellar Purkinje hücrelerinin sayısında da buna bağlı bir azalma vardır [9].

Çeşitli çalışmalar, yaşlılığa bağlı vestibüler işlev kaybını (YBVİK) karakterize etmek için fonksiyonel değerlendirmeler kullanmıştır. Şekil 1. [10] . Literatüre yaşlılığa bağlı işitsel işlev kaybı üzerine birçok çalışma yapılmıştır. YBVİK'yi nicel olarak değerlendiren daha az çalışma olmasına rağmen, bazı durumlar netlik kazanmaya başlıyor [11, 12]. Sakküler fonksiyondaki azalma (cVEMP amplitüdleri ile gösterilir) 50 ila 60 yaşları arasında başlar. 60 ila 80 yaşlarından sonra utriküler fonksiyonda bir azalma (oVEMP amplitüdleri ile gösterilir) olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle, sakküler ve utriküler fonksiyonda yaşa bağlı düşüş sürekli olarak rapor edilmektedir. Bunun tersine, lateral SSK fonksiyonu için (kalorik testle gösterilen) tutarsız bulgular rapor edilirken, bazı çalışmalarda 66 yaşından sonra fonksiyon kaybı bildirilmektedir [13]. SSK'lerin vHIT ile değerlendirilmesinde, yaşa bağlı fonksiyonel düşüşlerin 80 yaşına kadar başlamadığını göstermiştir (Ji ve Zhai, 2018'de[12] gözden geçirilmiştir). Toplu olarak, bu bulgular otolitik yapıların yarım daire kanallarına kıyasla yaşlanmaya karşı daha savunmasız olduğunu göstermektedir [10].



Sakküler fonksiyon (55 yaş) cVEMP'e göre; SSK'ler ve lateral kanal (LSSK) işlevi (65 yaş), vHIT ve kalorik test ölçümlerine dayanmaktadır; ve utriküler fonksiyon (70 yaş) oVEMP sonuçlarına göre belirtilmiştir [14-16].

Vestibüler Yapıların Yaşlanması

Vestibüler fonksiyonla ilgili tüm yapıların yaşla birlikte dejenere olduğu gösterilmiştir, ancak başlangıç ve zamansal olarak değişiklik gösterir. Duyusal vestibüler tüylü hücre sayısı doğumdan yaşlılığa her on yılda bir yaklaşık %6 oranında azalır [17, 18]. Semisirküler kanallardaki tüylü hücreler, otolit organların makulalarındaki tüylü hücrelere göre daha erken ve daha büyük oranda dejenere olur [19]. 70 yaşından büyük erişkinlerde, kanalların kristallerinde tüylü hücre yoğunluğunda %40, sakkülde %24 ve utrikülde %21 azalma vardır [17]. Birincil vestibüler afferentler, esas olarak büyük miyelinli lifler, orta yaştan itibaren dejenere olur. Afferentlerin yaklaşık %35'i 70 ila 85 yaşındakilerde kalır [20, 21]. Büyük çaplı ve hızlı iletim hızlarına sahip düzensiz afferentler, normal afferentlere göre daha fazla dejenere olur [22]. Birkaç ölüm sonrası çalışma, Scarpa gangliyonunun hücre sayısındaki düşüşün 30 yaşında başladığını [23] ve 60 yaşından itibaren keskin düşüşler olduğunu göstermiştir [24]. Vestibüler çekirdeklerdeki nöronlar, 40 ila 90 yaşları arasında her on yılda yaklaşık %3 oranında azalır [25]. Sonuç olarak, tüy hücresi düşüşü erken başlar ve yaşam boyunca sabit bir hızda devam ederken, vestibüler sinir ve merkezi nöron düşüşü yaşamın ortalarında başlar ve daha ileri yaşlarda hız artar. Periferik saç hücresi kaybı, merkezi vestibüler yapıların artan duyarlılığı ile kısmen telafi edilir [26].

Vestibüler Fonksiyonların Yaşlanması

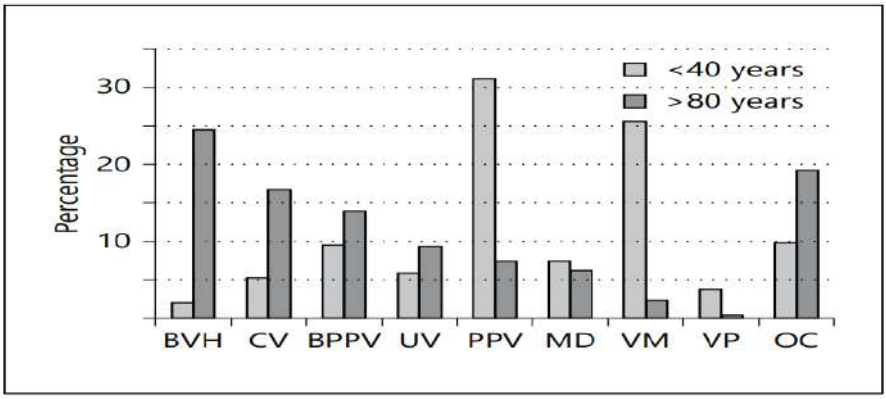
Yaşlılarda dizziness ve yürüme dengesizliği yaygın olmasına rağmen, vestibüler fonksiyon testleri yaşa bağlı olarak değişiklikler gösterir. Kalorik irrigasyon ve video baş itme testi gibi vestibülo-oküler refleks (VOR) işlevi için kullanılan testler yaşla birlikte çok az değişiklik gösterir [27, 28]. VOR fonksiyonunda azalma 75 yaşın üzerinde başlamaktadır [26]. Otolit organ

fonksiyonunu potansiyel olarak yansıtan vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (VEMP) amplitüdleri, 60 yaşından itibaren azalır [29].

Vertikal algı da vestibüler sistemle ilişkilidir [30]. Subjektif görsel, sübjektif dokunsal ve sübjektif postüral vertikal (SPV) olarak ölçülebilir. Ayakta durma ve oturma sırasındaki SPV, yaşlanma sürecinden etkilenir: artan yaşla birlikte SPV geriye doğru kayar ve hizalamalar daha az doğrudur [30]. Benzer şekilde, Bisdorff ve ark. [31], yaşlanmayla birlikte SPV'de vücudun vertikal algısı için hassasiyet kaybı yaşadığını ileri sürmüşlerdir. Duyarlılığın azalması, vestibüler ve somatosensoriyel fonksiyonlarda yaşa bağlı düşme riski oluşturabildiği belirtilmiştir [32].

Yaşlılarda Vertigo, Diziness ve Dengesizliğin Yaygın Nedenleri

Şekil 2'de, Münih, Almanya'da bir üniversite kliniğinde 40 yaşından genç hastalarla karşılaştırıldığında 80 yaşından büyük hastaların tanı spektrumunu göstermektedir [33]. tüm teşhis spektrumu mevcuttur; BPPV yaşlı kişilerde en yaygın olanıdır; Bilateral vestibüler hipofonksiyon ve santral vertigo da yaygındır; fonksiyonel (fobik) bozukluklar ve vestibüler migren genç hastalara göre daha az görülür ve yaşlı hastalarda diğer faktörlerin rolü daha fazladır (polinöropati, ortostatik düzensizlik [33].



Şekil 1. Münih'teki Alman Vertigo ve Denge Bozuklukları Merkezi'nin uzman polikliniğinde baş dönmesi hastalarında bazı teşhislerin sıklığı. BPPV, Benign paroksismal pozisyonel vertigo; BVH, bilateral vestibüler hipofonksiyon; CV, santral vertigo; MD, Meniere hastalığı; OK, diğer nedenler; PPV, fonksiyonel ve fobik postural vertigo; UV, tek taraflı vestibulopati; VM, vestibüler migren; VP, vestibüler paroksismi [33].

Benign Paroxysmal Positional Vertigo

Yaşlı hastalarda BPPV sıktır, çünkü iç kulakta otokoni düşme/kopma olasılığı yaşla birlikte artar [34]. Artan yaşla birlikte, otoconia daha az yoğundur ve daha büyük bir boyut varyasyonu gösterir. Ayrıca, otokoniyi yenileme yeteneği azalır [35]. Posterior SSK için Dix-Hallpike manevrası ve horizontal SSK için sırtüstü pozisyonda başın yana döndürülmesi gibi (head-roll manevrası) diagnostik manevralar vertigo ve denge bozukluklarında her zaman yapılmalıdır [33]. Tedavi, kontrollü çalışmalarda etkinliği doğrulanmış spesifik repozisyon manevralarından oluşur.

Bilateral Vestibüler Hipofonksiyon

Periferik vestibüler fonksiyonun iki taraflı bozukluğu durumunda, harekete bağlı baş dönmesi mevcuttur (yürürken); semptomlar tipik olarak karanlıkta ve engebeli zeminde artar [36]. Hastaların bir kısmında VOR işlev bozukluğundan kaynaklanan osilopsi de görülür. Vakaların yaklaşık %50'sinde, tanı konulduğunda spesifik bir neden saptanamaz [36]. Bir etiyoloji doğrulanırsa, ototoksik ilaçlar (aminoglikozidler) veya önceden var olan iç kulak bozuklukları (bilateral Menière hastalığı) sıklıkla etiyolojidir. Yaşlılarda baş dönmesine ve kararsız yürüyüşe neden olan bilateral vestibüler hipofonksiyon genellikle gözden kaçar. Tipik tıbbi öyküye ek olarak, baş itme testinde bilateral VOR defisitli klinik bulgular hızlı bir ipucu sağlar [37]. Tedavinin en önemli unsuru, aktif yürüme eğitimi ve postural stabilizasyon eğitimi ile hedeflenen denge eğitimidir[38].

Santral Vertigo

Santral vestibüler bozukluklar medulla oblongata'daki vestibüler çekirdekler, mezensefalon ve serebellumdaki okülomotor çekirdekler ve merkezler, talamus ve vestibüler korteks dahil olmak üzere vestibüler yapılar ve yollar boyunca dejenerasyon veya lezyonlar nedeniyle gelişir [39] . Bu yapılar boyunca iskemik lezyonları olan hastalar akut semptomlar gösterirler. Tipik ve atipik Parkinson sendromları veya serebellar bozukluklar gibi dejeneratif hastalıklar genellikle yaşlı hastalarda ilk semptom olarak dizziness ve yürüme dengesizliği ile ortaya çıkar [40]. Santral vertigo tedavisi nedene bağlıdır. Serebellar bozukluğu olan hastalar, denge eğitimi [41] ve örneğin aminopiridinler veya asetil-DL-lösin [42] gibi semptomatik ilaç tedavisi ile hedefe yönelik fizyoterapiden fayda görür.

Yürüyüş Kararsızlığı ve Düşmeler

Yaşlılıkta kararsız yürüyüşle ilişkili önemli yönler, duyusal sistemlerin işlevini, bilişsel rezervi ve lokomotor rezervi içerir [43]. Genellikle yaşlılarda

bozulan yürümenin duyusal kontrolü, özellikle yavaş yürüme bağlamında önemlidir ve hızlı, otomatik yürümede daha az alakalıdır [44]. İleri yaşta yürüme ve bilişin yıkıcı etkileşiminin tipik bir klinik belirtisi, hastanın konuşurken yürümeyi bırakmasıdır [45]. Çift görev talepleri altında yürüme bozukluğu, beynin kortikal ve subkortikal tutulumu olan yürüme bozuklukları için tipiktir (örn., demansın dejeneratif formlarında ve ayrıca Parkinson hastalığında)[46]. Normalde yürüyüş otomatiktir ve çok az dikkat gerektirir. Yaşla birlikte yürümenin serebral kontrolü artar ve eş zamanlı olarak merkezi duyusal etkileşim sıklıkla bozulur ve hastalarda dizziness görülür[47].

Düşme korkusu, kararsız yürüyüşü olan birçok yaşlı hastanın başlıca endişesidir. Bu korkunun prevalansı farklı çalışmalarda %21 ile %85 arasında bildirilmiştir [48]. Kaçınma davranışlarının artması kişinin kendi dengesine olan güvenini daha da azaltır, böylece aşağı doğru sarmal anlamda belirtiler artar. Son araştırmalar, yaşlılıkta düşme korkusunun kısmi bir nedeninin duyusal sistemler arasındaki, örneğin görsel ve vestibüler sistemler arasındaki etkileşim olabileceğini göstermiştir [47]. Beden eğitimi terapisi kısa vadede düşme korkusunu azaltabilir, ancak şu ana kadar bu tür tedavilerin uzun vadeli olumlu etkilerine dair kanıtlar eksiktir [49]. Bunlara raümen Tai Chi [50] veya Dalcroze ritmik [51] gibi motor ve bilişsel becerileri zorladığı ve desteklediği geleneksel olarak bilinen yöntemlerle düşmelerin başarılı bir şekilde önlenmesi, ortalama %50'lik bir başarı oranı elde etmiştir.

Sonuç

Vestibüler yapılarda yaşa bağlı bir düşüş, fonksiyondaki düşüşten önce başlar. Artan santral hassasiyet, azaltılmış çevresel girdiye rağmen normal fonksiyonunu sürdürebilir. Jahn ve ark. [33] bunun yalnızca santral yapılar etkilenmediği sürece geçerli olduğunu ileri sürmüşlerdir. Multifaktöriyel durumlar genellikle yaşlı hastalarda dizziness ve denge problemlerine katkıda bulunur. Hastanın yaşam kalitesi, ek hastalıkları ve hastalık prognozu gibi durumlar ise yaşlılıktan bağımsız olarak vestibüler sistemin fonksiyonunu olumsuz etkileyecek faktörler olarak sıralanabilir.

Referanslar

1. Hartholt, K.A., et al., *Mortality from falls among US adults aged 75 years or older, 2000-2016.* Jama, 2019. **321**(21): p. 2131-2133.
2. Lopez, I., et al., *Regional estimates of hair cells and supporting cells in the human crista ampullaris.* J Neurosci Res, 2005. **82**(3): p. 421-31.
3. Taylor, R.R., et al., *Characterizing human vestibular sensory epithelia for experimental studies: new hair bundles on old tissue and implications for therapeutic interventions in ageing.* Neurobiol Aging, 2015. **36**(6): p. 2068-84.
4. Matheson, A.J., C.L. Darlington, and P.F. Smith, *Dizziness in the elderly and age-related degeneration of the vestibular system.* NZ J Psychol, 1999. **28**(1): p. 10-6.
5. Anniko, M., *The aging vestibular hair cell.* Am J Otolaryngol, 1983. **4**(3): p. 151-60.
6. Rauch, S.D., et al., *Decreasing hair cell counts in aging humans.* Ann N Y Acad Sci, 2001. **942**(1): p. 220-7.
7. Gleeson, M. and H. Felix, *A comparative study of the effect of age on the human cochlear and vestibular neuroepithelia.* Acta Otolaryngol Suppl, 1987. **436**(sup436): p. 103-9.
8. Lopez, I., V. Honrubia, and R.W. Baloh, *Aging and the human vestibular nucleus.* J Vestib Res, 1997. **7**(1): p. 77-85.
9. Andersen, B.B., H.J. Gundersen, and B. Pakkenberg, *Aging of the human cerebellum: a stereological study.* J Comp Neurol, 2003. **466**(3): p. 356-65.
10. Paplou, V., N.M.A. Schubert, and S.J. Pyott, *Age-Related Changes in the Cochlea and Vestibule: Shared Patterns and Processes.* Front Neurosci, 2021. **15**: p. 680856.
11. Zalewski, C.K. *Aging of the human vestibular system*. in *Seminars in hearing*. 2015. Thieme Medical Publishers.
12. Ji, L. and S. Zhai, *Aging and the peripheral vestibular system.* J Otol, 2018. **13**(4): p. 138-140.
13. Maes, L., et al., *The effect of age on the sinusoidal harmonic acceleration test, pseudorandom rotation test, velocity step test, caloric test, and vestibular-evoked myogenic potential test.* Ear Hear, 2010. **31**(1): p. 84-94.
14. Zapala, D.A., K.F. Olsholt, and L.B. Lundy, *A comparison of water and air caloric responses and their ability to distinguish between patients with normal and impaired ears.* Ear and hearing, 2008. **29**(4): p. 585-600.
15. Maes, L., et al., *The effect of age on the sinusoidal harmonic acceleration test, pseudorandom rotation test, velocity step test, caloric test, and*

vestibular-evoked myogenic potential test. Ear and hearing, 2010. **31**(1): p. 84-94.
16. Ji, L. and S. Zhai, *Aging and the peripheral vestibular system.* Journal of Otology, 2018. **13**(4): p. 138-140.
17. Rosenhall, U., *Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia.* Acta Otolaryngol, 1973. **76**(2): p. 208-20.
18. Richter, E., *Quantitative study of human Scarpa's ganglion and vestibular sensory epithelia.* Acta Otolaryngol, 1980. **90**(3-4): p. 199-208.
19. Ishiyama, G. *Imbalance and vertigo: the aging human vestibular periphery*. in *Seminars in neurology*. 2009. © Thieme Medical Publishers.
20. Sloane, P.D., R.W. Baloh, and V. Honrubia, *The vestibular system in the elderly: clinical implications.* Am J Otolaryngol, 1989. **10**(6): p. 422-9.
21. Bergström, B., *Morphology of the vestibular nerve: III. Analysis of the calibers of the myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages.* Acta oto-laryngologica, 1973. **76**(1-6): p. 331-338.
22. Lopez, I., et al., *Estimation of the number of nerve fibers in the human vestibular endorgans using unbiased stereology and immunohistochemistry.* J Neurosci Methods, 2005. **145**(1-2): p. 37-46.
23. Park, J.J., et al., *Unbiased estimation of human vestibular ganglion neurons.* Ann N Y Acad Sci, 2001. **942**(1): p. 475-8.
24. Velazquez-Villasenor, L., et al., *Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative Scarpa's ganglion cell data.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 2000. **181**(5_suppl): p. 14-9.
25. Lopez, I., *Honrubia V, and Baloh RW.* Aging and the human vestibular nucleus. J Vestib Res, 1997. **7**: p. 77-85.
26. Jahn, K., et al., *Inverse U-shaped curve for age dependency of torsional eye movement responses to galvanic vestibular stimulation.* Brain, 2003. **126**(Pt 7): p. 1579-89.
27. Peterka, R.J., F.O. Black, and M.B. Schoenhoff, *Age-related changes in human vestibulo-ocular reflexes: sinusoidal rotation and caloric tests.* J Vestib Res, 1990. **1**(1): p. 49-59.
28. McGarvie, L.A., et al., *The video head impulse test (vHIT) of semicircular canal function–age-dependent normative values of VOR gain in healthy subjects.* Frontiers in neurology, 2015. **6**: p. 154.
29. Brantberg, K., K. Granath, and N. Schart, *Age-related changes in vestibular evoked myogenic potentials.* Audiol Neurootol, 2007. **12**(4): p. 247-53.

30. Bergmann, J., et al., *The subjective postural vertical in standing: reliability and normative data for healthy subjects.* Atten Percept Psychophys, 2015. **77**(3): p. 953-60.
31. Bisdorff, A.R., et al., *The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders.* Brain, 1996. **119 (Pt 5)**(5): p. 1523-34.
32. Nusbaum, N.J., *Aging and sensory senescence.* South Med J, 1999. **92**(3): p. 267-75.
33. Jahn, K., *The Aging Vestibular System: Dizziness and Imbalance in the Elderly.* Adv Otorhinolaryngol, 2019. **82**: p. 143-149.
34. Bachor, E., C.G. Wright, and C.S. Karmody, *The incidence and distribution of cupular deposits in the pediatric vestibular labyrinth.* Laryngoscope, 2002. **112**(1): p. 147-51.
35. Johnsson, L.G. and J.E. Hawkins, Jr., *Degeneration patterns in human ears exposed to noise.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 1976. **85**(6 PT. 1): p. 725-39.
36. Zingler, V.C., et al., *Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients.* Ann Neurol, 2007. **61**(6): p. 524-32.
37. Jahn, K., A. Zwergal, and R. Schniepp, *Gait disturbances in old age: classification, diagnosis, and treatment from a neurological perspective.* Dtsch Arztebl Int, 2010. **107**(17): p. 306-15; quiz 316.
38. Herdman, S.J., et al., *Variables associated with outcome in patients with bilateral vestibular hypofunction: Preliminary study.* J Vestib Res, 2015. **25**(3-4): p. 185-94.
39. Brandt, T. and M. Dieterich, *Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex.* Ann Neurol, 1994. **36**(3): p. 337-47.
40. Jahn, K., et al., *Dizziness and Unstable Gait in Old Age: Etiology, Diagnosis and Treatment.* Dtsch Arztebl Int, 2015. **112**(23): p. 387-93.
41. van de Warrenburg, B.P., et al., *EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood.* Eur J Neurol, 2014. **21**(4): p. 552-62.
42. Ilg, W., et al., *Consensus paper: management of degenerative cerebellar disorders.* Cerebellum, 2014. **13**(2): p. 248-68.
43. Verghese, J., et al., *Motoric cognitive risk syndrome: multicountry prevalence and dementia risk.* Neurology, 2014. **83**(8): p. 718-26.
44. Schniepp, R., et al., *Locomotion speed determines gait variability in cerebellar ataxia and vestibular failure.* Mov Disord, 2012. **27**(1): p. 125-31.

45. Lundin-Olsson, L., L. Nyberg, and Y. Gustafson, *Stops walking when talking as a predictor of falls in elderly people.* Lancet, 1997. **349**(9052): p. 617.
46. Bridenbaugh, S.A., et al., *Association between dual task-related decrease in walking speed and real versus imagined Timed Up and Go test performance.* Aging Clinical and Experimental Research, 2013. **25**(3): p. 283-289.
47. Zwergal, A., et al., *Aging of human supraspinal locomotor and postural control in fMRI.* Neurobiology of aging, 2012. **33**(6): p. 1073-1084.
48. Reelick, M.F., et al., *The influence of fear of falling on gait and balance in older people.* Age Ageing, 2009. **38**(4): p. 435-40.
49. Kibele, A., L. Claußen, and N. Eckardt, *Why resistance training in metastable states of equilibrium could be beneficial for older adults-A narrative review.* German Journal of Sports Medicine, 2021. **72**(2): p. 54-59.
50. Wolf, S.L., et al., *Reducing frailty and falls in older persons: an investigation of Tai Chi and computerized balance training. Atlanta FICSIT Group. Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques.* J Am Geriatr Soc, 1996. **44**(5): p. 489-97.
51. Trombetti, A., et al., *Effect of music-based multitask training on gait, balance, and fall risk in elderly people: a randomized controlled trial.* Arch Intern Med, 2011. **171**(6): p. 525-33.

5-Florourasil Toksisitesi

Elif DOĞAN[1], Hasan AYDIN[2]

[1] Eczacı, ORCID: 0000-0001-7881-0113

[2] Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, ORCID: 0000-0002-1955-6178

Giriş

5-Florourasil (5-FU), vücudumuzda doğal olarak bulunan, DNA ve RNA'da olan pirimidin molekülüne benzeyen urasil bileşiğinin analoğudur. Heterosiklik ve aromatik yapıdadır. Urasil bileşiğinden farkı halkanın C-5 pozisyonunda Hidrojen atomu yerine Flor atomu olmasıdır. Bu nedenle urasil ile aynı şekilde metabolize edilmektedir (Diasio ve Harris, 2009; Zhang vd.,2008). 5-FU molekülünün kimyasal kapalı formülü $C_4H_3FN_2O_2$'dir. Moleküler ağırlığı 130.08 gram mol^{-1}'dür. Kokusuz ve beyaz kristal şekildedir. 282-283 °C'de bozunmaktadır. Su - alkol karışımında hafif çözünür, propilen glikol çözeltisinde çözünmektedir (National Library of Medicine, 2022).

5-FU, antineoplastik bir antimetabolittir (National Library of Medicine, 2022). Floropirimidinlerden kapesitabin ve 5-FU içeren bileşikler kemoterapide temel tedavi seçeneğini oluşturmaktadır. Yaklaşık 30 yıl önce antikanser bileşiği olarak sentezlenmiş olan 5-FU molekülü; meme, kolon, cilt, baş, boyun kanseri gibi yaygın görülen hastalıkların tedavisinde kullanılan bir pirimidin analoğudur (Zhang vd., 2008; National Library of Medicine, 2022). Dünyada kemoterapi seçenekleri arasında en sık kullanılan üçüncü kemoterapötik etkendir (Sara vd., 2018; Diasio ve Harris, 2009). Bunların dışında kullanım alanları da vardır; çoklu aktinik veya solar keratozların topikal tedavisi, çoklu lezyonlarda ya da tedavi edilmesi zor olan bölgelerde, yüzeysel bazal hücre karsinomların tedavisinde de kullanılabilmektedir (National Library of Medicine, 2022). Oral olarak kullanıldığında biyoyararlanımı çok düşüktür bu nedenle intravenöz (İV) kullanımı ana dozaj formudur (Diasio ve Harris, 2009). İV olarak 5-FU kullanımından yaklaşık 3 saat kadar sonra kan plazmasında bozulmamış ilaç saptanması zordur. İdrarla atılımı yaklaşık %4 gibi bir oran iken kalan kısım karaciğerde metabolize edilir. Beyin-omurilik sıvısına da kolayca geçebilmektedir. İlaç gebelik kategorisi X'tir (National Library of Medicine, 2022). Ayrıca antikanser etkisinin artırılması için metotreksat veya lökovorin ile kombine edilerek kullanılabilmektedir (Longley, vd., 2003).

İki temel antitümör yolağı bulunmaktadır. 5-FU yapısından dolayı nükleozid metabolizmasına etki ederek RNA veya DNA'ya dahil edilip sitotoksisite yaparak hücreyi öldürür. Ayrıca timidilat sentaz inhibisyonu yolağı ile hücre içi sitotoksisiteye neden olarak kemoterapötik etkinlik gösterir (Zhang vd., 2008). FU, in vivo ortamda aktif hali olan 5-floroksiuridinmonofosfat'a çevrilir. Böylece urasil yerine 5-floroksiuridinmonofosfat RNA'ya katılır ve RNA işlenmesi engellenerek hücrenin gelişimi inhibe edilir. 5-FU'nun bir diğer aktif metaboliti ise 5-5-floro-2'-deoksoüridin-5'-O-monofosfat'dır. Bu yapı ile timidilat sentaz inhibe edilerek timidin trifosfat tüketilir. 5-FU'nun geri kalan metabolitleri de hem DNA hem RNA işlenmesine katılır. RNA'ya katılır ise gerek RNA işlenmesi

ve protein üretimi, gerekse RNA'nın fonksiyonlarıyla ilgili önemli etkiler oluşturur (Sara vd., 2018; National Library of Medicine, 2022).

Antrasiklinler dışında kardiyotoksisite yapma potansiyeli en çok olan ilaçtır. Floropirimidinlerde kardiyotoksisitenin bazı belirtileri; atipik göğüs ağrısı, egzersizde anjina miyokard enfarktüsü gibi akut koroner sendromlar olarak ortaya çıkmaktadır ve bu ölüme kadar gidebilir. Nadiren de olsa serum aminotransferaz yükselmesine bağlı akut karaciğer hasarı vakası oluşturabilmektedir (Sara vd., 2018; National Library of Medicine, 2022).

Yan etki profilinden ötürü 5-FU molekülünün kullanımı düşük sayıda hasta kitlesine hitap etmektedir. Özellikle kalp rahatsızlığı olan kişilerin kullanımı sonrasında ciddi istenmeyen etkiler oluşabilir.

5-FU'nun Toksik Etkileri

5-FU'nun toksisite profili tedavi şemasına bağlıdır (Malet-Martino M, 2002). 5-FU'nun sık görülen toksik etkileri; klinik görünümlü ateş, mukozit, stomatit, miyelosupresyon, el-ayak sendromu, saç dökülmesi, mide bulantısı, kusma ve ishal olabilmektedir (Latchman vd., 2014). Kullanım şekline göre etkiler, hastaların %10-30'unda ciddidir. 5-FU'nun genellikle toksik etkileri olarak ishal, mide bulantısı, kusma, mukozit/stomatit, miyelosupresyon ve el-ayak sendromu meydana gelebilmektedir (Rosmarin vd., 2014).

Miyelotoksisite, bolus doz uygulamasında görülen başlıca toksik etkidir. El-ayak sendromu, stomatit, nörolojik toksisite ve kardiyotoksisite, sürekli infüzyonlarla gözlenmektedir. Bolus dozu ve sürekli infüzyon rejimleri beraber uygulandığında bulantı ve kusma, ishal, alopesi ve dermatit gibi yan etkiler meydana gelebilmektedir (Malet-Martino vd., 2002). 5-FU'nun ciddi yan etki profili %5'in altındadır. Sık görülmeyen toksik etkiler arasında serebellar ataksi gibi nörolojik değişiklikler ve bilişsel işlevdeki anomalilikleri de içermektedir. Fakat bunlar, hastaların %1'inden azında görülebilmektedir. Nörolojik anomaliler çoğu zaman belirsizdir ama zaman içerisinde şiddetli, koma benzeri, bilinç seviyesinde ciddi değişiklikler oluşturabilmektedir. Lökopeni, nötropeni ya da trombositopeni gibi anemi çeşitleri de 5-FU toksisitesine bağlı olarak hastalarda yaygındır. Nadiren de olsa şiddetli deri döküntüleri gerçekleşebilmektedir (Latchman vd., 2014; Meunier ve Larrey, 2020).

5-FU tedavisine bağlı bir diğer toksik etki, hiperamonemi, hiperlaktemi ve solunum asidozuna bağlı gelişen komadır (Huang vd., 2017). 5-FU kemoterapide çok tercih edilmesine rağmen, tedavi ile şiddetli toksisite görülmesi sık görülmektedir (Mazzuca vd., 2016). Ağır sonuçlara ve hasta yaşamının sonlanmasına neden olabilen floropirimidinlerin kardiyak toksisitesi, kemoterapi sebebiyle görülen kardiyotoksisitenin en yaygın ikinci nedenidir. 5-FU'e bağlı

oluşan kardiyak toksisiteler birçok şekilde olabilir: Koroner vazospazmlar ve ardından kalsiyum antagonistine yanıt vermeyen anjina, miyokardiyal enfarktüs, iskemi, disritmi, kardiyomiyopati, tako-tsubo kardiyomiyopati, sinoatriyal ve atriyoventriküler nodal disfonksiyonlar, QT de pointes ventriküler taşikardi, kalp durması ve ani ölümlere kadar gidebilmektedir. Bu etkiler kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık %3,5'inde, genellikle kemoterapinin ilk döngüsünde meydana gelmiştir. 5-FU yalnız olarak ya da folinik asit ile kombine olarak uygulandığında spesifik yan etkiler oluşturmaktadır (Focaccetti, vd., 2015). Bu etkiler hastaların yaklaşık %1-18'inde meydana gelebilmektedir. Yapılan araştırmalara göre, kardiyovasküler hastalığı bulunan kişiler, kardiyak hastalığı bulunmayan hastalara göre kardiyotoksisite konusunda yaklaşık 8 kat daha risklidir. Bu araştırmalara göre, ilacın ilk uygulamasında %0,32'lik ölüm oranı oluşabilirken, öncesinde kardiyak toksisitesi bulunan deneklerin tekrar ilaçla tedavisiyle, neredeyse 40 kat yüksek olan %13 ölüm oranı oluşmuştur (Focaccetti, vd., 2015; Killu vd., 2011).

5-FU; artan duyarlılık, bozulmuş klirens, dihidropirimidin dehidrojenaz eksikliği ve 5-FU katabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik değişikliklere bağlı olarak toksik etkiler gösterebilmektedir (Ma vd., 2017).

1. Kardiyotoksisite

5-FU genelde iyi tolere edilir fakat buna rağmen, potansiyel kardiyak iskemi, koroner vazospazm, koroner tromboz, kardiyomiyopati, aritmi, doğrudan miyokardiyal hasar ve ani kardiyak ölüm de görülebilmektedir. İlaç kullanımı bırakıldığında, toksisiteler giderilebilmektedir fakat halen de uzun süreli tedavide kardiyovasküler etkileri tam olarak açıklanamamıştır (Fradley vd., 2013; Sorrentino, vd., 2012).

5-FU tedavisi sebebiyle görülen istenmeyen kardiyovasküler rahatsızlıkların ilki, 1975'te bildirilmiştir. Bildirilen kardiyotoksisite oranı yaklaşık %3'tür fakat görülme sıklığı %1,2-18 arasında değişmektedir. Bu yan etkiler görülen hastalarda kardiyak ölüm %1'den daha az oranda görülmektedir (Sorrentino vd., 2012). İstenmeyen etkiler arasında en çok görülen, muhtemel koroner vazospazmın sebebiyet verdiği iskemili anjina pektoristir. Buna bağlı olarak miyokardit, kardiyomiyopatiler ve aritmiler de oluşabilmektedir. 5-FU'nun kardiyotoksik etkilerinin sebep olduğu mekanizma halen tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan araştırmalarda 5-FU infüzyonu yapılırken hastalarda ilk gözlenen kardiyak yan etki koroner vazospazmdır. Bunun dışında miyokardiyal toksisite de gözlenebilmektedir. Gözlenen miyokardit, T dalgası inversiyonları ile vazospazma benzer, açık ST yükselmesi ile de eşlik edilen iskemik EKG değişiklikleri şeklinde görülebilmektedir. 5-FU'nun istenmeyen

kardiyotoksik etkileri, daha çok sürekli infüzyonlarla, daha az bolus infüzyonlarla oluşmaktadır. Yapılan araştırmalara göre, sürekli infüzyon yoluyla 5-FU tedavisi uygulanan bazı hastalarda birden çok kardiyak yan etki meydana gelebilmektedir. Buna bağlı olarak, 5-FU'nun kardiyak yan etkilerinin bağlantılı olduğu söylenebilmektedir (Fradley vd., 2013; Kanduri vd., 2019).

5-FU ve ön ilacı olan kapesitabin, endotelyal hücrelerde hasar oluşturabilirken, endotel hücrenin bütünlüğü glukagona benzer peptit (GLP-1) ile korunmaktadır. 5-FU, gözlenebilecek kardiyovasküler yan etkileri artıran endotel hücre yaşlanmasına ve görev yapısına sebep olabilmektedir. Fakat 5-FU ile tetiklenen yaşlanma GLP-1 sayesinde engellenebilmektedir. Bu sayede 5-FU ve kapesitabin kardiyovasküler toksisitesini ortadan kaldırabilmek için GLP-1 analogları ve degradasyon inhibitörlerini tedavi seçeneğini meydana getirebilmektedir (Altieri vd., 2017).

5-FU sebebiyle gözlenen kardiyotoksisite genelde geri dönüşümlüdür. Bunun giderilmesi ilacın kesilmesine, devamında destekleyici tedavilere bağlıdır. Perikardit gözlenen hastalarda, belirtilerin kaybolması için steroidal olmayan anti-enflamatuar ajanlar kullanılmaktadır (Sorrentino vd., 2012). Koroner vazospazm gözlenince tedavi olarak kalsiyum kanal blokerleri ya da nitratlar gibi spazm giderici ajanlar kullanılabilir fakat 5-FU kardiyotoksisitesine daha az etki gösterirler. Sebebi ise büyük ihtimalle vazospazmın tek sebebinin 5-FU kardiyotoksisitesi ile gerçekleşmemesidir. 5-FU'nun uzun süre kullanımıyla kardiyovasküler etkileri tam anlaşılamamıştır (Fradley vd., 2013;. Kanduri vd., 2019).

2.Hepatotoksisite

Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanlar hücrede denge içerisindedir. Fakat kanser hastalarında bunlar arasındaki denge bozulmuştur. Oksidatif stres sebebiyle ortaya çıkan serbest radikaller, antioksidan maddelere saldırır. Buna bağlı olarak antioksidan moleküller tükenir ve malondialdehit düzeyi yükselerek lipid peroksidasyonunu meydana getirir. Gelişen bu adımlar sebebiyle karaciğerde bozukluklar oluşarak hepatik hasar başlar ve ilerler. Tüm canlılarda stabilitenin devamı için, oksidatif ve antioksidan dengesinin devamı gerekmektedir (Akindele vd., 2018).

5-FU tedavisi ile birçok hepatotoksik etki görülmektedir. Hastaların yaklaşık %70'inde plazma aspartat transaminaz aktivitesinde yükselme oluşur, yükselme doz ile ilişkilidir. Aspartat transaminaz aktivitesinin maksimum değeri, normal üst değerin beş katı olabilir fakat bu seviye artış sürekli değildir, geçicidir. Karaciğer steatozu ve portal ven iltihabı da aspartat transaminaz aktivitesinde yükselmeye sebep olabilir. Standart karaciğer testine bakılırsa genellikle alanin

aminotransferaz, alkalin fosfataz ve bilirubin referans aralığının dışında değildir, fakat plazma amonyum ciddi şekilde yükselebilmektedir. 5-FU'nun sebebiyet verdiği karaciğer hasarı, timidilat sentaz inhibisyonu ve hepatositlerin mikrozomal enzimleri yardımı ile oluşabilen 5-FU metabolitleri nedeni ile de olabilir (Huang vd., 2017).

5-FU'nun metabolizmasında, bilindiği üzere büyük çoğunluğu karaciğerde bulunan dihidropirimidin geni tarafından kodlanan dihidropirimidin dehidrojenaz (DPD) enziminin görevi çok fazladır. DPD enzimi 5-FU metabolizmasında ilk hız sınırlayıcı enzim olduğundan dolayı enzim aktivitesinde görülen farklı değişiklikler ilacın toksik birikimine neden olabilmektedir (Latchman vd., 2014; Amstutz, vd., 2009).

DPD eksikliğine bağlı gelişen ölüme ya da hayati tehlikeye sebep olan 5-FU toksisitenin birincil nedeni, 5-FU metabolitleriyle oluşan doku hasarıdır; doku hasarı çoğunlukla sepsis, şok ve organ yetmezliğine kadar giden nötropenili ülseratif mukozittir (Ma, vd., 2017).

DPD mutasyonları dışında 5-FU toksisitesi için diğer ciddi risk grubu arasında orotat fosforibosiltransferaz (OPRT) ve timidilat sentaz (TYMS)'daki mutasyonlar, eksik böbrek fonksiyonu, ilerlemiş yaş, tedaviden önce urasil düzeyleri ve artmış vücut yüzey alanını içermektedir (Ma, vd., 2017). Bu enzimin direkt eksikliği toplam popülasyonun yaklaşık %3-5'inde görülmektedir. Enzim aktivitesi düşer ise ilacın yarılanma ömrü uzar, buna bağlı olarak ilaç vücutta birikerek toksik yan etkiler meydana getirir. Hastada DPD enzimi hiç yoksa hastaya 5-FU tedavisinin verilmesi ölüme kadar götürebilecek şiddetli toksisiteye sebep olabilmektedir. Buna bağlı olarak 5-FU kanser tedavisinde hepatit B virüsü tekrar aktive edilebilmektedir (Sorrentino vd., 2012;.Amstutz vd., 2009).

Ayrıca 5-FU karaciğerde steatoza sebep olabilmektedir. Karaciğerde oluşan bu yan etki, genellikle metastatik kolorektal kanserde gözlenmiştir. Kolorektal kanser nedeniyle oluşabilen steatoz insidansı, 5-FU tedavisi alan kanser hastalarında %30-47 oranında oluşabilmektedir (Meunier ve Larrey, 2020).

3. Nefrotoksisite

Kullanımda artan ilaç seçenekleri ile ilaca bağlı hepatotoksisite ve nefrotoksisite görülme olasılığı artmaktadır. İlaç sebebiyle görülen nefrotoksisitelerin çoğu, değişmiş intraglomerüler hemodinamik, tübüler hücre toksisitesi, inflamasyon, kristal nefropati, rabdomiyoliz ve trombotik mikroanjiyopati gibi sebeplerle meydana gelmektedir (Akindele, vd., 2018).

5-FU, dihidrourasile metabolize olmasının devamında karaciğerde α-floro-β-alanin, amonyak, üre ve karbondioksite parçalanarak nefrotoksisiteye yol açar. (Al-Asmari vd., 2016; Rashid, vd., 2014).

4. Nörotoksisite

5-FU'nun sık olmayan ama yıkıcı istenmeyen etkileri, genellikle akut merkezli nörotoksisite ve kardiyotoksisiteyi kapsamaktadır. Kapesitabin ve metaboliti 5-FU tedavisi ile ortaya çıkabilen merkezi nörolojik yan etkiler, zihin bulanıklığı ve değişmiş mental durum, ensefalopati hatta komaya bile sebep olabilmektedir.

5-FU kemoterapisinden bilişsel bozulma oranı yaklaşık %17-86 olarak tespit edilmiştir (Huehnchen vd., 2020). Sırasıyla değişebilen bilişsel alanlar: işleme hızı, sözlü öğrenme ya da bellek, dikkat, motor fonksiyon ve koordinasyon, yürütücü fonksiyon, hafıza, reaksiyon hızı, görsel bellek, psikomotor hız, anlamsal akışkanlık, konsantrasyon, çalışma belleği ve görsel-uzamsal yetenek (Rosmarin vd., 2014; Huehnchen vd., 2020)

Nörotoksisite, 5-FU'nun sık görülmeyen yan etkilerinden biridir. 5-FU nedenli nörotoksisitenin sık görülmemesiyle beraber, 5-FU tedavisi hem akut hem de gecikmiş nörotoksisite oluşturabilmektedir. Akut form, akut şeklinde görülmekte ve 5-FU tedavisi sonlandırıldığında geri dönüşlü serebellar sendromun dışında ensefalopati de görülebilirken, gecikmiş toksisite subakut multifokal lökoensefalopati olarak meydana gelir (Kwon vd., 2010).

5-FU'nun nörotoksisitesine sebebiyet veren mekanizmalar tam olarak açıklanamamıştır fakat bununla ilgili birtakım teoriler mevcuttur. İlk teoriye göre, Krebs döngüsünde olan enzim inhibisyonu oluşturan 5-FU'nun metabolitlerinden floroasetat birikmesi, üre dengesini bozmaktadır. Bu teori ile 5-FU katabolizmasının ürünü amonyak, yüksek doz 5-FU tedavisiyle ciddi olarak birikmektedir. Amonyak birikmesi ile ensefalopati meydana gelir ve yanında hiperamonyemi ve laktik asidoz görülür (Kwonvd., 2010; Marella vd., 2020).İkinci teoriye göre de DPD seviyesinin azalmasına bağlı olarak 5-FU birikimi nörotoksisite gelişimine neden olabilmektedir (Marella vd., 2020).

5-FU tedavisi ile oluşabilen bir diğer teori de ilacın tiamin eksikliğine sebebiyet vermesidir. Tiamin pirofosfat (TPP), B vitaminin vücutta bulunan halidir. 5-FU'ya yüksek doz maruziyet sonucu TPP düzeyini azaltabilmektedir. Bu teori ataksi, nistagmus, zihinsel karışıklık ve bilişsel değişiklikler gibi olaylar gerçekleşebilmektedir (Kwonvd., 2010; Marella vd., 2020).

5. Gastro-intestinal Sistem Toksisitesi

5-FU hızlı gelişen hücrelere bilhassa gastrointestinal mukoza ve kemik iliğine etkilidir. Miyelosupresyon etki yoluna göre bolus uygulamada daha sık görülür. Gastrointestinal sistem toksisitesi, mukozit, özofajit, gastrit ve diyare ile kolit benzeri epitelyal ülserasyon şeklinde oluşabilmektedir. Buna bağlı olarak da mide bulantısı ve/veya kusma da görülebilir (Focaccetti vd. 2015;.Marella vd., 2020).

6. Kutanöz Toksisite

5-FU tedavisinde görülebilen dermatolojik toksisiteler, alopesi ve el tırnağı değişiklikleri, kaşıntılı eritematöz, döküntü, oküler toksisite nadiren görülebilen yan etkilerdir (Malet-Martino vd., 2002; Marella vd., 2020).

7. Hematolojik Toksisite

Ciddi toksisiteler arasında en çok gözlenenlerden bazıları hematolojik toksisitelerdir. Bunlar kan ve lenfatik sistem sorunlarıdır: trombositopeni, nötropeni, lenfopeni ve anemi gibi. Görülebilen en ciddi 5-FU toksisiteleri, hastaları dışardaki enfeksiyonlara karşı savunmasız hale getiren yüksek düzeylerde lenfosit ve nötropenidir (Lu vd., 2018).

Kaynaklar

1. Akindele, A. J., Oludadepo, G. O., Amagon, K. I., Singh, D., & Osiagwu, D. D. (2018). Protective effect of carvedilol alone and coadministered with diltiazem and prednisolone on doxorubicin and 5-fluorouracil-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Pharmacology research & perspectives,* 6(1), e00381.
2. Al-Asmari, A. K., Al-Zahrani, A. M., Khan, A. Q., Al-Shahrani, H. M., & Ali Al Amri, M. (2016). Taurine ameliorates 5-flourouracil-induced intestinal mucositis, hepatorenal and reproductive organ damage in Wistar rats: A biochemical and histological study. *Human & experimental toxicology*, 35(1), 10-20.
3. Altieri, P., Murialdo, R., Barisione, C., Lazzarini, E., Garibaldi, S., Fabbi, P., ... & Spallarossa, P. (2017). 5-fluorouracil causes endothelial cell senescence: potential protective role of glucagon-like peptide 1. *British journal of pharmacology*, 174(21), 3713-3726.
4. Amstutz, U., Farese, S., Aebi, S., & Largiader, C. R. (2009). Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics*, 10(6), 931-944.
5. Diasio, RB., Harris, BE. (2009). Clinical Pharmacology of 5-Fluorouracil. *Clin-Pharmacokinet,* 16**,** 215–237.
6. Fradley, M. G., Barrett, C. D., Clark, J. R., & Francis, S. A. (2013). Ventricular fibrillation cardiac arrest due to 5-fluorouracil cardiotoxicity. *Texas Heart Institute Journal*, *40*(4), 472.-476.
7. Focaccetti, C., Bruno, A., Magnani, E., Bartolini, D., Principi, E., Dallaglio, K., ... & Albini, A. (2015). Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes. *PloS one,* 10(2), e0115686, 1-25.
8. Huang, Y., Liu, G., Yang, F., Xing, X., Li, Y., Huang, Z., & Yuan, H. (2017). Induction of apoptosis and proliferation inhibition of hepatocellular carcinoma by 6-chloro-2-methoxy-N-(phenylmethyl)-9-acridinamine (BA): in vitro and vivo studies. *Cancer Cell International,* 17(1), 1-13.
9. Huehnchen, P., van Kampen, A., Boehmerle, W., & Endres, M. (2020). Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neuro-Oncology Practice*, 7(1), 11-21.
10. Kanduri, J., More, L. A., Godishala, A., & Asnani, A. (2019). Fluoropyrimidine-associated cardiotoxicity. *Cardiology Clinics,* 37(4), 399-405.
11. Killu, A., Madhavan, M., Prasad, K., & Prasad, A. (2011). 5-fluorouracil induced pericarditis. *Case Reports*, *2011*, bcr0220113883.

12. Kwon, K. A., Kwon, H. C., Kim, M. C., Kim, S. H., Oh, S. Y., Lee, S., & Kim, H. J. (2010). A case of 5-fluorouracil induced encephalopathy. Cancer Research and Treatment: *Official Journal of Korean Cancer Association,* 42(2), 118-120.
13. Latchman, J., Guastella, A. M., & Tofthagen, C. (2014). 5-Fluorouracil toxicity and dihydropyrimidine dehydrogenase enzyme: implications for practice. *Clinical journal of oncology nursing*, 18(5), 581-585.
14. Liu, X. Y., Zhang, F. R., Shang, J. Y., Liu, Y. Y., Lv, X. F., Yuan, J. N., ... & Liang, S. J. (2018). Renal inhibition of miR-181a ameliorates 5-fluorouracil-induced mesangial cell apoptosis and nephrotoxicity. *Cell death & disease*, 9(6), 1-14.
15. Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, 3(5), 330-338.
16. Lu, Y., Zhao, Z., Wang, J., Lv, W., Lu, L., Fu, W., & Li, W. (2018). Safety and efficacy of combining capecitabine and temozolomide (CAPTEM) to treat advanced neuroendocrine neoplasms: a meta-analysis. *Medicine*, 97(41):e12784.
17. Malet-Martino M, Jolimaitre P, Martino R. (2002). The prodrugs of 5-fluorouracil. *Curr Med Chem Anticancer Agents,* 2(2), 267-310.
18. Marella, H. K., Peravali, R., Jain, A. L., Nair, S., Maliakkal, B., Agbim, U., & Verma, R. (2020, April). Hyperammonemic encephalopathy associated with 5-fluorouracil in a patient with previous orthotopic liver transplantation. *In Baylor University Medical Center* (Proceedings) (Vol. 33, No. 2, pp. 256-257). Taylor & Francis.
19. Ma, W. W., Saif, M. W., El-Rayes, B. F., Fakih, M. G., Cartwright, T. H., Posey, J. A., ... & Bamat, M. K. (2017). Emergency use of uridine triacetate for the prevention and treatment of life-threatening 5-fluorouracil and capecitabine toxicity. *Cancer,* 123(2), 345-356.
20. Mazzuca, F., Borro, M., Botticelli, A., Mazzotti, E., Marchetti, L., Gentile, G., ... & Marchetti, P. (2016). Pre-treatment evaluation of 5-fluorouracil degradation rate: association of poor and ultra-rapid metabolism with severe toxicity in a colorectal cancer patients cohort. *Oncotarget*, 7(15), 20612-20620.
21. Meunier, L., & Larrey, D. (2020). Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Annals of Hepatology,* 19(6), 597-601.
22. National Library of Medicine, National Center for Biotechnology Information, Pubchem. Fluorouracil. (2022). https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-Fluorouracil. Erişim tarihi: 25 Kasım 2022.

23. Rashid, S., Ali, N., Nafees, S., Hasan, S. K., & Sultana, S. (2014). Mitigation of 5-Fluorouracil induced renal toxicity by chrysin via targeting oxidative stress and apoptosis in wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*, 66, 185-193.
24. Rosmarin, D., Palles, C., Kilise, D., Domingo, E., Jones, A., Johnstone, E., Wang, H., Love, S., Julier, P., Scudder, C., Nicholson, G., Gonzalez-Neira, A., Martin, M., Sargent, D., Yeşil, E., McLeod, H., Zanger, UM, Schwab, M., Braun, M., Seymour, M. ,… Tomlinson, I. (2014). Genetic markers of toxicity from capecitabine and other fluorouracil-based regimens: investigation in the QUASAR2 study, systematic review, and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology,* 32 (10), 1031-1039.
25. Sara, J. D., Kaur, J., Khodadadi, R., Rehman, M., Lobo, R., Chakrabarti, S., Herrmann, J., Lerman, A. and Grothey, A. (2018). 5-fluorouracil and cardiotoxicity: a review. *Ther Adv Med Oncol*, 10, 1-18.
26. Sorrentino, M. F., Kim, J., Foderaro, A. E., & Truesdell, A. G. (2012). 5-fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiology journal*, *19*(5), 453-457.
27. Zhang, N., Yin, Y., Xu, S. J., & Chen, W. S. (2008). 5-Fluorouracil: mechanisms of resistance and reversal strategies. *Molecules*, 13(8), 1551-1569.

Karboplatin Toksisitesi

Dila KORKMAZ[1], Hasan AYDIN[2]

[1]Eczacı, ORCID: 0000-0001-6799-6912

[2]Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi

ORCID: 0000-0002-1955-6178

Antineoplastik özellikler taşıyan platin temelli bileşiklerin kullanımına 19. yüzyılda başlanmıştır; kanser tedavisinde kullanımı ise 1970'li yılları bulmuştur (Makrilia vd., 2010). Platin temelli bileşiklerden olup güçlü antineoplastik özellik taşıyanlardan biri sisplatindir; sisplatinin dezavantajı olan nefrotoksisiteden dolayı dozunun ayarlanması gerekir. Bu nedenle sisplatin yerine platin temelli bileşiklerden nefrotoksik olmayan karboplatin geliştirilmiştir (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2010). Mekanizma bakımından sisplatine benzeyen karboplatin DNA'ya bağlanıp çapraz bağ oluşturur ve tümör hücresinin çoğalmasını engelleyerek apoptoza uğramasına neden olur (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2010; Ho vd., 2016). Karboplatin, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesinin (FDA) 1989 tarihli izniyle ve ilerlemiş yumurtalık kanseri için kullanılmasıyla başlamıştır (Ghosh, 2017). Karboplatin yumurtalık kanseri başta olmak üzere baş ve boyun, mesane, meme ve akciğer kanserinin tedavisinde büyük rol oynamaktadır (Ho vd., 2016, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012; Atila Dinçer vd., 2019; Yazıcı, 2014). Karboplatinin kanser tedavisinde kullanımına başlandıktan sonra anemi, kemik iliği depresyonu, hepatotoksisite, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu gibi yan etkiler görülmeye başlamıştır; bu nedenle kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (Sabuncuoğlu ve Özgüneş, 2010; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012).

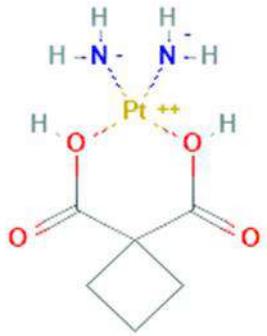
Kanser tedavisinde kullanılan karboplatinin kimyasal formülü C6H12N2O4Pt ve molekül ağırlığı 371.249 g mol^{-1}'dur (Ghosh, 2017; National Library of Medicine, 2022a). Yarılanma ömrü ise 3-6 saat arasındadır (Medscape, 2021). Karboplatin ve platin analogları genel mekanizma olarak tümör hücrelerini apoptoza uğratır, zincir çapraz bağlarıyla DNA'ya bağlanıp DNA sentezinde inhibisyona yol açar. DNA'daki bağlanma yeri guaninin N7 bölgesidir ancak adeninin N3 ve sitozinin O6 bölgesi ile etkileşim oluşturabilir. Karboplatinin DNA'ya bağlanmasının yanında sitoplazmik ve nükleer proteinlere de bağlanarak sitotoksik ve antitümör etki gösterdiği bulunmuştur (Yazıcı, 2014; Cengiz, 2012).

Karboplatin jenerik adıyla piyasada bulunur. Sisplatine göre daha az toksik etki göstermesi ve daha iyi tolere edilebilir olması karboplatini avantajlı kılmaktadır. Ancak karboplatinin kemik iliği depresyonu, renal toksisite, seyrek periferal nöropati ve hepatik disfonksiyon gibi gecikmiş toksisite oluşturması dezavantaj yaratmaktadır (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012; National Library of Medicine, 2022a; Yazıcı, 2014). Karboplatin kemoterapide kanser tedavisi amacıyla kullanılmaktadır; over karsinomu, testis germ hücre tümörleri, küçük hücreli akciğer, mesane, baş-boyun, mide, pankreas kanseri ve lenfomalar gibi çeşitli endikasyonlarda

kullanımı görülmektedir (Yazıcı, 2014; Karboplatin, 2021; National Library of Medicine, 2022b; Sousa vd., 2014).

Karboplatinin Etki Mekanizması

Platin bileşiklerinin antitümör etkisinin ana mekanizmasının, DNA üzerindeki nükleofilik bölgelerle reaksiyona girme yetenekleri ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Wagstaff vd.,1989). Karboplatinin aktif olması için hücre zarını geçmesi gerekir. Hücrenin içinde molekül, pozitif yüklü hale gelen 1,1-siklobutandikarboksilatın hidrolizine girer. Bu, karboplatinin; DNA, RNA ve proteinle birlikte hücre içindeki nükleofilik moleküllerle etkileşime girmesini ve platin eklentilerinin oluşumunu sağlar. Bu süreç, karboplatinin pürin bazlarının N7 bölgesine kovalent bağlanması ve DNA-protein veya DNA-DNA etkileşimleri oluşturmasıyla gerçekleşir. Karboplatin, sisplatinden daha az yan etkiye sahip olması muhtemelen karboplatinin nükleofillerle düşük reaktivite göstermesinden kaynaklanmaktadır, çünkü karboplatindeki 1,1-siklobutandikarboksilat sisplatindeki klorüre göre daha zayıf ayrılan bir gruptur. Karboplatindeki siklobütan yapısı şekil 1'de görülmektedir (Sousa vd., 2014; Di Pasqua; 2012).



Şekil 1: Karboplatin yapısı (IUPAC adı: azanid; siklobütan-1,1-dikarboksilik asit; platin (2+)) (National Library of Medicine, 2022a).

DNA ve karboplatin ilişkisi DNA'da lezyonların oluşumuna sebep olabilir. Çünkü DNA iplikleri arası çapraz bağlama sitotoksik etki yaratır, bununla birlikte DNA replikasyonu sürecini engelleyerek ve G2/M fazındaki hücrelerin birikmesiyle replikasyonda hatalar oluşturup değişikliklere sebep olur (Sousa vd., 2014; Di Pasqua; 2012).

Karboplatinin mekanizması oldukça polar bir yapı sergilemektedir. Hidrofobik/ lipofilik membranda rahat hareket edemezler. İntravenöz uygulamadan sonra karboplatin, plazmada klorürü çok olan ortamda inaktif olarak durur (Rabik ve Dolan, 2007). Platin analoglarının taşımasında karboksiller konsantrasyondan dolayı su ile yer değiştirerek hücrenin içine girmektedir (Rebbeck, 2002). Artı yüklü (+) olan su iyonları hareket edip yer değiştirerek karboplatindeki gibi platin ligandları, DNA çapraz bağını oluşturan DNA'da bulunan pürin bazları ile bağ oluşturarak DNA sentezinin inhibe olmasına yol açarlar. Guanindeki N7 noktası bağlanılacak ilk bölümdür, sitozin O6 ve adenin N3 noktalarıyla etkileşime girip kovalent bağ oluşturabilir. Bununla birlikte DNA hedeflemesinin yanında karboplatin gibi platin bileşiklerinin antitümör ve sitotoksik etki yarattığı anlaşılmıştır (Yazıcı, 2014; Rabik ve Dolan, 2007).

Karboplatin ve Oksidatif Stres

Oksidatif stres; hücresel metabolizma sonucunda oluşan hidrojen peroksit, süperoksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları temizleyen antioksidanların yetersizliği sonucunda oksidatif ürünlerin artış göstermesi şeklinde tanımlanabilir. Oksidatif ürünlerdeki artış ile oluşan reaktif oksijen türleri hücre içi yapılarda (protein-lipit yapılarının çift bağ içeren gruplarına ve DNA'daki bazların çift bağlarına saldırıp bir hidrojen atomu kopararak) ardarda takip eden oksidasyon reaksiyonunu başlatır. Bu durum hücre içi (lipit, protein ve DNA) makro moleküllerin zarar görmesine, hücrelerin deformasyonuna ve hücre ölümüne neden olabilir. Oksidatif stresin varlığı; serbest radikallerin etkileri ile makro moleküllerin oksidatif stresi sonucunda açığa çıkan malondialdehit, protein karbonil, 8-hidroksiguanin gibi maddelerin vücut sıvıları ve dokularda biyokimyasal çalışmalarla hesaplanması ile tespit edilir (Özcan vd., 2015).

Karboplatinin yüksek dozda kemoterapide kullanılması kanser hastalarında ototoksisiteye sebep olmuştur. Bu ototoksisitenin gözlendiği çalışmada; karboplatin kaynaklı oksidatif stres ilk olarak sıçan kokleasındaki tepki ile tespit edilmiştir. Erkek Wistar sıçanları ile yapılan çalışmada kontrol ve karboplatin grubu bulunmaktadır. Karboplatin uygulaması sonrasında işitme eşiğinde önemli bir yükselme gözlenmiştir. Karboplatin, kokleadaki nitrik oksit ve malondialdehit düzeylerini, ksantin oksidaz ve manganez-süperoksit dismutaz etkinliğini önemli ölçüde arttırmıştır ve bu da serbest radikal düzeyinin arttığını göstermiştir. Koklear glutatyon seviyeleri, katalaz, bakır çinko-süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon S-transferaz gibi antioksidan enzim etkinliği ve enzim protein seviyeleri, karboplatin

tedavisinden 4 gün sonra önemli seviyede azalmıştır. Sonuçlar, karboplatinin serbest radikal oluşumunu ve antioksidan harcanmasını indüklediğini ve sıçanların kokleasında oksidatif stres oluşturduğunu göstermektedir (Husain vd.2001).

Karboplatinin Klinikte Kullanımı

Karboplatinin klinikte kullanımı ile ilgili ve diğer kemoterapötik ajanlarla yapılan çalışmalarla birlikte, kombinasyon miktarına ve karşılaştırmalı verilerle yeni bilgiler elde edilmiştir. Farklı dozaj uygulamalarından dolayı, karboplatinin kanser tedavisindeki rolünün anlaşılması zor olmuştur. Klinikte, karboplatinin yumurtalık kanserinde etkin olduğu, sisplatinle benzer terapötik cevap verdiği tespit edilmiştir ve başka çalışmalarla, karboplatinin seminomlar, küçük hücreli akciğer kanseri, baş ve boyun kanseri ve skuamöz hücreli karsinomlar gibi diğer hastalıklarda aktivitesinin olduğu belirlenmiştir.

Karboplatinin toksisitesi sisplatin ile farklılık gösterdiğinden sisplatinin kullanılamadığı durumlarda kullanımı düşünülebilir. Karboplatin'in doz sınırlayıcı toksisitesi geri dönüşümlü miyelosupresyondur, ancak nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite nadiren de olsa ortaya çıkar. Karboplatin kullanan hastaların çoğunda bulantı ve kusma oluşmaktadır, ancak bu yan etkilerin şiddeti sisplatine göre daha az görünmektedir ve gastrointestinal reaksiyonlar oluşması da nadiren karboplatinin kullanımını sınırlamaktadır. Karboplatin'in avantajı, göreceli uygulama kolaylığıdır. Karboplatinde nefrotoksisiteyi en aza indirmek için zorla hidrasyon gerekmez ve ayaktaki hastaya uygulanabilir. Sisplatine dirençli bazı tümörler Karboplatine yanıt vermiştir, fakat bunun doz ile ilişkisi veya sitotoksik aktivitedeki farklardan kaynaklandığı kesin değildir (Wagstaff vd., 1989; Carboplatin–Koçak, 2022).

Karboplatin klinikte over karsinomu, testis germ hücre tümörleri, küçük hücreli akciğer kanseri, diğer maligniteler; küçük hücreli dışı akciğer kanseri, malign mezotelyoma, meme kanseri, baş-boyun kanserleri (larinks kanseri, nazofarinks kanseri), özofagus kanseri, mide kanseri, pankreas kanseri, mesane kanseri, yumuşak doku ve kemik sarkomları, lenfomalar, primeri bilinmeyen epitelyal maligniteler, cildin invaziv yassı hücreli kanserlerinde kullanım alanları bulmuştur (Carboplatin–Koçak, 2022).

Karboplatin İlaç Etkileşimleri

Karboplatin ile birlikte kullanıldığında ciddi etkileşim oluşturan ilaçlar vardır. Bunlar:

a) Adenovirüs tip 4 ve 7 ile karboplatin kullanıldığında karboplatin farmakodinamik antagonizmasıyla adenovirüsün etkilerini azaltır.

İmmunosupresifler aşı etkisini azaltabildikleri gibi yan etkisini de arttırabilirler. İmmunosupresif tedaviden sonra aşı için beklenmelidir.

b) Amfoterisin B deoksikolat ile karboplatin kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisite riski artar.

c) Basitrasin ile karboplatin kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisite gözlenmiştir.

d) Cidofovir ile karboplatin kullanımında nefrotoksisite ve ototoksisite gözlenir. Bu tür nefrotoksisite yapan ilaçlar cidofovir ile kullanılmadan 7 gün önce sonlandırılmalıdır.

e) İnfluenza virüsü-adjuvanlı aşı ile karboplatin kullanımında karboplatin farmakodinamik antagonizma ile aşı etkilerini azaltır. İmmunosupresif ilaçlar aşıya karşı oluşan immun yanıtı azaltabilir.

f) Palifermin ile karboplatin kullanımında karboplatin toksisitesi artar. Bu nedenle palifermin antineoplastik ilaç uygulanmasından önceki 24 saatte, infüzyon anında ya da uygulamadan sonraki ilk 24 saatte uygulanmamalıdır.

g) Tofasitinib ile karboplatin kullanımında immunosupresif etki ile toksisitenin artmasına ve enfeksiyon riskine neden olabilir.

Bu ilaçların etkileşimlerinden dolayı birlikte kullanımından kaçınılmalı ya da alternatif ilaç kullanılmalıdır (Medscape, 2021).

Karboplatinin Toksik Etkileri

Karboplatin toksikolojisinin kapsamlı incelemesinde, test edilen sistemlerde Karboplatinin sisplatinden daha az kusturucu ve nefrotoksik olduğunu, fakat miyelosupresyonunun sisplatin ile eşdeğer veya ondan biraz daha yüksek olduğunu bildirmiştir. 1987'de yapılan bir çalışmaya göre, 170 mg Karboplatin uygulanan farelerde kemik iliği yetmezliği kaynaklı ölümün, 200 mg/kg siklofosfamid uygulamasıyla önlenebileceği belirtilmiştir.

Mekanizması tam anlaşılamamasına rağmen, hematopoietik kök hücrelerin rejenerasyonunda bir artış gözlenmektedir, ancak tümör dokusu ile ilişkisi bulunmamıştır. Aslında siklofosfamid ve karboplatin kombinasyonu, bazı hayvanlarda ek olarak bir antitümör etkisi göstermiştir.

Karboplatin ile kombine halde dietilditiyokarbamat enjeksiyonu ile kemirgenlerde karboplatin kaynaklı lökopeni ve aneminin azaldığı görülmüştür, fakat trombositopeniye etkisi olmamıştır. Karboplatinin antitümör etkisi, dietiltiyokarbamat şelatlama maddesinin ilavesinden etkilenmemiştir. Karboplatin tedavisinde miyelosüpresyonu azaltmak, bu ajanın faydasını önemli ölçüde arttırabileceğinden, daha fazla in vivo çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Wagstaff vd., 1989; Fox, 2000).

Nefrotoksisite

Karboplatinin oluşturduğu nefrotoksisitenin sisplatin nefrotoksisitesine göre daha az toksik olduğu anlaşılmıştır. Karboplatin nefrotoksisitesinde hipomagnezemi ve hipopotasemi sıkça rastlanan elektrolit bozukluklarından kaynaklanmaktadır (Ettinger vd., 1994; Eren vd., 2012).

Miyelosupresyon

Karboplatinin doz sınırlayıcı toksisitesi miyelosupresyon ve genel olarak trombositopenidir. Lökopeni ve anemi de yüksek sıklıkta ortaya çıkar, fakat genel olarak daha az şiddetlidir (Karboplatin, 2021; Carboplatin–Koçak, 2022; Forlani vd., 2018).

Vasküler Toksisite

Lenf ve miyelom kanserlerinin tedavisindeki kemoterapi ilaçlarından karboplatin ciddi ölçüde trombotik emboli oluşturmaktadır. Karboplatin alan hastalarda trombotik mikroanjiopati gözlenmiştir (Dilek, 2010).

Gastro-intestinal Toksisite

Karboplatin kullanan hastalarda doza bağlı bulantı veya kusma görülür, fakat antiemetik ilaçlar ile yönetilebilir. Bulantı ve kusmanın karboplatin uygulamasından genelde 12 saat sonra başladığı ve 24 saatten uzun sürdüğü yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (Carboplatin–Koçak, 2022).

Karboplatin tedavisi uygulandıktan sonra gastrointestinal sistemde mukozit oranında artış gözlenmiştir. Yüksek düzeyde mukozal hasarın oluşması karboplatin başlangıcından sonra 4-10 gün içerisinde gerçekleşmektedir (Dilek, 2010).

Hepatotoksisite

Karboplatin kullanan hastaların yaklaşık üçte birinde serum aminotransferaz (Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz) düzeylerinde geçici olan hafif artışlar oluşur. Bunun yanında, karboplatin kaynaklı oluşan belirgin akut karaciğer yetersizliği oldukça nadirdir ve bu yetersizliğin özellikleri tam olarak belirlenememiştir. Bununla birlikte, karboplatin, şiddetli seyreden ve akut karaciğer yetmezliğine sebep olabilen sinüzoidal obstrüksiyon sendromuna benzer hematopoietik hücre transplantasyonunun hazırlanmasındaki rejimlerde yüksek dozlarda diğer alkilleyici ajanlar ile etkileşim halinde kullanılmıştır. Sinüzoidal obstrüksiyon sendromunun başlaması, genellikle transplantasyondan sonraki 10-20 gün içerisinde başlar ve sağ üst bölge ağrısı, hepatik hassasiyet, kilo artışı, ödem ve ardından sarılık ile belirginleşir. Bu şekildeki sinüzoidal

obstrüksiyon sendromu durumlarına neden olan karboplatinin rolü yeterince açıklanamamıştır.

Karboplatin genel olarak diğer antineoplastik ajanlarla kombine şekilde verilir ve bu kombinasyonlar ile birlikte ortaya çıkan yan etkiler her zaman karboplatinden kaynaklanmamaktadır. Bu durumda, karboplatin ve diğer platin analoglarını içeren kemoterapötik rejimlerden sonra hepatit B, sinüzoidal obstrüksiyon sendromu, akut hepatik nekroz ve şiddetli hiperamonyemik koma (karaciğer hasarı olmadan) ile ilgili bireysel vaka raporları tanımlanmıştır. Ancak bu vakaların çoğunluğunda, yaralanmaya neden olabilecek karboplatin için bir rol belirlemek zordur. Karboplatinin belirgin karaciğer hasarında sıralaması D kategorisindedir (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012).

Karboplatin Uygulamasının Yan Etkileri ve Kısıtlandığı Durumlar

Karboplatin kullanımı sonrasında çok yaygın olarak; alyuvar, akyuvar ve trombositlerdeki değişimler, böbrekteki kreatinin klerensindeki değişiklikler, anormal karaciğer enzim düzeyi, anemi, karın ağrısı, bulantı ve kusma, trombositopeni ve nötropeni gibi yan etkiler gözlenmektedir. Karboplatin uygulaması; ilacın içerdiği bir maddeye karşı duyarlılığı olanlarda, gebelerde, emzirme döneminde, şiddetli miyelosupresyon gösteren hastalarda, çocuklarda, şiddetli böbrek yetmezliği bulunanlarda, hematolojik toksisite durumunda, kanamalı tümörü olanlarda ve sarı humma aşısı ile aynı zamanda kullanım olduğu durumlarda uygulanması sakıncalı olup kullanımına dikkat edilmelidir (Medscape, 2021; Karboplatin-Koçak, 2022; Carboplatin–Koçak, 2022; Abudayyak vd., 2018; Fox, 2000).

KAYNAKLAR

1. Abudayyak M., Yalçın C.Ö., Korkut E. (2018). Kemoterapi İle İndüklenmiş Periferal Nöropatinin Tedavisi ve Önlenmesine Yönelik Farmakolojik Yaklaşımlar. *FABAD J. Pharm. Sci.,* 43(2), 203-217.
2. Atila Dinçer C., Erdek A., Karakeçili A., Yıldız N. (2019). Preparation of chitosan and glycol chitosan coated magnetic nanoparticles loaded with carboplatin as anticancer drug. *Politeknik Dergisi*, 22(4), 1017-1022.
3. Carboplatin–Koçak, Kısa Ürün Bilgisi, Koçak Farma. http://kocakfarma.com/urun-aciklama.aspx?bolumSeo=kisabilgi&id=31&lang=tr (Erişim Tarihi: 24 Kasım 2022).
4. Cengiz H. (2012). Çocukluk Çağı Kanserlerinde Kullanılan Sisplatin ve Karboplatinin Ototoksisite Yan Etkisinin Değerlendirilmesi. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara: Ankara Üniversitesi,
5. Dilek İ. (2010). Kemoterapide toksisite değerlendirmesi, XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 3-7 Kasım 2010, Belek, Antalya, 63-70.
6. Di Pasqua A.J., Goodisman J., Dabrowiak J.C. (2012). Understanding how the platinum anticancer drug carboplatin works: From the bottle to the cell. *Inorganica Chimica Acta*, 389, 29–35.
7. Eren E., Ata A., Arıcan A. (2012). Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Nefrotoksisite. *DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 26(3), 229-235.
8. Ettinger L.J., Gaynon P.S., Krailo M.D., Ru N., Bum E.S., Siegel S.E., Hammond G.D. (1994). A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. *CANCER*, 73 (4), 1297-1301.
9. Forlani, G. S., Félix, S. R., Teixeira, L. V., Michelon, L., Bastos, R. F., Ribeiro, C. L. G., ... & Nobre, M. D. O. (2018). Aqueous wheat extract (*Triticuma estivum*) prevents carboplatin-induced myelosuppression and oxidative stress in Wistar rats. *Ciência Rural*, 48(10), 1-8.
10. Fox L. (2000). Carboplatin. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36(1), 13–14.
11. Ghosh, T. M. (2017). Pharmacogenomics of Chemotherapeutic Agents: Carboplatin and Paclitaxel (Doctoral dissertation, University of Minnesota).
12. Ho G.Y., Woodward N., Coward J.I.G. (2016). Cisplatin versus carboplatin: comparative review of therapeutic management in solid malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology,* 102, 37–46.

13. Husain K., Whitworth C., Somani S.M., Rybak, L.P. (2001). Carboplatin-induced oxidative stress in rat cochlea. *Hearing Research*, 159(1-2), 14–22.
14. Karboplatın / Carboplatin in Türkiye- Ürün - ilaçlar.net.com. https://www.ilaçlar.net/medicine-tr/carboplatin (Erişim Tarihi:24 Kasım 2022).
15. Makrilia N., Syrigou E., Kaklamanos I., Manolopoulos L., Saif M. W. (2010). Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Hindawi Metal-Based Drugs*, 2010, 1-11.
16. Medscape, Carboplatin. https://reference.medscape.com/drug/paraplatin-carboplatin-342107#4 (Erişim Tarihi:03 Mart 2021)
17. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2012), LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548565/ (Erişim Tarihi:20 Kasım 2022).
18. National Library of Medicine, PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carboplatin (Erişim Tarihi:20 Kasım 2022)a
19. National Library of Medicine, MedlinePlus. https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a695017.html (Erişim Tarihi:24 Kasım 2022)b
20. Özcan O., Erdal H., Çakırca1 G., Yönden Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
21. Rabik C.A., Dolan M.E. (2007). Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, 33(1), 9–23.
22. Rebbeck T.R., Lynch H.T., Neuhausen S.L., Narod S.A., Veer S.A., Garber J.E., Evans G., Isaacs C., Daly M.B., Matloff E., Olopade O.I., Weber B.L. (2002). Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New England Journal of Medicine*, 346(21), 1616-1622.
23. Sabuncuoğlu S., Özgüneş H. (2010) Sisplatin toksistesi: oksidatif stresin önemi ve antioksidanların etkisi. *İst Tıp Fak Dergisi*, 73(3), 18-25.
24. Sousa G.F., Wlodarczyk S.R., Monteiro G. (2014). Carboplatin: molecular mechanisms of action associated with chemoresistance. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences,* 50(4), 693-701.
25. Wagstaff A.J., Ward A., Benfield P., Heel R.C. (1989). Carboplatin a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic

properties and therapeutic efficacy in the treatment of cancer. *Drugs*, 37, 162-190.

26. Yazıcı Z. in; Chu E. Sartorelli A.C. Kanser Kemoterapisi, Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2014). Basic and Clinical Pharmacology, 12. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 949-975.

Fonksiyonel Gıda Ürünlerinde Tüketici Tercihi

Hasan Hüseyin CEYLAN[1], Berra CEYLAN[2]

[1]Doç. Dr. Uşak Üniversitesi/İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi/İşletme Bölümü
ORCID No: 0000-0003-2539-2904

[2] Arş.Gör., Nişantaşı Üniversitesi/ Sağlık Bilimleri Fakültesi / Beslenme ve Diyetetik
ORCID No: 0000-0002-3357-0654

1. GİRİŞ

İnsanların gerekli besin unsurlarını almalarını sağlayan gıda tüketimi, yaşam boyu devam eden tekrarlı bir faaliyettir. Sağlıklı bir yetişkinin yıllık ortalama gıda tüketiminin yaklaşık bir ton olduğu tahmin edilmektedir (Bender, 2014: 1). Gıda tüketiminin; lezzet, kolaylık ve maliyet gibi sağlık dışı faktörlere göre yapılması bir taraftan gerekli besin unsurunun yetersiz alımına diğer taraftan sağlığa zararlı unsurların aşırı alımına yol açabilmektedir (Nestle, 2013: 2). Yapılan çalışmalar beslenme tarzı ile kronik hastalıklar arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymaktadır. Nitekim son 20 yılda beslenme kaynaklı sağlık problemlerinde görülen dramatik artış bu gerçeği net bir şekilde ortaya koymaktadır (Berdanier, vd., 2007: 649-652).

Beslenme kaynaklı sağlık problemlerinin neden olduğu yüksek bireysel ve toplumsal maliyet, sağlıklı beslenmeye dönük ilgi ve girişimleri artırmıştır. Gıda sektörü, pazarın bu yöndeki beklentileri doğrultusunda ilk olarak ürünlerin yağ, tuz ve kalorilerini azaltmış, daha sonra bunu organik ve doğal ürünler takip etmiş ve son olarak fonksiyonel gıdalar gündeme gelmiştir (Poulsen, 1999: 1). Fonksiyonel gıdalar beslenme kaynaklı hastalıkların azaltılmasında ve sağlığın desteklenmesinde ilaç dışı önemli bir çözüm olarak görülmektedir (Schmidl ve Labuza, 2000: 4).

Fonksiyonel gıdalar; normal beslenme düzeni içinde tüketilen, sağlığa temel besin değerinin ötesinde olumlu katkı sağlayan, geleneksel bir gıda olan, doğal bileşenlerden oluşan, sağlık ve iyi oluş halini destekleyen, hastalık riskini azaltan özel gıda ürünleri olarak tanımlanmaktadır. Sağlık faydalarına rağmen fonksiyonel gıdalar bir ilaç değil, gıdadır (Saarela, 2011: 7-8). Pek çok insanın sağlık için bile olsa zorunlu olmadıkça beslenme alışkanlıklarını değiştirmek istemediği bir gerçektir. Fonksiyonel gıdalar, beslenme düzeninde çok fazla değişikliğe gitmeden, günlük tüketilen ürünlerle sağlıklı beslenmeyi daha kolay gerçekleştirilebilir hale getirmektedir (Ippolito ve Mathios, 1993: 188).

Toplumda sağlık bilinci, gelir düzeyi, yaşam kalite beklentisi ve beslenme ile sağlık arasındaki ilişkiye dönük kabulün artması yanında beslenme bilimindeki gelişmeler fonksiyonel gıdalar için büyük bir fırsat sunmaktadır (Christidis vd., 2011:166). 2021'de küresel fonksiyonel yiyecek ve içecek pazarı 281.14 milyar dolar değerindeyken yıllık yaklaşık yüzde 9,5 bileşik büyüme tahmini ile 2028 için yarım trilyon doların üzerinde bir değere ulaşacağı tahmin edilmektedir (statista.com).

Yüksek pazar potansiyeline rağmen fonksiyonel gıdaların geliştirilmesi ve pazarlanması geleneksel ürünlere göre daha zor ve risklidir (Bleiel, 2010: 305). Pazara sunulan yeni fonksiyonel gıdaların % 90'lara varan başarısızlık oranları işletmelerin bu konuda yaşadığı zorluğu ve riski açık bir şekilde göstermektedir

(Bogue, Collins & Troy, 2016: 28). Pazarda farkındalığı ve bilinirliği düşük yeni bir ürün olmaları nedeniyle fonksiyonel gıdaların pazar başarısı büyük ölçüde tüketici farkındalığı ve kabulünün artırılmasına bağlıdır (Mudgil ve Sheweta, 2017: 385-386).

Tüketicilerin fonksiyonel gıda kabulünü etkileyen faktörler; ürün odaklı, iletişim odaklı ve tüketici odaklı olmak üzere üç başlıkta yer almaktadır. Ürün odaklı yaklaşım, ürünlerdeki farklılıkların tüketici kabulü üzerindeki etkilerini dikkate almaktadır. Fonksiyonel ürünlerin; taşıyıcı ürün, fonksiyonel bileşenler, sağlık vaatleri gibi ekstra özellikleri fonksiyonel gıda seçimini tüketiciler için daha kompleks hale getirebilmektedir. (Bagchi & Sreejayan, 2016: 72).

İlgili literatürde fonksiyonel gıdaları pazarlama perspektifinden ele alan farklı çalışmalar görmek mümkündür. Bu çalışmalarda fonksiyonel gıdaları; Christidis vd., (2011) tüketici farkındalığı, Neupane vd., (2021) kültürel değerlerin etkisi, Talia, Simeone ve Scarpato, (2018) tüketici kabulü, Goetzke ve Spiller (2014) yaşam tarzı bağlamında değerlendirmişlerdir. Ancak tüketicilerin fonksiyonel gıda tercihlerine yönelik çalışmaların (Annunziata ve Vecchio, 2013; Bech-Larsen ve Grunert, 2003) sayısı, konunun önemi dikkate alındığında yeterli değildir. Fonksiyonel gıdaların sağlıklı ve faydalı olduğunu kabul eden bir tüketicinin farklı özelliklere sahip alternatifler ürünler arasından seçim yaparken kullandığı kriterlere atfettiği önemi bilmek doğru ürün tasarımı için önemlidir. Bu bilginin önemi yeni ürünlerin pazar başarı oranlarının düşüklüğü ve fonksiyonel gıda pazarında artan rekabet dikkate alındığında belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır (Wansink, 2005: 161). Bu çalışmada pazarlama ve beslenme literatüründeki çalışmalardan faydalanılarak fonksiyonel gıdaların dengeli beslenme açısından önemi ve tüketicilerin fonksiyonel gıda tercihinde dikkate aldığı kriterler değerlendirilmiştir.

2. BESLENME VE GIDALAR

Dünya Sağlık Örgütü sağlıklı olmayı "sadece hastalık ve sakatlığın yokluğu olarak değil, bedenen, ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik hali" olarak tanımlamaktadır (www.who.int). Yapılan epidemiyolojik ve klinik araştırmalar, hastalıkların önlenmesi ve olumlu sağlık sonuçlarının elde edilmesinde diğer yaşam tarzı faktörlerinin yanında dengeli beslenmenin önemli yer tuttuğunu göstermiştir. Bir diğer ifade ile beslenme düzeni ve yaşam tarzının sağlık üzerindeki etkisi, sadece hastalıkların önlenmesi ve tedavisiyle sınırlı olmayıp çok daha geniş kapsamlıdır. Dolayısıyla insanların bedensel, psikolojik ve sosyal sağlıkları ile beslenme tarzları arasındaki güçlü bir ilişkinin varlığı yadsınamaz bir gerçektir (Anderson & Millen, 2001: 239).

Besinler, insanların yaşamsal fonksiyonlarını yerine getirebilmelerini sağlayan kimyasal materyaller olarak ifade edilmektedir. Çok fazla, çok az veya dengesiz besin tüketimi; farklı sistemlerin oluşturduğu kompleks bir yapı olan insan vücudunda önemli sağlık problemlerine yol açabilmektedir. İnsan bedeninin sağlıklı kalabilmesi ve işlevini doğru şekilde yerine getirebilmesi farklı besin unsurlarından doğru miktarlarda alınmasına bağlıdır. Kişilerin fiziksel ve metabolik özelliklerine uygun olarak günlük beslenme düzeninde makro besin unsurları olan protein, yağ ve karbonhidratlar ile mikro besin unsurları olan vitamin ve minerallere doğru oranlarda yer vermeleri beslenme açısından önemlidir (Tull, 1997: 1). Dengeli beslenme olarak tanımlanan bu beslenme düzeninde gerekli besin unsurlarından yeterli miktarda alırken diğer bazı besin unsurlarından zararlı olabilecek oranların üzerinde alınmaması anlamına gelmektedir (Langley-Evans, 2021: 2).

20. yüzyılın ilk yarısında beslenme üzerine yapılan bilimsel çalışmaların odağı, temel elementlerin, özellikle vitaminlerin tanımlanması ve çeşitli besin unsur eksikliğine bağlı hastalıklarının önlenmesindeki rolleri üzerindeydi. Ancak obezite ve aşırı beslenme ile bağlantılı hastalıkların önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmesi ile birlikte akademik ve kamusal ilgi 1970'lerden itibaren dramatik bir şekilde değişmeye başlamıştır (Hasler, 2002: 3772).

Günümüzde hem yetersiz beslenmenin hem de aşırı beslenmenin aynı anda görüldüğü ve giderek yaygınlaştığı ciddi bir toplum sağlığı problemi ile karşı karşıyayız. Dengesiz beslenmenin çifte yükü (Double Burden of Malnutrition) olarak tanımlanan bu sağlık probleminin kaynağı olarak; fiziksel aktivitenin azalması ve sağlıksız, yüksek oranda işlenmiş yiyecek ve içeceklere erişimin artması gösterilmektedir (Popkin, Corvalan, & Grummer-Strawn, 2020: 1-2).

İnsanların besin unsurlarını olması gerekenden az ya da fazla alarak beslenmeleri gelişim bozukluğu, zayıf bağışıklık sistemi, obezite ve pek çok metabolik rahatsızlığa neden olabilmektedir (Begum, 2008: 5). Çoğu zaman yetersiz beslenmeyle eşdeğer görülmesi nedeniyle dengesiz beslenme, gıdaya erişimi kısıtlı gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerle sınırlı bir sorun olarak görülebilmektedir. Ancak dünya sağlık örgütü verilerine göre 462 milyon yetişkin düşük kilolu iken 600 milyonu obez olmaz üzere 1,9 milyar yetişkin fazla kilo problemi ile karşı karşıyadır. Son yapılan araştırmalar, dünya çapında iki milyar insanın gıdalardan yeterince demir almadığını, bir milyar insanın yeterli iyot almadığını ve yüz milyona yakın insanın A vitamini alımının yetersiz olduğunu göstermiştir (Singh & Davidson, 2015: 7).

Yüksek kalorili gıdalar tüketen bireyler besleniyor gibi görülseler de çoğunlukla sağlık için gerekli vitamin ve mineraller gibi mikro besin unsurlarını yeterli almadıkları için gizli açlık olarak tanımlanan bir beslenme bozukluğuna

sahiptirler. Yapılan çalışmalar gizli açlığın gelişmiş ülkelerde de kaygı verici düzeyde olduğu ve hemen olmasa da uzun dönemde önemli sağlık problemlerine yol açtığını ortaya koymuştur (Biesalski, 2013: 41). Dengesiz beslenmenin yol açtığı problemler sadece sağlıkla sınırlı olmayıp gelir ve verimlilik kaybı ile yüksek sağlık bakım maliyetleri gibi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Nugent & Hutchinson, 2020). Beslenme kaynaklı hastalıklardan korunmanın yolu insan vücudunun ihtiyaç duyduğu besin unsurlarını içeren beslenme düzenine ilişkin toplumsal farkındalığın ve bilincin artırılarak bireylerin dengeli beslenmeye teşvik edilmesidir.

Dengeli beslenme için hangi besin unsurundan en az ve en çok ne kadar alınması gerektiğinin bilinmesi önemlidir. Bu nedenle besin unsurları için günlük alt ve üst sınırları gösteren referans değerlerin oluşturulması gerek bireylerin beslenme düzenlerini oluşturabilmeleri gerekse sağlık otoritelerinin bu alanda gerekli politikaları oluşturabilmeleri için kritik rol oynamaktadır.

Besin unsurlarının alt ve üst sınırları belirleme girişimleri yarım asırdan daha fazladır devam etmektedir. Beslenme bilimindeki gelişmelere paralel olarak referans değerler sürekli güncellenmektedir. Günümüzde kullanılan Beslenme Referans Alımları (Dietary Reference Intakes) dört başlıktan oluşmaktadır (Meyers, Hellwig & Otten, 2006: 8):

Tahmini Ortalama Gereksinimler (Estimated Average Requirement): Belirli bir yaşam evresi ve cinsiyet grubundaki sağlıklı bireylerin yarısının ihtiyacını karşıladığı tahmin edilen ortalama günlük besin alım seviyesi.

Önerilen Diyet Alımları (Recommended Daily Allowance): Belirli bir yaşam evresi ve cinsiyet grubundaki hemen hemen tüm (yüzde 97 ila 98) sağlıklı bireylerin besin gereksinimlerini karşılamaya yeterli ortalama günlük besin alım düzeyi.

Yeterli Alımlar (Adequate Intake): Sağlıklı insanlardan oluşan bir grup (veya gruplar) tarafından, gözlem veya deneyle belirlenen ve yeterli olduğu varsayılan besin alımı tahminlerine dayalı olarak önerilen ortalama günlük alım seviyesi.

Tolere Edilebilir Üst Alım Düzeyleri (Tolerable Upper Level Intake) : Genel popülasyondaki hemen hemen tüm bireyler için olumsuz sağlık etkileri riski oluşturmaması muhtemel en yüksek ortalama günlük besin alım düzeyi.

İhtiyaç duyulan besin unsurlarının tamamını tek başına sağlayacak mucizevi bir gıda ürünü bulunmaması nedeniyle insanların dengeli beslenme için günlük beslenmelerinde farklı gıda ürünlerine yer vermesi gerekmektedir (Tull, 1997: 1). Ancak yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları ve gelir gibi etkenler nedeniyle çoğu insan bu hedefin oldukça uzağındadır. Bu noktada fonksiyonel gıdalar insanlara

beslenme alışkanlıklarında önemli değişikliğe gitmeden besin unsurları ile takviye edilmiş geleneksel besinlerle dengeli beslenme imkânı sunmaktadır.

3. FONKSİYONEL GIDALAR

Fonksiyonel gıda kavramı ilk olarak Japonya'da 1980'li yılların başında gündeme gelmiştir. Fonksiyonel gıdaların gündeme gelmesinde yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak yaşam kalitesini artırma beklentisi önemli rol oynamaktadır. Fonksiyonel gıdalar hastalık riskini azaltıp sağlığı destekleyici özelliği nedeniyle dolaylı ve dolaysız olarak sağlık harcamalarının düşürülmesine de katkı sağlamaktadır. Başlangıçta Japonya, ABD, Kanada ve bazı Avrupa ülkelerinde var olan fonksiyonel gıdalar zaman içinde tüm dünyada kabul görmeye başlamıştır (Istrati vd., 2019: 61-62).

Fonksiyonel gıdalar görünüm olarak geleneksel gıdalara benzerlik gösteren, günlük beslenme düzeninin bir parçası olarak tüketilen ve temel besin değeri yanında kronik hastalık risklerini azaltma ve fizyolojik faydalar sağlama özelliğine sahiptirler (Guo, 2013: 1). Fonksiyonel gıdalar; sağlık için faydalı, ancak normal modern beslenme düzeni içinde yeterli miktarda alınamayan besin unsurlarını, beslenme alışkanlıklarında değişikliğe gitmeden sağlamayı amaçlamaktadır (Heasman & Mellentin, 2001: 14).

İlgili literatürde incelendiğinde çok sayıda farklı fonksiyonel gıda tanımına rastlamak mümkündür. Sumaedi fonksiyonel gıdaları (2020: 15-16) "Vücut için fizyolojik faydası bilimsel olarak ispatlanmış bir ya da daha fazla bileşen içeren gıdalar" olarak tanımlamıştır. Bir diğer tanımda "'Normal bir diyetin parçası olarak tüketilmesi amaçlanan, ancak basit besin gereksinimlerini sağlanmasının ötesinde fizyolojik fayda sağlayacak şekilde modifiye edilmiş, görünüşte geleneksel gıdalara benzeyen gıdalar" olarak tanımlanmıştır (Roberfroid, 2011: 8).

Tanımların içeriği ve kapsamı farklılık gösterse de fonksiyonel gıdaların, temel besin bileşenlerinin ötesinde sağlık yararları sağlayan bileşenler içerdiği konusunda fikir birliği söz konusudur (Baker, Parrella & Leggette, 2022: 2). Ancak fonksiyonel gıdaları karakterize eden özellikler sadece bununla sınırlı değildir. İlgili literatür incelendiğinde fonksiyonel gıdalarda dört temel karakteristik özelliğin ön plana çıktığı görülmektedir (Saarela, 2011:8)

1. Geleneksel ve günlük tüketilen bir ürün olması
2. Alışıldık normal bir diyetin bir parçası olarak tüketilmesi
3. Doğal olarak var olan fonksiyonel bileşenler içermesi
4. Hedef fonksiyon üzerinde temel besin değerinin ötesinde olumlu etkiye sahip olması

3.1. Fonksiyonel Gıda Tercih Kriterleri

Fonksiyonel gıdalar ek sağlık faydaları sağlasalar da ilaç değil, gıda olarak değerlendirilmekte ve kabul edilmektedir. Bu nedenle tüketicilerin besinlere ilişkin genel değerlendirmeleri fonksiyonel gıdalar için de doğal bir zemin oluşturmaktadır. Tüketiciler gıda ürünlerinin kalitesini genellikle; lezzet, sağlık, kolaylık, üretim ve işleme yöntemleri üzerinden değerlendirmektedir (Mader, 2013: 94). Gıda seçimleri, ürün özellikleri dışında sosyo-kültürel ve ekonomik pek çok faktörün etkisi altında gerçekleşmektedir. Geçmiş gıda deneyimleri, psikolojik faktörler, aile ve toplum, dini inançlar, sağlıkla ilgili inanışlar, yaşam tarzı, toplumsal statü, beslenme bilgisi, akran etkisi, gıdaların ulaşılabilirliği, gelir ve meslek bunların en önemlileri olarak sayılabilir (Begum, 2008: 4-5).

Fonksiyonel gıdaların sağlık faydasının tüketici tercihi için tek başına yeterli olmaması işletmelerin temel zorluklarından biridir. Sağlık için bile olsa lezzetten fedakârlık etmek istemeyen tüketiciler için lezzet beklentilerini karşılamayan fonksiyonel gıdalar tercih seçeneği olmaktan uzaktırlar. Fonksiyonel gıdalar için bir diğer olumsuzluk, geleneksel gıdayı fonksiyonel gıdaya dönüştürmek üzere kullanılan yöntem, içerik ve katkılar nedeniyle doğal olmayan işlenmiş bir gıda olarak algılanabilmesidir. Dolayısıyla fonksiyonel gıdalar sağlıklı olmanın yanında lezzetli, kullanımı kolay ve mümkün olduğu kadar doğal olmalıdır (Saarela, 2011).

Genç yaş grubundaki tüketicilerin fonksiyonel gıdaları kabul ve tercih oranı ileri yaştaki tüketicilere göre daha düşük olabilmektedir. Genç tüketiciler yaşları nedeniyle genel olarak henüz ciddi sağlık problemleri yaşamadıkları ve kısa dönemde yaşayacaklarını düşünmedikleri için gıda tercihinde sağlık kriterini görece daha az dikkate almaktadırlar. Kendisi veya çevresinden biri sağlık problemi ile karşılaşan gençlerin sağlık vaadi olan gıdalara yaklaşımı farklılaşabilmektedir (Hingley, 2016: 231).

3.1.1 Temel ürün

Fonksiyonel gıdalar, normal beslenme düzeninin bir parçası olan bir temel ürüne fonksiyonel bileşenlerin ilavesi ile elde edilmektedir (Roberfroid, 2011: 8). Bu açıdan fonksiyonel gıdaların normal gıdalar ile ilaçlar arasında konumlandığını söylemek yanlış olmayacaktır (Saarela, 2011: 7-8).

Sağlıklı beslenmeye karar veren insanlar bunu ya halihazırda tükettikleri gıdaları daha sağlıklı olanlarla değiştirerek ya da tükettikleri ürünlerin daha sağlıklı olanlarını tüketerek gerçekleştirmektedir. Birincide yüksek yağ ve şeker içeriğine sahip tatlılar yerine meyveler tüketilirken, ikincide yağlı kırmızı et yerine az yağlı et, balık veya tavuk eti tüketilebilmektedir. Ancak yapılan çalışmalar insanların sağlık için bile olsa favori yiyeceklerinden kolay kolay

vazgeçemediklerini göstermektedir. Dolayısıyla tüketilen ürünlerin daha sağlıklı hale getirilmesi tüketici kabulünü kolaylaştıracaktır (Ippolito ve Mathios, 1993: 188).

Günlük beslenme düzeninin bir parçası olarak tüketilmeleri nedeniyle temel ürünün seçimi, fonksiyonel gıdaların tüketiciler tarafından kabulünde kritik önem taşımaktadır. Aşina olunan temel ürünler, tüketicilerin fonksiyonel gıda tüketimine dönük risk algısı ve kaygısını düşürerek kabul olasılığını artırmaktadır. Bilindik ürünler tüketiciler tarafından bir güvence olarak değerlendirilmektedirler (Neupane, Chimhundu ve Chan, 2021:2594). Cox, Evans, Lease'nin (2008: 311) tüketicilerin fonksiyonel gıda tercih yapılarını belirlemek üzere yaptığı çalışmada konjoint analizi sonuçları temel ürünün %31,9 ile en yüksek önem atfedilen özellik olduğunu ortaya koymuştur. Benzer bir diğer çalışmada temel ürün %34 ile fonksiyonel gıda tercihinde en önemli özellik olarak belirlenmiştir (Annunziata ve Vecchio, 2013: 351). Yapılan diğer bir çalışmada fonksiyonel gıdaların sağlık algısının sağlık vaatlerinden çok, temel ürünün besin özelliklerinden etkilendiğini göstermektedir. Bu sonuç temel ürünü sağlıklı olarak algılanan fonksiyonel gıdaların daha sağlıklı algılandığını göstermektedir (Bech-Larsen ve Grunert, 2003: 10,13). Bütün bu çalışmalar doğru temel ürün seçiminin fonksiyonel gıdaların tüketiciler tarafından kabulünde kritik öneme sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

3.1.2 Doz

Sağlık otoriteleri tarafından bilimsel araştırmalar temel alınarak sağlıklı bir insanın ortalama günlük alması tavsiye edilen ve almasına izin verilen besin bileşen miktarlarına ilişkin standartlar belirlenmiştir (Roberfroid, 2011: 4). Fonksiyonel gıda üreticilerinin fonksiyonel gıdaların gerekliliğini ve önemini vurgulamak için kullandıkları temel argüman, normal beslenme düzeninin belirlenmiş olan bu standartları yakalamaya yetmeyeceğidir. Yapılan çalışmalar da insanların günlük olarak aldıkları besin bileşenlerinin tavsiye edilenin oldukça altında kaldığını göstermektedir (Boye, 2015: 29). Ancak burada fonksiyonel gıdaların normal tüketiminde günlük tavsiye edilen besin bileşenlerinin ne kadarını karşıladığı sorusu önem kazanmaktadır. Yapılan çalışmalar da tüketicilerin fonksiyonel gıdalara ilişkin şüphe ve olumsuz tutumlarının nedenlerinden biri olarak fonksiyonel bileşen miktarının yeterliliğine ilişkin olduğunu ortaya koymuştur (Messina 2008: 791,792; Poulsen, 1999: 7). Nitekim Amerika Yiyecek ve İlaç İdaresi (FDA) fonksiyonel bileşen miktarı tavsiye edilen günlük alım miktarının %10'nundan daha az olan fonksiyonel gıdaların sağlık vaadinde bulunmasını yasaklamıştır (Ippolito ve Mathios, 1993: 196). Dolayısıyla fonksiyonel gıdaların günlük beslenme düzeni içinde tüketildikleri

miktar ile ilgili sağlık faydasını sağlayabilmesi beklenmektedir (Di Talia, Simeone ve Scarpato, 2018: 126).

3.1.3 Fonksiyonel Bileşenler

Fonksiyonel gıdalar, geleneksel gıdalardan sağlık faydası sağlamak üzere ilave edilen fonksiyonel bileşenlerle ayrılmaktadır. Fonksiyonel gıdaları fonksiyonel yapan bileşenlerin en yaygın kullanılanları, antioksidanlar, yağ asitleri, vitaminler, mineraller ve besin lifleridir (Bakshi, Chhabra ve Kaur, 2020: 343). Günümüz normal beslenme düzeni ile bu fonksiyonel bileşenlerin tavsiye edilen miktarlarda alınamaması fonksiyonel gıdalar için bir pazar fırsatı doğurmaktadır (Mellentin ve Heasman, 2014: 17).

Fonksiyonel gıda üreticileri ürün geliştirme sürecinde çok sayıda fonksiyonel bileşen alternatifi arasından seçim yapmaktadırlar. Fonksiyonel bileşen seçiminin sadece teknik değerlendirmelere göre yapılması başarı ihtimalini azaltmaktadır. Bu nedenle sürecin başlangıç noktası bileşenlerin tüketiciler tarafından nasıl algılandığı ve değerlendirildiği olmalıdır. Ancak diğer ürün satın almalarında olduğu gibi tüketicilerin fonksiyonel bileşenleri değil, bunların sağladığı faydayı satın aldıkları düşünülürse fonksiyonel gıda üreticilerinin kullanılan bileşenler ve bunların sağladığı faydalar konusunda tüketicileri bilgilendirmeleri önemlidir (Di Talia, Simeone ve Scarpato, 2018: 132).

Yapılan çalışmalar fonksiyonel bileşenlerin tüketicilerin fonksiyonel gıdalara ilişkin değerlendirmelerini etkilediğini göstermektedir. Lu (2015: 1879) yaptığı çalışmada fonksiyonel bileşenlerin tüketicilerin fonksiyonel gıda satın alma niyeti üzerine hem ana etkisi olduğunu hem de temel ürün ile etkileşimi sonucu etkisi olduğunu belirlemiştir. Diğer bir çalışmada tüketicilerin fonksiyonel gıdalarla ilgili almak istedikleri bilgiler arasında sağlık faydalarından sonra, fonksiyonel bileşenlerin %15,8'lik bir oranla ikinci sırada olduğu görülmektedir (Vella vd., 2014: 7).

3.1.4 Fiyat

Tüketiciler ürün değerlendirme sürecinde katlandıkları maliyetle elde ettikleri faydayı kıyaslayarak bir sonuca varırlar. Elde edilen fayda ile katlanılan maliyet arasındaki fark müşteri değeri olarak tanımlanmaktadır. Fiyatı daha yüksek ürünlerin alternatiflerine tercih edilme nedeni daha fazla fayda sağlıyor olmalarıdır. Tüketicilerin fayda ve maliyet değerlendirmeleri her zaman doğru ve gerçekçi olmasa da kararlarını buna göre vermektedirler (Kotler vd., 1999: 12-13). Fonksiyonel gıdaların fiyatları geleneksel alternatiflerine göre daha yüksektir (Lähteenmäki 2011: 120). Yapılan bir çalışma da tüketicilerin fonksiyonel gıdaları yüksek fiyatla ilişkilendirdiğini göstermektedir (Poulsen,

1999: 7). Bu durumda yüksek fiyata rağmen tüketicilerin fonksiyonel gıdaları tercih etmeleri ancak daha fazla fayda algıları ile mümkün olacaktır. Nitekim fiyatlandırma yöntemlerinden biri olan değer temelli fiyatlandırma, tüketicilerin değer önerisini nasıl algıladığı ve ağırlıklandırdığı temel alınarak yapılmaktadır (Munyoki, Owino ve Ndambuki, 2021: 103). Bu nedenle fonksiyonel gıdaların talep edilen yüksek fiyatı haklı kılacak sağlık ve lezzet faydalarına sahip olması ve tüketicilerin buna inandırılması ve ikna edilmesi önemlidir.

3.1.5 Lezzet

Tüketicilerin gıda tercihinde; besin değeri, kolaylık ve fiyat gibi faktörlerle birlikte lezzet, önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar tüketicilerin çoğunlukla sağlık faydası için bile olsa lezzetten fedakârlık yapmak istemediklerini ortaya koymaktadır (Tepper ve Trail, 1998: 267,271). Bu nedenle en azından kabul edilebilir düzeyde lezzete sahip olmayan fonksiyonel gıdaların sağlık vaatleri nedeniyle tüketiciler tarafından koşulsuz kabul edileceği varsayımı gerçekçi olmayacaktır. Nitekim Verbeke'nin (2006) çalışması; katılımcıların yaklaşık %80'ninin lezzetinin iyi olması durumunda fonksiyonel gıdaları kabul edeceğini, buna karşılık lezzetin geleneksel gıdalardan daha kötü olması durumunda bu oranın %20 civarında olacağını göstermiştir. Ancak fonksiyonel gıdalar için lezzet ve satın alma niyeti arasındaki ilişkiyi tek başına değerlendirmek yerine bu ilişkiye olası etkisi olan moderatör değişkenlerle birlikte değerlendirmek daha sağlıklı olacaktır. Örneğin Urala ve Lähteenmäki (2004) sağlık mesajının çok güçlü olması durumunda tüketicilerin fonksiyonel gıda tercihinde lezzetten ödün verebileceklerini tespit etmişlerdir.

Bu nedenle pazar değeri olan bir ürün, üreticilerin hem sağlık faydası olan hem de lezzetli olan bir ürün geliştirebilmelerine bağlıdır (Mudgil ve Barak, 2017: 383). İlaçlardan farklı olarak fonksiyonel gıdaların sağlık faydaları için daha uzun zaman gerekmektedir. Lezzet olmadan fonksiyonel gıdaların tüketiciler tarafından sadece sağlık faydası için günlük beslenme düzeninin bir parçası olarak uzun süre tüketilmesini beklemek hata olacaktır. Bu nedenle fonksiyonel gıda üreticileri farklı aroma ilaveleri ile lezzeti artırmayı amaçlamaktadırlar. Ancak bu durumun fonksiyonel gıdalara getirilen temel eleştirilerden biri olan doğal olmama algısını artırma riski de göz ardı edilmemelidir (Schmidl & Labuza, 2000: 91).

3.1.6 Sağlık Vaadi

Fonksiyonel gıdaları geleneksel gıdalardan ayıran temel özellik, ilave edilen fonksiyonel bileşenler sayesinde temel besin değerinin ötesinde sağladığı sağlık faydalarıdır. Fonksiyonel gıdaların sağlık faydası ilave edilen fonksiyonel

bileşenlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (Mudgil ve Barak, 2017: 3-4). Bunlardan karotenoid prostat kanseri önleme ve serbest radikalleri nötralize etme, besin lifi kolon kanseri riskini ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltma, yağ asitleri kardiyovasküler hastalık riskini azaltma, mental ve görme fonksiyonlarını destekleme, bitkisel steroller kandaki kolesterol seviyesini düşürme, probiyotikler bağırsak mikro florasının kalitesini ve sindirim fonksiyonunu iyileştirmek gibi sağlık faydası sağlayabilmektedir (Boye, 2015: 6).

Tüketicilerin geleneksel ürünler yerine fonksiyonel gıda tercih etmesinin temel nedeni vaat ettikleri sağlık faydasıdır. Ancak sağlık faydası, tüketicilerin çoğu zaman lezzet veya diğer özelliklerde olduğu gibi doğrudan algılayabileceği ve değerlendirebileceği bir özellik olmadığı için güven faktörü önem kazanmaktadır. Dolayısıyla sağlık vaatlerinin güven oluşturacak şekilde iletişiminin yapılması tüketicilerin ikna edilmesinde kritik öneme sahiptir (Grunert & Lahteenmaki, 2012: 179).

Çoğu tüketicinin beslenme okur yazarlık düzeyi, sadece ürün etiketleri üzerinde yazan bilgiler ile fonksiyonel ürünlerin sağlık faydalarını kavramalarına yetmeyebilmektedir. Bu nedenle üreticiler tarafından fonksiyonel ürünlerin besin bilgileri yanında sağladığı faydaların vurgulanması tüketici kabulü açısından önemlidir (Ford vd., 1996: 16-17).

Üreticilerin fonksiyonel gıdaların sağlık vaatlerinin etkinliğini sağlamak için cevaplanması gereken sorulardan biri nasıl bir çerçevede sunulması gerektiğidir. Sağlık vaatleri temelde hastalık riskini azaltmaya dönük ve sağlık kazanımına dönük olmak üzere iki farklı çerçevede sunulabilir. Hangi çerçevenin tüketicileri ikna potansiyelinin daha yüksek olduğu bazı faktörlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Genelde pozitif çağrışımlı sağlık kazanımlarına dönük çerçeve daha ikna edici kabul edilse de ilgili hastalığın risk grubunda olduğunu düşünen tüketiciler hastalık riskini azaltmaya dönük sağlık vaatlerini daha ikna edici bulabilmektedirler (Van Kleef, Van Trijp ve Luning, 2005: 303-304). Sağlık vaadi çerçevesinin ikna gücünü etkileyecek bir diğer faktör tüketicilerin düzenleyici odağı olabilir. Düzenleyici odak teorisine göre bireyler amaçlarına ulaşmak için kazanım ve kaybetmeme olmak üzere iki farklı yaklaşım gösterebilmektedir (Cesario, Higgins ve Scholer, 2008: 445-446). Bu teoriden hareketle kazanım odaklı tüketicilerin sağlık kazanımına yönelik vaatleri daha ikna edici bulurken, kaybetmeme odaklı bireyler hastalık riskini azaltmaya dönük sağlık vaatlerini daha ikna edici bulabilirler.

4. SONUÇ

Son yıllarda, gıda ürünlerinin bulunabilirliği ve çeşitliliğindeki artış, beslenme alışkanlıklarını değiştirmiş ve obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve belirli kanser türleri gibi beslenme kaynaklı hastalıkların görülme sıklığını artırmıştır. Yapılan bilimsel çalışmalarda beslenme ve sağlık ilişkisinin ortaya konması ve sağlıklı beslenme bilincinin artması, gıda üreticilerinin fonksiyonel gıdaları ürün portföylerine dahil etmelerini sağlamıştır (Mader, 2013: 31; Heasman & Mellentin, 2001).

Fonksiyonel gıdaların pazar başarısı tüketicilerin farkındalık ve kabulüne bağlıdır. Ancak yeni bir ürün olmaları nedeniyle pazarda fonksiyonel ürünlere dönük farkındalık ve bilinirlik düzeyi yeterli değildir. Tüketicilerin fonksiyonel gıda seçimlerinin arkasında yatan nedenlerin bilinmesi pazarlama etkinliği ve pazar başarısı için önemlidir. Fonksiyonel gıda seçim kriterleri geleneksel gıdalarla benzerlik gösterse de tercih kriterlerinin önem düzeyleri farklılaşabilmektedir (Urala & Lähteenmäki, 2003: 148).). Dolayısıyla başarılı ürün geliştirme ve pazarlama stratejileri için tüketicilerin fonksiyonel ürün tercihlerinin incelenmesi önem kazanmaktadır (Bolud & Capilla, 2017: 66). Tüketicilerin genellikle bu ürünlerin tadı, maliyeti, pazardaki bulunabilirliği ve sağlık katkısına ilişkin algıları gibi pek çok faktör satın alma eğilimlerini etkilemektedir (Di Talia, Simeone & Scarpato, 2018: 131).

İlgili alan yazın incelendiğinde fonksiyonel gıdaların tercihinde; temel ürün, doz, fonksiyonel bileşenler, fiyat, lezzet, sağlık vaadi gibi özelliklerin ön plana çıktığı görülmektedir. Dolayısıyla farklı pazar bölümleri için bu özelliklerin doğru kombinasyonlarıyla oluşturulacak fonksiyonel gıda ürünleri ile pazar başarısı elde etme olasılığı daha yüksek olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Anderson, C.A.M. & Millen, B. (2001). Nutrition Guidelines to Promote and Maintain Health. In Boushey, C. J., Coulston, A. M., Rock, C. L., & Monsen, E. (Eds.). PP 239-252, *Nutrition in the Prevention and Treatment of Disease*. Elsevier.
2. Annunziata, A., & Vecchio, R. (2013). Consumer Perception of Functional Foods: A Conjoint Analysis with Probiotics. *Food Quality and Preference*, *28*(1), 348-355.
3. Bagchi, D., & Sreejayan, N. (2016). *Developing New Functional Food and Nutraceutical Products*. Academic Press.
4. Baker, M. T., Lu, P., Parrella, J. A., & Leggette, H. R. (2022). Consumer Acceptance Toward Functional Foods: A Scoping Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(3), 1217.
5. Bakshi, A., Chhabra, S., & Kaur, R. (2020). Consumers' Attitudes Toward Functional Foods: A Review. *Current Topics in Nutraceutical Research*, *18*(4), 343-348.
6. Bech-Larsen, T., & Grunert, K. G. (2003). The Perceived Healthiness of Functional Foods: A Conjoint Study of Danish, Finnish and American Consumers' Perception of Functional Foods. *Appetite*, *40*(1), 9-14.
7. Begum, R. M. (2008). *A Textbook of Foods, Nutrition & Dietetics*. Sterling Publishers Pvt. Ltd.
8. Bender, David A. (2014). *Nutrition: A Very Short Introduction* (Vol. 390). Oxford University Press, USA.
9. Berdanier, Carolyn D., Johanna T. Dwyer, & Elaine B. Feldman, (2007). *Handbook of nutrition and food*. CRC press.
10. Biesalski, H. K. (2013). Hidden Hunger in The Developed World. In *The Road to Good Nutrition* (pp. 39-50). Karger Publishers.
11. Bleiel, Jens. (2010). Functional Foods from The Perspective of The Consumer: How to Make It a Success? *International Dairy Journal*, *20*(4), 303-306.
12. Bogue, J. Collins, O. & Troy, A. J. (2016) Market Analysis and Concept Development of Functional Foods. In Bagchi, D., & Sreejayan, N. (Eds.). (pp. 28-45). Developing New Functional Food and Nutraceutical Products. Academic Press.
13. Boluda, I. K., & Capilla, I. V. (2017). Consumer Attitudes in The Election of Functional Foods. *Spanish journal of marketing-ESIC*, *21*(1), 65-79.
14. Boye, J. I. (2015). *Nutraceutical And Functional Food Processing Technology*. ProQuest eBook Central https://ebookcentral.proquest.com

15. Cesario, J., Higgins, E. T., & Scholer, A. A. (2008). Regulatory Fit and Persuasion: Basic Principles and Remaining Questions. *Social and Personality Psychology Compass*, *2*(1), 444-463.
16. Christidis, N., Tsoulfa, G., Varagunam, M., & Babatzimopoulou, M. (2011). A Cross Sectional Study of Consumer Awareness of Functional Foods in Thessaloniki, Greece. *Nutrition & Food Science*.
17. Constantin, Oana Emilia & Istrati, Daniela Ionela (2019) Functional Properties of Snack Bars in Lagouri, Vasiliki (Eds), *Functional Foods*. (pp. 47-60) BoD–Books on Demand.
18. Cox, D. N., Evans, G., & Lease, H. J. (2008). Australian Consumers' Preferences for Conventional and Novel Sources of Long Chain Omega-3 Fatty Acids: A Conjoint Study. *Food Quality and Preference*, *19*(3), 306-314.
19. Di Talia, E., Simeone, M., & Scarpato, D. (2018). Consumer Acceptance and Consumption of Functional Foods. An Attempt of Comparison Between Italy and Germany. *Calitatea*, *19*(166), 125-132.
20. Di Talia, E., Simeone, M., & Scarpato Di, D. (2018). Consumer Acceptance and Consumption of Functional Foods. An Attempt of Comparison Between Italy and Germany. *Quality-Access to Success*, *19*(166).
21. Ford, G. T., Hastak, M., Mitra, A., & Ringold, D. J. (1996). Can Consumers Interpret Nutrition Information in The Presence of a Health Claim? A Laboratory Investigation. *Journal of public policy & marketing*, *15*(1), 16-27.
22. Goetzke, B. I., & Spiller, A. (2014). Health-Improving Lifestyles of Organic and Functional Food Consumers. *British Food Journal*.
23. Grunert, K. G. & Lahteenmaki, L. (2012). Consumer Reactions to Health Claims on Food Products. In Ghosh, D., Das, S., Bagchi, D., & Smarta, R. B. (Eds.). (pp. 179-188). Innovation In Healthy and Functional Foods. CRC press.
24. Guo, M. (2013). *Functional Foods: Principles and Technology*. Elsevier.
25. Hasler, C. M. (2002). Functional Foods: Benefits, Concerns and Challenges—A Position Paper from The American Council on Science and Health. *The Journal of nutrition*, *132*(12), 3772-3781.
26. Heasman, M., & Mellentin, J. (2001). *The Functional Foods Revolution: Healthy People, Healthy Profits?* Earthscan.
27. Hingley, M. K. (2016). *The New Cultures of Food: Marketing Opportunities from Ethnic, Religious and Cultural Diversity*. CRC Press.

28. Ippolito, Pauline M. & Mathios, Alan D. (1993), "New Food Labeling Regulations and the Flow of Nutrition Information to Consumers," *Journal of Public Policy & Marketing,* 12 (Fall), 188-205.
29. Istrati, D. I., Pricop, E. M., Georgiana, P. & Vizireanu, C. (2019) Fermented Functional Beverages. In Lagouri, V. (Ed.). *Functional Foods*. (pp. 61-77) BoD–Books on Demand.
30. Kaufman, Mildred. (2007). *Nutrition in Promoting the Public's Health: Strategies, Principles, and Practices*. Jones & Bartlett Learning.
31. Kotler, P., Armstrong, Gary., Saunders, J. A. & Veronica, W. (1999), Principles of Marketing. Prentice Hall Europe, New Jersey.
32. Lähteenmäki L. (2011) Consumers and Health Claims for Functional Foods. In Saarela, M. (Ed.). (pp. 109-126) *Functional foods: Concept to product*. Elsevier Science & Technology
33. Lu, J. (2015). The Effect of Perceived Carrier-Ingredient Fit on Purchase Intention of Functional Food Moderated by Nutrition Knowledge and Health Claim. *British Food Journal*. 117 (7), pp. 1872-1885
34. Mader, K., Chadwick, R., Henson, S., Moseley, B., Koenen, G., Liakopoulos, M., Midden, C., Palou, A., Rechkemmer, G., Schroder, D., & others (2013). *Functional Foods*. Springer Berlin Heidelberg.
35. Mader, K., Chadwick, R., Henson, S., Moseley, B., Koenen, G., Liakopoulos, M. (2013). Functional Foods. Springer Science & Business Media
36. Mellentin, J., & Heasman, M. (2014). *The Functional Foods Revolution: Healthy People, Healthy Profits*. Routledge.
37. Messina, F., Saba, A., Turrini, A., Raats, M., & Lumbers, M. (2008). Older People's Perceptions Towards Conventional and Functional Yoghurts Through the Repertory Grid Method: A Cross-Country Study. *British Food Journal*.
38. Meyers, L. D., Hellwig, J. P., & Otten, J. J. (2006). *Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements*. National Academies Press.
39. Mudgil, Deepak, & Sheweta Barak (2017). *Functional Foods: Sources and Health Benefits*. Scientific Publishers.
40. Munyoki, J. M., Owino, J. O. & V. M. (2021) Marketing in Developing Economies: Theory, Practice, and Cases with Special Focus on Africa, Exceller Books
41. Nestle, Marion. (2013). *Food Politics*. University of California Press.

42. Neupane, Saugat, Ranga Chimhundu, & K. C. Chan (2021). An Instrument for Measuring the Influence of Consumers' Cultural Values on Functional Food Perception. *British Food Journal*.
43. Neupane, Saugat, Ranga Chimhundu, & K. C. Chan. (2021). An Instrument for Measuring the Influence of Consumers' Cultural Values on Functional Food Perception. *British Food Journal*.
44. Nugent, R., Levin, C., Hale, J., & Hutchinson, B. (2020). Economic Effects of The Double Burden of Malnutrition. *Lancet (London, England)*, *395*(10218), 156–164.
45. Popkin, B. M., Corvalan, C., & Grummer-Strawn, L. M. (2020). Dynamics Of the Double Burden of Malnutrition and The Changing Nutrition Reality. *The Lancet*, *395*(10217), 65-74.
46. Poulsen, J. B. (1999). Danish Consumers' Attitudes Towards Functional Foods, Working paper no. 62, MAPP, Arhus, Denmark.
47. Roberfroid, M. (2011). Defining functional foods and associated claims. In Saarela, M. (Ed.). *Functional foods: Concept to product*. (pp. 1-24) Elsevier Science & Technology
48. Roberfroid, M. (2011). Defining functional foods and associated claims. In M. Saarela (Eds), *Functional Foods: Concept to Product*, (pp. 3-24). Elsevier Science & Technology.
49. Saarela, M. (2011). *Functional foods: Concept to product*. Elsevier. In Robertfroid, M (Ed.). (pp. 1-24). Defining functional foods and associated claims.
50. Schmidl, M. K., & Labuza, T. P. (2000). *Essentials of functional foods*. Springer Science & Business Media.
51. Singh, D. J. & Davidson, J. (2015) Malnutrition and Nutrient Deficiency - Knowing More About "Hidden Hunger" Mendon Cottage Books
52. Statista, "Size of The Worldwide Functional Food and Beverage Market From 2020 To 2021 With A Forecast To 2028", erişim: 23 Ekim 2022, https://www.statista.com/statistics/1264080/functional-food-and-beverages-global-market-size/
53. Steptoe, Andrew, Tessa M. Pollard, & Jane Wardle. (1995). Development Of a Measure of The Motives Underlying the Selection of Food: The Food Choice Questionnaire. *Appetite*, *25*(3), 267-284.
54. Sumaedi, S. (2020). A Model of Traditional Functional Food Consumption Behaviour. *British Food Journal*, *123*(1), 13-30.
55. Tepper, Beverly J., & Amy C. Trail. (1998). Taste Or Health: A Study on Consumer Acceptance of Corn Chips. *Food Quality and Preference*, *9*(4), 267-272.

56. Tull, A. (1997). *Food And Nutrition*. Oxford University Press, USA.
57. Urala, N., & Lähteenmäki, L. (2003). Reasons Behind Consumers' Functional Food Choices. *Nutrition & Food Science*, *33*(4), 148-158.
58. Urala, Nina, & Liisa Lähteenmäki.. (2004). Attitudes Behind Consumers' Willingness to Use Functional Foods. *Food quality and preference*, *15*(7-8), 793-803.
59. Van Kleef, Ellen, Hans CM van Trijp, & Pieternel Luning. (2005). Functional Foods: Health Claim-Food Product Compatibility and The Impact of Health Claim Framing on Consumer Evaluation. *Appetite*, *44*(3), 299-308.
60. Vella, M. N., Stratton, L. M., Sheeshka, J., & Duncan, A. M. (2014). Functional Food Awareness and Perceptions in Relation to Information Sources in Older Adults. *Nutrition journal*, *13*(1), 1-12.
61. Verbeke, Wim. (2006). Functional Foods: Consumer Willingness to Compromise on Taste for Health?. *Food Quality and Preference*, *17*(1-2), 126-131.
62. Wansink, B. (2005). *Marketing Nutrition: Soy, Functional Foods, Biotechnology, And Obesity*. ProQuest eBook Central https://ebookcentral.proquest.com
63. WHO, Constitution, https://www.who.int/about/governance/constitution

Bebeklerde Bağlanma

Hatice BAL YILMAZ[1], Pınar DOĞAN[2]

[1]Prof. Dr., Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD.
ORCID: 0000-0001-8015-6379
[2]Arş. Gör., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD.
ORCID: 0000- 0002-6943-5972

Giriş

Bebekler yaşamın ilk aylarında fiziksel, sosyal, duygusal ve bilişsel gelişiminde birtakım değişiklikleri izleyen bir süreç yaşarlar ve aynı zamanda birincil bakıcı ile bağlanma ilişkileri kurarlar (Mohammadzade Naghashan ve ark., 2021). Bebeklik dönemi beyin gelişiminin, bedensel ve duygusal gelişimin en hızlı olduğu çok önemli bir süreçtir. Bebekte temel güven duygusunun gelişmesi ve ebeveyn- bebek bağlanmasının sağlıklı bir şekilde oluşması bebeğin ilerideki tüm yaşamını etkiler (Bal- Yılmaz, 2019). Ebeveynlerin yenidoğanın yaşamının ilk yıllarında bebeklerinin tepkilerine uygun olarak kurduğu ilişki ve etkileşim biçimleri, bebeklerin duygusal ve fiziksel ihtiyaçlarının başkaları tarafından nasıl karşılanacağına ilişkin beklentilerinin şekillenmesinde etkili olabilmektedir (Williams & Turner, 2020). Bağlanma, yenidoğanın fiziksel, bilişsel, duygusal ve nörolojik gelişimini destekleyen ve dış dünya ile ilişki kurmasını sağlayan önemli bir süreç olarak kabul edilmektedir (Akarsu, Tunca & Alsaç, 2017; Veltkamp, Karasaki & Bröer, 2020).

Bağlanma teorisine göre, yenidoğan döneminde birincil bakıcı ile kurulan ve sürekliliği olan bağ ve bağlanma türü, sonraki dönemlerde bireyin diğer insanlarla kurduğu ilişkiyi de etkilemektedir (Cassidy, Jones & Shaver, 2013; Kesebir, Kavzoğlu & Üstündağ, 2011). Yenidoğan bir bebeğin kullandığı emme, sokulma/uzanma, bakış, gülümseme ve ağlama bakım veren ile etkileşimini sağlayan başlıca bağlanma davranışlarıdır. Bebeğin, anne-babasıyla iletişiminde kullandığı ve hayatının ilk dokuz ayında geliştirdiği davranışlarına bağlanma davranışları denir (Bal-Yılmaz, 2019). Ebeveynlerin doğumdan sonra bebekleri ile göz göze temas kurması, konuşması, bebeğine dokunması, masaj yapması, kucağına alması, öpmesi ve bebeklerin ağlaması, gülmesi, emmesi gibi çeşitli davranışları ebeveyn- bebek arasında bağlanma davranışlarını göstermektedir (Bal Yılmaz, 2019; Bülez & Ekti, 2016). Doğumdan hemen sonraki süreç "mükemmelliğe denk mihenk noktası" olarak ifade edilmekte olup bu süreçte özellikle anne-bebek ilişkisinin başlatılması, bağlanmanın en yoğun yaşandığı dönem olması nedeniyle önem taşımaktadır. Doğumdan hemen sonra erken ten-tene temas, dokunma, sıcaklık ve koku gibi duyusal uyaranlar aracılığıyla annenin oksitosin salınımı artırarak anne-bebek bağlanmasının gelişmesini destekler (Bal-Yılmaz, 2019).

Anneler gebelik öncesinde bebeklerine karşı daha yoğun bağ kurar ve bu bağ doğum sonrası süreçte de doğum öncesinde kurulan bağın devamı olarak algılanır (Camarneiro & de Miranda Justo, 2017). Bağlanma üzerinde annenin etkisi kabul edilmesinin yanında babaların da bağlanmada etkisi kaçınılmazdır (Güleç & Kavlak, 2015). Baba ve bebek bağlanması da bebeğin sağlıklı gelişimi açısından önem taşımakta olup son yıllarda baba-bebek bağlanmasının önemi üzerinde

durulmaktadır (Camarneiro & de Miranda Justo, 2017; Güleç & Kavlak, 2015). Bebeklerin babaları ile erken dönemde temasının sağlanması ve bebeğin bakımına dahil edilmesi bu bağın sağlanmasında etkili olmaktadır (Discenza, 2010; Taing, Galescu, Noble & Hand, 2020).

Yenidoğanın ebeveynleri ile kurduğu olumlu ilişki sağlıklı bir gelişim için oldukça önemlidir. Yenidoğan bir bebeğin aileye katılması ailenin günlük yaşam rutinlerinde bazı değişiklikleri beraberinde getirmekte ve ailenin bebeğe uyum sürecini gerektirmektedir. Yenidoğanın beslenmesi, alt bakımı, banyosu ve uyku takibi gibi bakım rutinlerinde ebeveynlerin birbirine destek olması da ebeveyn-bebek bağlanmasının gelişmesinde etkili olmaktadır (da Cunha ve ark., 2022).

Bu bölümde anne-baba-bebek bağlanmasında kullanılan yöntemlerin bağlanmaya etkisine ilişkin bilgiler paylaşılmaktadır.

Bağlanma Teorisi

Bağlanma teorisini ilk kez geliştiren ve araştıran Amerikalı psikanalist John Bowlby (1969), bağlanmayı bebeklerin kendini güvende hissetmesi üzerine kurulu, iki kişi arasında devam eden, genelde çocuk ile yetişkin bir birey (çoğunlukla anne) arasındaki olumlu duygusal bağ olarak tanımlar. İlk bağ büyük olasılıkla bebekle anne arsında oluşur, daha sonra buna başka özel insanlar da eklenebilir (Bowlby, 1982; Bal-Yılmaz, 2019; Barnes & Theule, 2019). Bağlanma birincil bakıcı ile kurulan yakınlığı ve bunu sürdürme eğilimini, ebeveyn/ birincil bakıcı- bebek arasında kurulan özel bir bağı ifade etmektedir (Güleç & Kavlak, 2013; Twohig ve ark., 2016; Barnes & Theule, 2019). Bağlanma iki taraflı bir ilişkidir ve her iki tarafın da birbirinin ihtiyaçlarını karşılaması ile gelişir. Yeni doğan bir bebek beslenmek, temizlenmek, ısınmak, korunmak, kısaca yaşayabilmek için öncelikle anneye ya da başka bir bakıcıya muhtaçtır. Bağlanma teorisi son zamanlarda ebeveynlik ve bebeklerin sosyal gelişimi üzerinde en etkili olan paradigmalar arasında yer almaktadır (Mooya, Sichimba & Bakermans-Kranenburg, 2016).

Bağlanma ilişkilerinin kurulması bebekliğin temel gelişim görevlerinden biridir. Özellikle de yaşamın ilk aylarında bebek ile bakım verici arasında kurulan bağ ve fiziksel yakınlık rahatlık ve güven sağlamaktadır. Yaşamın ilk yıllarında bir bakıcıya gereksinim duyan yenidoğanlar, dünyayı keşfettikleri bu süreçte güvenli bir ortama ihtiyaç duyarlar (Mooya, Sichimba & Bakermans-Kranenburg, 2016). Bakıcının iletişimi ve ifadelere duygusal uyumu ve duyarlılığı, bebeğin duygusal düzenleme kapasitesinin gelişmesi için en uygun ortamı sağlar (Twohig ve ark., 2016).

Bağlanma teorisinin temel ilkeleri:

i. insanlar başkalarıyla duygusal olarak bağlantı kurmak ve yakın ilişkiler kurmak için tasarlanmıştır;
ii. çocukların sosyal ve bilişsel gelişimi, ebeveynleri, özellikle de anneleri tarafından onlara nasıl davranıldığından güçlü bir şekilde etkilenir;
iii. erken deneyimler, sonraki ilişkilerdeki eğilimleri açıklayabilir (Snyder, Shapiro & Treleaven, 2012).

Bağlanma Türleri

Bebek ile bakıcı arasında kurulan duygusal etkileşime bağlı olarak çocuklar değişik türlerde tepki verirler ve kurulan bu yakınlığa bağlı olarak değişik türde bağlanma türleri geliştirirler (Korja, Latva & Lehtonen, 2012; Fearon ve ark., 2010). Güvenli, kaygılı/kararsız, kaçınmacı ve dağınık olmak üzere dört tür bağlanma güvenliği tanımlanmaktadır (Fearon ve ark., 2010; Barnes & Theule, 2019).

Güvenli Bağlanma; bebekler, bakıcıları ile güvenli bir bağ kurarlar, bakım verici yanlarından ayrıldığında üzülürler ancak yetişkinin döneceğine dair güveni vardır, o kişi yanlarına geldiğinde neşelenir ve rahatlarlar (Bal-Yılmaz, 2019; Barnes & Theule, 2019). Ebeveyn ve bebek arasındaki duygusal etkileşim, bebeğin güvenli bağlanma oluşturmasında da etkili olabilmektedir (Korja, Latva & Lehtonen, 2012). Güvenli bebek bağının kurulması sonraki yıllarda sosyalleşme ve yeni kişileri keşfetme olanağı tanımaktadır (Mooya, Sichimba & Bakermans-Kranenburg, 2016). Güvenli bağlanma bebeğin sağlıklı bir gelişiminde oldukça önemli bir yere sahiptir (Mohammadzade Naghashan ve ark., 2021).

Kaygılı/ Kararsız Bağlanma; bebekler bakım verenler yanlarında olsa dahi rahat değillerdir ve bakım verici yanına geldiğinde yanından ayrılmak istemezler, teselli etmesi daha zordur. Bu bağlanma türünde bebekler genellikle tepkilerinde tutarsız, mesafeli, soğuk, duygusal olarak zor ulaşılan ebeveynlere sahiptirler (Bal-Yılmaz, 2019; Barnes & Theule, 2019).

Kaçınmacı Bağlanma; bebekler bakım verenden kaçınırlar veya onları görmezden gelirler, bakım verenler yanlarından ayrıldığında veya geri döndüğünde duygusal olarak çok etkilenmezler ve çok fazla tepki vermezler (Barnes & Theule, 2019).

Dağınık Bağlanma; bu bağlanma türünde ise bebekler bakıcılarına karşı tepkilidir, korku, çelişki davranışları sergileme eğilimindedirler. Aynı zamanda bu bağlanma biçimi, güvensizliğin aşırı yansıması olarak kabul edilmektedir (Barnes & Theule, 2019).

Bebeklerin korktuğunda veya stresli olduğunda, çeşitli biçimde bağlanma davranışları sergilediği belirtilmektedir (Sherman, Rice & Cassidy, 2015). Hassas veya tepkilerine cevap alacak şekilde bakım gören bebekler güvenli bağlanırken, ihtiyaçlarına zamanında yanıt verilmeyen bebekler, reddedilen bebekler, bebeğin rahatsızlığı durumunda bebeğe yeterli zaman ayırılmayan bebekler, düşmanca, cezalandırıcı, tutarsız, korkutucu bakım verilen bebekler ise genellikle çeşitli güvensiz bağlanma biçimleri geliştirmeye eğilimlidirler (Barnes & Theule, 2019; Mohammadzade Naghashan ve ark., 2021).

Bağlanma ilişkilerinin güvenliği, hem sağlıklı hem de tıbbi sorunları olan bebeklerde önemli bir koruyucu faktör olarak kabul edilmektedir (Fearon ve ark., 2010; Twohig ve ark., 2021). Güvensiz bağlanma tiplerinin bebeğin beyin gelişimini etkilediği bildirilmektedir (Moutsiana ve ark., 2015). Stres ebeveyn-bebek arasında kurulan bağı etkilemektedir (Kesebir, Kavzoğlu & Üstündağ, 2011). Beyinde stres durumlarına duyarlı olan bölgeler, bebeklik döneminde çok hızlı gelişim göstermektedir (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009; Hidalgo ve ark., 2019). Stres durumunda bebekler stresli duruma karşı biyodavranışsal tepkiler oluştururlar. Erken durumda kurulan bağlanma ilişkilerinin kalitesi bu tepkiler üzerinde etkili olmaktadır (Kuo, Saini, Tengelitsch & Volling, 2019). Strese yanıtta Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal (HPA) eksen rol oynamaktadır ve aktivasyonu ile adrenal korteksten glukokortikoidlerin salgılanmasını sağlamaktadır. Bu durum aynı zamanda strese yanıtı düzenleyen önemli bir glukokortikoid olan kortizolün salgılanmasına neden olmaktadır (Berlin, Martoccio, Bryce & Harden, 2019). Amigdala ve hipokampusda çok fazla sayıda kortizol reseptörleri bulunmaktadır (Lupien, McEwen, Gunnar & Heim, 2009). Güvensiz bağlanmanın özellikle de amigdala ve hipokampus gelişimini olumsuz etkilediği düşünülmektedir (Hidalgo ve ark., 2019). Güvensiz bağlanan bebeklerin yetişkinlikte daha büyük amigdala hacmine sahip olduğu belirtilmektedir (Moutsiana ve ark., 2015).

Güvenli bağlanmanın bebeğin sağlıklı sosyal ve duygusal gelişimin desteklenmesinde koruyucu olduğu (Walter, Landers, Quehenberger, Carlson & Brisch, 2019; Hepworth ve ark., 2021; Bruce, Ahnlund & Svennberg, 2022) ve ebeveyn bebek arasında kurulan güvenli bağın bebeğin kaliteli bir bakım almasında da (Akarsu, Tunca & Alsaç, 2017), önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır. Annenin bebeğini erken dönemde emzirmeye başlaması, oda paylaşımı, aile merkezli bakım, ebeveyn eğitimi, erken ten tene temas, kanguru bakımı, dokunma, masaj, müzik, sosyal destek alma, yoga ve meditasyon uygulamaları yaşamın ilk döneminde anne-baba ve bebek bağının desteklenmesinde kullanılabilen yöntemlerdendir (Güleşen & Yıldız, 2013; Akarsu, Tunca & Alsaç, 2017; Maree, Kekana, van der Walt, Yazbek & Leech,

2017; Kehl ve ark., 2021; Shoghi, Sohrabi, & Rasouli, 2018; Bal-Yılmaz, 2019; Kehl ve ark., 2021; Manav, Gozuyesil & Tar, 2021; Barnes & Adamson-Macedo, 2022).

Literatürde yapılan çalışmalarda doğumdan sonra ikinci ayda bebeğini emziren annelerin bebeklerine daha fazla bağlandığı (Abuhammad & Johnson, 2021), 20-40 günlük bebeğe sahip olan primipar annelerde doğum sonrası yapılan yoganın emzirme öz yeterliliğini ve bağlanmayı olumlu yönde etkilediği (Boybay Koyuncu & Yayan, 2022), prematüre bebeklerde anneleri tarafından uygulanan dokunmaya dayalı uygulamaların anne -bebek bağını arttırdığı (Barnes & Adamson-Macedo, 2022), prematüre bebeklere annelerinin uyguladığı masajın anne-bebek bağını güçlendirdiği (Shoghi, Sohrabi, & Rasouli, 2018), annelerin yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi ve bakım gören prematüre bebeklerine uyguladıkları kanguru bakımının anne- bebek bağlanmasını olumlu olarak etkilediği (Kurt, Kucukoglu, Ozdemir & Ozcan, 2020; Mehrpisheh ve ark., 2022; yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi ve bakım gören bebeği olan babaların uyguladığı kanguru bakımının da baba- bebek bağını desteklediği (Dong, Steen, Wepa & Eden, 2022) belirtilmektedir. Bir diğer çalışmada da yenidoğan yoğun bakım ünitesinde prematüre bebeği olan anne ve babalara; bireyselleştirilmiş etkileşim aşaması, ön katılım aşaması ve aktif katılım aşaması (bu aşama anne ve babaların bez değişimi, emzirme, sakinleştirme, banyo yaptırma, kanguru bakımı, gelişimsel pozisyon verme, giydirme, şarkı söyleme, konuşmayı içeren uygulamalara ayrı ayrı katılımı sağlanmış) olmak üzere üç aşamadan oluşan iki haftalık olarak verilen ebeveyn katılımını geliştirme programının ebeveyn- bebek bağlanmasını geliştirdiği vurgulanmaktadır (Heo & Oh, 2019).

Bağlanmayı etkileyen faktörler

Bebeğin doğumdan sonra emzirilmesi veya emzirme niyetinde olunması, erken dönemde ebeveyn-bebek iletişimin başlatılması, sezaryen doğum, zor veya travmatik doğum deneyimi, gebeliğin planlı olması, gebeliğin sağlıklı bir şekilde ilerlemesi, erken doğum, destek sistemlerin varlığı, ebeveynlerin bebek bakımına katılımı, aile içinde eşlerin birbirleriyle iletişimi, stresli bir gebelik sürecinin olması, bebeğin hasta veya anomalisinin olması anne-baba ve bebek bağlanmasını etkilemektedir (Köse, Çınar & Altınkaynak, 2013; Smorti, Ponti, Ghinassi & Rapisardi, 2020; Twohig ve ark., 2021; Tonkuş & Muslu, 2021).

Erken doğum, uzun süre hastanede kalma, bebeğin klinik durumundaki belirsizlik, yenidoğan yoğun bakım ünitesinin fiziksel ortamı ebeveynlerin bebeğe yakın olma fırsatını sınırlandırmakta, ebeveynler ile bebek arasındaki etkileşimi engelleyebilmekte ve aile bağlarının kurulmasını etkileyebilmektedir (da Cunha ve ark., 2022; Bruce, Ahnlund & Svennberg, 2022). Prematüre bir

bebeğin doğumu anne ve babalar için streslidir ve doğumdan sonraki süreçte yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen prematüre bebeklerin ebeveynler için bu durum daha stresli olabilmektedir (Wraight, McCoy, & Meadow, 2015). Prematüre doğum gibi nedenlerle bağlanmanın kesintiye uğraması, bağlanma kalitesinin bozulması bebeğin sosyo-duygusal, bilişsel gelişimini ve fiziksel sağlığı için bir risk oluşturarak, olumsuz etkiye neden olabilmekte ve ileriki yaşamında sosyal ilişkilerini de etkilemektedir (Korja, Latva, & Lehtonen, 2012).

Sonuç

Ebeveyn bebek arasında kurulan iletişim gebeliğin erken döneminde başlar, özellikle ilk dokuz ay çok önemli olup yaşamın diğer dönemlerinde de devam eder. Yenidoğan bir bebeğin aileye katılması ebeveynlerin günlük rutinlerinin değişmesine, ihtiyaçlarının ve önceliklerinin bebeğe göre ayarlanmasına neden olduğu için yeni düzene uyum sürecini de beraberinde getirmektedir. Bu yeni düzende ebeveynlerin bebekleri ile olan etkileşimi anne-baba- bebek bağlanmasında önemli bir yere sahiptir. Erken dönemde bebeğin ebeveynleri ile kurduğu olumlu ilişki ve iletişim bebeğin kendini güvende ve rahat hissetmesini sağlamaktadır. Ebeveyn bebek arasında güvenli ve olumlu bağın kurulması yenidoğanın sağlıklı bir şekilde gelişiminde temel faktörlerdendir. Yenidoğanın ebeveynlerine güvenli bir şekilde bağlanmasının sağlanmasında aile merkezli bakım yaklaşımlarının benimsenmesi, ebeveynlere sosyal desteğin sağlanması ve bebek bakımı ile ilgili gereksinim duyduğu alanlarda bilgi ve eğitimin verilmesi, anne-baba ve bebek bağının desteklenmesinde önemli bir yere sahiptir.

Kaynaklar

1. Abuhammad, S., & Johnson, T. (2021). Breastfeeding and maternal attachment during infancy period among Jordanian mothers: A cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, *66*, 102395.
2. Akarsu, R. H., Tunca, B., & Alsaç, S. Y. (2017). Anne-bebek bağlanmasında kanıta dayalı uygulamalar. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *6*(4), 275-279.
3. Bal-Yılmaz, H. (2019). Bebek Masajı.1.Baskı.Ankara:Akamisyen Kitapevi.
4. Barnes, C., & Adamson-Macedo, E. N. (2022). Understanding the impact of newborn touch upon mothers of hospitalized preterm neonates. *Journal of Human Growth and Development*, *32*(2), 294-301.
5. Barnes, J., & Theule, J. (2019). Maternal depression and infant attachment security: A meta-analysis. *Infant Mental Health Journal*, *40*(6), 817-834. https://doi.org/10.1002/imhj.21812
6. Berlin, L. J., Martoccio, T. L., Bryce, C. I., & Harden, B. J. (2019). Improving infants' stress-induced cortisol regulation through attachment-based intervention: A randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology*, *103*, 225-232.
7. Bowlby, J. (1998). *Attachment and Loss: Sadness and Depression. Loss* (No. 3). Random House.
8. Boybay Koyuncu, S., & Yayan, E. H. (2022). Effect of Postpartum Yoga on Breastfeeding Self-Efficacy and Maternal Attachment in Primiparous Mothers. *Breastfeeding Medicine*, *17*(4), 311-317.
9. Bruce, E., Ahnlund, A. E., & Svennberg, E. (2022). Swedish neonatal nurses' experiences of enhancing attachment to children born prematurely. *Journal of Neonatal Nursing*, *28*(5), 344-348.
10. Bülez, A., & Ekti, R.G. (2016). Yenidoğan ebeveyn ilişkisinin başlatılması ve geliştirilmesi. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, *2*(1), 33-36.
11. Camarneiro, A. P. F., & de Miranda Justo, J. M. R. (2017). Prenatal attachment and sociodemographic and clinical factors in Portuguese couples. *Journal of reproductive and infant psychology*, *35*(3), 212-222. https://doi.org/10.1080/02646838.2017.1297889
12. Cassidy, J., Jones, J. D., & Shaver, P. R. (2013). Contributions of attachment theory and research: A framework for future research, translation, and policy. *Development and psychopathology*, *25*(4pt2), 1415-1434.

13. da Cunha, A. F. S., de Brito Brandão, M., Gontijo, A. P. B., de Miranda, D. M., de Melo Mambrini, J. V., & Mancini, M. C. (2022). Parental priorities in the home care of preterm and full term newborns. *Early Human Development*, *173*, 105658. https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2022.105658
14. Discenza, D. (2010). Dads of premature infants are important too. *Neonatal Network*, *29*(2), 125-126. DOI: 10.1891/0730-0832.29.2.125
15. Dong, Q., Steen, M., Wepa, D., & Eden, A. (2022). Exploratory study of fathers providing Kangaroo Care in a Neonatal Intensive Care Unit. *Journal of Clinical Nursing*.
16. Fearon, R. P., Bakermans-Kranenburg, M. J., Van IJzendoorn, M. H., Lapsley, A. M., & Roisman, G. I. (2010). The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child development*, *81*(2), 435-456.
17. Güleç, D., & Kavlak, O. (2015). Baba-bebek bağlanması ve hemşirenin rolü. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, *7*(1), 63-68.
18. Güleşen, A., & Yıldız, D. (2013). Erken Postpartum Dönemde Anne Bebek Bağlanmasının Kanıta Dayalı Uygulamalar ile İncelenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, *12*(2).
19. Heo, Y. J., & Oh, W. O. (2019). The effectiveness of a parent participation improvement program for parents on partnership, attachment infant growth in a neonatal intensive care unit: A randomized controlled trial. *International journal of nursing studies*, *95*, 19-27.
20. Hepworth, A. D., Berlin, L. J., Salas, K., Pardue-Kim, M., Martoccio, T. L., & Jones Harden, B. (2021). Increasing maternal sensitivity to infant distress through attachment-based intervention: a randomized controlled trial. *Attachment & human development*, *23*(6), 953-968.
21. Hidalgo, A. P. C., Muetzel, R., Luijk, M. P., Bakermans-Kranenburg, M. J., El Marroun, H., Vernooij, M. W., ... & Tiemeier, H. (2019). Observed infant-parent attachment and brain morphology in middle childhood–A population-based study. *Developmental cognitive neuroscience*, *40*, 100724. https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100724
22. Kehl, S. M., La Marca-Ghaemmaghami, P., Haller, M., Pichler-Stachl, E., Bucher, H. U., Bassler, D., & Haslbeck, F. B. (2021). Creative music therapy with premature infants and their parents: A mixed-method pilot study on parents' anxiety, stress and depressive symptoms and parent–

infant attachment. *International journal of environmental research and public health*, *18*(1), 265.
23. Kesebir, S., Kavzoğlu, S. Ö., & Üstündağ, M. F. (2011). Bağlanma ve psikopatoloji. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, *3*(2), 321-342.
24. Korja, R., Latva, R., & Lehtonen, L. (2012). The effects of preterm birth on mother–infant interaction and attachment during the infant's first two years. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 91(2), 164-173. https://doi.org/10.1111/j.1600-0412.2011.01304.x
25. Köse, D., Çınar, N., & Altınkaynak, S. (2013). Yenidoğanın anne ve baba ile bağlanma süreci. *Sted*, *22*(6), 239-245.
26. Kuo, P. X., Saini, E. K., Tengelitsch, E., & Volling, B. L. (2019). Is one secure attachment enough? Infant cortisol reactivity and the security of infant-mother and infant-father attachments at the end of the first year. *Attachment & human development*, *21*(5), 426-444.
27. Kurt, F., Kucukoglu, S., Ozdemir, AA., & Ozcan, Z. (2020). The effect of kangaroo care on maternal attachment in preterm infants. *Nigerian journal of clinical practice*, *23*(1), 26-26.
28. Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews neuroscience*, *10*(6), 434-445. https://doi.org/10.1038/nrn2639
29. Manav, A. I., Gozuyesil, E., & Tar, E. (2021). The effects of the parenting education performed through WhatsApp on the level of maternal-paternal and infant attachment in Turkey. *Journal of Pediatric Nursing*, *61*, e57-e64.
30. Maree, C., Kekana, P., van der Walt, C., Yazbek, M., & Leech, R. (2017). Quality improvement initiative for family-centered care in the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in South Africa. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, *31*(3), 274-280.
31. Mehrpisheh, S., Doorandish, Z., Farhadi, R., Ahmadi, M., Moafi, M., & Elyasi, F. (2022). The Effectiveness of Kangaroo Mother Care (KMC) on attachment of mothers with premature infants. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X*, *15*, 100149.
32. Mohammadzade Naghashan, N., Mazaheri, M. A., Gustafsson, E., Sadeghi-Firoozabadi, V., & Zabihzadeh, A. (2021). Attachment and joint attention in infants: the role of expectation. *Infancy*, *26*(2), 223-237. https://doi.org/10.1111/infa.12382
33. Mooya, H., Sichimba, F., & Bakermans-Kranenburg, M. (2016). Infant–mother and infant–sibling attachment in Zambia. *Attachment & Human*

Development, *18*(6), 618-635. https://doi.org/10.1080/14616734.2016.1235216
34. Moutsiana, C., Johnstone, T., Murray, L., Fearon, P., Cooper, P. J., Pliatsikas, C., ... & Halligan, S. L. (2015). Insecure attachment during infancy predicts greater amygdala volumes in early adulthood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(5), 540-548. https://doi.org/10.1111/jcpp.12317
35. Sherman, L. J., Rice, K., & Cassidy, J. (2015). Infant capacities related to building internal working models of attachment figures: A theoretical and empirical review. *Developmental Review*, *37*, 109-141. https://doi.org/10.1016/j.dr.2015.06.001
36. Shoghi, M., Sohrabi, S., & Rasouli, M. (2018). The effects of massage by mothers on mother-infant attachment. *Health Med*, *24*(3), 34-39.
37. Smorti, M., Ponti, L., Ghinassi, S., & Rapisardi, G. (2020). The mother-child attachment bond before and after birth: The role of maternal perception of traumatic childbirth. *Early human development*, *142*, 104956.
38. Snyder, R., Shapiro, S., & Treleaven, D. (2012). Attachment theory and mindfulness. *Journal of Child and Family Studies*, *21*(5), 709-717. https://doi.org/10.1007/s10826-011-9522-8
39. Taing, R., Galescu, O., Noble, L., & Hand, I. L. (2020). Factors influencing paternal attachment among preterm infants in an urban neonatal intensive care unit. *Cureus*, *12*(6), e8476. doi:10.7759/cureus.8476
40. Tonkuş, M. B., & Muslu, S. N. (2021). Maternal Bağlanma ve İlişkili Faktörler. *Journal of Medical Sciences*, *2*(2), 32-40.
41. Twohig, A., Murphy, J. F., McCarthy, A., Segurado, R., Underdown, A., Smyke, A., ... & Molloy, E. J. (2021). The preterm infant–parent programme for attachment—PIPPA Study: A randomised controlled trial. *Pediatric Research*, *90*(3), 617-624. https://doi.org/10.1038/s41390-020-01262-z
42. Twohig, A., Reulbach, U., Figuerdo, R., McCarthy, A., McNicholas, F., & Molloy, E. J. (2016). Supporting preterm infant attachment and socioemotional development in the neonatal intensive care unit: staff perceptions. *Infant mental health journal*, *37*(2), 160-171. https://doi.org/10.1002/imhj.21556
43. Veltkamp, G., Karasaki, M., & Bröer, C. (2020). Family health competence: Attachment, detachment and health practices in the early years of parenthood. *Social Science & Medicine*, *266*, 113351. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113351

44. Walter, I., Landers, S., Quehenberger, J., Carlson, E., & Brisch, K. H. (2019). * The efficacy of the attachment-based SAFE® prevention program: a randomized control trial including mothers and fathers. *Attachment & Human Development*, *21*(5), 510-531.
45. Williams, L. R., & Turner, P. R. (2020). Infant carrying as a tool to promote secure attachments in young mothers: Comparing intervention and control infants during the still-face paradigm. *Infant Behavior and Development*, *58*, 101413. https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2019.101413
46. Wraight, C. L., McCoy, J., & Meadow, W. J. A. P. (2015). Beyond stress: describing the experiences of families during neonatal intensive care. *104*(10), 1012-1017.

Ev Temelli Palyatif Bakım

Hatun ERKURAN[1]

[1]Öğr.Gör.Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı

ORCID: 0000-0002-0860-5747

PALYATİF BAKIM

Dünya Sağlık Örgütü, palyatif bakımı "hayatı tehdit eden hastalıklarla karşı karşıya kalan hastaların ve ailelerinin, hastalıkların erken teşhisi, değerlendirilmesi ve tedavisi ile ağrı ve fiziksel, psikososyal ve ruhsal acıların önlenmesi ve hafifletilmesi yoluyla yaşam kalitesini iyileştiren bir yaklaşım" olarak tanımlamaktadır (Hassankhani et al., 2020; Lum & Kluger, 2020) .

Palyatif bakım 1960'larda uygulanmaya başladı ve o zamandan beri çeşitli bakım sunum modellerinde kullanıldı: yatan hasta hastane ortamları, ayakta tedavi klinikleri ve evleri, yetenekli hemşirelik tesislerini ve yardımlı yaşamı içerebilen toplum temelli tesisler. Palyatif bakım, bir hastanın prognozu altı ay veya daha az olduğunda ve artık yaşamı uzatan tedavileri sürdürmek istemediğinde uygun olan darülaceze bakımının aksine, ciddi hastalık yörüngesinin herhangi bir aşamasında hastalar için mevcuttur (Hyden et al., 2020).

Palyatif bakım, yaşamı sınırlayan bir hastalık teşhisi konan tüm hastalar için istenmeyen semptomların giderilmesine ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesine odaklanan hasta yönetimine yönelik multidisipliner bir yaklaşımdır (Maciver & Ross, 2018). Palyatif bakım, ciddi hastalıkları olan bireylerin ve aile üyelerinin duygusal, zihinsel, fiziksel, sosyal ve ruhsal sıkıntılarını azaltmaya, arzu edilen yaşam kalitesini artırmaya odaklanır. En iyi haliyle, palyatif bakım, hasta ve aileyi kendi bakım hedeflerini belirlemeye aktif olarak dahil eder, belirlenen hedeflere ulaşmak için gerekli kaynakları elde etmek için onlara yardım eder ve onlarla müzakere eder. Bu profesyonel zihniyet, hastaların ve ailelerinin, karşılaştıkları zorluklarla rotayı belirlemede kendi güçlerinin farkına varmalarını sağlar (Cain et al., 2018).

Palyatif bakım, son zamanlarda, ölmekte olan hastalara yönelik bir bakım felsefesinden semptom yönetimi, psikososyal ve manevi bakım, bakıcı desteği, hasta-klinisyen iletişimi, karmaşık karar verme ve sonlandırma konularında uzmanlığa sahip profesyonel bir disipline dönüşmüştür. Önemli olarak, palyatif bakımın sağlanması yaşamın son günleri veya haftalarıyla sınırlı olmamalıdır, çünkü temel bakım alanlarının çoğu, hastayı ve bakıcıyı iyileştirmek için hastalık gidişatında çok daha erken bir zamanda sağlanabilir ve sağlanmalıdır (Hui et al., 2018). Palyatif bakım yaklaşımı, yaşam kalitesine odaklanır, fiziksel, psikososyal, ailevi ve manevi kaygıları ele alarak ve gelecekteki bakımı planlayarak tüm kişi bakımını vurgular. Palyatif bakım, bakımın amaçları ve hasta tercihleri hakkında iletişimin önemini vurgular. Bu yaklaşım, teşhisten tedaviye ve iyileşmeye, kanserle kronik bir hastalık olarak yaşama, ilerlemiş kanser ve yaşam sonu bakımına kadar uzanabilir. Özel palyatif bakım ve ilgili hizmetler, mümkün olduğunda karmaşık durumlarda yardımcı olabilir. Bununla

birlikte, palyatif ve hayatta kalma bakımının çoğu, dahiliyeciler ve diğer birinci basamak pratisyenleri tarafından sağlanır ve hastalar bu klinisyenlerin bakımlarına dahil olmalarını takdir eder (Dy et al., 2017).

Palyatif bakım bütüncül bir bakış açısına sahiptir ve hastalarda fiziksel, zihinsel, sosyal, ruhsal ve ekonomik olmak üzere çeşitli boyutları dikkate alır. Ayrıca hastaların ölümüne kadar aktif ve dinamik bir yaşamları vardır. Bu tür bakım aynı zamanda hasta ailelerini hastalık, ölüm ve hatta ölümden sonra yas sürecini destekler ve aileler için daha barışçıl ve kabul edilebilir kılar (Heydari et al., 2019). Palyatif bakım, yaşamı sınırlayan hastalıklar yaşayan hasta ve ailelerinin yaşam kalitesini iyileştirmeyi amaçlar. Bu, en iyi şekilde çok disiplinli bir ekip kullanılarak elde edilir ve birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları arasında etkin ve zamanında iletişim gerektirir. Bu yaklaşımın önemli unsurları arasında fiziksel semptomların yönetimi, psikososyal bakım, ailelere ve bakıcılara destek ve yas takibi yer alır. Palyatif bakım genellikle, semptom yükü ve hastalık gidişatı büyük ölçüde tahmin edilebilir olan kanserli kişilerin bakımıyla bağlantılıdır ve fonksiyonel koruma zamanını hızlı bir terminal düşüşü takip eder. Yaşamı sınırlayıcı olmayan kanserli hastalıkları olan hastaların semptom yükü ve bakım ihtiyaçları kanserli hastalarla karşılaştırılabilir ancak palyatif bakım desteklerine erişme olasılıkları daha düşüktür. Kronik habis olmayan durumların (son dönem böbrek yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı [KOAH] dahil) klasik gidişatı, alevlenmeler ve iyileşmeler ve sonunda kötüleşme ile kendini gösteren ilerleyici ancak değişken klinik ve fonksiyonel düşüşlerden biridir ve ölümle sonuçlanır. Bu koşulların heterojenliği, hastaların ve ailelerin ihtiyaçlarının önemli ölçüde değişeceği anlamına gelir. Kanser olmayan hasta için palyatif bir yaklaşım, semptom yönetimi, beklenti ve korkulara dikkat ve önceden bakım planlamasını içerir. İlerlemiş habis olmayan hastalıkları olan kişiler için palyatif bakım sevkinin önündeki engeller, palyatif bakımın tartışılmasında rahatsızlık, umudunu yitirme korkusu, hastanın her zamanki klinisyen tarafından terk edilme korkusu ve kişinin ihtiyaçlarından çok hastalığa odaklanmayı içerir (Mounsey et al., 2018).

Palyatif bakım, disiplinler arası bir yaklaşımın yanı sıra, ciddi hastalığı olan hastalar ve aileleri arasında yaşam kalitesini iyileştirmeye ve acıyı azaltmaya odaklanan bir klinik alt uzmanlık dalıdır. Palyatif bakım müdahalelerinin temel alanları şunları içerir: ağrı ve diğer fiziksel semptomların uzman değerlendirmesi, psikososyal bakım, bakımın amaçlarının belirlenmesi ve karmaşık tedavi ve karar verme desteği. Palyatif bakım birçok form alır. Tarihsel olarak, alt uzmanlık eğitimli bir palyatif bakım uzmanı, hastaların palyatif ihtiyaçlarına danışmak veya bunları birlikte yönetmek için hastaların birincil klinisyenleriyle birlikte

çalışır. Alternatif olarak, birincil palyatif bakım (veya "temel" veya "genel" palyatif bakım), uzmanlıktan bağımsız olarak tüm klinisyenlerin temel palyatif becerilerde yetkin olması gerektiği kavramıdır. Bu beceriler, temel fiziksel ve duygusal semptom yönetimini, bakım tartışmalarının ilk hedeflerini ve hastaların özel palyatif bakıma veya yaşamın sonundaki hastalar için darülaceze bakımına sevk edilmesini içerir (Kavalieratos et al., 2017).

Bireyleri bütüncül varlıklar olarak görme ihtiyacı karşısında, sağlık, iyileşmeyi temel amaç olarak alan, onu hastalık yokluğuyla sınırlayan kavramdan uzaklaşarak, bireyleri bir bütün olarak ele almaya yönelmiştir. Bu şekilde, sağlık kavramı, palyatif bakım kılavuzlarında önerildiği gibi biyolojik boyuta ek olarak psikolojik, sosyal ve ruhsal boyutlar gibi diğer boyutları da bünyesine katmıştır. Palyatif bakım, artık iyileştirici terapilere yanıt vermeyen hastalıkları olan hastalara yönelik aktif ve bütünleşik bakım olarak tanımlanır ve ağrı, biyopsikososyal ve ruhsal sorunları gidererek bu bireylerin ve aile üyelerinin yaşamlarını iyileştirmeyi amaçlar. Bireyin ölümü en iyi şekilde yaşamasına ve yüzleşmesine yardımcı olan özelleşmiş bir yaklaşımdır. Palyatif bakım çok çeşitli ihtiyaçlarla başa çıkmalıdır; Ancak, ölüm karşısında umutsuzluk ve bilinmezlik korkusu nedeniyle ölümcül olabilecek hastalıkları olan hastalar için maneviyat en acil olan olarak kabul edilir (Evangelista et al., 2016).

EV TEMELLİ PALYATİF BAKIM

Giderek artan sayıda engelli yaşlı insanla birlikte yaşlanan bir nüfus, birçok ülkede önemli bir sorun haline geldi ve evde uzun süreli bakım ihtiyacını hızla artırdı. Evde bakım, sağlık bakım sürecinin bir parçasıdır. Evde bakım alan hastalar genellikle eve bağlı olarak kabul edilir ve birden fazla komorbiditeye, engelliliğe ve yetersiz sosyal desteğe sahip olabilir. Bu, bu tür bireylerin kırılgan olmalarına ve en savunmasız popülasyonlar arasında yer almalarına neden olabilir. Eve bağlı hastaların bakım kalitesini iyileştirmek için evde bakım temel bir tıbbi hizmettir ve günlük kendi kendine bakım hizmetleri için uzun süreli bakımla bütünleştirilmelidir (Chiang & Kao, 2021). Evde bakım, hastaların en savunmasız olduğu ve bakım verenlerin kendilerini hazırlıksız ve bunalmış hissettikleri bir dönem olan hastaneden taburcu olduktan sonra çekici bir alternatiftir (Mayr et al., 2021).

Palyatif bakım, ciddi hastalıkları olan hastalar ve aileleri için semptomları yönetmek, psikolojik destek sağlamak ve tedavi kararları vermek için disiplinler arası ve ekip temelli bir yaklaşımdır (Chiang & Kao, 2021). Palyatif bakıma ihtiyacı olan hastaların çoğu için tercih edilen bakım yeri kendi evidir ve birçoğu evde vakit geçirebilmekte ve gerekli bakımı alabilmektedir. Hastalar her zamanki gibi bir anlam hissetmek ve hayatlarının yönetimini sürdürmek isterler; bu

nedenle, gerektiğinde sağlık profesyonellerine bağımsız erişimi tercih ederler. Ayrıca, palyatif bakıma ihtiyacı olan hastalar, bakımın sürekliliği ve sağlık bakım profesyonellerinin evde bakımda zorlayıcı olabilen koordineli bakım sağlama tercihlerini ifade eder. Evde bakım alan hastalar, hemşireler ve doktorlar ile birinci ve ikinci basamak sağlık profesyonelleri arasında düzenli iletişim eksikliği gibi karşılanmamış palyatif bakım ihtiyaçlarını bildirmektedir. Ayrıca hastalar, sorunlarının aciliyeti, ihtiyaç duyduklarında kime başvurmaları gerektiği, yanıtın ne olabileceği ve ihtiyaçlarının meşruluğu konusunda emin olamadığı gibi, evde izlem ve hasta koordinasyonunda sürekliliğin zayıf olduğu algısına da sahip olabilirler. Doktorlar, hemşireler, fizyoterapistler ve sosyal hizmet uzmanları genellikle evde palyatif bakıma ihtiyacı olan hastaların bakım ve takibinde yer alırlar (Steindal et al., 2020).

Kaçınılmaz olarak herkes ölür ve aslında ölüm evrensel bir sağlık sonucudur. Çoğu insan evde bakılmayı ve ölmeyi tercih edeceğini söylese de, çoğu durumda bu sonuca ulaşılmaz (Reymond et al., 2018). İnsanların ve ölümcül hastaların tercihlerine ilişkin anketler, yeterli destek verildiğinde çoğu insanın evde yaşam sonu bakımı almayı tercih edeceği konusunda artan bir fikir birliği olduğunu bildirmektedir. Bakım vereni olmayan hastaların tercihi daha az belirgindir (Shepperd et al., 2016). Evde aile üyeleriyle çevrili olarak ölmek, bazıları tarafından iyi bir ölümün 'altın standardı' olarak kabul edilir. Sağlık hizmetlerinin yaşamlarının son döneminde evde kalmayı tercih edenlere destek olması önemlidir. Evde geçirilen zamanın artması, evde ölümden ziyade evde geçirilen palyatif bakım için genellikle daha gerçekçi bir hedef olabilir, çünkü hastanın evde son kez yaşama arzusunun ne ölçüde yerine getirildiği hakkında bir şeyler söyler (Danielsen et al., 2018). Eve bağlı bireylerin semptom yükü, prognozu ve karmaşıklığı göz önüne alındığında, Evde Hastaneye, evde birinci basamak bakıma ve evde bakımevine ek olarak Evde Palyatif Bakım potansiyel olarak kritik bir hizmettir (Roberts et al., 2021). Hastaların neredeyse yarısı hayatlarının son günlerini evde geçirmeyi tercih edeceklerini belirtse de, bu genellikle zor olur ve çoğu hasta sonunda hastanede ölür. Doktorların, hastaların beklentilerini karşılayan bakım sunabilmeleri için, sağlık personelinin ölmekte olan hastaların yaşam tarzı ve geçmişleri hakkında bilgi alması önemlidir. Ev ziyareti deneyimleri, sağlık personelinin hastanın yaşamının arka planını anlamasına yardımcı olabilir ve hastanın bakımına dahil olabilecek diğer sağlık personeli ile işbirliğini teşvik edebilir (Nagano et al., 2019).

Uzmanlar tarafından verilen yatarak palyatif bakım, birçok gelişmiş ülkede yaşam sonu hastalar için bakımın önemli bir bileşeni haline gelmiştir. Ev ortamına taburcu edildikten sonra bakımın planlanması, yatan hasta palyatif bakım sunumunun önemli bir bileşenidir. Yatan hasta palyatif

konsültasyonlarından taburcu sevkleri, hastaların evde sağlık bakım programlarına girişini başlatabilir, bu da onu akut ve evde bakım arasında potansiyel olarak yararlı bir köprü haline getirir (Kadu et al., 2021). Evde palyatif bakımın etkili ve uygun maliyetli olduğu bulunmuştur. Hastaneden taburcu olduktan sonra evde palyatif bakımın alınmasının, yeniden kabulleri ve genel sağlık hizmeti kullanımını ve bununla ilişkili maliyetleri azalttığı gösterilmiştir. Evde palyatif bakım verildiğinde, hastalar genellikle eğitimli palyatif hemşireler, doktorlar, bakım koordinatörleri, kişisel destek çalışanları ve diğer yardımcı profesyoneller dahil olmak üzere çok disiplinli bir ekipten sağlık ve sosyal bakım alırlar. Ev tabanlı palyatif bakım ekipleri, hastalar, bakıcıları ve birinci basamak hekimleri arasındaki bakımın hedefleri hakkında iletişimi geliştirebilir ve evlerinin rahatlığında tedavi seçimi hakkında tartışmalar başlatabilir. Yaşam sonu popülasyonu için, taburculuk sonrası dönemde palyatif bakımın sürdürülmesi, uzun vadeli pozitif hasta ve bakıcı sonuçları sağlamada önemli olabilir (Kadu et al., 2021).

Evde palyatif bakım, kapsamlı bir palyatif bakım hizmetinin önemli bir bileşeni olarak kabul edilir. Bakım sağlayıcıların akut veya subakut ortamda verilen bakımı sürdürmesini ve hastanın evinde değişen tıbbi, sosyal ve ruhsal ihtiyaçlara sorunsuz geçişler yapmasını sağlar. Yetkili bir evde bakım ekibinin varlığı, gelişmiş hasta memnuniyeti ile birlikte, destek, önleme ve kaçınılmaz acıların giderilmesi şeklinde güvenlik sağlar. Evde palyatif bakım hastanın semptom yükünü azaltmadaki ve bakıcıyı güçlendirmedeki faydaları iyi belgelenmiştir (Viswanath et al., 2021). Ev tabanlı palyatif bakım programları, bakım alıcılarına evde topluluk ve ekip tabanlı multidisipliner bakım sağlar. Bakım bileşenleri temel olarak evde doktor ziyaretlerini, hemşirelik ziyaretlerini ve kişisel destek görevlilerinin bakım saatlerini içerir. Evde palyatif bakım, terminal dönemdeki hastaların evde bakılmasını sağlar ve yaşam kalitelerini artırmayı amaçlar (Cai et al., 2020).

Palyatif bakım, birincil bakım verenlerin değerlendirilmesini ve desteklenmesini de içerir. Palyatif bakım, hastalık sürekliliğinin herhangi bir aşamasında başlatılabilir. Akut bakım ortamı, bakımevleri ve ev gibi çoklu ortamlarda teslim edilir. Bu nedenle, bağlama özgü çoklu palyatif bakım modelleri mevcuttur. Palyatif bakım disiplinler arası bir uzmanlık alanıdır. Evde palyatif bakım, palyatif hastaların evlerinde yönetilmesini ve bakımını içerir. İyileştirilmiş hasta ve aile sonuçları, semptom yükünde azalma ve hasta ve aile için daha olumlu, tatmin edici bir deneyim ile ilişkilidir. Hastaların hastaneye yatırılma olasılığı daha düşüktür ve hastanede kalış süreleri daha kısadır (Hassankhani et al., 2020).

Evde palyatif bakım, hastalar için ev ortamında palyatif bakımın sunulmasını sağlar. Evde palyatif bakım, hastalara sadece tanıdık bir ortam sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastaların yaşam kalitesinin artmasına da yardımcı olur. Ev, insanlara güvenlik ve aidiyet duygusu verir. Hastaların evde ölümü tercih etmesine rağmen, birçok hasta başka yerlerde ölmekte ve evde bakım, ölen kişinin ölmeden önce ihtiyaçlarını karşılamamaktadır. Tercih edilen bir evde ölümün başarısını etkileyebilecek faktörlerin bilinmesi, hastalar için terminal bakımı iyileştirebilir ve tercih ettikleri ortamda ölmelerine yardımcı olabilir (Cai et al., 2021).

Evde palyatif bakım sağlamak ve evde semptomları yönetmek, resmi desteğin olduğu gelişmiş ülkelerde bile palyatif bakımda bir sorun olmaya devam etmektedir. Profesyonel destekle bile evde bakım, resmi olmayan bakıcılar üzerinde önemli duygusal, sosyal ve fiziksel taleplerle sonuçlanabilir. Bu talepler, resmi olmayan evde bakım için profesyonel desteğin çok az olduğu veya hiç olmadığı, kaynakların yetersiz olduğu bağlamlarda artar. Küresel olarak, bazı profesyonel destek ve tavsiyelere erişebilecekleri durumlarda bile aile üyelerinin bakım sağlamada karşılaştıkları zorluklara dair güçlü kanıtlar vardır. Örneğin, aile bakıcıları kendilerini bitkin hissederler ve çocuklarının bakımından da sorumlu olabilirler, evde bakım yapmak için desteğe ihtiyaç duyduklarını hissedebilirler. Aile bakıcıları, duygusal destek, samimi bakım ve doğrudan uygulamalı bakım sağlar (Salifu et al., 2021). Evde sevilen birine bakmanın etkisine ilişkin son araştırmalar, bakıcılar arasında önemli bir yük olduğunu düşündürmektedir. İsveç'te yürütülen nitel bir çalışma, evde palyatif bakım alan hastaların aile üyelerinin uyku düzenlerini incelemiş ve bulgular, evde palyatif bakım alan hastalara bakım vermenin uyku üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Evde palyatif bakım hastalarının birincil aile üyesi bakıcılarının yaklaşık üçte biri (%30) orta ila şiddetli uykusuzluk bildirdi ve %54'ü haftada üç veya daha fazla uykusuzluk yaşadığını bildirdi. Ayrıca, akrabaların %73'ü optimal uyku seviyelerinden daha az uyku aldıklarını bildirmiştir (Enguidanos & Portanova, 2014).

Yaşamı kısaltan hastalıkları olan hastalar, yaşamlarının sonlarına doğru palyatif bakım alma seçeneğine sahiptir. Birçok yüksek gelirli ülkede, evde palyatif bakımın farklı türleri ve seviyeleri vardır. Almanya'da, hastaların çoğu, temel olarak hemşirelik veya bakımevlerinin desteğiyle pratisyen hekimler tarafından evde bakım olarak sağlanan birincil palyatif bakım almaktadır. Çok karmaşık semptomları olan hastalar için birincil palyatif bakım tek başına yeterli olmayabilir. Bu hastalar, palyatif bakımda zorunlu kalifikasyona sahip doktorlar ve hemşireler de dahil olmak üzere, uzmanlaşmış palyatif evde bakım (tek başına veya birincil palyatif bakıma ek olarak) sağlayan çok profesyonel bir ekibe

ihtiyaç duyabilirler. Son yıllarda, evde palyatif bakımın daha kapsamlı ve daha maliyetli biçimi olarak özelleşmiş palyatif evde bakımın benimsenmesi artmıştır. Aynı zamanda, uzmanlaşmış palyatif evde bakımın yalnızca hastanın tıbbi ihtiyacına (ve talebine) değil, aynı zamanda mevcut palyatif bakım altyapısı gibi tek başına birincil palyatif bakımın katılımını engelleyebilecek çevresel faktörlere de bağlı olduğu açıktır (Krause et al., 2021). Kaliteli palyatif bakımın sağlanması, acıların dindirilmesinde ve yaşamı tehdit eden hastalıklarla karşı karşıya kalan hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Hastaların ölüm yeri tercihlerini karşılamak, kaliteli palyatif bakımın bir göstergesidir. Bu, genellikle bakım planlama tartışmaları yoluyla oluşturulan, hastaların ve ailelerinin tercihleri hakkında bir farkındalık gerektirir. Pek çok kişi kendilerine bakılmayı ve evlerinin rahatlığında ve tanıdıklarında ölmeyi tercih etseler de, Asya ve Avrupa'da çoğu bunu yapmaz. Evde ölüm tercihi, düşük fonksiyonel durum, akrabalarla kalma, geniş aile desteği ve evde palyatif bakım gibi evde bakım hizmetlerinin mevcudiyeti ve yoğunluğu evde ölümle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ev tabanlı palyatif bakım, hastaların fiziksel ve psikososyal ihtiyaçlarına destek sağlamanın yanı sıra, destek hizmetlerine sevkleri koordine eder. Bu, yaşamın sonundaki gereksiz bakım ortamı geçişlerini azaltır, böylece evde ölüm olasılığını artırır. Ancak çoğu kişinin tercihi olmasına rağmen evde ölüm herkes için uygun olmayabilir. Yetersiz şekilde kontrol edilen semptomlar ve akut geri dönüşlü olaylar hastanelerde tedavi gerektirebilir. Bazı hastalar, içerdiği önemli fırsatlar ve toplumsal maliyetler nedeniyle evde bakımlarını ailelerine yüklemek konusunda isteksiz olabilirler. Evde bakımın kalitesi ve sürdürülebilirliği ölüm yörüngesi uzadığında ve bakım talepleri ailelerin başa çıkma kapasitesinin ötesine geçtiğinde etkilenebilir. Ek olarak, evde ölmekle ilgili kültürel ve dini kaygıların yanı sıra çocuklar üzerindeki olası travmatik etkilerle ilgili endişeler olabilir. Kapsamlı hasta bakımı için gerekli olan temel hizmetleri koordine eden entegre bir palyatif bakım modeli, kaçınılmaz bakım ortamı geçişleri meydana geldiğinde bakımın parçalanmasını önleyebilir (Tay et al., 2021).

Palyatif bakımın yaşamın son günleriyle sınırlı kalmaması, hastalığın seyri boyunca aşamalı olarak hasta ve aile üyelerinin ihtiyaçlarına göre verilmesi gerektiğini anlamak önemlidir. Diğer yönlerin yanı sıra, ruhsal ve psikolojik sorulara dikkat ile birlikte ağrı ve diğer semptomlardan kurtulmayı, hastaların ölene kadar mümkün olduğunca aktif yaşamalarına yardımcı olmayı ve hem hastalık sırasında hem de yas sırasında ailenin uyum sağlamasına yardımcı olmak için destek sağlamayı içermelidir. Aile bakıcıları, çoğu durumda diğer resmi olmayan bakıcıların yaşadığından daha büyük olan sürekli strese maruz kalırlar, çünkü hasta sıklıkla yakın, sürekli bakım ve dikkat gerektiren şiddetli ve değişen

semptomlar gösterir. Bu koşullar altında, bakıcının fiziksel sağlığı ve yaşam kaliteleri olumsuz etkilenebilir (Enguidanos & Portanova, 2014; Valero-Cantero et al., 2020).

KAYNAKLAR

1. Cai, J., Zhang, L., Guerriere, D., Fan, H., & Coyte, P. (2021). What Variables Contribute to the Achievement of a Preferred Home Death for Cancer Patients in Receipt of Home-Based Palliative Care in Canada? Cancer Nursing, 44(3), 214-222. https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000863
2. Cai, J., Zhang, L., Guerriere, D., Fan, H., & Coyte, P. C. (2020). Where Do Cancer Patients in Receipt of Home-Based Palliative Care Prefer to Die and What Are the Determinants of a Preference for a Home Death? Int J Environ Res Public Health, 18(1). https://doi.org/10.3390/ijerph18010235
3. Cain, C. L., Surbone, A., Elk, R., & Kagawa-Singer, M. (2018). Culture and Palliative Care: Preferences, Communication, Meaning, and Mutual Decision Making. J Pain Symptom Manage, 55(5), 1408-1419. https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.01.007
4. Chiang, J. K., & Kao, Y. H. (2021). Quality of end-of-life care of home-based care with or without palliative services for patients with advanced illnesses. Medicine (Baltimore), 100(18), e25841. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000025841
5. Danielsen, B. V., Sand, A. M., Rosland, J. H., & Forland, O. (2018). Experiences and challenges of home care nurses and general practitioners in home-based palliative care - a qualitative study. BMC Palliat Care, 17(1), 95. https://doi.org/10.1186/s12904-018-0350-0
6. Dy, S. M., Isenberg, S. R., & Al Hamayel, N. A. (2017). Palliative Care for Cancer Survivors. Med Clin North Am, 101(6), 1181-1196. https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.06.009
7. Enguidanos, S., & Portanova, J. (2014). The provision of home-based palliative care for those with advanced heart failure. Curr Opin Support Palliat Care, 8(1), 4-8. https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000024
8. Evangelista, C. B., Lopes, M. E., Costa, S. F., Batista, P. S., Batista, J. B., & Oliveira, A. M. (2016). Palliative care and spirituality: an integrative literature review. Rev Bras Enferm, 69(3), 591-601. https://doi.org/10.1590/0034-7167.2016690324i (Cuidados paliativos e espiritualidade: revisao integrativa da literatura.)
9. Hassankhani, H., Rahmani, A., Best, A., Taleghani, F., Sanaat, Z., & Dehghannezhad, J. (2020). Barriers to home-based palliative care in people with cancer: A qualitative study of the perspective of caregivers. Nurs Open, 7(4), 1260-1268. https://doi.org/10.1002/nop2.503
10. Heydari, H., Hojjat-Assari, S., Almasian, M., & Pirjani, P. (2019). Exploring health care providers' perceptions about home-based palliative

care in terminally ill cancer patients. BMC Palliat Care, 18(1), 66. https://doi.org/10.1186/s12904-019-0452-3
11. Hui, D., Hannon, B. L., Zimmermann, C., & Bruera, E. (2018). Improving patient and caregiver outcomes in oncology: Team-based, timely, and targeted palliative care. CA Cancer J Clin, 68(5), 356-376. https://doi.org/10.3322/caac.21490
12. Hyden, K. F., Coats, H. L., & Meek, P. M. (2020). Home-Based Palliative Care: Perspectives of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients and Their Caregivers. Chronic Obstr Pulm Dis, 7(4), 327-335. https://doi.org/10.15326/jcopdf.7.4.2020.0144
13. Kadu, M., Mondor, L., Hsu, A., Webber, C., Howard, M., & Tanuseputro, P. (2021). Does Inpatient Palliative Care Facilitate Home-Based Palliative Care Postdischarge? A Retrospective Cohort Study. Palliat Med Rep, 2(1), 25-33. https://doi.org/10.1089/pmr.2020.0095
14. Kavalieratos, D., Gelfman, L. P., Tycon, L. E., Riegel, B., Bekelman, D. B., Ikejiani, D. Z., Goldstein, N., Kimmel, S. E., Bakitas, M. A., & Arnold, R. M. (2017). Palliative Care in Heart Failure: Rationale, Evidence, and Future Priorities. J Am Coll Cardiol, 70(15), 1919-1930. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.036
15. Krause, M., Ditscheid, B., Lehmann, T., Jansky, M., Marschall, U., Meissner, W., Nauck, F., Wedding, U., & Freytag, A. (2021). Effectiveness of two types of palliative home care in cancer and non-cancer patients: A retrospective population-based study using claims data. Palliat Med, 35(6), 1158-1169. https://doi.org/10.1177/02692163211013666
16. Lum, H. D., & Kluger, B. M. (2020). Palliative Care for Parkinson Disease. Clin Geriatr Med, 36(1), 149-157. https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.013
17. Maciver, J., & Ross, H. J. (2018). A palliative approach for heart failure end-of-life care. Curr Opin Cardiol, 33(2), 202-207. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000484
18. Mayr, F. B., Plowman, J. L., Blakowski, S., Sell-Shemansky, K., Young, J. M., & Yende, S. (2021). Feasibility of a Home-Based Palliative Care Intervention for Elderly Multimorbid Survivors of Critical Illness. Am J Crit Care, 30(1), e12-e31. https://doi.org/10.4037/ajcc2021117
19. Mounsey, L., Ferres, M., & Eastman, P. (2018). Palliative care for the patient without cancer. Aust J Gen Pract, 47(11), 765-769. https://doi.org/10.31128/AJGP-07-18-4625
20. Nagano, H., Obara, H., & Takayama, Y. (2019). A brief home-based palliative care learning experience for medical students and resident

doctors in Okinawa, Japan. PLoS One, 14(6), e0218780. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218780
21. Reymond, L., Parker, G., Gilles, L., & Cooper, K. (2018). Home-based palliative care. Aust J Gen Pract, 47(11), 747-752. https://doi.org/10.31128/AJGP-06-18-4607
22. Roberts, B., Robertson, M., Ojukwu, E. I., & Wu, D. S. (2021). Home Based Palliative Care: Known Benefits and Future Directions. Curr Geriatr Rep, 10(4), 141-147. https://doi.org/10.1007/s13670-021-00372-8
23. Salifu, Y., Almack, K., & Caswell, G. (2021). 'My wife is my doctor at home': A qualitative study exploring the challenges of home-based palliative care in a resource-poor setting. Palliat Med, 35(1), 97-108. https://doi.org/10.1177/0269216320951107
24. Shepperd, S., Goncalves-Bradley, D. C., Straus, S. E., & Wee, B. (2016). Hospital at home: home-based end-of-life care. Cochrane Database Syst Rev, 2, CD009231. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009231.pub2
25. Steindal, S. A., Nes, A. A. G., Godskesen, T. E., Dihle, A., Lind, S., Winger, A., & Klarare, A. (2020). Patients' Experiences of Telehealth in Palliative Home Care: Scoping Review. J Med Internet Res, 22(5), e16218. https://doi.org/10.2196/16218
26. Tay, R. Y., Choo, R. W. K., Ong, W. Y., & Hum, A. Y. M. (2021). Predictors of the final place of care of patients with advanced cancer receiving integrated home-based palliative care: a retrospective cohort study. BMC Palliat Care, 20(1), 164. https://doi.org/10.1186/s12904-021-00865-5
27. Valero-Cantero, I., Martinez-Valero, F. J., Espinar-Toledo, M., Casals, C., Baron-Lopez, F. J., & Vazquez-Sanchez, M. A. (2020). Complementary music therapy for cancer patients in at-home palliative care and their caregivers: protocol for a multicentre randomised controlled trial. BMC Palliat Care, 19(1), 61. https://doi.org/10.1186/s12904-020-00570-9
28. Viswanath, V., Digumarti, L., Raju, N. S., Lokanandi, U. R. V., Dasu, M. R., Bolem, S. K. V., Katta, N., Vemula, S. R., Sharma, V., & Digumarti, R. (2021). Organising Home-based Palliative Care Services: A Quality Improvement project at the Homi Bhabha Cancer Hospital and Research Centre, Vishakhapatnam. Indian J Palliat Care, 27(2), 197-203. https://doi.org/10.25259/IJPC_370_20

Palyatif Bakımda Semptomlar ve Kullanılan Temel İlaçlar

Hatun ERKURAN[1]

[1]Öğr.Gör.Gümüşhane Üniversitesi, Kelkit Sema Doğan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Anestezi Programı

ORCID: 0000-0002-0860-5747

GİRİŞ

Palyatif bakım alanı, yaşam kalitesini optimize etmeyi ve hastaların acılarını hafifletmeyi amaçlayan özel bir tıbbi bakım biçimidir. Palyatif bakım, prognoza bakılmaksızın ciddi hastalıklardan etkilenen hastalar ve aileleri için yaşam kalitesini optimize etmeye ve acıyı azaltmaya odaklanan multidisipliner uzmanlık alanıdır. Bunu başarmanın başlıca yollarından biri, dirençli olduğunu kanıtlayanların yönetimi ile birlikte yeni semptomların erken tanımlanması ve tedavisidir. Palyatif bakım, ağrı ve semptom yönetimini içerir; psikolojik, manevi ve sosyal destek; tedaviye karar vermede yardım; ve karmaşık bakım koordinasyonu (Gelfman et al., 2017; Teoli & Kalish, 2022). Palyatif bakımın amacı, farmakolojik olmayan önlemler ve ilaçların bir kombinasyonu ile semptom kontrolüdür. Semptom yönetimi, bir neden bulmak, geri döndürülebilirliği ve hasta ve ailesi üzerindeki etkiyi değerlendirmek amacıyla hastanın semptomlarının kapsamlı bir değerlendirmesiyle başlar. Semptomların geri döndürülebilir nedenleri uygun olduğunda harekete geçilmelidir ve hastaya ve ailesine bir açıklama yönetimin önemli bir parçasıdır (Star & Boland, 2018).

Palyatif bakımda en çok bildirilen semptomlar: yorgunluk, iştah kaybı, ağrı, dispne, uyuşukluk, ağız kuruluğu, kabızlık, konfüzyon, mide bulantısı ve kusma ve uykusuzluktur. Palyatif bakımın amacı, farmakolojik olmayan önlemler ve ilaçların bir kombinasyonu ile semptom kontrolüdür (Masman et al., 2015). Palyatif bakımda en sık görülen semptomlar ve kullanılan ilaçlar;

1. Mide bulantısı ve kusma

Mide bulantısı ve kusma, hastalığı ilerlemiş kişilerde sıklıkla görülen, yaygın ve rahatsız edici semptomlardır. Palyatif bakım alan hastalarda, altta yatan hastalığın kendisi (örneğin kanser) dahil olmak üzere birçok bulantı ve kusma nedeni vardır; biyokimyasal bozukluklar (örneğin böbrek yetmezliği veya elektrolit bozuklukları) ve semptomları kontrol etmek için hastaya verilen diğer ilaçlar (örneğin ağrının giderilmesi için morfin) (Cox et al., 2015). Tıbbi ekip hastanın bir değerlendirmesini yapar ve altta yatan nedeni tedavi etmeye çalışırken kullanılan antiemetik ilaçlar semptomların kontrolüne yardımcı olabilir. Altta yatan hastalık (örneğin, bağırsak tıkanıklığı veya karaciğerde metastazlar), biyokimyasal rahatsızlık (örneğin, böbrek yetmezliği veya hiperkalsemi) veya ilaçlar (örneğin, morfine başlarken) dahil olmak üzere, terminal hastalığı olan hastalarda bu tür birçok neden vardır. Bireysel bir hastada bulantı ve kusmanın çeşitli nedenleri bir arada bulunabilir. Bulantı ve kusma ile ilgili birçok reseptörde etkisi olan levomepromazin gibi bir antiemetik kullanılır (Storrar et al., 2014).

Levomepromazin, palyatif bakım ortamlarında bulantı ve kusmayı gidermek için yaygın olarak kullanılan bir nöroleptik ajandır (bir antipsikotik). Levomepromazin genellikle birinci basamak antiemetikler yeterli semptom kontrolü sağlamazsa kullanılır. Farklı tıbbi ortamlarda levomepromazin, şizofreni hastalarının tedavisinde antipsikotik olarak rol oynar. Levomepromazin, bulantı ve kusmaya aracılık ettiği düşünülen dopaminerjik, kolinerjik, serotonin ve histamin reseptörleri dahil olmak üzere çoklu nörotransmitter reseptör bölgelerinde antagonist etkilere sahip bir fenotiyazindir. Levomepromazin oral veya subkutan olarak verilebilir ve tek başına veya diğer antiemetiklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Sıklıkla sürekli deri altı infüzyonu olarak verilirken, ilacın uzun yarılanma ömrü (15 ila 30 saat) ayrıca, levomepromazinin günde bir kez uygulanmasını sağlar; bu, ilacın etkilerinin gün boyunca sürmesi gerektiği için hasta için potansiyel olarak faydalıdır. Tipik bir başlangıç dozu, akşamları ağızdan veya deri altından 6 ila 12.5 mg olacaktır. Gerekirse bu, 24 saatte 25 ila 50 mg'a kadar artırılabilir (Cox et al., 2015).

Droperidol, bulantı ve kusmayı azaltmak için kullanılabilecek bir antiemetik örneğidir. Butirofenon ilaç sınıfındadır ve beyindeki kemoreseptör tetik bölgesinde bir dopamin antagonisti olarak görev yapar Bu nedenle teorik olarak, bulantının biyokimyasal nedenleri için veya kemoreseptör tetikleme bölgesi aracılığıyla aracılık edilen morfin gibi ilaçların kusturucu etkisini azaltmak için etkili olmalıdır. Droperidol tek başına veya diğer antiemetiklerle birlikte oral, intravenöz veya intramüsküler olarak kullanılır (Storrar et al., 2014).

Haloperidol sıklıkla, hayatı tehdit eden ciddi hastalıkları olan hastalarda sık görülen sorunlar olan bulantı veya kusmayı kontrol etmeye yardımcı olmak için kullanılır. Haloperidol ağızdan veya enjeksiyon yoluyla verilebilir. Haloperidol, butirofenon ilaç sınıfındadır ve dopamin reseptörleri üzerinde bir antagonist görevi görür. Haloperidol tek başına veya diğer antiemetiklerle kombinasyon halinde oral, subkutan, intravenöz veya intramüsküler olarak kullanılır ve ayrıca intranazal olarak da kullanılabilir Bu yolla absorbe edilmediği bildirilse de, lorazepam ve difenhidramin içeren bir bileşik jelde de mevcuttur (Murray-Brown & Dorman, 2015).

Malign bağırsak tıkanıklığına bağlı bulantı ve kusma tedavisi haloperidol gibi merkezi etkili antiemetiklerin yanı sıra antispazmodik ve antisekretuar ajanları (örn. hiyosin butilbromür ve glikopironyum) içerir. Buna kortikosteroidler, proton pompası inhibitörü ve/veya histamin-2 antagonist ilaçlar (örn. ranitidin) sıklıkla eklenir. Somatostatin analogları (örn. oktreotid) başka bir alternatiftir ve bazıları onları malign barsak obstrüksiyonunda birinci basamak antisekretuar tedavi olarak görmektedir (Star & Boland, 2018).

2. Yorgunluk

Kanser gibi ilerlemiş bir hastalıkta yorgunluk; halsizlik veya enerji eksikliği olarak tanımlanabilir. Yorgunluk günlük aktiviteyi ve yaşam kalitesini etkileyebilir ve palyatif bakım hastaları tarafından sıklıkla rapor edilir. Yorgunluğun altında yatan nedenler çok iyi anlaşılmamıştır ve yorgunluğun tedavisi zordur. Sağlıklı bireylerde yorgunluk, fiziksel veya zihinsel strese karşı koruyucu bir tepki olarak hizmet eder. Buna karşılık, kronik hastalığı olan hastalarda yorgunluk ciddi şekilde güçten düşürücü olabilir ve bu nedenle yaşam kalitesi ve günlük aktiviteler üzerinde bir etkisi olabilir. Yorgunluk, palyatif bakım hastalarında yaygın bir semptomdur ve kanseri tedavi etmek için kullanılan hemen hemen her müdahale ve ayrıca birincil hastalığın kendisi yorgunluğa neden olabilir veya buna katkıda bulunabilir. Palyatif bakım hastalarında yorgunluğun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. 'Birincil yorgunluğun' yüksek sitokin yükü (tümörden veya antineoplastik tedaviden yüksek miktarlarda sitokin salınımı) ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Uyku bozuklukları, enfeksiyonlar, yetersiz beslenme, hipotiroidizm ve anemi gibi hastalıkla ilişkili semptomlar da yorgunluktan sorumlu olabilir ve 'ikincil yorgunluk' olarak adlandırılabilir. Zayıflık ve yorgunluk, depresyonun baskın semptomları arasındadır ve depresif hissetmek, genellikle yorgunluğun duygusal boyutunun bir parçasıdır. Yorgunluğa yönelik tedavi seçenekleri, mümkünse nedensel mekanizmayı ele almalıdır. Çoğu hasta, farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerle semptomatik yorgunluk tedavisine ihtiyaç duyar. Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri arasında yorgunluk ve tedavisi, günlük tutma, enerji harcama planlaması ve fiziksel egzersiz hakkında bilgi sağlayan hasta eğitimi yer alır. Çoğu hasta, uzun süreli dinlenme periyotları ile yorgunluk ve bitkinliği gidermeye çalışacaktır. Bununla birlikte, dinlenme çoğu zaman enerjiyi geri getirmez ve fiziksel aktivitenin kalıcı olarak azaltılması yorgunluğu bile artırabilir. Yorgunluğun farmakolojik tedavisi, sitokin yükü ve hastanın altta yatan hastalığa karşı konakçı reaksiyonu ile etkileşim yoluyla, periferik enerji tükenmesini düzelterek veya metabolik bozuklukları tedavi ederek ve düşük hemoglobin konsantrasyonu gibi diğer belirgin fizyolojik eksiklikleri tamamlayarak çalışabilir. Pek çok hasta, eksikliklere veya komorbid durumlara karşı özel önlemlere ek olarak, spesifik olmayan yorgunluk için ilaç tedavisine ihtiyaç duyacaktır. Örneğin opioid tedavisi ile ilaca bağlı yorgunluk ile ilgili olarak, yorgunluğun semptomatik farmakolojik tedavisi, muhtemelen amfetaminlerle tedaviyi takiben gözlemlenen uyarıcı mekanizmaları güçlendirerek bu olumsuz etkiyi işlevsel olarak önleyebilir (Mucke et al., 2015).

3. Kaşıntı

Kaşıntı, birçok cilt koşulunda yaygın bir semptomdur. Palyatif bakımda kaşıntı en yaygın semptom değildir ancak ileri tedavi edilemez hastalıklarda en şaşırtıcı semptomlardan biridir ve kanser veya diğer habis olmayan ölümcül hastalıklar için tedavi gören hastalarda ciddi rahatsızlıklara neden olabilir. Kaşıntı-kaşıntı-kaşıntı döngüsü, sosyal utanca ek olarak, ağrıya benzer şekilde cilt bütünlüğüne zarar verir, enfeksiyonlara karşı direnci azaltır ve yaşam kalitesini bozar. İlerlemiş hastalıklarda palyatif bakım ünitelerinde görüldüğü gibi şiddetli kaşıntı prevalansı çok yüksek değildir ancak kaşıntı palyatif bakım hastaları için sıkıntı verici bir semptomdur ve tedavisi zor olabilir. Palyatif tıpta spesifik bir problem, terminal hastalıklarda sistemik kaşıntıyı içerir, çünkü kaşıntı genellikle hastalığın bu aşamasında değişen organ fonksiyonlarının bir sonucudur. Bu durumda, kaşıntı çok faktörlüdür, hem karaciğer hem de böbrek fonksiyonlarında bozulma ve artan kaygı ile ilişkilidir. Ek olarak, palyatif bakım alanında, kaşıntı opioid uygulamasının iyi bilinen bir yan etkisidir. İnsidans düşük olsa da (sistemik uygulamadan sonra yaklaşık %1), yan etki olarak kaşıntı akılda tutulmalıdır. Özellikle palyatif bakımda, kaşıntılı hastaların kaşıntılarının birden fazla kaynağı olabilir. Kaşıntının cildi, bağışıklık sistemini ve periferik ve merkezi sinir sistemini etkilemesi, karmaşık ve birleştirici yolların muhtemelen tek hatlı bir yaklaşımdan daha etkili olduğu anlamına gelir. Palyatif bakım ortamlarında esas olarak neoplazmalara bağlı kaşıntıdan mustarip olan katılımcılar için paroksetin etkili olma eğilimindeydi. Opioid antagonisti naltrekson katılımcılar için terapötik bir alternatif sundu. Ancak, bu ilaçlar bazen daha yüksek naltrekson dozlarında analjezi kaybı riski nedeniyle ağrı çeken palyatif bakım popülasyonunda uygun değildir. Hastalar için gabapentin, nalfurafin, kromolin sodyum (topikal yerine oral) ve kapsaisin kaşıntıyı gidermede etkili olabilir (kanıt kalitesi: orta) ve ilerlemiş hastalığı olan hastalarda rifampisin ve flumekinol (düşük kanıt kalitesi) faydalı olabilir (Siemens et al., 2016).

4. Kaygı, Anksiyete

Yaşamı sınırlayan ilerleyici bir hastalığı olan kişilerde, kaygı, genellikle durumla ilişkili prognostik ve tedavi belirsizlikleri de dahil olmak üzere karşılaşılacak olağanüstü psikolojik ve fiziksel zorluklara doğal bir tepki olarak ortaya çıkar. Kaygı, semptomların ne kadar iyi yönetileceği, diğer insanlara bağımlılığın artması, artan sosyal izolasyon, varoluşsal sorunlarla yüzleşme ve aile ve arkadaşlarla birlikte olma ve destek olamama gibi çok çeşitli endişeler nedeniyle artabilir. Anksiyete, ağrı veya ilaç kullanımı gibi kötü kontrol edilen semptomların bir sonucu olarak da ortaya çıkabilir. Anksiyete, hipoksi veya

hipoglisemi gibi metabolik durumdaki bir değişikliğin veya çoklu organ yetmezliğinin bir sonucu olarak ölme evresindeki (yaşamın son 48 saati) bir değişikliğin belirtisi olabilir. Yaşamın sonuna yakın kişilerin bakımında yaygın olarak kullanılan bazı ilaçlar, örneğin akatizi veya motor huzursuzluk gibi anksiyete ile karıştırılabilecek semptomlar üretebilir. Bunlara fenotiyazinler (örn. proklorperazin), butirofenonlar (örn. haloperidol), metotrimeprazin ve metoklopramid dahildir. Alkol, nikotin, antikonvülzanlar, benzodiazepinler, klonidin, kortikosteroidler, opioidler ve sedatif-hipnotikler gibi belirli maddelerin aniden kesilmesi de yoksunluğa yol açabilir ve bir anksiyete durumunu hızlandırabilir. Palyatif bakımda tedavi, bilişsel davranışçı terapi gibi davranışsal teknikleri ve ilaç tedavisini içerebilir. Tedavi seçeneklerine karar verirken klinisyen, bir kişinin hem farmakolojik olmayan müdahalelerle meşgul olmak için yeterli enerjiye sahip olup olmadığını hem de bu tür müdahalelerin faydasını belirlemek için gereken süreyi dikkate almalıdır. Farmakolojik bir yaklaşımın yararlı olup olmayacağına karar verirken, kişinin semptomlarının şiddeti ve bunların genel işlev ve iyilik halini ne ölçüde etkilediği dikkate alınması gereken önemli faktörlerdir. Ek olarak, klinisyenin kişinin karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını tehlikeye atıp atmadığını değerlendirmesi ve ayrıca ilaç tedavisinin olası olumsuz etkilerini de göz önünde bulundurması gerekir. Lorazepam ve oksazepam gibi kısa etkili benzodiazepinler, genellikle ölümcül hastalarda tercih edilen ilaçlardır). Ancak, düşme riskinin artmasıyla ilişkili aşırı sedasyon ve kafa karışıklığı gibi yan etkiler nedeniyle herkes için uygun olmayabilirler. Ayrıca, benzodiazepinler birkaç haftadan daha uzun süre verilirse, potansiyel fiziksel bağımlılık riski vardır. Palyatif bakım literatürü, antidepresanlar, buspiron, klorpromazin, haloperidol, hidroksizin, levomepromazin, ketamin ve atipik antipsikotik ilaçlar (örn. olanzapin, risperidon) dahil olmak üzere anksiyete yönetiminde potansiyel olarak yararlı çeşitli ajanları listeler (Salt et al., 2017).

5. Deliryum

Deliryum, en sık olarak küçük çocuklarda ve yaşlı erişkinlerde görülen birçok hastalığın ciddi bir komplikasyonudur. Genellikle bir hastanın davranışında veya zihinsel durumunda ani bir değişiklik olarak ortaya çıkar. Bunun bir diğer adı da 'akut kafa karışıklığı hali'dir. Deliryumlu hastalar nerede olduklarını, saatin kaç olduğunu veya kendilerine ne olduğunu bilemeyebilirler. Canlı halüsinasyonlar gibi korkutucu deneyimler yaşayabilirler. Huzursuz veya uyuşuk ve hareketsiz olabilirler. Deliryum için risk faktörleri arasında ileri yaş, önceden var olan bilişsel bozukluk, majör cerrahi, sirkadiyen ritmin bozulması, yetersiz beslenme, uyku yoksunluğu, sosyal izolasyon, fiziksel kısıtlama, dehidrasyon, duyusal

yoksunluk ve bazı ilaçların kullanımı yer alır. Deliryum yönetimi hem altta yatan nedenleri hem de semptomları ele almalıdır. Tetikleyici nedenin belirlenmesi ve tedavisi birinci derecede önemlidir çünkü bu nedenin tedavisi ve tersine çevrilmesi deliryumun erken çözülmesine yardımcı olacak ve daha iyi bir sonuca yol açacaktır. Deliryumun hem önlenmesinde hem de tedavisinde farmakolojik olmayan stratejilerin ilk sırada kullanılması önerilmektedir Farmakolojik olmayan yaklaşımlar, eğitim ve çevresel manipülasyon ile birlikte çoklu risk faktörlerini sistematik bir şekilde ele almayı içerir. Deliryumun önlenmesi ve tedavisi için farmakolojik olmayan stratejiler şunları içerebilir: hastanın erken mobilizasyonu ve yeniden oryantasyonu; etkili iletişimin sağlanması ve buna yardımcı olmaları için aile, arkadaşlar ve bakıcıların dahil edilmesinin düşünülmesi; sosyal faaliyetlere katılım; uyku-uyanıklık döngüsünün normalleşmesi; iyi bir diyet ve hidrasyon oluşturulması; ve yeterli oksijen iletimidir. Farmakolojik müdahaleler bu yaklaşımları güçlendirebilir ve klinik uygulamada deliryum semptomlarını yönetmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Klinik uygulamada kullanılan ilaçlar esas olarak benzodiazepinler ve antipsikotik ilaçlardır. Benzodiazepinler, GABA-A reseptöründe nörotransmitterin (sinir uyarılarını bir sinaps boyunca ileten norepinefrin, asetilkolin veya dopamin gibi kimyasal bir madde) gama-aminobütirik asidin (GABA) etkisini artıran bir psikoaktif ilaç sınıfıdır ve yatıştırıcı, hipnotik, anksiyolitik (anti-anksiyete), antikonvülsan ve kas gevşetici etkilere neden olur. Anksiyete bozuklukları, uyku bozuklukları ve nöbetlerin tedavisinde kullanılırlar. Çoğu benzodiazepin ağızdan verilir; ancak damardan, kas içinden veya makattan da verilebilirler. Benzodiazepin ailesi geniştir ve farklı metabolik özelliklere sahip ilaçları içerir. Benzodiazepinler kısa, orta veya uzun etkili (örneğin, altı saatten az eliminasyon yarı ömrü ile kısa etkili ve 24 saatten fazla eliminasyon yarı ömrü ile uzun etkili) olarak kategorize edilebilir. Uzun etkili benzodiazepinler veya diazepam ve klordiazepoksit gibi uzun etkili aktif metabolitleri olanlar, genellikle gün boyunca sabit doz seviyelerinin gerekli olduğu alkol yoksunluğu veya anksiyete için reçete edilir. Kısa etkili ve orta etkili benzodiazepinler uykusuzluk tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir. En sık görülen yan etkiler uyuşukluk, baş dönmesi ve konsantrasyon sorunlarıdır. Sinirlilik, dürtüsellik ve nöbetler dahil olmak üzere 'paradoksal etkiler' meydana gelebilir. Solunum depresyonu, kısa süreli tedavide benzodiazepinlerin nadir fakat çok şiddetli bir yan etkisidir (Li et al., 2020; Star & Boland, 2018).

Palyatif bakımda en sık önerilen antipsikotik haloperidoldür (birinci nesil butirofenon antipsikotik ilaç), bunu risperidon, olanzapin ve ketiapin (ikinci nesil antipsikotik ilaçlar) gibi daha yeni alternatifler takip eder. Palyatif bakım alan hastalarda, deliryum semptomlarını yönetmek için doz artırımı, antipsikotik ajan

rotasyonu veya çoklu antipsikotik ajanların kullanımı gerekebilir. Palyatif bakımda semptomatik deliryumun tedavisinde antipsikotik ilaç kullanımını destekleyen yüksek kalitede kanıt yoktur. Bu nedenle antipsikotikler, şiddetli ve rahatsız edici semptomatik deliryum için ayrılmalıdır (Mucke et al., 2015; Star & Boland, 2018).

6. Kabızlık

Tedavisi olmayan bir hastalığı olan kişiler, ağrıyı ve diğer rahatsız edici semptomları kontrol ederek kişiyi olabildiğince rahat ettirmeyi içeren palyatif bakım alabilir. Palyatif bakım alan kişiler genellikle kabızlık yaşarlar. Bu, ağrı kontrolü için ilaçların (örneğin morfin) kullanımının yanı sıra hastalık, diyet ve hareketlilik faktörlerinin bir sonucudur. Kabızlık, karın ağrısı ve şişkinliği, anoreksiya, bulantı, genel halsizlik ve fekal impaksiyonda ishalin taşması gibi önemli sorunlara neden olabilir. Ayrıca baş ağrısı, ağız kokusu, huzursuzluk ve kafa karışıklığına neden olabilir. Bir kişinin yaşam kalitesinde bir azalmaya katkıda bulunabilecek önemli psikolojik ve sosyal sonuçlar vardır. Acı o kadar şiddetli olabilir ki, opioid kaynaklı kabızlığı olan bazı kişiler opioidleri azaltmayı veya hatta kesmeyi seçerler, bu nedenle kabızlık semptomlarından ziyade yetersiz ağrı kontrolü yaşamayı tercih ederler. Kabızlığın önlenmesi ve yönetimi neden ile ilgilidir. Palyatif bakım alan kişiler, yaşam tarzlarındaki değişikliklerin bir sonucu olarak kabızlık geliştirme riski altındadır. Bunlar hastalığın ilerlemesine atfedilebilir ve kolayca çözülmeleri olası değildir. Bununla birlikte, palyatif bakım alan kişilerin çoğunluğu için kabızlığın ilaca bağlı olma potansiyeline sahip olduğu göz önüne alındığında, tatmin edici bağırsak hareketlerini teşvik etme yönetimi, genellikle, önerilen tedavinin ilk satırı genellikle bir müshil olan bir tür farmasötik uygulamayı içerir (Candy et al., 2015)

Dışkıyı yumuşatarak veya doğrudan peristalsis uyarımı veya her ikisini birden yaparak çalışan çok çeşitli laksatifler vardır. Laksatifler genellikle etki tarzlarına göre sınıflandırılır: yığın oluşturan laksatifler, ozmotik laksatifler, uyarıcı laksatifler ve fekal yumuşatıcılar ve yağlayıcılar. Yaygın olarak kullanılan laksatifler uyarıcı müstahzarlardır: bunlar senna, bisacodyl, sodyum pikosülfat ve buğday kepeği içerir (Candy et al., 2015).

Kabızlık, opioid kullanımının yaygın bir yan etkisidir. Gastrointestinal sistem içindeki opioid reseptörünün aktivasyonundan kaynaklanır. Opioidler dairesel kas (kramplanmaya neden olur), uzunlamasına kas (bağırsak geçiş süresini uzatır) ve sekretomotor nöronlar (dışkıyı sert ve kuruhale getirir) üzerinde etkilidir. Opioid kaynaklı kabızlık, opioid tedavisini başlatan veya artıran bir kişide kabızlığın yeni veya kötüleşen semptomudur. İlk değerlendirme, bağırsak reseptörleri üzerindeki opioid yükünü azaltmak için opioid azaltmayı (hasta

ağrısız ise veya başka analjezik stratejiler kullanılabilirse) içerebilir. Opioid değişimi (örn. fentanil veya buprenorfine) ve eşlik eden opioid olmayan kabızlık faktörlerinin (ilaçlar veya elektrolit anormallikleri gibi) azaltılması da düşünülmelidir. Farmakolojik olmayan önlemler (yüksek lifli bir diyet gibi) ve oral laksatifler de geleneksel olarak kullanılmıştır; uyarıcılar (örneğin sinameki, bisakodil) ve/veya dışkı yumuşatıcılar (örneğin laktuloz) tercih edilir (Star & Boland, 2018).

Naloxegol, oral periferik etkili seçici bir μ-opioid antagonistidir ve standart laksatiflerle tedaviye yanıt vermeyen opioid kaynaklı kabızlığın giderilmesi için kullanılır. Metilnaltrekson, opioid antagonisti naltreksondan türetilir ve deri altı enjeksiyon yoluyla verilir. İlerlemiş hastalığı olan ve geleneksel laksatiflere rağmen devam eden kabızlığı olan hastalarda opioid kaynaklı kabızlığın tedavisi için onaylanmıştır ve bu grupta 4 aya kadar gün aşırı uygulanabilir. En yaygın olarak günde 0,15 mg/kg, günde 0,3 mg/kg veya subkutan olarak 12 mg/gün uygulanır. Oksikodon/nalokson, sabit 2:1 oranında uzun süreli salınan oksikodon ve opioid antagonisti nalokson (μ-reseptörler için yüksek bir afiniteye ve kapsamlı ilk geçiş metabolizması nedeniyle minimum sistemik kullanılabilirliğe sahiptir) içerir. Kombinasyon yalnızca 160 mg oksikodon/gün (80 mg nalokson) dozlarına kadar tavsiye edilir, ancak ek olarak uzatılmış salımlı oksikodon kullanılabilir (Mucke et al., 2015; Star & Boland, 2018).

7. Ağrı

Ağrı, palyatif bakımda yaygın bir semptomdur ve hedefe yönelik tedavilere yanıt verebilir (örn. gece bacak krampları, distoni dışı). Ne yazık ki, uygun tedavilerle bile birçok ağrı kaynağı ortadan kaldırılamayabilir ve kronik acı kaynakları haline gelebilir. Bu kronik ağrıya yaklaşım, ağrının fiziksel yönlerinin yanı sıra fonksiyonel, psikolojik ve sosyal etkisini anlamayı içerir. Klinisyenler, hastalarla ağrı yönetimi hedefleri hakkında konuşmalı, fonksiyonel iyileşmenin ağrının tamamen ortadan kaldırılmasından daha ulaşılabilir olabileceğini ve ilaçların yan etkilerinin fonksiyona karşı tartılması gerektiğini vurgulamalıdır. Önlenebilir ağrılardan kaçınmak için proaktif bir yaklaşım benimsenmeli (örneğin, eklemleri hareketli tutmak, yatağa veya sandalyeye bağlı kişilerde iyi cilt bakımı) ve tedavi mümkün olduğunda spesifik nedenlere yönlendirilmelidir. Opioidler palyatif bakımda ağrıda akıllıca kullanılabilir. Hastalık yönetimi, depresyon, spesifik uyku bozuklukları, anemi, ağrı ve ilaçlar, özellikle gündüz aşırı uykululuğa ve hatta gündüz uyku ataklarına katkıda bulunabilecek dopamin agonistleri gibi katkıda bulunan faktörleri tanımlamayı ve tedavi etmeyi gerektirir. Farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında egzersiz, enerji koruma

stratejileri, farkındalık eğitimi, bilişsel davranışçı terapi veya akupunktur yer alır (Lum & Kluger, 2020).

8. Dispne

Dispne, yaşamının sonuna yaklaşmakta olan ilerlemiş hastalığı olan hastalar tarafından bildirilen en yaygın semptomlardan biridir. Dispne tedavisi, altta yatan nedenleri belirleyip tedavi ederken aynı zamanda semptomu da ele almayı amaçlar. Bununla birlikte, bu nedenler artık geri döndürülemez olduğunda, semptomların giderilmesi tedavinin ana amacı haline gelir. Opioidler, dispneyi gidermek için en çok çalışılan ve kullanılan farmakolojik ajan sınıfıdır. Opioidlerin etkilerinin, sağlıklı bireylerde karbon dioksite verilen solunum tepkisi, hipoksi, inspiratuar akıma dirençli yükleme ve egzersizle ve istirahatte oksijen tüketiminin azalması üzerindeki etkilerine ikincil olduğu varsayılmaktadır. Standart tedavi, altta yatan hastalığı optimize etmeyi, mümkünse geri döndürülebilir faktörleri tersine çevirmeyi ve farmakolojik olmayan önlemleri (nefes eğitimi, egzersiz veya elde taşınabilir bir fan kullanımı gibi) kullanmayı içerir. Nefes darlığının farmakolojik tedavisine ilişkin son kanıtlar oksijen, opioidler ve benzodiazepinleri kapsar (Kamal et al., 2012; Star & Boland, 2018).

Oksijen; kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve diğer kronik akciğer hastalıkları olan hastalarda kor pulmonale riskini azaltmak için yaygın olarak uzun süreli bir tedavi olarak kullanılır. Bu nedenle, uzun süreli oksijen genellikle tek başına nefes darlığından ziyade belirli arteriyel kan gazı temelli kriterleri karşılayan hastalarda hipoksemi tedavisi olarak kabul edilir (Star & Boland, 2018).

Opioidler; sistemik opioidler, nefes darlığını hafifletmek için sıklıkla düşük dozlarda kullanılır. Opioidlerin μ-opioid reseptör aktiviteleri yoluyla nefes darlığı üzerindeki etkisi için önerilen birçok mekanizma vardır. Nefes darlığının merkezi işlem modülasyonu (ağrı modülasyonuna benzer) ve bronşiyoller ve alveolar duvarlardaki periferik opioid reseptörlerine bağlanma meydana gelir. Opioidler, beyin sapının hipoksi ve hiperkapniye tepkisini azaltır. Düşük doz oral veya parenteral opioidler (≤30 mg oral morfin eşdeğeri/gün) nefes darlığının hafifletilmesinde etkili kabul edilir ve şiddetli KOAH'ta bile güvenli oldukları gösterilmiştir (Star & Boland, 2018). Dispne için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak opioid kullanımının önündeki olağan engel, solunum depresyonu ve hızlandırılmış ölüm korkusudur. Furosemidin öksürük refleksi üzerindeki inhibitör etkisi, astımda bronkokonstriksiyon üzerindeki önleyici etkisi ve hava yolu epitelindeki duyusal sinir uçları üzerindeki olası dolaylı etkileri nedeniyle dispneyi azalttığı öne sürülmüştür (Kamal et al., 2012).

Benzodiazepinler; özellikle eşlik eden anksiyetesi olan kişilerde nefes darlığını hafifletmek için kullanılır. Bunlar genellikle sublingual lorazepam veya yaşamın sonundaki hastalar için subkutan enjeksiyon/infüzyon yoluyla midazolamdır. Benzodiazepinlerin hem anksiyolitik hem de yatıştırıcı özellikleri vardır, bu nedenle semptomların giderilmesini herhangi bir uyuşukluk veya sedasyonla dengelemeye özen gösterilmelidir. Yan etkileri, fiziksel veya zihinsel bozulma ve baş dönmesini de içerebilir, ayaktan hastalarda düşme riskinin artması endişesini artırır. Benzodiazepinler, özellikle halihazırda opioid alan hastalarda ve anksiyetenin nefes darlığını kötüleştirdiği durumlarda, refrakter nefes darlığını hafifletmek için bireysel olarak denenebilir (Star & Boland, 2018).

9. Üst solunum salgıları

Gürültülü üst solunum yolu salgı birikimi ("ölüm çıngırağı" olarak da anılır) hastaların %23-92'sinde yaşamın son saatlerinden günlerine kadar ortaya çıkar. Hipofarenks içindeki tükürük salgılarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu sıkıntıyı hafifletmeye yardımcı olmak için, salgıları azaltmak için genellikle antimuskarinik ilaçlarla (hyoscine butylbromide veya glikopirronyum gibi) tedavi edilir. Herhangi bir tıbbi tedavi, farmakolojik olmayan önlemler ve kapsamlı bir iletişim stratejisi ile birleştirilmelidir. Sağlık personeli, solunum değişikliklerinin ölümün beklenen bir parçası olduğunu ve hastaların genellikle rahat kaldığını sevdikleriyle tartışmalıdır.

Anti-muskarinik ilaçlar

Antimuskarinik ilaçlar yeni salgı üretimini azaltabilse de, mevcut salgıları azaltmaz. Solunum sekresyonları geliştirme riski daha yüksek olan hastaları belirlemek ve hedeflemek şu anda mümkün değildir, bu nedenle seçici profilaktik tedavi de önerilemez. Salgıları olan hastaların çoğunun bilinç düzeyi düşük olduğundan, antimuskarinik tedavilerin tipik yan etkileri (ağız kuruluğu, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi) nadiren bildirilir, ancak bunu iletemeyen hastalarda rahatsızlık veya sıkıntıya neden olabilir. Ölüme yakın hastalarda solunum sekresyonlarının tedavisinde antimuskarinink ajanların yararlı olduğuna dair bir kanıt yoktur. Klinisyenlerin bu ajanları kullanmayı tercih ettiği durumlarda, hastanın ailesi ile dikkatli bir iletişim stratejisi ile birleştirilmelidir. Doktorlar, etkinlik ve yan etkiler açısından sık değerlendirmelerinde dikkatli olmalıdırlar (Star & Boland, 2018).

Kaynaklar

1. Candy, B., Jones, L., Larkin, P. J., Vickerstaff, V., Tookman, A., & Stone, P. (2015). Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. Cochrane Database Syst Rev(5), CD003448. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003448.pub4
2. Cox, L., Darvill, E., & Dorman, S. (2015). Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. Cochrane Database Syst Rev(11), CD009420. https://doi.org/10.1002/14651858.CD009420.pub3
3. Gelfman, L. P., Kavalieratos, D., Teuteberg, W. G., Lala, A., & Goldstein, N. E. (2017). Primary palliative care for heart failure: what is it? How do we implement it? Heart Fail Rev, 22(5), 611-620. https://doi.org/10.1007/s10741-017-9604-9
4. Kamal, A. H., Maguire, J. M., Wheeler, J. L., Currow, D. C., & Abernethy, A. P. (2012). Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. J Palliat Med, 15(1), 106-114. https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0110
5. Li, Y., Ma, J., Jin, Y., Li, N., Zheng, R., Mu, W., Wang, J., Si, J. H., Chen, J., & Shang, H. C. (2020). Benzodiazepines for treatment of patients with delirium excluding those who are cared for in an intensive care unit. Cochrane Database Syst Rev, 2, CD012670. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012670.pub2
6. Lum, H. D., & Kluger, B. M. (2020). Palliative Care for Parkinson Disease. Clin Geriatr Med, 36(1), 149-157. https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.013
7. Masman, A. D., van Dijk, M., Tibboel, D., Baar, F. P., & Mathot, R. A. (2015). Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. Int J Clin Pharm, 37(5), 767-775. https://doi.org/10.1007/s11096-015-0094-3
8. Mucke, M., Mochamat, Cuhls, H., Peuckmann-Post, V., Minton, O., Stone, P., & Radbruch, L. (2015). Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Database Syst Rev(5), CD006788. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006788.pub3
9. Murray-Brown, F., & Dorman, S. (2015). Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev(11), CD006271. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006271.pub3
10. Salt, S., Mulvaney, C. A., & Preston, N. J. (2017). Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev, 5, CD004596. https://doi.org/10.1002/14651858.CD004596.pub3

11. Siemens, W., Xander, C., Meerpohl, J. J., Buroh, S., Antes, G., Schwarzer, G., & Becker, G. (2016). Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev, 11, CD008320. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008320.pub3
12. Star, A., & Boland, J. W. (2018). Updates in palliative care - recent advancements in the pharmacological management of symptoms. Clin Med (Lond), 18(1), 11-16. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-1-11
13. Storrar, J., Hitchens, M., Platt, T., & Dorman, S. (2014). Droperidol for treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. Cochrane Database Syst Rev(11), CD006938. https://doi.org/10.1002/14651858.CD006938.pub3
14. Teoli, D., & Kalish, V. B. (2022). Palliative Care. In StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725798

Pediatrik Cerrahide İstenmeyen Perioperatif Hipotermi ve Hemşirelik Yönetimi

Hülya Saray KILIÇ[1], Özlem İBRAHİMOĞLU[2], Aslı Akdeniz KUDUBEŞ[3]

[1] Dr. Öğr. Üyesi Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0001-8165-2577

[2]Dr.Öğr.Üyesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0002-0925-0378

[3]Doç.Dr. Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, 0000-0002-0911-8182

Pediatrik Hipotermi

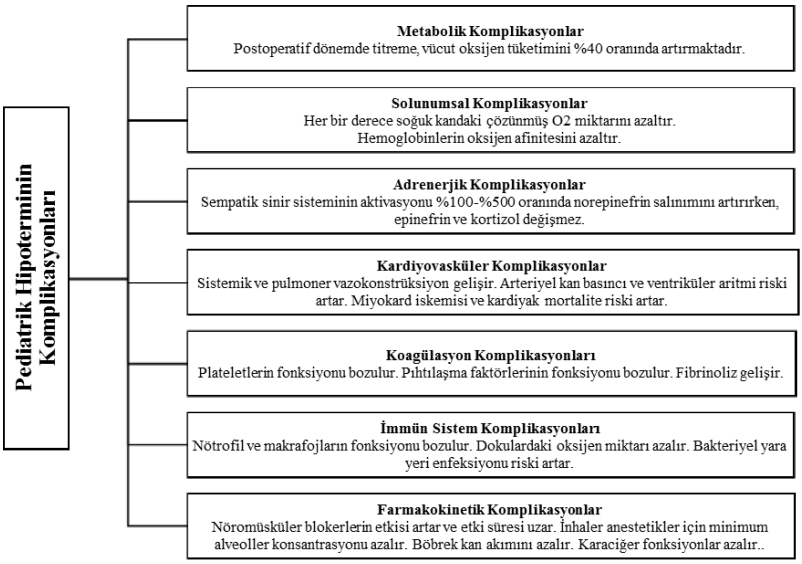
Vücut ısısı çocuğun fiziksel değerlendirmesinde oldukça önemli bir bileşendir ve hipotermi birçok hastalığın önemli bir belirtisi olarak kabul edilmektedir. Çocuklarda vücut ısısı ölçümün yapıldığı bölgeye göre değişkenlik göstermektedir. Çocuklarda oral ve timpanik yoldan ölçülen vücut ısısının 36,5-37,5°, aksiller yoldan 36-37,3° ve rektal yoldan ise 37-38° olması beklenmektedir (Niven vd., 2015; El-Radhi, 2018). Dünya Sağlık Örgütü çocuklarda vücut ısısının 36 ile 36,4° arasında olmasını hafif hipotermi (soğuk stresi), 32 ile 35,9° arasında olmasını orta derecede hipotermi ve 32° altında olmasını ise ciddi hipotermi olarak tanımlamaktadır.

Hipotermi çocuklarda ciddi sorunlara yol açan ve yaşamı tehdit eden bir durumdur (Niven vd., 2015; El-Radhi, 2018; Székely ve Garai, 2018). Termoregülasyon, normal vücut sıcaklığını korumak için ısı üretimi ve ısı kaybını dengeleme yeteneğidir. Bebeklerin ve çocukların temel termoregülasyon sorununun temeli, vücut yüzey alanlarının ağırlıklarına oranla daha büyük olmasına bağlı yüksek oranda ısı kaybı riskine maruz kalmalarından ve bazal metabolizma hızlarının yetişkinlere oranla yüksek olmasından (yetişkinlerde 1 W.kg-1, çocuklarda ise 2,5 W.kg-1) kaynaklanmaktadır (Hall, 2017; El-Radhi, 2018). Diğer nedenler arasında ise; dermis, epidermis ve deri altı yağ tabakasının ince olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depoları yetersiz olması, sinir sistemi immatür olduğundan termal strese cevabın yetersiz olması gibi fizyolojik durumlar yer almaktadır (Hall, 2017; Székely ve Garai, 2018).

Çocuklarda hipotermi çeşitli nedenlere bağlı gelişebilmektedir (Kumar vd., 2009; Kevalas vd., 2012; Vilinsky ve Sheridan, 2014; Peiris vd., 2018; McDaniel, 2022). Çocuklarda hipotermiye neden olan durumlar, ısı regülasyon bozukluğuna yol açabilen hipotalamik/otonomik santral patolojiler, endokrin/metabolik bozukluklar, santral sinir sisteminde depresyon/vazodilatasyon yapan ilaçlar ile intoksikasyon ve diğer nedenler olarak dört başlık altında toplanmaktadır (Vilinsky ve Sheridan, 2014). Asfiksi, intrakraniyal kanama, beyin tümörleri, doğumsal beyin malformasyonları gibi hipotalamik/otonomik santral patolojiler çocuklarda ısı regülasyon bozukluğuna yol açarak hipotermiye neden olmaktadır (Hockenberry ve Wilson, 2018; Rudolf vd., 2020; McKinney vd., 2022). Çocuklarda adrenal yetmezlik, hipotiroidi, hipoparatiroidi, hipopituitarizm, diyabetes mellitus, asidemiler ve menkes hastalığı gibi hastalıklar hipotermiye neden olan endokrin ve metabolik durumlar arasında yer almaktadır (Hockenberry ve Wilson, 2018; Rudolf vd., 2020; McKinney vd., 2022). Çocuklarda diğer bir hipotermi nedeni ise ilaç intoksikasyonudur. Özellikle etanol, opioidler, benzodiazepinler, barbitüratlar, antipsikotikler ve antidepresanlar gibi santral sinir sisteminde depresyon/vazodilatasyon yapan

ilaçlar çocuklarda hipoterminin önemli nedenleri arasında yer almaktadır (Hockenberry ve Wilson, 2018; Rudolf vd., 2020; McKinney vd., 2022). Ayrıca, hipoglisemi, malnütrisyon, sepsis, menenjit, ensefalit gibi enfeksiyonlar, yanık gibi cilt hasarına neden olan ikincil insensibl kayıplarda artışa bağlı olarak çocuklarda hızlı bir şekilde hipotermi gelişebilmektedir (Hockenberry ve Wilson, 2018; Rudolf vd., 2020; McKinney vd., 2022). Çocuklarda hipotermi nedenlerinin kontrol altına alınmasının, hipotermiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek adına önemli bir adımdır (Hockenberry ve Wilson, 2018).

Çocuklar, hipotermiye ve buna bağlı gelişebilecek solunum sıkıntısı, metabolik asidoz, hipoglisemi, hipoksemi, kardiyak bozukluklar, koagülopati ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlara karşı yetişkinlere göre daha savunmasızdır (Peiris vd., 2018; Kevalas vd., 2012). Çocuklarda hipoterminin komplikasyonları net şekilde belirtilemese de birçok komplikasyona neden olabileceği vurgulanmaktadır. Şekil 1'de çocuklarda hipotermiye bağlı gelişebilecek olası komplikasyonlar yer almaktadır (Kumar vd., 2009; Kevalas vd., 2012; Vilinsky ve Sheridan, 2014; Hall, 2017; Peiris vd., 2018; Székely ve Garai, 2018).



Şekil 1. Pediatrik hipoterminin komplikasyonları

Çocuklarda hipotermi, gelişebilecek komplikasyonları nedeniyle önlenmesi gereken bir durumdur. Günümüzde çocuklarda hipotermiyi önlemede çeşitli yöntemler bulunsa da hipotermiyi önleme ve yönetmede kanıta dayalı rehberlerin kullanılması, hipotermi kaynaklı komplikasyonların görülme sıklığını azaltarak

çocuk sağlığını iyileşme olumlu yönde etkileyecektir (Vilinsky ve Sheridan, 2014; Székely ve Garai, 2018).

Pediatrik Cerrahide İstenmeyen Perioperatif Hipotermi

Perioperatif istenmeyen hipotermi, ameliyat öncesi dönemde anesteziden bir saat öncesinden ameliyat sonrası ilk 24 saate kadarki süre içerisinde vücut sıcaklığının beş yaşına kadar olan çocuklarda 36,5°'nin ve beş yaşından büyük çocuklarda ise 36°'nin altına düşmesi olup 35°'nin altındaki vücut sıcaklığı şiddetli perioperatif hipotermi olarak tanımlanmaktadır (TARD, 2013; Çimke vd., 2018; Nemeth vd., 2021). Perioperatif istenmeyen hipoterminin tanımı ilk defa 1847 yılında yapılmasına rağmen pediatrik cerrahide anestezinin olumsuz sonuçları ile ilişkilendirilmesi ilk defa 1950li yıllarda başlamıştır (Nemeth vd., 2021). Pediatrik hastalarda perioperatif istenmeyen hipotermi sıklığını gösteren çalışmalar sınırlı olmakla birlikte yapılan çalışmalarda cerrahi girişim geçiren pediatrik hastaların ameliyat öncesi, sırası ve sonrası dönemlerin en az birinde istenmeyen hipotermi görülme sıklığının %20 ile %86 arasında değiştiği bildirilmektedir (Bu vd., 2019; Sultana vd., 2022).

Perioperatif istenmeyen hipotermi; termal rahatsızlıktan artan morbidite ve mortaliteye kadar değişebilen advers olaylara neden olabilmektedir. Pediatrik hastalarda perioperatif istenmeyen hipoterminin etkileri literatürde erişkinlerde olduğu gibi yeterli düzeyde belirtilmemiş olmasına rağmen, yetişkinlere benzer şekilde pıhtılaşma ve trombosit fonksiyonunun bozulmasına bağlı kan kaybının artması, hipoksi ve karbondioksit retansiyonuna bağlı yara iyileşmesinin gecikmesi, kardiyak aritmiler ve cerrahi alan infeksiyonları gibi çok sayıda ameliyat sırası ve sonrası tıbbi komplikasyona neden olabilmektedir. Pediatrik istenmeyen hipotermi ayrıca, anestezi sonrası bakım ünitesinde (ASBÜ), yoğun bakım ünitesinde ve genel hastanede kalış sürelerini uzatmakla birlikte hastane maliyetlerini arttırmakta ve hasta memnuniyetini azaltmaktadır (Yi vd., 2017; Brindle vd., 2020; Nemeth vd., 2021; Sultana vd., 2022; Zhang vd., 2022).

Perioperatif istenmeyen hipotermi oluşumunda pediatrik hastalar yetişkinlere göre daha fazla risk altındadır. Bunun nedenleri arasında pediatrik hastaların ısı düzenleme (termoregulatör) sistemlerinin henüz olgunlaşmamış olması, vücut-kilo yüzey alanı oranlarının daha düşük olması, vücut yüzey alanına göre daha geniş olan baş bölgesi ve ince kafa derisinden ısı kaybının artması ve ısı yalıtımı için subkütan yağ dokusunun yetersiz olması bulunmaktadır. Ayrıca major cerrahi girişimler, anestezi indüksiyonu ve anestetik ilaçların uygulanması, soğuk anestetik gazlar, ameliyathanelerin soğuk olması, intravenöz sıvı ve kan ürünlerinin ısıtılmadan verilmesi ve yetersiz perioperatif ısıtma uygulamaları gibi cerrahi girişim ve ameliyathaneye özel nedenler de pediatrik hastalarda

istenmeyen hipotermi gelişimi için risk oluşturmaktadır (Morehouse vd., 2014; Lai vd., 2019; Xu vd., 2020; Nemeth vd., 2021).

İntraoperatif hipotermi radyasyon (%50-70), konveksiyon (%15-25), buharlaşma (%5-15) ve iletim (%3-5) olmak üzere dört mekanizma ile oluşmaktadır (Mekete vd., 2022). Isı insan vücudunda homojen bir dağılım göstermeyip, çekirdek bölgede ve baş bölgelerinde daha yoğunken periferde daha düşüktür. Ameliyat odasının soğuk bir ortam olması ve genel anestetik ilaçların vazodilatör etkisi ile cerrahi girişim sırasında bozulan hemostazisin sağlanmasında çekirdek ısı perifere doğru aktarılmaktadır. Bu aktarım sonucu cerrahi girişimin ilk saatinde ölçülen çekirdek ısı hızlı bir şekilde 0.5-1.5° düşmekte olup bu durum ise periferik bölgede artan vücut ısısının kaybedilme riskinin daha da artmasına neden olmaktadır. Anestezi sırasında gelişen istenmeyen hipoterminin 3 fazı vardır. Faz 1; anestezi indüksiyonu sonrası ilk saatteki çekirdek ısının periferik bölgeye dağılması ile vücudun merkez sıcaklığında 0,5-1,5° ısı kaybı gerçekleşmesi aşamasıdır. Gövdeye göre daha küçük ekstremitelere sahip olmaları nedeniyle bebek ve küçük çocuklarda ısı dağılımı çok az gerçekleşmektedir. Faz 2 aşaması; ısınan periferik bölgeden çevreye dağılımı aşaması olup anestezinin 2-4. saatlerinde gerçekleşen yavaş ve doğrusal azalma söz konusudur. Bu aşamada vücut sıcaklığı 35°'nin altına düşmektedir. Faz 3 aşaması ise anestezinin 3-4. saatlerini içermekte olup gelişen vazokonstrüksiyon ile merkezi sıcaklık 33-35°'de sabitlenir (Bajwa ve Swati, 2014; Çimke vd., 2018).

Sağlıklı bir bireyde vücut sıcaklığının düşmesi durumunda birincil otonomik savunmalar titreme ve vazokonstrüksiyon olarak devreye girmektedir. Cerrahi girişim sırasında intravenöz veya inhalasyon yoluyla kullanılan anestetik ilaçlar hipotalamus üzerinde inhibasyon yaparak termoregülasyon mekanizmasının devreye girmesini geciktirmektedir. Ayrıca genel anestetikler soğuk ortamda vazodilatasyon ve kas gevşemesine neden olarak hipotermi riskini arttırıcı etki gösterebilmektedir (Çimke vd., 2018; Soysal vd., 2021). Pediatrik hastalar soğuk ortamda çok daha hızlı hipotermiye girme eğilimindedirler. Ameliyathane ortamının sıcaklığı hasta ve çevre arasındaki ısı dağılımını etkilemekte olup ortamın sıcak olması çekirdek ısının yeniden dağılımını ve dolayısıyla ısı kaybını azaltıcı etki göstermektedir. Literatürde ameliyathane odasının sıcaklığındaki 1°'lik artış ısı kaybını %10 azalttığı bildirilmiştir (Nemeth vd., 2021; Sultana vd., 2022). Bu durum cerrahi girişim öncesi aktif olarak ısıtılamayan çocuklarda intraoperatif hipoterminin önlenmesinde önemlidir.

Pediatrik Cerrahide İstenmeyen Perioperatif Hipotermi Önleme Stratejileri

Perioperatif komplikasyonlardan biri olan istenmeyen hipotermi pediatrik cerrahide sıklıkla görülebilen ancak önlenebilir bir durumdur. Literatürde farklı önleme stratejileri yer almaktadır. Hipotermiden korunma tedavi edilmesinden daha önemli ve kolaydır (Bajwa ve Swati, 2014). Bu nedenle önleme sürecinin ameliyat öncesinden başlayıp ameliyat sırası ve sonrasında da sürdürülmesi ile bu komplikasyonun görülme sıklığı azalacaktır.

Pediatrik hastalarda ameliyat öncesi dönemde hem cerrahi sürece hazırlık hem de ameliyat sonrası görülebilecek komplikasyonların önlenmesine yönelik kontrol ve uygulamalar yürütülmektedir. İstenmeyen hipotermi için ameliyat öncesindeki önleme stratejilerinin en başında hastaların rutin olarak vücut sıcaklığının değerlendirilmesi yer almaktadır (Bajwa ve Swati, 2014). Bu sayede vücut sıcaklığındaki olası değişikliklerin önceden tespit edilmesi ile erken müdahale edilebilecektir. Özellikle vücut sıcaklığı 36°'den düşük ve ameliyat süresi 60 dakikadan uzun süreceği öngörülen hastaların ameliyat öncesi ısıtılması önerilmektedir (Sultana vd., 2022). Hatta zorlu hava üfleme sistemleri ile ameliyat öncesi çocuğun ısıtılması ile istenmeyen hipoterminin önlenebileceği belirtilmektedir (Bajwa ve Swati, 2014; Mutchnick vd., 2020). Ameliyat öncesi istenmeyen hipotermi ve hipotermiye bağlı komplikasyonların önlenmesi için ailelerin bilgi düzeyleri de önemlidir. Ameliyat öncesi ve ameliyathaneye transferi esnasında çocuğun sıcak tutulması hakkında bakım verenlerin de bilgilendirilmesi gereklidir (Bajwa ve Swati, 2014). Termoregülasyonun başarılı bir şekilde yönetilmesi için bakım verenlerin yanında çalışanların da sürekli eğitim kapsamında konunun önemi ve önleme uygulamaları hakkında bilgilendirilmesi önemlidir (Donnellan vd., 2020).

Vücut sıcaklığı hastaların ameliyathaneye kabulünden sonra da takip edilmelidir (Brindle vd., 2020; Nemeth vd., 2021). Ameliyat esnasında olası hipoterminin önlenmesi için ortam sıcaklığının 23°'den daha sıcak olması önerilmektedir (Bajwa ve Swati, 2014; Mekete vd., 2022). Hastanın sıcak tutulması için de hasta gelmeden önce yatağın üzerine ısıtma battaniyesi yerleştirilebilir (Ducis vd., 2021). Anestezi indüksiyonun hastanın vücut sıcaklığı 36° ve üzerinde olduğunda başlatılması olası hipotermi riskini azaltacaktır (Bajwa ve Swati, 2014). İndüksiyon sırasında cerrahi örtü örtülmeden önce radyant ısıtıcıların kullanımı önerilmektedir (Bajwa ve Swati, 2014; Çimke vd., 2018). Bunların yanında indüksiyon ve cerrahi sırasında aktif ısıtma yöntemleri ve elektrikli battaniyelerin kullanılması da önerilmektedir (Bajwa ve Swati, 2014; Çimke vd., 2018; Lai vd., 2019; Nemeth vd., 2021; Soysal vd., 2021; Yoo vd., 2021). Hastanın aktif ya da pasif olarak ısıtılmasının yanında yalıtım sağlanması

için cerrahi örtü, pamuklu battaniye ve çorap gibi araçlar da kullanılabilir (Bajwa ve Swati, 2014; Çimke vd., 2018). Hastanın cildine temas eden ısıtılmış suyun sirkülasyon halinde kullanıldığı enerji pedleri, ameliyat masasının altına sirkülasyonlu su yataklarının yerleştirilmesi ve ekstremitelerin özel örtüler ile kapatılarak negatif basınç ile ısıtılması literatürde önerilen diğer uygulamalar arasında yer almaktadır (Bajwa ve Swati, 2014; Çimke vd., 2018). Ameliyat esnasında kullanılan sıvıların ısıtılması ve optimal sıvı yönetimi ile anestezi ve ameliyat süresinin mümkün olduğunca kısa tutulması da hipotermi riskini azaltacak uygulamalar arasındadır (Mekete vd., 2022).

Perioperatif süreçte hastanın istenmeyen hipotermi açısından risk durumu değerlendirilmelidir. Normoterminin sürdürülmesi ve hipoterminin önlenmesi için belirtilen önerilerden hasta için en uygun olanları tercih edilmeli ve uygulanmalıdır. Cerrahi hemşiresi ayrıca klinik çalışmalar yürüterek hipoterminin önlenmesi ile ilişkili kanıt temelli bilgi üretmelidir (Keskin, 2021). Çünkü istenmeyen perioperatif hipotermi açısından hemşirelerin bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu belirtilmektedir (Tamer vd., 2020). Bilgi eksikliğinin giderilmesinde düzenli olarak hizmet içi eğitimler verilmeli ve uygulama kılavuzları oluşturularak kullanılmalıdır (Yılmaz vd., 2021).

Kaynakça

1. Bajwa SJS., Swati MD. (2014), Perioperative hypothermia in pediatric patients: diagnosis, prevention and management. *Anaesthesia, Pain and Intensive Care* 18(1), 97-100.
2. Brindle M.E., McDiarmid C., Short K., Miller K., MacRobie A., Lam JYK., Brockel M., Raval MV., Howlett A., Lee, KS., Offringa M., Wong K., Beer D., Wester T., Skarsgard ED., Wales PW., Fecteau A., Haliburton B., Goobie SM., Nelson G. (2020), Consensus Guidelines for Perioperative Care in Neonatal Intestinal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations, *World Journal of Surgery*, 44, 2482–2492.
3. Bu N., Zhao E., Gao Y., Zhao S., Bo W., Kong Z., Wang Q., Gao W. (2019), Association between perioperative hypothermia and surgical site infection: A meta-analysis, *Medicine (Baltimore)* 98(6), e14392. doi:10.1097/MD.0000000000014392
4. El-Radhi AS. (2018), Measurement of Body Temperature. *Clinical Manual of Fever in Children*, 69–84. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92336-9_4
5. Çimke S., Akbuğa GA., Alsaç SY., Yalvaç M. (2018), Pediatrik Hastalarda İstenmeyen Perioperatif Hipotermi: Kanıt Temelli Önleme ve Yönetim Stratejileri, *Bakırköy Tıp Dergisi*, 14, 314-21.
6. Donnellan D., Moore Z., Patton D., O'Connor T., Nugent L. (2020), The effect of thermoregulation quality improvement initiatives on the admission temperature of premature/very low birth-weight infants in neonatal intensive care units: A systematic review, *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*, 25(2), e12286.
7. Ducis K., Seibold RD., Bremer T., Jea A. (2021), A standardized protocol to reduce preoperative hypothermia in pediatric spinal fusion surgery: a quality improvement initiative. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 27(4), 489-492.
8. Hall JE. (2017), *Tıbbi Fizyoloji* (J. E. Hall & M. E. Hall, Eds.; Vol. 13).
9. Hockenberry MJ., Wilson D. (2018), *Wong's Nursing Care of Infants and Children*. Elsevier Health Sciences.
10. Keskin HG. (2021), Postoperatif Hipotermi Ve Hemşirelik Bakımı, *Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4(1), 20-24.
11. Kevalas R., Grinkeviciute DE., Gurskis V., Matukeviëius A., Ragaišis V. Vidmantas B. (2012), Induced mild hypothermia in children, *Signa Vitae*, 7(2), 11–16.

12. Kumar V., Shearer JC., Kumar A., Darmstadt GL. (2009), Neonatal hypothermia in low resource settings: a review, *Journal of Perinatology, 29*:6, 401–412.https://doi.org/10.1038/jp.2008.233
13. Lai LL., See MH., Rampal S., Ng KS., Chan L. (2019), Significant factors influencing inadvertent hypothermia in pediatric anesthesia, *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 33, 1105–1112.
14. McDaniel L. (2022), Hypothermia and Cold Injury in Children. *Pediatrics In Review*, 43(1), 58–60.
15. https://doi.org/10.1542/PIR.2021-004975
16. McKinney ES., James SR., Murray SS., Nelson K., Ashwill J. (2022), *Maternal-Child Nursing* (6th edition), Elseiver.
17. Mekete G., Gebeyehu G., Jemal S., Fentie Y. (2022), Magnitude and associated factors of intra-operative hypothermia among pediatric patients undergoing elective surgery: A multi-center cross-sectional study. *Annals of Medicine and Surgery*, 75, 103338.
18. Morehouse D., Williams L., Lloyd C., McCoy DS., Miller Walters E., Guzzetta CE., Baumgart S., Sill A., Mueller-Burke D., Short BL. (2014), Perioperative hypothermia in NICU infants: Its occurrence and impact on infant outcomes, *Advances in Neonatal Care*, 14(3), 154–164.
19. Mutchnick I., Thatikunta M., Braun J., Bohn M., Polivka B., Daniels MW., Vickers-Smith R., Gump W., Moriarty T. (2020), Protocol-driven prevention of perioperative hypothermia in the pediatric neurosurgical population, *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 25(5), 548-554.
20. Nemeth M., Miller C., Bra¨uer A. (2021), Perioperative hypothermia in children, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(14), 7541.
21. https://doi.org/10.3390/ijerph18147541
22. Niven DJ., Gaudet JE., Laupland KB., Mrklas KJ., Roberts DJ., Stelfox HT. (2015), Accuracy of Peripheral Thermometers for Estimating Temperature, *Annals of Internal Medicine*, 163(10), 768–777. https://doi.org/10.7326/M15-1150
23. Peiris AN., Jaroudi S., Gavin M. (2018), Hypothermia, *JAMA*, 319(12), 1290–1290. https://doi.org/10.1001/JAMA.2018.0749
24. Rudolf M., Luder A., Jeavons K. (2020), *Essential Paediatrics and Child Health*, John Wiley & Sons.
25. Soysal GE., Ilce A., Yigit U., Ozturk H., Bilgi M. (2021), The efficacy of active warming in preventing unplanned hypothermia during perioperative period in pediatric surgery patients in a tertiary care center, *Experimental Biomedical Research*, 4(1), 1-8.

26. Sultana R., Allen JC., Siow YN., Bong CL., Lee SY. (2022), Development of local guidelines to prevent perioperative hypothermia in children: a prospective observational cohort study, *Canadian Journal of Anesthesia*, 1-15.
27. Székely M., Garai J. (2018), Thermoregulation and age, *Handbook of Clinical Neurology*, 156, 377–395.
28. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00023-0
29. Tamer F., Karadağ M. (2020), Cerrahi hemşirelerinin istenmeyen perioperatif hipotermi bakımına yönelik bilgi ve uygulamalarının belirlenmesi, *Türkiye Klinikleri Hemşirelik Bilimleri Dergisi*, 12(1), 19-29.
30. TARD. (2013), Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği istenmeyen perioperatif hipoterminin önlenmesi rehberi, *Türk Anestezi ve Reanimasyon Dergisi*, 41(5), 188-190.
31. Vilinsky A., Sheridan A. (2014), Hypothermia in the newborn: An exploration of its cause, effect and prevention, BritishJournal of Midwifery, 22(8), 557–562.
32. https://doi.org/10.12968/BJOM.2014.22.8.557
33. Xu H, Wang Z, Guan X, Lu Y., Malone DC., Salmon JW., Ma A., Tang W. (2020), Safety of intraoperative hypothermia for patients: meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies, *BMC Anesthesiology*, 20(1),202.
34. doi:10.1186/s12871-020-01065-z
35. Yılmaz SG., Altun Uğraş G., Usanmaz Z., Türkmenoğlu, Ö. (2021), Cerrahi Süreçte Hastalarda Hipotermi Görülme Sıklığı ve Önlenmesine Yönelik Hemşirelik Girişimlerinin Belirlenmesi. *Journal of education and research in nursing (Online),* 18(1), 52-56.
36. Yi J., Lei Y., Xu S., Si Y., Li S., Xia Z., Shi Y., Gu X., Yu J., Xu G., Gu E., Yu Y., Chen Y., Jia H., Wang Y., Wang X., Chai X., Jin X., Chen J., Xu M., Xiong J., Wang G., Lu K., Yu W., Lei W., Qin Z., Xiang J., Li L., Xiang Z., Pan S., Zhan L., Qiu M., Yao M., Huang Y. (2017), Intraoperative hypothermia and its clinical outcomes in patients undergoing general anesthesia: national study in China, *PLoS One,* 12(6), e0177221.
37. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177221
38. Yoo JH., Ok SY., Kim SH., Chung JW., Park SY., Kim MG., Cho HB., Song SH., Cho CY., Oh HC. (2021), Efficacy of active forced air warming during induction of anesthesia to prevent inadvertent perioperative hypothermia in intraoperative warming patients: Comparison with passive warming, a randomized controlled trial, *Medicine*, 100(12), e25235.

39. Zhang MQ., Ying PD., Wang YJ., Zhao JL., Huang JJ., Gong FQ. (2022), Intraoperative hypothermia in the neonate population: risk factors, outcomes, and typical patterns. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 1-10.

Çocuklarda Çölyak Hastalığı

Hülya Gözde ÖNAL[1]

[1]*Yandal Araştırma Görevlisi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi*
ORCID: 0000-0002-3691-0933

Çölyak hastalığı kronik, ince bağırsaklarları tutan, immün aracılı bir enteropati olup, genetik olarak yatkın kişilerde diyetteki gluten tarafından presipite edilen klinik bir tablodur (1). Gluten çölyak hastaları için oldukça zararlı olabilen ve buğday, çavdar ve arpadaki suda çözünmeyen proteinleri tanımlayan bir terimdir. Çölyak hastalığı ince bağırsakların mukozasında villus atrofisi ile karakterizedir ve besin maddelerinin malabsorpsiyonuna neden olmaktadır.

Glutensiz sıkı bir diyet yapılması durumunda klinik olarak ve histolojik açıdan düzelmeler izlenebileceği gibi, gluten maruziyetinde klinik ve histopatolojik relaps izlenen bir hastalıktır (2). Çölyak hastalığı olanlarda gluten maruziyeti ile birlikte farklı klinik belirtiler, hastalığa özgü antikorlar, insan lökosit antijeni (HLA) DQ2 ve/veya DQ8 haplotipleri ve enteropati görülebilmektedir (3).

Çölyak hastalığı çocukluk çağı malabsorbsiyonunun en önemli nedenlerinden biridir. Hastalık bağırsak mukozasında hasara ve malabsorpsiyona, bunlara sekonder olarak da büyüme gelişme geriliği, ishal, karın şişliği, yağlı dışkılama gibi klinik durumlara neden olmaktadır. Ayrıca günümüzde boy kısalığı, puberte gecikmesi, tedaviye dirençli demir eksikliği anemisi, aftöz stomatit, serum transaminaz yüksekliği, artrit, alopesi, dental enamel bozukluklar, gastroözofageal reflü ve kabızlık gibi klasik olmayan, atipik veya ekstraintestinal bulgular olarak da isimlendirilen bulguların görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (4, 5).

Epidemiyoloji

Çölyak hastalığının farklı popülasyonlardaki görülme sıklıkları arasında önemli farklar bulunmaktadır. Bu farkların temel nedenleri arasında toplumların buğday tüketim alışkanlıkları ile ırksal ve çevresel faktörlerin göstermiş olduğu çeşitlilikler yer almaktadır.

Çölyak hastalığı cinsiyet dağılımı bakımından çocuk yaş grubunda belirgin bir fark göstermemekte,ancak erişkin yaş grubunda kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülmektedir (6).

Çölyak hastalığı konusundaki mevcut bilgiler ışığında aktif serolojik tarama programlarının yokluğunda birçok olgunun tanı almadan kalacağı tahmin edilmektedir. Bu hastalığın risk gruplarında prevalansı %5-10 oranındadır. Hastaların birinci derece akrabalarındaki prevalans %10 iken, dizigotik ikizlerde konkordans %20 ve monozigotik ikizlerde %86'dır (7, 8). Ayrıca, bu hastalığın Down sendromu (%4-15), Diabetes Mellitus (DM) (%3-8), Turner sendromu, Williams sendromu ve selektif IgA eksikliği (%10) gibi hastalıklarla birlikte görüldüğü (9) ve bunlar dışındaki diğer bazı otoimmün hastalıklarla birlikteliği de bildirilmiştir (10). Çölyak hastalığını tarama yönünden risk grubunu oluşturan durumlar aşağıda özetlenmiştir (Tablo).

Son dönemlerde bu hastalığın prevalansında daha iyi tespit edilebiliyor olmasından bağımsız olarak gerçek bir artış izlenmektedir. Bu durumun temelinde daha "temiz" çevre, batılı tarzda diyet, mikrobiata değişiklikleri olduğu kadar, modern beslenme kültürü ile birlikte değişen gluten miktarı ve kalitesinin de etkili olduğu bildirilmektedir (11).

Tablo1. Çölyak hastalığı taraması için risk grubunu oluşturan durumlar

Extraintestinal Prezentasyonlar	İlişkili Hastalıklar
Açıklanamayan anemi	İnsülin bağımlı diabetes mellitus
Boy kısalığı	Otoimmün endokrinopatiler
Aftöz stomatit	IgA eksikliği
Diş minesi hipoplazisi	Bağ doku bozuklukları
İnfertilite	Down sendromu
Dirençli nöbet	Turner sendromu
Ataksi	Birinci derece akrabalarda çölyak öyküsü
Polinöropati	
Hipertransaminazemi	
Osteoporoz	
Alopesi	

Patogenez

Çölyak hastalığının patogenezinin temelinde bazı tahılların suda çözünmeyen protein kısımları olan glutenin duyarlı kişilerde ince bağırsak mukozası ile etkileşime girmesi yatmaktadır. Çölyak hastalığının geniş klinik yelpazesinin farklı çevresel, genetik ve immün etkenler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

1.1.1. Çevresel Faktörler

Çölyak hastalığı tanımlanmış bir çevresel etken tarafından tetiklenen otoimmün hastalıkların en temel örneklerinden biridir. Yapılan çalışmalarda bazı tahıl proteinlerinin çölyak hastalığındaki toksisite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu kapsamda, farklı şekillerde depolanan buğday proteinleri çözünürlüklerine göre 4 grupta toplanmıştır: prolaminler (etanolde çözünür), gluteninler (dilüe asit veya alkali solüsyonlarında kısmen çözünür), globülinler (%10 NaCl'de çözünür) ve albüminler (suda çözünür). Gluten terimi hem prolaminleri, hem de gluteninleri kapsamaktadır. Toksisite çalışmalarının çoğu prolaminler ile gerçekleştirilmişse de gluteninlerin de intestinal mukozada hasara neden olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (12).

Buğday prolaminlerine gliadinler denmektedir. Diğer tahılların prolaminleri de gluten olarak kabul edilir ve kaynağına göre isimlendirilir (çavdarda secalin, arpada hordein, yulafta avenin ve mısırda zein). Genetik farklılıklarına rağmen

yulaftan, arpadan, buğdaydan ve çavdardan gelen prolaminler ortak ataları nedeniyle immünolojik çapraz reaksiyonlara neden olmaktadırlar (13).

Çölyak hastalığı gelişiminde glutenin yanında, mikrobiyal infeksiyonlar da etkilidir. Bağırsak enfeksiyonları bağırsak geçirgenliğindeki geçici bir artışa neden olup dTG oluşumunu arttırırlar (14). Aktif ve sessiz çölyak hastalığı olan çocukların duedonum biyopsilerindeki bakteriyolojik florayı inceleyen çalışmalarda, semptomatik hastalığı olan çocukların bağırsak florasında gram negatif (Escherichia coli ve Bacteroides gibi*)* ve potansiyel proinflamatuar bakterilerin baskın bulunduğu bildirilmiştir (15). Sık geçirilen rotavirus infeksiyonunun da genetik yatkınlığı olan çocuklarda çölyak hastalığı riskini arttırdığı bildirilmiştir (16). Bu ilişki rotavirus nötralizan protein VP-7 ile dTG arasındaki yapısal benzerlik ile açıklanmıştır (17). Çölyak hastalığında bunlar dışında beslenme özelliklerinin de hastalığın ortaya çıkışını etkilediği ve anne sütü ile beslenmenin hastalığa karşı koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir (18).

1.1.2. Reovirüs enfeksiyonu

Reovirüs ailesindeki virüsler segmentli, çift sarmal RNA virüsleridir ve insanları yaşamları boyunca sıkça enfekte etmektedirler (19). Reovirüsün çölyak hastalığındaki rolünü tespit etmek üzere yapılan bir çalışmada aktif çölyağı olan hastalar ve glutensiz diyetini sürdüren hastalar ile kontrol grubu arasında anti-reovirüs antikor titreleri karşılaştırılmış ve çölyaklı hastalardaki anti-reovirüs antikor titrelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (20).

1.1.3. Genetik Faktörler

Çölyak hastalığında genetik yatkınlık, patogenezde rol oynayan önemli bir faktördür. Çölyaklı olgularının birinci derece akrabalarında çölyak görülme sıklığı topluma göre daha yüksektir. Bu sıklık, farklı çalışmalarda değişmekle birlikte %3-12 olarak bildirilmiştir.Çölyaklı hastaların %90'ından fazlasında ve genel beyaz popülasyonun %35'inde HLA klas II molekülü olan DQ2 pozitiftir.Çölyak hastalığı tanısı konmuş çocukların %90-100'ünde ve birinci derece akrabalarının %85'i kadarında HLA-DQ2/DQ8 pozitifliği tespit edilmektedir (21,22).

1.1.4. İmmünite

Çölyak hastalığının patogenezinde gliadine ve ilişkili prolaminlere karşı gelişen humoral ve hücresel immünitenin rolü iyi bilinmektedir. Tedavi edilmeyen çölyaklı hastalarda ince bağırsaklarının lamina propriasında

immünglobulin üreten B hücreleri 2 ila 6 kata kadar artış göstermektedir (23). Ayrıca, bu hastaların serumlarında pürifiye gliadine ve gliadinin tüm majör fraksiyonlarına karşı IgA ve IgG yapısında serum antikorları da tespit edilir (24,25).

Çölyak hastalığı gelişiminde edinsel ve doğal immünite arasındaki düzenin bozulmasının katkısı vardır (26). Bu hastalığın gelişiminde 3 aşama söz konusudur. İlk aşamada luminal ve erken mukozal olaylar, ikinci aşamada T hücre aktivasyonu ve üçüncü aşamada ise doku hasarı gelişmektedir (27).

Çölyak hastalığı T-hücre aracılı ve otoimmün bir komponenti olan kronik inflamatuar bir hastalıktır. Gliadinin intraluminal enzimlere direnci, intestinal permeabilitede meydana gelen olası değişimler ve doğal immün sistemin aktivasyonu çölyak hastalığında izlenen immünite değişikliklerinin yolunu açmaktadır.

1.1.5. Tight-junction geçirgenliğinde artış

Tight-junctionlar epitelyal ve endotelyal hücreler arasındaki boşluğun düzenlenmesinde görevli en az dört intersellüler birleşim noktasından biri olup 50'den fazla protein tarafından kontrol edilmektedirler (28). İntersellüler birleşke kompleksi tight junctionları, adherens junctionları, desmozomları ve gap junctionları içermektedir (29). Tight junction proteinleri oldukça hassas ve selektif olup inflamatuar ya da regülatör sitokinlere veya yabancı antijenlere karşı yanıt olarak açılıp kapanabilirler. Gluten protein kompleksinin suda çözünmeyen kısmı olan gliadin tight junctionlar üzerinde etkili olabilen yabancı bir antijendir. Gliadinin actin ve ZO-1 denen tight junction proteinleri üzerine dissosiyatif bir etkisi olduğu ve permeabiliteyi arttırdığı gösterilmiştir (30).

Zonulin, intersellüler tight-junctionları reversible olarak modüle ederek intestinal permeabiliteyi düzenleyen tespit edilebilmiş tek insan proteinidir (31). Zonulin ekspresyonu tight-junction disfonksiyonu ile ilişkili otoimmün durumlarda yükselmektedir ve çölyak hastalığı da bu durumlardan biridir.

Klinik özellikler

Çölyak hastalığının klinik özellikleri oldukça geniş bir çerçeveye yayılmıştır. Hayatın ilk 2 yılı içinde tanı konan çocuklarda intestinal semptomlar (Tablo 2) sık görülür ve bu olgularda büyüme geriliği, kronik ishal, kusma, abdominal distansiyon, kas kayıpları, anoreksi ve irritabilite sık olarak görülmektedir. Tanı yaşının daha ileri dönemlere kayması ve serolojik tarama testlerinin daha geniş çaplı kullanımı ile eşlik eden sindirim semptomları olmasa da tüm organları etkileyebilecek ekstraintestinal bulgular daha çabuk farkedilmeye başlanmıştır.

Tablo 2. Çölyak hastalığının gastrointestinal belirtileri

Erken Başlangıç	Geç Başlangıç
• 2 yaş altı • Kronik ishal ve yağlı dışkı • İştahsızlık • Kilo alamama • Karın şişliği • Kas erimesi, cilt altı yağ dokusunun kaybolması • Apati ve huzursuzluk • Hipotoni • İrritabilite • Kusma	• Çocukluktan erişkin döneme kadar her yaş • İshal veya cıvık dışkı • Bulantı ve kusma • Karında rahatsızlık hissi ve şişkinlik (dispepsi) • Tekrarlayan karın ağrısı • Kilo kaybı • Kabızlık

Hem çocuklarda hem erişkinlerde çölyak hastalığının en sık ekstraintestinal belirtisi demir eksikliği anemisidir (32). Demir eksikliği anemisi çölyaklı hastalarda malabsorpsiyon veya gastrointestinal semptomlar olmasa dahi en sık görülen bulgudur.

Lökomotor bileşenleri nedeniyle artrit ve artraljinin çölyak hastalığının belirtileri olabileceği Maki ve arkadaşları tarafından ifade edilmiştir (33). Ayrıca, çölyak hastalığı olan erişkinlerin birçoğunun metabolik osteopatilerinin olduğu belirtilmiştir.

Villöz atrofiye sekonder olarak gelişecek belirti ve bulguların yanında demir eksikliği anemisi, nöropsikiyatrik rahatsızlıklar, lenfoma, artrit ve metabolik kemik hastalıkları gibi daha birçok bulgu da çölyak hastalığında tespit edilen belirti ve bulgular arasındadır (34). Çölyaklı hastalarda tanımlanan nörolojik veya psikiyatrik hastalıklar arasında baş ağrısı, periferik nöropatiler, ataksi, distimi, depresyon, anksiyete ve epilepsi yer almaktadır (35).

Çölyak hastalığında sinir sistemi de etkilenmektedir. Bir İtalyan çalışmasında bilateral oksipital kalsifikasyonları olan hastalarda çölyak hastalığı ile epilepsi arasında ilişki bulunduğu bildirilmiştir (36).Ayrıca, gluten sensitivitesinin tıpkı gluten ataksisi gibi etiyolojisi bilinmeyen nörolojik hastalıklarda sık görülebileceği de bildirilmektedir (37). Aksonal ve demyelinizan tip periferik nöropatilerde de glutenin rol oynayabileceği ve glutensiz diyet ile bu durumlarda düzelme sağlanabileceği belirtilmiştir.

Çölyak hastalığının lenfoma gelişimi ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalar klasik olarak enteropati ilişkili lenfoma gelişimi açısından risk altında olsalar da intestinal ve ekstraintestinal non-Hodgkin lenfoma gibi diğer lenfoma tiplerinin oluşumu bakımından da artmış bir risk taşımaktadırlar (38).

Çölyak hastalığının tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalığı gibi bazı otoimmün rahatsızlıkların riskinde bir artış ile ilişkili olduğu da bilinmektedir(39).

Çölyak hastalığındaki gluten toksisitesinin ana hedeflerinden biri karaciğerdir. İzole hipertransaminezeminin çölyak hastalığının olası bir prezentasyonu olabileceği bilinmektedir ve glutensiz diyet ile düzelen kronik "kriptojenik" hepatitin bir göstergesidir (40). Yapılan çalışmalarda çölyaklı hastaların yaklaşık olarak %47'sinde yüksek transaminaz seviyelerinin gözlendiği bildirilmiştir (41). Çölyaklı hasta popülasyonunda otoimmün hepatitin de normal popülasyona göre belirgin olarak yüksek olduğu ve yapılan araştırmalarda bu popülasyonda %6,4'e varan oranlarda görülebileceği bildirilmektedir (42). İngiltere'de yapılan geniş kapsamlı bir takip çalışmasının sonuçlarına göre çölyaklı hastaların %3'ünde primer bilier kolanjit geliştiği de bildirilmiştir (43).

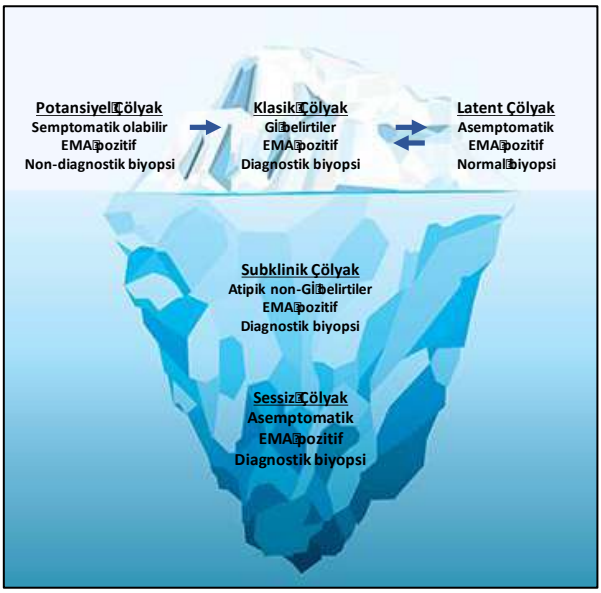
Fertilite problemleri olan hastalarda da subklinik çölyak hastalığı görülebilir ve açıklanamayan infertilite çölyak hastalığının tek bulgusu olabilir (44). Benzer şekilde tanı konmamış veya tedavi edilmeyen çölyak hastalarında tekrarlayan abortuslar, prematür doğumlar veya düşük doğum ağırlığı gibi problemlere sıkça rastlanmaktadır (44).

Çölyak hastalarında sık görülen diğer sağlık sorunları arasında ise değişen derecelerde diş problemleri yer alır ve tedavi edilmeyen çölyak hastası çocukların %30'unda diş minesi hipoplazisi görülür (45). Bazı durumlarda alopesia areatanın da çölyak hastalığında tek klinik bulgu olabileceği bildirilmiştir (46).

Otoimmün patogenezi olan bazı hastalıklar çölyak hastalarında normalden daha yüksek sıklıklarda görülebilir. Bu hastalıklar arasında tiroid hastalıkları (47), Addison hastalığı (48), pernisiyöz anemi (49), otoimmün trombositopeni (50), sarkoidoz (51), insülin bağımlı diabetes mellitus (52), alopesi (46), otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün karaciğer hastalığı ve kardiyomiyopatiler (53) yer alır. Bu ilişkilerin ortak HLA haplotiplerinin paylaşılmasına bağlı olduğu bildirilmiştir.

Down sendromlu hastalarda çölyak hastalığı insidansında bir artış olduğu tespit edilmiştir (54). Benzer şekilde Turner sendromu ve Williams sendromunda da çölyak hastalığı olan olgu sayılarının yüksek olduğu ifade edilmiştir (55). Selektif IgA eksikliği de çölyak hastalığı ile ilişkili diğer bir durumdur (56).

Çölyak hastalığının oldukça geniş bir yelpazeye yayılmış olan klinik spektrumu ''çölyak buzdağı modeli'' ile tanımlanmaktadır.(şekil 1)



Şekil 1. Çölyak buzdağı modeli

Klasik çölyak: Bu yüzyılın başında sıklıkla tanımlanan ancak günümüzde nadir rastlanan çölyak krizi, şiddetli sulu ishal, elektrolit bozukluğu, dehidratasyon, ağır abdominal distansiyon, hipoproteinemi, hipotansiyon ve uykuya meyil ile karakterizedir (57). 6-18. aylar arasında semptomatik hale gelmeye başlayan ve tipik olarak kronik ishal, karın şişliği ve kas güçsüzlüğü ile karakterize olan klinik tablodur. Bu hasta grubunda antikor pozitifliği ile birlikte, yapılacak histopatolojik değerlendirmelerde bağırsak mukozasında hafif villüs düzleşmesinden total villüs atrofisine kadar uzanan paternlerle karşılaşılabilir.

Atipik çölyak: Klasik olmayan veya gastrointestinal sistem dışı bulgularla giden çölyak hastalığına daha önceki dönemlere oranla daha sık rastlandığı bildirilmektedir. Bu çocuklarda tekrarlayan karın ağrısı, bulantı, kusma, şişkinlik, kabızlık ve gastroözofageal reflü gibi atipik intestinal yakınmalar veya boy kısalığı, ergenlikte gecikme, dental enamel defektleri, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk ve demir eksikliği anemisi gibi ekstraintestinal bulgular gözlenebilir (58). Yedi yaşından sonra hastaların yarısından fazlası atipik prezentasyon olarak da bilinen hastalığın bu formu ile başvurmakta ve tanı almaktadırlar (5).

Sessiz çölyak: Asemptomatik kişilerde görülür ve büyük oranda proksimal ince bağırsağa sınırlı histopatolojik değişikliklerle karakterizedir (59). Taramalarda çölyak hastalığına spesifik antikorlar tespit edilebilir ve biyopsi çalışmalarında ince bağırsak mukozasındaki tipik lezyonlar tespit edilebilir (59).

Latent çölyak: Genellikle normal beslenme düzeninde ince bağırsak biyopsilerinde bulgu saptanmayan, ancak belirli dönemlerde bağırsak mukoza

düzleşmesine bağlı olarak yaşadıkları semptomlar glutensiz diyet ile düzelen hastaları tanımlamaktadır ve bu hastalarda çölyak antikorları pozitiftir (60).

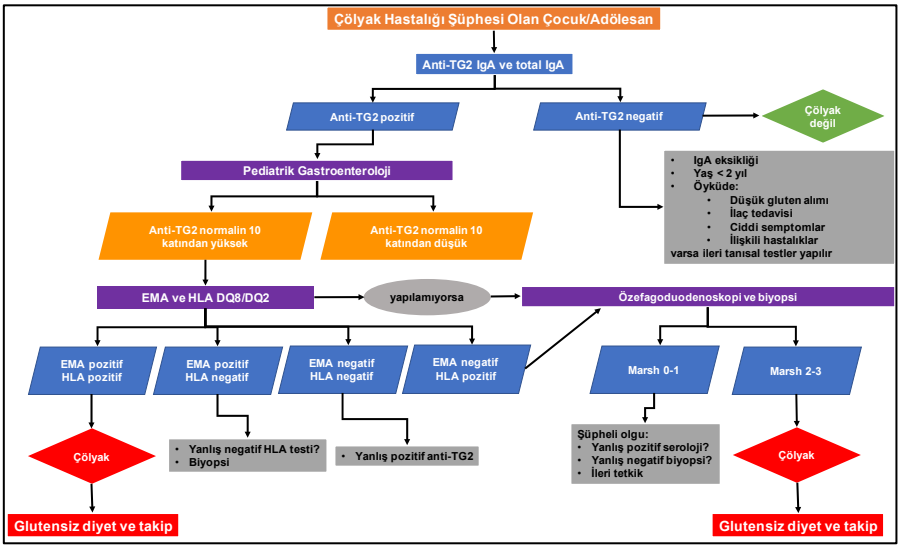
Potansiyel çölyak: Klinik belirtiler müspet olmasına karşın histopatolojik bulgu tespit edilemez. Hastalığa özgü immünolojik testler pozitif sonuç verir (60).

Subklinik çölyak: Boy kısalığı, anemi, ataksi gibi gastrointestinal sistem dışı belirtiler mevcuttur. Bu hastaların çölyak antikorları pozitiftir ve ince bağırsak mukozasında tipik bulgular saptanabilir (61).

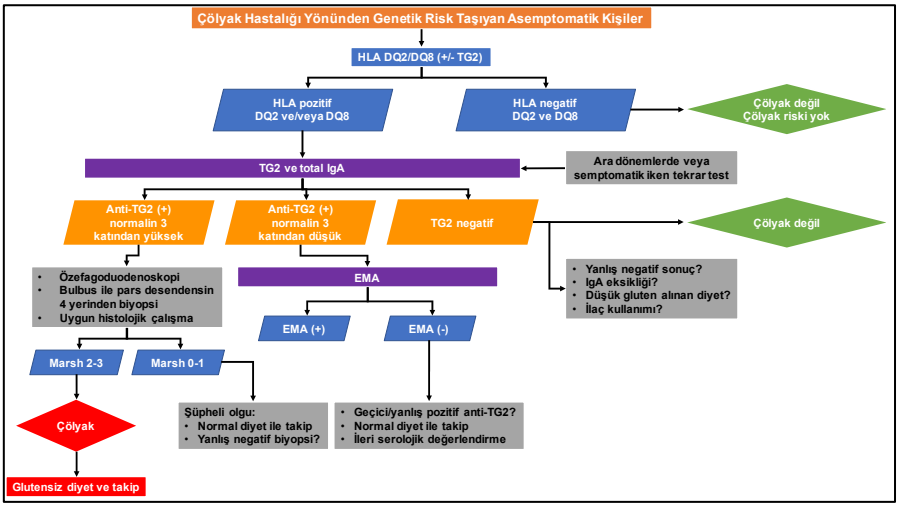
Tanı

Çölyak hastalığının tanısı semptomların, antikorların, HLA durumunun ve duodenal histolojik değerlendirmenin bir kombinasyonuna dayalıdır. Semptomatik hastada başlangıç yaklaşımı anti-transglutaminaz IgA antikorlarının değerlendirilmesi ve bunun beraberinde IgA eksikliğinin ekarte edilmesi amacıyla serum total IgA düzeylerinin ölçümüdür. Serumda total IgA ölçümüne alternatif olarak gliadin peptid antikorlarının IgG anti-deamide formları da kullanılabilir. Eğer IgA anti- transglutaminaz antikorları negatif ve serum total IgA seviyeleri yaş ile uyumlu olarak normalse (ya da gliadin peptidlerinin IgG anti-deamide formları negatifse) çölyak hastalığı pek olası bir tanı değildir. Eğer anti-transglutaminaz antikorları pozitif bulunursa hastalar bir pediatrik gastroenteroloji uzmanına ileri tanısal değerlendirme için yönlendirilmelidir. Bu durumlarda anti-transglutaminaz antikor seviyeleri normal değerin 10 katının altında ise çoklu biyopsi işlemi uygulanmak üzere üst endoskopi uygulanabilir. Normalin 10 katının üzerinde anti-transglutaminaz antikor seviyesi olanlarda kanda HLA ve endomysial antikor analizi yapılmalıdır. Eğer hasta endomysial antikorları için pozitif ve DQ2 veya DQ8 HLA için pozitif ise çölyak hastalığı tanısı onaylanır ve hastaya glutensiz diyet başlanarak semptomların düzelmesi ve antikorların düşmesi yönünden takip edilir. Transglutaminaz antikor titrelerinin normalin üst sınırının 10 katından fazla olduğu durumlarda nadiren HLA ve/veya anti-endomysial antikor analizleri negatif sonuçlanabilir, bu durumda yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçları açısından olasılıklar değerlendirilmelidir. Bu durumlarda tanısal işlemler sürdürülmeli ve gerekirse testler ile duodenal biyopsiler tekrarlanmalıdır. Toplamda yüksek risk grubunda yer alan asemptomatik kişilerde çölyak hastalığı her zaman duodenal biyopsiler ile değerlendirilmeli ve tanı konmalıdır. Biyopsilerde duodenumun inen kısmında en az 4 biyopsi parçası ve duodenal bulbusundan en az 1 biyopsi örneği alınmalıdır. Tanı, glutensiz diyet ile antikor düşüşü ve iyi klinik yanıt ile konur. Gluten testi ve tekrarlayan biyopsiler sadece seçilmiş olgularda ve tanısal belirsizlik durumunda uygulanmalıdır.

Semptomatik hastalarda uygulanması önerilen tanısal algoritma Şekil 2'de riskli asemptomatik çocuklarda önerilen tanısal algoritma Şekil 3'de sunulmuştur (3). Dünya Gastroenteroloji Organizasyonunun 2015 önerisine göre çölyak hastalığı tanısına yaklaşım ise Şekil 4'de sunulmuştur (62).



Şekil 2. Semptomatik hastalar için tanısal basamaklar



Şekil 3. Riskli asemptomatik hastalar için tanısal basamaklar

Şekil 4. Dünya Gastroenteroloji Organizasyonu tanısal yaklaşım kılavuzu

Antigliadin antikorlar tahıllardaki gliadin içeriğine karşı koruyuculuk sağlar. Bunların duyarlılık ve özgüllükleri antiendomysial antikorlara göre daha düşüktür.

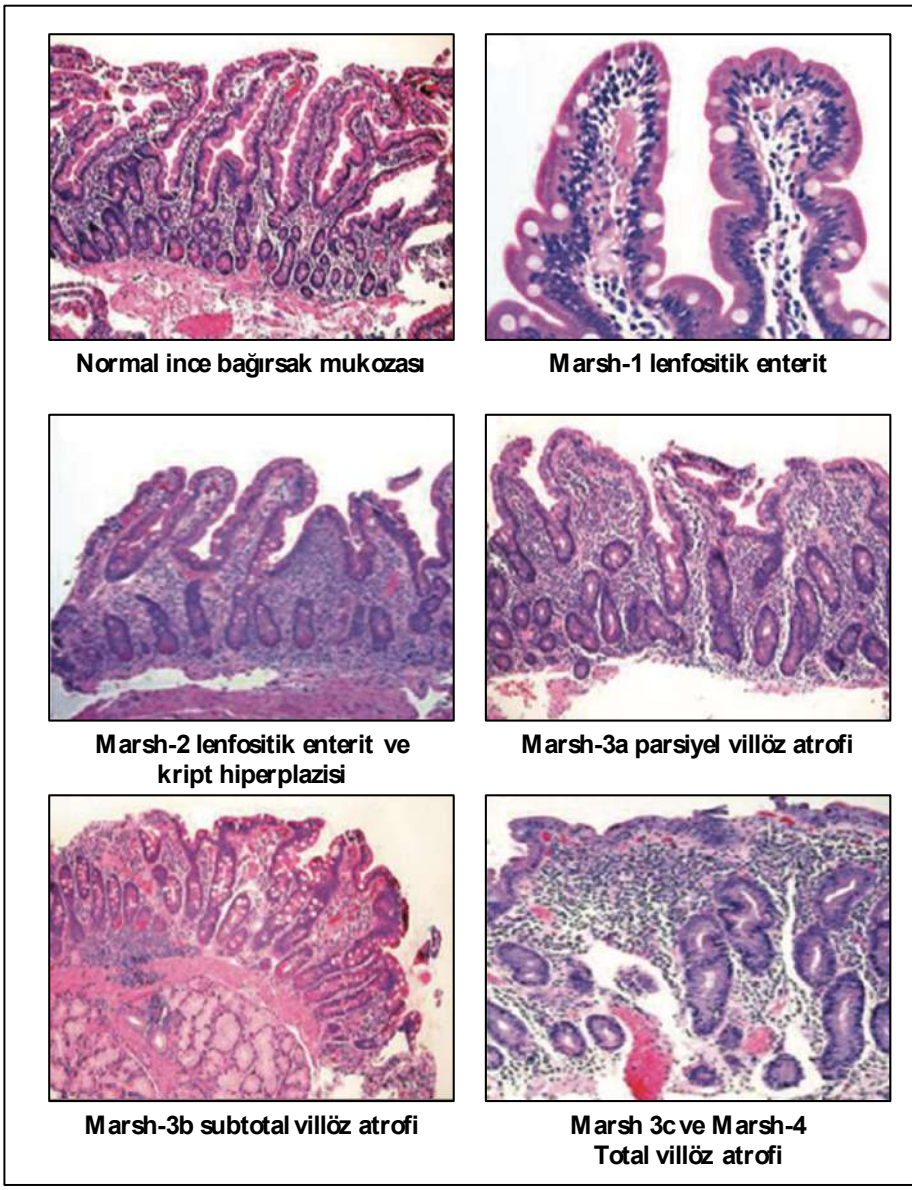
Antiendomysial antikorlar, tayininde primat özefagusu ya da insan umblikal kordunun substrat olarak kullanıldığı yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip immünfloresan testlerdir. Fakat bu testlerin IgA eksikliği olan bireylerde ve iki yaş altındaki çocuklarda negatif bulunabileceği de bilinmektedir.

Anti-doku transglutaminaz antikor endomysium dokusunun antijen olarak algılayan doku transglutaminazına karşı üretilir.

Çölyak hastalığının kesin tanısı için halen altın standart histolojik doğrulamadır. 1969'da ESPGHAN glutensiz diyet başlandıktan 1-2 yıl sonra ince bağırsak biyopsisinin normale döndüğünün ve hastaya tekrar gluten diyeti başlandıktan sonra biyopsinin tekrarlanmasıyla intestinal lezyonların yeniden ortaya çıktığının gösterilmesiyle tanının doğrulanmasını önermiştir. 1990'da kriterler tekrar düzenlenmiştir. ESPGHAN son rehberinde önerilen şunlardır; İki yaşından büyük çocuklar için eğer glutensiz diyetle semptomlar geriliyorsa ve çölyak hastalığı için spesifik seroloji negatifleşiyorsa gluten provokasyonu gerekli değildir. İki yaşından küçük çocuklar için tanı şüpheliyse gluten provokasyonu önerilmektedir. Çünkü bu yaş grubunda diğer durumlar düzleşmiş ince bağırsak mukozasına yol açabilir (63).

Çölyak hastalığında majör histopatolojik bulgular villus atrofisi, kript hiperplazisi, villüs/kript oranının azalması ve intraepitelyal lenfosit sayısının

artışıdır (her 100 eritrosite karşı 40+ lenfosit). Villus atrofisi normal görünümden parsiyel ya da yaygın atrofiye kadar değişebilir (Şekil 5).



Şekil 5. Çölyak hastalığının histolojik özellikler

Çölyak hastalığının histolojik bulguları Marsh tarafından sınıflanmış ve Oberhuber tarafından modifiye edilerek 5 evreye ayrılmıştır (64) (Tablo 3).

Tablo 3. Mars-Oberhuber evreleme sistemi

Lezyon Tipi	Preinfiltratif	İnfiltratif	İnfiltratif-Hiperplastik	Düz-Destrüktif	Düz-Destrüktif	Düz-Destrüktif	Total atrofik-hipoplastik
Evre	Marsh 0	Marsh 1	Marsh 2	Marsh 3a	Marsh 3b	Mash 3c	Marsh 4
IEL/100 enterosit	<40	>40	>40	>40	>40	>40	<40
Kript hiperplazisi	-	-	+	+	+	+	-
Villus atrofisi	-	-	-	Hafif	Orta	Total	Total

ESPGHAN'ın 2012 rehberinde çölyak hastalığının tanısı için basit bir skorlama sistemi geliştirilmiştir (Tablo 4). Bu skorlama sisteminin amacı ilk değerlendirmede doğru tanıya yönlendirmek, geçmişte biyopsi yapılmış vakalarda tanıyı doğrulamak, aşikar bulguları olan hastalarda tanıyı basitleştirmek ve nonspesifik bulguları olan hastalarda gereksiz tanı konulmasının önüne geçmektir. Bu sistemde semptomlar, serum antikorları, HLA ve biyopsi bulguları değerlendirilmektedir. Çölyak hastalığı tanısı için toplam 4 puan yeterlidir (65).

Tablo 4. Çölyak hastalığı skorlama sistemi

Semptomlar	Puan
Malabsorpsiyon sendromu	2
Diğer çölyak ilişkili semptom VEYA Tip 1 DM VEYA 1. derece yakını olmak	1
Asemptomatik	0
Serum antikorları*	
EMA pozitif ve/veya yüksek pozitif (üst sınırın >10 katı) dTG	2
Düşük anti dTG pozitifliği veya izole anti DGP pozitifliği	1
Seroloji bakılmamış	0
Seroloji bakılmış ancak tüm çölyak antikorları negatif*	-1
HLA	
Tüm HLA-DQ2 (cis veya trans) veya HLA-DQ8 heterodimerleri mevcut	1
*HLA bakılmamış VEYA sadece bir allelde DQ2 (sadece HLA-DQB1*0202) mevcut*	0
HLA DQ2 ve DQ8 yok	-1
Histoloji	
Marsh 3b veya 3c (subtotal villöz atrofi/düz mukoza)	2
Marsh 2 veya 3a (orta derecede azalmış villus/kript oranı) VEYA Marsh 0-1 ve intestinal dTG antikorları	1
Marsh 0-1 veya biyopsi yapılmadı	0

* IgA eksikliğinde EMA, dTG ve DGP için IgG bakılır

Tedavi

Çölyak hastalığının tedavisinin temelini diyetten glutenin uzaklaştırılması yer almaktadır.

Glutensiz diyet çölyak hastalarının ömür boyu kullanmak durumunda oldukları, normal diyete göre daha pahalı ve sosyal özellikleri olan bir beslenme tarzını teşkil etmektedir. Araştırmalar bu hastalarda küçük miktarlardaki glutenin dahi mukozal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Codex Alimentarius'un rehberine göre; eğer ürün <20 ppm (<20 mg/kg) altında gluten içeriyorsa bunu "gluten free-glutensiz" olarak tanımlamıştır (66). Gerçek hayatta glutenin diyetten komple eliminasyonu oldukça güç bir durumdur, çünkü buğday unu birçok işlenmiş gıda ürününde yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Anne sütü ile beslenmenin çölyak hastalığı oluşumunda koruyucu bir faktör olduğu bilinmektedir. Çölyak hastalığından korunmak için anne sütü ile beslenen çocukların glutenle ilk kez karşılaşmalarının 4 aydan daha erken olmaması ESPGHAN tarafından önerilmektedir. Ayrıca diyetteki glutene az miktarda başlanıp yavaş yavaş miktarın arttırılması tavsiye edilmektedir (67, 68, 69).

Glutensiz diyete geçtikten sonra hastaların birçoğunun belirtileri birkaç hafta içinde düzelme gösterir. İlk 48 saat içinde dahi semptomların büyük bir kısmı düzelme gösterse de tam bir klinik, serolojik ve histolojik remisyon için birkaç aya varan süreler gerekebilir.

Glutenin kesilmesinden sonra enterosit boylarının yükseldiği bilinse de villüs yapısının normale dönmesi uzun sürebilir. Bazı hastalarda histolojik düzelmenin yıllar sürebileceği, bunun da ana nedeninin kaçınılmaz olarak glutene maruz kalmak olduğu bildirilmiştir (70). Çocuklar genellikle normal bağırsak histolojilerine kavuşabilmekte, ancak glutensiz diyetini sürdüren erişkinlerin yaklaşık olarak %50'sinde sadece parsiyel iyileşmeler görüldüğü ve bağırsakların daha az zarar gören distal kesimlerinin daha fazla zarar gören proksimal kısımlarına göre iyileşme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmektedir (71).

Çölyak hastalarında glutensiz diyet ile birlikte, sıklıkla görülen malabsorpsiyon ve demir eksikliğine karşı destek tedavileri de verilmelidir. Bu hastalarda ayrıca D vitamini, B12 vitamini veya folik asit eksiklikleri de görülebilir. Purpurası, berelenmeleri veya diğer anormal kanama bulguları olan hastalarda protrombin zamanında uzamalar saptanabilir ve bu hastaların K vitamini desteğine ihtiyaçları olabilir. Ciddi ishali ve dehidratasyonu olan hastalarda özellikle çölyak krizi mevcut ise agresif intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanı gerekebilir. Tetani gelişmiş hastalara intravenöz kalsiyum glukonat uygulanmalıdır. Eğer hasta yanıtsız ise tetani hipomagnezemiye sekonder gelişmiş olabilir ve bu hastalara magnezyum replasmanı gerekir. Çölyak krizindeki hastaların tedavisinde yoğun bakım koşullarında hızla sıvı elektrolit

dengesini sağlamaya yönelik replasman tedavisi uygulanmalıdır. Bu hastalarda steroid tedavisi verilebilir.

Çölyak hastalığı olan tüm kişilere osteopeni ve osteoporoz riskleri açıklanmalı ve kilo kontrolü egzersizlerinin, suplementer kalsiyum ve vitamin D diyet takviyelerinin ve sigara ile alkol kullanımının zararlarının kapsamlı olarak anlatılması gereklidir. Bir yıllık glutensiz diyet alan kişilerde osteopeninin düzelmeye başladığı, hatta bu düzelmelerin postmenopozal kadınlarda ve inkomplet mukozal düzelmesi olan kişilerde dahi görüldüğü bildirilmiştir (72).

Çölyak hastalığında tedavinin temelini oluşturan glutensiz diyette dikkat edilmesi gerekli besinler Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Glutensiz diyette tüketimine dikkat edilecek besinler

Glutensiz Besinler	Dikkat edilecek besinler	Kesinlikle tüketilmeyecek besinler
• Mısır • Pirinç • Et ve kümes hayvanları • Süt ve süt ürünleri • Patates • Balık • Yumurta • Meyve-sebze, meyve suları (evde yapılan) • Çay-kahve • Glutensiz olduğu belirtilmiş ürünler (glutensiz un, makarna vs.)	• Hazır patates ürünleri, glutensiz ibaresi olmayan mısır cipsleri • Hazır köfte ve hamburger • İşlenmiş etler • Soslu et ve balık • İşlenmiş süt ürünleri • Kavrulmuş/kaplı kuruyemişler • Hazır yemekler • İşlenmiş gıdalar • İlaçlar • Gazlı içecekler • Bitkisel çaylar • Dondurma • İşlenmiş meyve suları	• Buğday, arpa, çavdar ve bunlardan yapılmış ekmek, kek, gevrek, bisküvi vb • Makarna, şehriye, irmik vb. • Börek, poğaça • Sosis • Una veya galeta ununa bulanmış balık, köfte vs.

Komplikasyonlar

Çölyak hastalığının klasik komplikasyonları arasında anemi, rikets, osteopeni, osteoporoz, karaciğer bozuklukları, epilepsi ve oksipital kalsifikasyon, ataksi, nöropati, otoimmün miyokardit ve kardiyomiyopati, böbrek hastalıkları, adrenal yetmezlik, üreme sistemi bozuklukları, infertilite, işitme sorunları ve psikolojik bozukluklar sayılabilir (63,73). Çölyak hastalarında ülseratif kolit ve Crohn hastalığını kapsayan inflamatuar bağırsak hastalıkları da eşlik edebilmektedir (74).

Kortikosteroide cevap vermeyen refrakter çölyak hastalarında ülseratif jejunit ve intestinal lenfoma düşünülmelidir. Ülseratif jejunitte çok sayıda benign

ülserler ve bağırsak obstrüksiyonu gelişebilir. Prognoz kötüdür, hastaların 1/3'ü komplikasyonlar nedeni ile ölür (75). İntestinal lenfomada ateş, splenomegali, hepatomegali, asit, abdominal kitle, kanama, obstrüksiyon, perforasyon bulguları görülür. Prognoz çok kötüdür, 5 yıllık survi %10 bulunmuştur (75). Toplum tabanlı çalışmalarda, özellikle non-Hodgkin lenfoma ve gastrointestinal kanser (özefagus skuamöz hücreli kanseri, ince bağırsak adenokanser, kolorektal kanser vb.) riskinin çölyak hastalarında normal popülasyona göre arttığı, meme ve akciğer kanseri riskinin ise azaldığı gösterilmiştir (76).

Tedavi edilmemiş hastalarda yüzeyel epitel hücrelerinin hasarına sekonder olarak laktaz eksikliği gelişebilir. Bu nedenle glutensiz diyetin başlangıcında süt ve süt ürünlerinden kaçınılmalıdır. Benzer şekilde sükraz ve maltaz eksiklikleri de olabilir (63, 66). İlerleyen yaşla birlikte çölyak hastalığına eşlik eden otoimmün tiroid hastalıkları ve nöropatilerde artış olması da dikkat çekicidir (77).

KAYNAKLAR

1.Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PHR, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013;62(1):43-52.

2.Farrell RJ, Kelly CP. Celiac Sprue. New England Journal of Medicine. 2002;346(3):180-8.

3.Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2012;54(1):136-60.

4.Doğancı T. Çocuklarda Çölyak Hastalığının Klinik Bulguları. In: MA S, editor. Çölyak Hastalığı. İstanbul: Logos yayıncılık; 2008. p. 43-9.

5.Telega G, Bennet TR, Werlin S. Emerging new clinical patterns in the presentation of celiac disease. Arch Pediatr Adolesc Med. 2008;162(2):164-8.

6.van Heel DA, West J. Recent advances in coeliac disease. Gut. 2006;55(7):1037-46.

7.Nistico L, Fagnani C, Coto I, Percopo S, Cotichini R, Limongelli MG, et al. Concordance, disease progression, and heritability of coeliac disease in Italian twins. Gut. 2006;55(6):803-8.

8.Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. Arch Intern Med. 2003;163(3):286-92.

9.Mearin ML. Celiac disease among children and adolescents. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2007;37(3):86-105.

10.Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr. 2008;55:349-65.

11.Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, et al. Increasing prevalence of coeliac disease over time. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2007;26(9):1217-25.

12.De Vincenzi M, Luchetti R, Peruffo ADB, Curioni A, Pogna NE, Gasbarrini G. In vitro assessment of acetic-acid-soluble proteins (glutenin) toxicity in celiac disease. Journal of Biochemical Toxicology. 1996;11(4):205-10.

13.Troncone R, Auricchio S, Vincenzi MD, Donatiello A, Farris E, Silano V. An Analysis of Cereals That React with Serum Antibodies in Patients with Coeliac Disease. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1987;6(3):346-50.

14.Erkan T. Çölyak hastalığının patogenezi, doku tiplerinin önemi. In: Selimoğlu A, editor. Çölyak Hastalığı: Logos Yayıncılık; 2008. p. 11-20
15.Forsberg G, Fahlgren A, Horstedt P, Hammarstrom S, Hernell O, Hammarstrom ML. Presence of bacteria and innate immunity of intestinal epithelium in childhood celiac disease. Am J Gastroenterol. 2004;99(5):894-904.
16.Heap GA, van Heel DA. Genetics and pathogenesis of coeliac disease. Semin Immunol. 2009;21(6):346-54.
17.Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, et al. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. Am J Gastroenterol. 2006;101(10):2333-40.
18.Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Arch Dis Child. 2006;91(1):39-43.
19.Tai JH, Williams JV, Edwards KM, Wright PF, Crowe JE, Jr., Dermody TS. Prevalence of reovirus-specific antibodies in young children in Nashville, Tennessee. J Infect Dis. 2005;191(8):1221-4.
20.Bouziat R, Hinterleitner R, Brown JJ, Stencel-Baerenwald JE, Ikizler M, Mayassi T, et al. Reovirus infection triggers inflammatory responses to dietary antigens and development of celiac disease. Science. 2017;356(6333):44-50.
21.Mitchell RT, Sun A, Mayo A, Forgan M, Comrie A, Gillett PM. Coeliac screening in a Scottish cohort of children with type 1 diabetes mellitus: is DQ typing the way forward? Archives of Disease in Childhood. 2016;101(3):230-3.
22.van Heel DA, Franke L, Hunt KA, Gwilliam R, Zhernakova A, Inouye M, et al. A genome-wide association study for celiac disease identifies risk variants in the region harboring IL2 and IL21. Nature Genetics. 2007;39(7):827-9.
23.Wright NA, Watson AJ, Morley AR, Appleton DR, Marks JM. Cell production rate in mucosa of untreated coeliac disease. Gut. 1972;13(10):846.
24. Anderson RP, Degano P, Godkin AJ, Jewell DP, Hill AV. In vivo antigen challenge in celiac disease identifies a single transglutaminase-modified peptide as the dominant A-gliadin T-cell epitope. Nat Med. 2000;6(3):337-42.
25.Kelly CP, Feighery CF, Gallagher RB, Gibney MJ, Weir DG. Mucosal and systemic IgA anti-gliadin antibody in celiac disease. Contrasting patterns

of response in serum, saliva, and intestinal secretions. Dig Dis Sci. 1991;36(6):743-51.
26. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2010;26(2):116-22.
27. Kagnoff MF. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. J Clin Invest. 2007;117(1):41-9.
28. Chiba H, Osanai M, Murata M, Kojima T, Sawada N. Transmembrane proteins of tight junctions. Biochim Biophys Acta. 2008;1778(3):588-600.
29. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011;141(5):769-76.
30. Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. Gut. 2003;52(2):218-23.
31. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. Ann N Y Acad Sci. 2012;1258:25-33.
32. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. Am J Gastroenterol. 1999;94(3):691-6.
33. Maki M, Hallstrom O, Verronen P, Reunala T, Lahdeaho M-L, Holm K, et al. Reticulin Antibody, Arthritis, and Coeliac Disease in Children. The Lancet. 1988;331(8583):479-80.
34. Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, Card TR, Ciacci C, Ciclitira PJ, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. Gut. 2014;63(8):1210-28.
35. Ludvigsson JF, Olsson T, Ekbom A, Montgomery SM. A population-based study of coeliac disease, neurodegenerative and neuroinflammatory diseases. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2007;25(11):1317-27.
36. Molteni N, Caraceni MP, Bardella MT, Ortolani S, Gandolini GG, Bianchi P. Bone mineral density in adult celiac patients and the effect of gluten-free diet from childhood. Am J Gastroenterol. 1990;85(1):51-3.
37. Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, Lobo AJ, Stephenson TJ, Milford-Ward A. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? The Lancet. 1996;347(8998):369-71.
38. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology. 2006;131(6):1981-2002.

39. Ventura A, Magazzù G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. Gastroenterology. 1999;117(2):297-303.
40. Vajro P, Fontanella A, Mayer M, De Vincenzo A, Terracciano LM, D'Armiento M, et al. Elevated serum aminotransferase activity as an early manifestation of gluten-sensitive enteropathy. The Journal of Pediatrics. 1993;122(3):416-9.
41. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. Aliment Pharmacol Ther. 2005;21(5):515-8.
42. Iqbal U, Chaudhary A, Karim MA, Siddiqui MA, Anwar H, Merrell N. Association of Autoimmune Hepatitis and Celiac Disease: Role of Gluten-Free Diet in Reversing Liver Dysfunction. J Investig Med High Impact Case Rep. 2017;5(2):2324709617705679.
43. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. Gut. 1998;42(1):120-2.
44. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. J Reprod Med. 2011;56(5-6):199-203.
45. Aine L, Maki M, Collin P, Keyrilainen O. Dental enamel defects in celiac disease. Journal of Oral Pathology and Medicine. 1990;19(6):241-5.
46. Corazza GR, Andreani ML, Venturo N, Bernardi M, Tosti A, Gasbarrini G. Celiac disease and alopecia areata: Report of a new association. Gastroenterology. 1995;109(4):1333-7.
47. Mulder CJJ, Tytgat GNJ, Groenland F. Combined coeliac disease and thyroid disease: a study of 17 cases. J Clin Nutr Gastroenterol 1988;3:89-92.
48. Reunala T. Dermatitis Herpetiformis and Celiac Disease Associated With Addison's Disease. Archives of Dermatology. 1987;123(7):930.
49. Stene-Larsen G, Mosvold J, Ly B. Selective Vitamin B12Malabsorption in Adult Coeliac Disease: Report on Three Cases with Associated Autoimmune Diseases. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2009;23(9):1105-8.
50. Stenhammar L, Ljunggren CG. Thrombocytopenic Purpura and Coeliac Disease. Acta Paediatrica. 1988;77(5):764-6.
51. Douglas JG, Gillon J, Logan RF, Grant IW, Crompton GK. Sarcoidosis and coeliac disease: an association? Lancet. 1984;2(8393):13-5.

52. Savilahti E, Simell O, Koskimies S, Rilva A, Åkerblom HK. Celiac disease in insulin-dependent diabetes mellitus. The Journal of Pediatrics. 1986;108(5):690-3.
53. Not T. Celiac disease in patients with sporadic and inherited cardiomyopathies and in their relatives. European Heart Journal. 2003;24(15):1455-61.
54. Dias JA, Walker-Smith J. Down's syndrome and coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1990;10(1):41-3.
55. Bonamico M, Pasquino AM, Mariani P, Danesi HM, Culasso F, Mazzanti L, et al. Prevalence and Clinical Picture of Celiac Disease in Turner Syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002;87(12):5495-8.
56. Savilahti E, Pelkonen P, Visakorpi JK. IgA deficiency in children: A clinical study with special reference to intestinal findings. Archives of Disease in Childhood. 1971;46(249):665-70.
57. Fasano A, Catassi C. Coeliac disease in children. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005;19(3):467-78.
58. Hill ID. Celiac disease--a never-ending story? J Pediatr. 2003;143(3):289-91.
59. Schulzke JD, Bentzel CJ, Schulzke I, Riecken EO, Fromm M. Epithelial tight junction structure in the jejunum of children with acute and treated celiac sprue. Pediatr Res. 1998;43(4 Pt 1):435-41.
60. Mearin ML, Mulder JJ. Celiac disease (Gluten sensitive enteropathy). Bockus Gastroenterolgy. 2. Philadelphia: WB Saunders; 1995. p. 1027-47.
61. Farrell RJ, Kelly CP. Diagnosis of celiac sprue. Am J Gastroenterol. 2001;96(12):3237-46.
62. Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2015;148(6):1175-86.
63. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. Gastroenterology. 2001;120(3):636-51.
64. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. Biomed Pharmacother. 2000;54(7):368-72.
65. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(1):136-60.
66. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children:

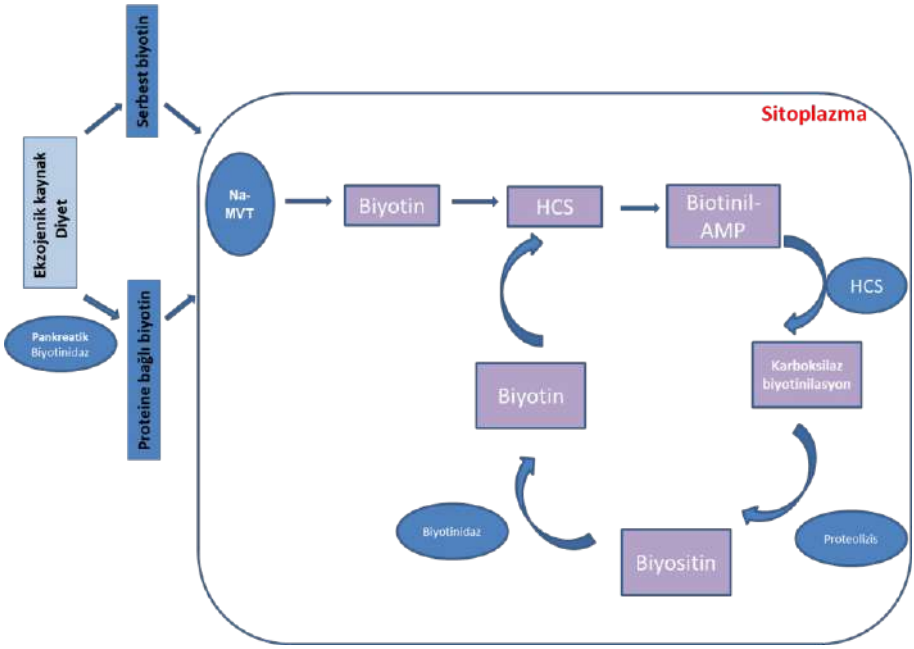
recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(1):1-19.
67. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac disease. Lancet. 2009;373(9673):1480-93.
68. Green PH, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med. 2007;357(17):1731-43.
69. Silano M, Agostoni C, Guandalini S. Effect of the timing of gluten introduction on the development of celiac disease. World J Gastroenterol. 2010;16(16):1939-42.
70. Rubin C. Biopsy studies on the pathogenesis of celiac sprue. In: Wolstenholme GEW, Cameron MP, editors. Intestinal biopsy. Boston: Little, Brown; 1962. p. 67.
71. Macdonald WC, Brandborg LL, Flick AL, Trier JS, Rubin CE. Studies of Celiac Sprue. Iv. The Response of the Whole Length of the Small Bowel to a Gluten-Free Diet. Gastroenterology. 1964;47:573-89.
72. Sategna G, Grosso, Grosso, Mengozzi, Aimo, Zaccaria, et al. The effects of 1-year gluten withdrawal on bone mass, bone metabolism and nutritional status in newly-diagnosed adult coeliac disease patients. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000;14(1):35-43.
73. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005;40(1):1-19.
74. Casella G, D'Inca R, Oliva L, Daperno M, Saladino V, Zoli G, et al. Prevalence of celiac disease in inflammatory bowel diseases: An IG-IBD multicentre study. Dig Liver Dis. 2010;42(3):175-8.
75. Harris LA, Park JY, Voltaggio L, Lam-Himlin D. Celiac disease: clinical, endoscopic, and histopathologic review. Gastrointest Endosc. 2012;76(3):625-40.
76. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekstrom K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002;123(5):1428-35.
77. Mukherjee R, Egbuna I, Brar P, Hernandez L, McMahon DJ, Shane EJ, et al. Celiac disease: similar presentations in the elderly and young adults. Dig Dis Sci. 2010;55(11):3147-53.

Biyotin İlişkili Metabolizma Bozuklukları ve Genetiği

Müjgan ERCAN KARADAĞ[1], Özlem ÖZ[2]

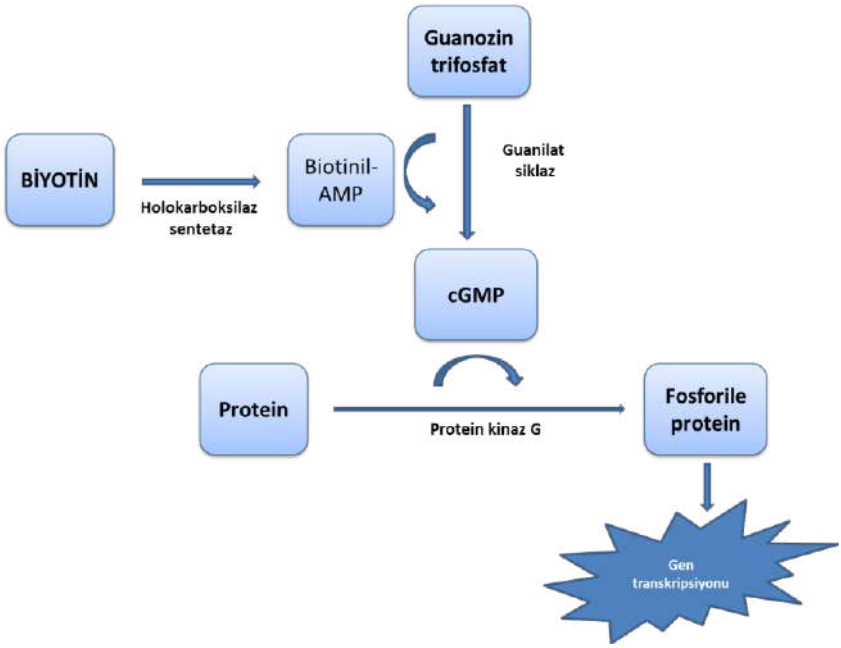
[1] Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, E-mail: mujganercan@hotmail.com
[2]Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, E-mail: ozlemdroz1@gmail.com

Biyotin, suda çözünen kompleks bir B vitaminidir. Biyotine bağımlı karboksilazlar olarak bilinen enzimlerin kofaktörü olarak işlev görür (1). Bu enzimler glukoneogenez, yağ asiti sentezi ve aminoasit katabolizmasında görev alır (1). Biyotinin rolü, karboksilasyon reaksiyonu sırasında verici ve alıcı moleküller arasında karboksil grubu transferi sağlamaktır (2). Biyotinin bu proteinlere kovalent eklenmesi, holokarboksilaz sentetaz (HCS) tarafından katalize edilir. HCS için biyotin ilavesi, ATP' ye bağlı, iki aşamalı bir reaksiyon olarak gerçekleşir ve ilk adımda biyotinil-5'-AMP (B-AMP) ara ürünü sentezlenir. İkinci adımda ise B-AMP, AMP' nin salınması ile inaktif olarak bulunan apokarboksilaz enziminin en fazla sayıda bulunan spesifik bir lizinin yan zincirindeki ε-amino grubuna amid bağıyla bağlanarak aktif holokarboksilazları oluşturur (2,3). Hücresel metabolizmada biyotinin geri dönüşümü, endojen ve eksojen olmak üzere iki şekilde oluşmaktadır (3). Endojen geri dönüşümde aktif holokarboksilazların proteolitik yıkımı ile biyositin veya biyotinil peptitler oluşur. Bu ara ürünler plazma veya hücresel sitoplazmada bulunan biyotinidaz tarafından hidroliz edilir ve serbest biyotinler oluşur (4,5). Eksojen geri dönüşümde ise diyette serbest halde ve çoğunlukla proteine bağlı olarak bulunan biyotin, pankreatik biyotinidaz enzimiyle serbest biyotine dönüşür. Biyotin hücre membanlarından sodyuma bağımlı multivitamin transporter (Na-MVT) aracığıyla hücre içine alınır (4,5,6) (Şekil 1).



Şekil 1. Biyotin döngüsü

Biyotin ayrıca gen ekspresyonu üzerine de etkilidir. Biyotinil-AMP, guanilat siklazı aktive ederek siklik GMP'yi (cGMP) oluşturur. Bu da protein kinaz G'yi aktive eder. Böylece fosforilasyonu arttırarak gen transkripsiyonunu aktive eder (3,7-8). Biyotin eksikliğinde genlerin transkripsiyonel aktivitesinde azalma gözlenir (Şekil 2).



Şekil 2. Biyotin gen transkripsiyonu ilişkisi

Biyotine bağlı holokarboksilaz enzimleri, mitokondri ve sitoplazmada olmak üzere iki ayrı hücre bölümünde bulunur (9-11). Mitokondri enzimi olan piruvat karboksilaz (PC), piruvatın oksaloasetata dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. Bu enzim glukoneogenezde, lipogenezde ve beyindeki nörotransmitterlerin sentezinde anahtar rol oynar (9,12). Mitokondrial propionil-KoA karboksilaz ise tek zincirli yağ asitleri ve dallı zincirli aminoasit katabolizması sonucu oluşan propionil-KoA'nın metilmalonil-KoA'ya karboksilasyonunu katalize eder (11,13) . Diğer bir mitokondrial metilkrotonil-KoA karboksilaz enzimi ise lösin ve izovaleratın katabolizmasındaki, 3-metilkrotonil-KoA'nın 3-metilglutakonil-KoA'ya dönüşümünü katalize eder (14). İnsanlarda asetil-CoA karboksilaz(ACC) enziminin iki formu (ACC-1 ve ACC-2) bulunmaktadır. Karaciğer ve böbrekte yüksek oranda bulunan sitozolik izoform olan Asetil-CoA karboksilaz-1, yağ asidi biyosentezinde hız kısıtlayıcı reaksiyonda asetil-KoA'nin malonil-KoA'ya karboksilasyonunu katalize eder. Çizgili kasların mitokondriyal membranında lokalize Asetil-CoA karboksilaz-2

izoformu ise yağ asitlerinin hücre içine alınmasını sağlayan ve beta oksidasyonunu düzenleyen bir enzimdir (3,15).

Biyotin metabolizması bozukluğu sonucunda iki ayrı genetik hastalık görülür. Bunlardan ilki karboksilasyon enzimlerinin biyotinilasyonunda bozulma ile karakterize holokarboksilaz sentetaz eksikliği, ikincisi ise biyotinin serbest kalmasındaki problemlerle karakterize biyotinidaz eksikliğidir.

Holokarboksilaz sentetaz eksikliği; otozomal resesif geçiş gösteren ve erken dönemde hastalarda beslenme güçlüğü, kusma, ciltte döküntü, iktiyozis, hipotoni, nöbet, gelişme geriliği gibi bulguların gözlendiği bir hastalıktır. Hastalık tedavi edilmediği takdirde mortalite oranı yüksektir. Hastalarda laktik asidoz ve kanda 3-metilkrotonil-KoA, propionilKoA metabolitlerinde artış görülür. Ayırıcı tanıda klinik olarak işitme kaybının görülmemesi ve biyotinidaz aktivitesinin normal olması ile biyotinidaz eksikliğinden ayırt edilebilir. Hastalığın kesin tanısı holokarboksilaz sentetaz gen mutasyon analizi ile konulur (16-17).

Biyotinidaz, biyotin döngüsünde ve biyotin bağımlı karboksilazların proteolitik degradasyonunda rol alan bir enzimdir (18). Biyotinidaz eksikliği, nörokutanöz bulgularla seyreden otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır (19). Biyotinidaz eksikliğinde, vücuda proteine bağlı şekilde alınan biyotinin bağlı olduğu proteinden ayrılmasında ve biyotin döngüsünde bozukluk oluşur. Biyotin, biyositin ve biyotinil peptidlerden serbestleşemez ve endojen biyotin yeniden döngüye katılamaz. Diyetteki proteine bağlı biyotin de kullanılamaz. Biyotin, idrarda biyositin şeklinde kaybedilir ve buna bağlı olarak giderek ilerleyen düzeyde bir biyotin eksikliği gelişir (20).

Biyotinidaz eksikliğinin insidansı dünyada 1:60.000 iken Türkiye'de insidansı daha yüksek olup bu oran 1:14.800'dür. Hastalığın tanısı, klinik olarak şüphe duyulan hastalarda florometrik yöntemle biyotinidaz enzim düzeyinin ölçümü ve kesin tanı ise moleküler genetik analiz yöntemiyle mutasyonun tespiti ile konur (21).

Biyotinidaz eksikliği birçok ülkede yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Türkiye'de ise biyotinidaz eksikliği 2008 yılında yenidoğan tarama programına dahil edilmiş ve bu sayede erken dönemde hastalık tespit edilerek tedavi altına alınan hasta sayısı artmıştır. Ülkemizde özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde akraba evliliklerinin yaygın olması ve doğum oranının yüksek olması nedeniyle biyotinidaz eksikliği olan hastalarda biyotinidaz (BTD) gen mutasyonlarının tanımlanması ve klinik bulgular eşliğinde fenotip-genotip korelasyonunun saptanması önem arz etmektedir. Ayrıca ülkemizde tanımlanan mutasyonların daha önce tanımlanan mutasyonlardan ve diğer ülkelerdeki toplumlardan farklı mutasyonların

gösterilmesi de hastalık genetiği hakkında daha fazla bilgi edinilmesini sağlamaktadır.

Biyotinidaz eksikliği, BTD genindeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar. BTD geni 3q25.1 lokusunda yer alan, dört ekzondan oluşan, 543 amino asit kodlayan bir gendir. İnsanda akciğer, karaciğer, iskelet kası, böbrek, pankreas, kalp, beyin ve plasentada eksprese edilir (22). Günümüze kadar BTD geninde 150'den fazla farklı mutasyon tanımlanmıştır (23). Hastalığa neden olan mutasyonlar; delesyon, insersiyon, kriptik yapışma bölgesi oluşma mutasyonu, tek nükleotid insersiyonu ve nokta mutasyonları gibi erken sonlanma kodonu oluşturan ya da amino asit değişikliklerine neden olan mutasyonlardır (24).

Klinik olarak hastalarda konvülziyon, hipotoni, alopesi, eritemli deri lezyonları, gelişme geriliği, konjunktivit, görme ve işitme bozuklukları gibi ketolaktik asidoz ve organik asideminin eşlik edebileceği nörolojik ve kutanöz bulgular ortaya çıkar. Hastalar klinik bulgular ortaya çıktıktan sonra tedavi edilse de işitme kaybı, optik atrofi, mental retardasyon, gelişme geriliği gibi bulgular belirgin hale gelir ve klinik olarak geri dönüşümü mümkün olmaz. Hastalık erken dönemde tanı alıp tedavi edildiği takdirde işitme kaybı, optik atrofi, mental retardasyon, gelişme geriliği önlenebilmekte ve bu sayede hastalarda morbidite ile mortalite önemli oranda azalmaktadır (25).

Mutasyonların tipi ve görülme sıklıkları ülkeler ve toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Amerika'da neonatal taramada ciddi biyotinidaz eksikliği olan çocukların %52'sinde Q456H, A171T, D444H, D252G mutasyonlarının sık görüldüğü bildirilmiştir (26). Avrupa'da en sık görülen mutasyonun ise p.D444H mutasyonu olduğu bildirilmiştir (27). Türkiye'de yenidoğan ve aile taraması ile biyotinidaz eksikliği tespit edilen çok sayıda hastanın yer aldığı bir çalışmada, en sık görülen mutasyonların p.R157H, p.D444H, c.98- 104del7ins3 ve p.T532M olduğu rapor edilmiştir (28).

Biyotinidaz eksikliği, enzim aktivitesine göre ciddi ve kısmi eksiklik olarak ikiye ayrılır. Ciddi biyotinidaz eksikliği %10'un altında serum enzim aktivitesi ile kısmi biyotinidaz eksikliği ise %10-%30 oranında serum enzim aktivitesi ile karakterizedir (29).

Semptomlar enzim eksikliğin derecesine göre erken veya geç dönemde görülebilir ve hatta bazen yaşam boyunca da görülmeyebilir. Biyotinidaz aktivitesi sıfır veya %1' in altında olan hastalar semptomların gelişmesi yönünden oldukça yüksek risk grubunu oluştururlar. Bu hastaların çoğunda semptomlar yaşamın ilk haftalarından itibaren görülmeye başlar ve hayatı tehdit edici şekilde bulgular ortaya çıkabilir. Enzim aktivitesi %1-10 arası aktivite gösteren kişilerin de semptomatik olma riski vardır (30).

Bazı hastalarda tek semptom gözlenirken bazılarında birden fazla nörolojik ve deri bulguları gözlenebilir. Deri bulguları arasında kuru cilt, eritematöz döküntü, hiperkeratozis, seboreik dermatit ve kısmi/total alopesi yer alır. Bebeklik döneminde bulgular arasında beslenme güçlüğü, takipne ve apne gibi solunum sistemi belirtileri yer alır. Hastalarda görülen nörolojik bulgular arasında yürüme güçlüğü, hipotoni ve mental retardasyon yer almaktadır. Hatta hastalarda erken dönemde tedaviye başlanılmazsa huzursuzluk, letarji ve koma gelişebilmekte ve ölümle sonuçlanabilmektedir (31).

Biyotinidaz eksikliği bulunan hastalarda erken tanı önem arz etmektedir. Hastalığın seyri ve prognozu değişkenlik gösterebilmektedir. Hatta aynı mutasyona sahip olan bireylerde farklı klinik bulguların ortaya çıkabileceği bilinmektedir. Fenotip ve genotip uyumsuzluğuna ek olarak ailelerin sosyoekonomik durumunu göz önüne alındığında hastaların tedavi ve takibe uyum göstermeme ihtimali de söz konusudur. Bu nedenle hastaların metabolizma polikliniklerinde sıkı takip altına alınmasının ve ailelerin genetik analiz sonuçlarının tıbbi genetik uzmanları tarafından bilgilendirilmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Referanslar

1. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington (DC): National Academies Press (US); 1998. PMID: 23193625.
2. Pacheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Del Río AL. Biotin in metabolism and its relationship to human disease. Arch Med Res. 2002 Sep-Oct;33(5):439-47.
3. León-Del-Río A. Biotin in metabolism, gene expression, and human disease. J Inherit Metab Dis. 2019 Jul;42(4):647-654. doi: 10.1002/jimd.12073
4. Pérez-Monjaras A, Cervantes-Roldán R, Meneses-Morales I, Gravel RA, Reyes-Carmona S, Solórzano-Vargas S, González-Noriega A, León-Del-Río A. Impaired biotinidase activity disrupts holocarboxylase synthetase expression in late onset multiple carboxylase deficiency. J Biol Chem. 2008 Dec 5;283(49):34150-8. doi: 10.1074
5. Zempleni J, Mock DM. Biotin homeostasis during the cell cycle. Nutr Res Rev. 2001 Jun;14(1):45-64. doi: 10.1079/NRR200117. PMID: 19087416.
6. Griffin JB, Stanley JS, Zempleni J. Synthesis of a rabbit polyclonal antibody to the human sodium-dependent multivitamin transporter. Int J Vitam Nutr Res. 2002 Jul;72(4):195-8. doi: 10.1024/0300-9831.72.4.
7. Acheco-Alvarez D, Solórzano-Vargas RS, Gravel RA, Cervantes-Roldán R, Velázquez A, León-Del-Río A. Paradoxical regulation of biotin utilization in brain and liver and implications for inherited multiple carboxylase deficiency. J Biol Chem. 2004 Dec 10;279(50):52312-8. doi: 10.1074
8. Solórzano-Vargas RS, Pacheco-Alvarez D, León-Del-Río A. Holocarboxylase synthetase is an obligate participant in biotin-mediated regulation of its own expression and of biotin-dependent carboxylases mRNA levels in human cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(8):5325-5330.
9. Jitrapakdee S, St Maurice M, Rayment I, Cleland WW, Wallace JC, Attwood PV. Structure, mechanism and regulation of pyruvate carboxylase. Biochem J. 2008 Aug 1;413(3):369-87. doi: 10.1042/BJ20080709

10. León-Del-Río A, Valadez-Graham V, Gravel RA. Holocarboxylase synthetase: a moonlighting transcriptional coregulator of gene expression and a cytosolic regulator of biotin utilization. Annu Rev Nutr. 2017;37:207-223.
11. Rodríguez Meléndez R. Importancia del metabolismo de la biotina [Importance of biotin metabolism]. Rev Invest Clin. 2000 Mar-Apr;52(2):194-9.
12. Wallace JC, Jitrapakdee S, Chapman-Smith A. Pyruvate carboxylase. Int J Biochem Cell Biol. 1998;30(1):1-5.
13. Wongkittichote P, Ah Mew N, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase - A review. Mol Genet Metab. 2017 Dec;122(4):145-152. doi: 10.1016/j.ymgme.2017.10.002.
14. Anderson MD, Che P, Song J, Nikolau BJ, Wurtele ES. 3-Methylcrotonyl-coenzyme A carboxylase is a component of the mitochondrial leucine catabolic pathway in plants. Plant Physiol. 1998 Dec;118(4):1127-38. doi: 10.1104/pp.118.4.1127.
15. Ha J, Lee JK, Kim KS, Witters LA, Kim KH. Cloning of human acetyl-CoA carboxylase-beta and its unique features. Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Oct 15;93(21):11466-70. doi: 10.1073/pnas.93.21.11466
16. León-Del-Río A, Valadez-Graham V, Gravel RA. Holocarboxylase Synthetase: A Moonlighting Transcriptional Coregulator of Gene Expression and a Cytosolic Regulator of Biotin Utilization. Annu Rev Nutr. 2017 Aug 21;37:207-223. doi: 10.1146/annurev-nutr-042617-104653.
17. Baumgartner MR, Suormala T. Biotin-responsive Disorders. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. Inborn Metabolic Diseases: Springer; 2016. p. 376-83
18. Wolf B. Biotinidase: its role in biotinidase deficiency and biotin metabolism. J Nutr Biochem 2005;16(7):441-5.
19. Gravel RA, Narang MA. Molecular genetics of biotin metabolism: old vitamin, new science. J Nutr Biochem 2005;16(7):428-31.
20. Desai S et al: Biotinidase deficiency: A reversible metabolic encephalopathy. Neuroimaging and MR spectroscopic findings in a series of four patients. Pediatr Radiol 2008; 38:848
21. Porta F, Pagliardini V, Celestino I, Pavanello E, Pagliardini S, Guardamagna O, et al. Neonatal screening for biotinidase deficiency: A 30-year single center experience. Mol Genet Metab Rep. 2017;13:80-2.

22. Wolf B. Biotinidase deficiency: "if you have to have an inherited metabolic disease, this is the one to have". Genet Med 2012;14(6):565-75.
23. M. Procter, B. Wolf, D.K. Crockett, R. Mao, The biotinidase variants registry: a paradigm public database, Genes Genomics Genet. (2013)http://dx.doi.org/10.1534/g3.113.005835 (pii: g3.113.005835v1).
24. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. Hum Mutat 2001;18(5):375-81.
25. B. Wolf, Biotinidase Deficiency, in: R.A. Pagon, T.D. Bird, C.R. Dolan, K. Stephens, M.P. Adam (Eds.), GeneReviews (Internet), University of Washington, Seattle, WA, 2012.
26. Hymes J, Stanley CM, Wolf B. Mutations in BTD causing biotinidase deficiency. Hum Mutat 2001;18(5):375-81.
27. Thodi G, Schulpis KH, Molou E, Georgiou V, Loukas YL, Dotsikas Y, et al. High incidence of partial biotinidase deficiency cases in newborns of Greek origin. Gene 2013;524(2):361-2.
28. Karaca M, Özgül RK, Ö Ü, et al. Detection of biotinidase gene mutations in Turkish patients ascertained by newborn and family screening. Eur J Pediatr. 2015;174(8):1077–1084.
29. Wolf B. Biotinidase deficiency: new directions and practical concerns. Curr Treat Options Neurol 2003;5(4):321-8.
30. Kohmanaee S, Zarkesh M, Tabrizi M, Hassanzadeh Rad A, Divshali S, Dalili S. Biotinidase deficiency in newborns as respiratory distress and tachypnea: A case report. Iran J Child Neurol. 2015;9(2):58-60.
31. Rezvani I, Rosenblatt DS. Valine, leucine, isoleucine, and related organic acidemias. In: Behrman RE, Kliegman RM and Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed) Philadelphia: WB Saunders, 2004: 409-418.

Sağlıkta Bakım Paketi Geliştirme Süreçleri

Züleyha SEKİ[1], Muazzez ŞAHBAZ[2]

[1]Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD/ Muğla / Türkiye
orcid: 0000 0001 5262 2571
[2] Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi
Hemşirelik Esasları ABD /Aydın/ Türkiye
orcid: 0000 0003 2182 9371

Sağlık bakım hizmetleri sürekli bir dinamizm içinde devam eden yaşamsal olayların gerçekleştiği ve kritik kararlar vermeyi gerektiren hizmetlerdir. Yaşamı tehdit eden sağlık sorunlarının tedavisinde, zaman yönetimi, kritik karar verme, kaliteli ve maliyet etkin hasta bakımı bütün sağlık profesyonelleri gibi hemşireleri de yakından ilgilendiren konulardır. Gelişen teknolojinin sağlık bakımına katkısının gittikçe arttığı son yıllarda hemşirelerin bakım rollerinin ve sorumluluklarının yeniden gözden geçirilmesi ve yapılandırılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (Sharma, R.2021).

Bu gereksinimlerin ışığında farklı bakım stratejileri geliştirilmiş, sağlık sisteminin yükü azaltılmaya ve sağlık akımının kalitesi arttırılmaya çalışılmıştır. Kritik hasta bakımını sağlayabilmek için hemşirelerin zeki, yetkin ve şefkatli olması bir zorunluluktur. Bu temel hemşirelik becerilerden bazıları hemşirelik becerileri kursları ile kazandırılabilir. Ancak kanıta dayalı araştırmalar ile elde edilen bilgiler doğrultusunda bazı beceriler değişir. Dolayısı ile kanıta dayalı uygulamalardan elde edilen yeni bilgilerin hastalara bakım verilebilecek yeni becerilerin benimsenmesine aracılık eder (McCarron 2011).

Kanıta dayalı uygulama, hastalara en iyi bakımı sunabilmek için uygun kaynakları, hasta tercihlerini, klinik uzman görüşünü ve bilimsel araştırmalardan elde edilen kanıtları bir araya getirme olarak tanımlanmaktadır (Harrison ve Graham 2012).

Kanıt temelli yaklaşımların uygulamaların komplikasyonları azalttığı ve hasta maliyetini düşürdüğü bilinmektedir. Kanıt temelli uygulamalardan ortaya çıkan olumlu sonuçlar doğrultusunda hastaneler, daha iyi sonuçlar ortaya çıkaracak yeni prosedür ve uygulamalar aramaya başlamışlardır. Son yıllarda uluslararası sağlık kuruluşları, en iyi kanıtları günlük pratiğe taşımak, bakım uygulamalarının standardizasyonunu sağlamak ve ön saflardaki hemşireler ve diğer klinik pratisyenler arasında bakım sunumunun tutarlılığını iyileştirmek için kanıta dayalı uygulamaların bakım uygulamalarına aktarılamamasının nedeni üzerinde durmaktadır (Harrison ve Graham 2012). On yıl önce entübe bir hastanın kendi kendine nefes alıp verme durumunu değerlendirmek için sedasyonunu hafifletmek yaygın bir uygulama değilken şimdi entübe hastalar için önerilen günlük bir prosedür haline gelmiştir. Buna benzer etkinliği saptanmış birçok uygulamanın hasta bakımına aktarılabilmesi için bakım paketi kavramı son yıllarda gündeme gelmiştir (McCarron 2011).

Bakım paketi ilk kez 2001 yılında Gönüllü Hastaneler Birliği'nin (Voluntary Hospital Associaton; VHA) Sağlık Bakımı İyileştirme Enstitüsünden (Institute for Healthcare Improvement; IHI) "Yoğun Bakım Ünitelerinin İdeal Dizayn"ı (YBÜİD) başlıklı bir girişim başlatmalarını istemesi ile gündeme gelmiştir (Candaş 2017).

Belirli bir semptom veya kitleyi hedefleyen bir dizi müdahale, prosedür ve tedavi bütününe "bakım paketi" denir (Tayyib 2017). Bakım paketleri, hastanelerdeki bakım ve tedavileri standardize etmek için kullanılan uygulamalar bütünüdür. Başka bir deyişle bakım paketi, belli bir hasta grubu için tanımlanmış, tek tek uygulandığında hastanın iyileşme sürecini olumlu etkileyen ve bakım kalitesini artıran kanıta dayalı uygulamaların birkaçının birlikte uygulanmasıdır (Marvick 2009).

Bakım paketlerinin amacı, kanıt temelli araştırma sonuçlarının uygulamalara aktarılarak hasta bakımında standardizasyonun sağlanması ve sağlık bakım uygulamalarının geliştirilmesidir (Resar 2016). Bakım paketlerinin kullanımı hasta bakımında hataların, komplikasyonların ve morbiditenin azalmasını sağlar. Hastanede kalış süreleri kısalır ve bakımın uygulamaları denetlenebilir dolayısı ile kaynakların etkin kullanımını ile maliyetin düşmesi sağlanır (Marvick 2009).

Bakım paketleri, kanıta dayalı araştırma sonuçlarını klinik uygulamalara aktarmanın ve sağlık bakım hizmetlerini standardize etmek için en uygun yoldur. Bakım paketleri, bir hasta için uygulandığında önemli katkı sağlayan "kanıta dayalı müdahaleler seti" olarak tanımlanmaktadır. Bakım paketlerinin kullanımı ile klinik sonuçlarda gelişme, hastanede yatış süresinde kısalma, sağlık harcamalarında düşüş ve sağlık profesyonellerinin bilgi düzeyinde artış sağlanmaktadır (Damkliang 2015, Alcan 2015).

Bakım Paketi en az üç, en fazla beş uygulamayı içermelidir. Uygulamalar kısmen birbirinden bağımsız olmalı, belirli bir hasta grubu için kullanılmalı ve multidisipliner bir yaklaşım içinde %95 uyum oranı ile uygulanmalıdır. Bakım paketinde yer alan tüm girişimler randomize kontrollü çalışmalarla test edilmiş verilerden, kanıt düzeyi I olan ve çelişki içermeyen uygulamalardan oluşmalıdır. Bu uygulamaların hiçbirisi yeni başlamış uygulamalar olmamalıdır. Paketin bu uygulamaları bir arada bulundurmalı, iyi kurgulanmış ve her hasta için uygulanabilir olmalıdır. Bakım paketinde herhangi bir değişiklik yapılması durumunda paketin sonuçlarını değerlendirmek için yeni hastalara paketin son hali tekrar uygulanmaya başlanmalıdır. Aksi durumda yapılan değişiklikler hasta sonuçlarını değiştirir ve doğru değerlendirme yapılamaz. Bakım paketi hastaya özel olarak değil, hastalığa, semptoma ya da herhangi bir tıbbi duruma özel olarak hazırlanmalıdır. Bakım paketleri kurumların gereksinimleri doğrultusunda belirlenmeli ve kuruma özgü olmalıdır. Herhangi bir kurumdan alınarak uygulanan bakım paketleri bire bir aynı zorunda değildir (McCarron 2011, Saunders 2015, Resar 2012).

Bakım paketinin uygulanmasındaki temel kural hiçbir uygulamanın ihmal edilmemesidir. Buna "ya hep ya hiç" kuralı denilmektedir. Bu kurala göre paketteki bir girişimin uygulanmamış olması diğerlerinin de uygulanmadığı

anlamına gelir. İlk olarak ventilatör ilişkili pnömoni ve katetere bağlı infeksiyonlarda bakım paketleri geliştirilmiş ve bakım paketlerinin uygulanması ile enfeksiyon oranlarında azalma olduğu fark edilmiştir. Daha sonra sepsis, metisiline dirençli staphylococcus aureus, inme ve geçici iskemik atak paketi gibi birçok paket geliştirilmiştir (Saunders 2015).

Bakım paketleri içerisinde yer alan müdahalelerin ölçülebilir olması sağlık profesyonelleri arasında kanıta dayalı bakımların hastalara güvenli bir şekilde sunulamadığına dair yanlış varsayımları değiştirir (Resar 2012). Ayrıca sağlık çalışanlarında uyumlu bir ekip çalışmasına katkı vererek, iletişim ve işbirliği konusundaki farkındalığını artırır. Bakım paketlerine sadece yalnızca kesin kanıtlara dayanan temel klinik müdahaleler dahil edilir (Nguyen 2007, Kurutkan 2014).

Türken ve ark.'larının çalışmasında hemşirelerin (%93.1) "Bakım Paketi uygulamasında geri bildirim önemlidir" ifade ettikleri ve bakım paketi uygulamalarında geri bildirimin saptanmıştır (Türken 2020). Saunders'ın çalışmasında bakım paketinin uygulayıcılar arasında ekip çalışması ve iletişimi geliştirdiği, standardizasyonu artırın, uygulamaların kalitesini ve hasta memnuniyetini arttırdığı belirlenmiştir (Saunders 2015).

Bakım paketi, yoğun bakım ünitelerinin ötesinde çok yönünü sağlık hizmetlerinin sunumunu içerir. Çalışılan alanlarda standart bakım paketleri geliştirilmek istendiğinde seçilen bir konu ile ilgili literatür incelemesi yapılmalı ve klinik yönergeler gözden geçirilerek üç – beş adımlık bir set oluşturulmalı. Çeşitli kaynakları inceledikten sonra, bir kohort hasta grubu belirlenmeli. Bakım sağlayıcıları motive etmek için paket uygulamaları açıklanmalı. Kalite iyileştirme uzmanlarıyla birlikte çalışarak uyumluluğu ölçmek için bir sistem geliştirilmeli ve bakım paketi oluşturulmalı. Başlangıçta %80 başarı oranı için çabalarken %95 tutarlılık içeren gerçekçi hedefler belirlenmeli. Bir bakım paketi oluşturma süreci sürekli değişen bir süreçtir (McCarron 2011, Sayın 2017).

Bakım Paketi Hazırlanırken Dikkat Edilecek Noktalar

1. Ulaşılabilirlik: Paketin uygulanacağı hedef kitleye ne oranda ulaşılabilir?
2. Yarar: Paketin uygulanması sonucunda ortaya çıkacak kazanımlar nelerdir?
3. Uyum: Kurum hazırlanacak olan pakete hangi oranda uyum gösterebilir?
4. Uygulama: Pakete eklenen girişimler ne ölçüde uygulanabilir? Pakette yer alan girişimlerin bütün bakım vericiler tarafından uygulanabilmesi gerekmektedir.
5. Sürdürülebilirlik: Hazırlanan paket herkes tarafından ne kadar süreyle uygulanabilir?

Ancak fikir birliğine dayalı olarak geliştirilen bakım paketlerinin özellikle düşük gelirli ülkelerde uygulanmasının önünde farklı engeller vardır. Öncelikle birçok ülkede bakım eksiklerini saptama ile ilgili kayıt protokolleri yetersizdir. Ayrıca bakım protokollerinde önerilen standart uygulamalarda kullanılması gereken tıbbi cihaz ve ilaçlara bu ülkelerde ulaşmak sorun olabilmektedir. Son olarak bu ülkelerde bakım paketlerinin doğru uygulanıp değerlendirildiği ile ilgili belirsizliklerin bulunması bu ülkelerde bakım paketlerinin uygulanabilirliğini olumsuz etkilemektedir. Uluslararası geçerliliği olan bakım paketlerin yerel bağlamda kullanılabilirliği değerlendirilmesi gereken önemli bir unsurdur. Ek olarak bakım paketinin kullanımını engelleyebilecek nüanslar ve geleneksel klinik uygulamalar da bulunabilir. Bu nedenle bunların önceden tespit edilmesi ve dikkate alınması gerekir. Bakım paketlerinin kullanımı her ne kadar düşük gelirli ülkelerde önemli bir katkı sağlasa da her ülkeye uygun olmadığı unutulmamalıdır (Okonofua 2019, Sayın 2017).

Sonuç

Bakım paketi net parametrelerden oluşan açık bir araçtır ve müdahale paketinin her bir bileşeni hayati önem taşır. Multidisipliner ekipler, sağlam kanıtlarla desteklenen en iyi hasta bakımına ulaşmayı hedeflemeli. Hemşireler, sağlık bakım hizmetlerinin primer çalışanları olmaları nedeni ile bu multidisipliner yaklaşımda anahtar rol oynayan ekip üyeleridir. Bu nedenle bakım paketi konusunda yeni ve güncel bilgileri takip etmeli, bilgi donanımlarını uygulamalarına yansıtmalıdırlar. Ayrıca bakım paketi hazırlanırken aktif rol almalı ve uygulamalar konusunda yeterli bilgiye sahip olmalıdırlar. Birimlerinde uygulanan paketin her aşamasında iyi bir gözlemci olmalı ve paketin uygulanabilirlik değerlendirmesini yapabilmelidirler.

Kaynaklar

1. Sharma, R., Singh, D., Gaur, P., & Joshi, D. (2021). Intelligent automated drug administration and therapy: Future of healthcare. Drug Delivery and Translational Research, 11(5), 1878-1902.
2. McCarron K.,(2011) Understanding care bundles", Nursing made Incredibly Easy! Lippincott Williams & Wilkins.
3. Harrison MB & Graham ID (2012) Roadmap for a participatory research-practice partnership to implementevidence. Worldviews on EvidenceBased Nursing 9 (4), 210–220.
4. Candaş, B., & Gürsoy, A. (2017). Hemşireler için harekete geçme zamanı: kanıta dayalı uygulamalardan bakım paketlerine. *Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD)*, *14*(3), 233-238.
5. Candaş, B., & Gürsoy, A. (2017). Hemşireler için harekete geçme zamanı: kanıta dayalı uygulamalardan bakım paketlerine. Koç Üniversitesi Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi (HEAD), 14(3), 233-238.
6. Tayyib N., Coyer F., (2017). Translating Pressure Ulcer Prevention Into Intensive Care Nursing Practice Overlaying a Care Bundle Approach With a Model for Research Implementation, J Nurs Care Qual Vol. 32, No. 1, pp. 6–14.
7. Marwick C, Davey P. Care bundles: the holy grail of infectious risk management in hospital? Current Opinion In Infectious Diseases. 2009; 22(4):364-3. doi:10.1097/QCO.0b013e32832e0736
8. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW., (2012). Using care bundles to improve health care quality. IHI innovation series white paper. Cambridge (MA): Institute for Healthcare Improvement; http://www.ihi.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/UsingCareBundles.aspx Accessed december 16, 2022.
9. Damkliang J., Considine J., Kent B., Street M.,Eval G., (2015). Nurses' perceptions of using an evidence-based care bundle for initialemergency nursing management of patients with severe traumatic brain injury: A qualitative study International Emergency Nursing 23 299–30.
10. Alcan AO, Korkmaz FD. Ventilatör ilişkili pnömoninin önlenmesi: bakım paketi yaklaşımı. İzmir Ege Üniveristesi Tıp Dergisi. 2015; 3:38-47.
11. Saunders H., (2015). Translating knowledge into best practice care bundles: a pragmatic strategy for EBP implementation via moving

postprocedural painmanagement nursing guidelines into clinical practice, Journal of Clinical Nursing, 24, 2035–2051
12. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW & Wittlake WA (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Critical Care Medicine 35, 1105–1112.
13. Kurutkan, M. N. (2014). Kanıta Dayalı Uygulamalar Bağlamında Bir Hasta Güvenliği Uygulaması: Care Bundles (Temel Önlem Paketi). *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, *1*(2), 83-88.
14. Türken Gel K., Yaşayacak A., Yorgun S., (2020). Hemşirelerin Bakım Paketi Uygulamaları Hakkındaki Görüşleri Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2020; 23(3): 383-388. Journal of Anatolia Nursing and Health Sciences DOI: 10.17049/ataunihem.569865
15. Okonofua F.,(2019). Development of the FAST-M maternal sepsis care bundle: requires proof of validity in low-resource settings. pp. 416–423 in this issue. https://doi.org/10.1111/1471-0528.16005
16. Sayın Y. (2017). Bakım Paket Nedir? Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi-Cilt: 25 - Sayı: 2

Yaşlı Bireylerde Yeniden Evlenme

Taner AKARSU

Dr.Çankırı Karatekin üniversitesi Çerkeş Meslek Yüksekokulu
Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü
mail: tanerakarsu@karatekin.edu.tr, ORCID:0000-0002-1337-3178

GİRİŞ

20 yy'dan itibaren hızla artış gösteren teknolojik gelişmeler, yaşam koşullarının ve sağlık hizmetlerinin iyileşmesini sağlarken, yaşam süresini ve beklentisini de etkilemiştir. İlerleyen süreç zamanla yaşam süresinin uzamasına ve yaşlı nüfusun toplam nüfus içinde payının artmasına neden olmuştur. Yaşlanma evrensel bir olgu olup, bütün dünya bu süreçten etkilenir. Küresel olarak 65 yaş üstü nüfusun payının 2019'da %9'dan, 2050'e kadar %16'ya yükseleceği ve dünyada her 6 kişiden birinin 65 yaş üstünde olacağı tahmin edilmektedir (UN, 2019). Sanayileşme ile başlayan kentleşme hareketi ile toplumun aile yapısı geniş aileden çekirdek aileye doğru dönüşüm yaşamıştır. Bu değişim bireyin aileden bağımsız bir yaşam tercihinde bulunmasına ve özellikle çoğunluğu kırsalda yaşayan birçok yaşlı bireyin yalnız kalmasına neden olmuştur (Puschmann ve Solli 2014). Geniş aileden kopan ve tek başına yaşayan yaşlı bireylerin yaşam biçimini ve memnuniyetini etkileyen sosyal ilişki düzeyi, yaşlı bireylerin toplumsal faaliyetlere katılımının etkilenmesine ve bireysel ilişkilerinde düzeylerinde geri çekilmeler yaşamalarına neden olur. Yaşlı bireylerin çoğunlukla yalnız yaşam sürmeleri onların sosyal, psikolojik ve ekonomik güçlüklerle tek başına mücadele etme yeteneklerini zorlaştırmıştır (Victor, Scambler, Bond ve Bowling, 2000; Masi, Chen, Hawkley ve Cacioppo, 2010; Koren ve Ali-Morshed, 2022).

Aile birlikteliğinin korunarak sürdürülmesi ve nesiller arası dayanışma değerlerini savunan aile üyelerinin bazıları yaşlı bireylere sosyal desteği sürdürmek konusunda kendilerini zorunlu hissederlerken, aksine bazı aile fertleri arasında sosyal destek konusu potansiyel bir gerilime neden olabilmektedir. Değerler ve gelenekler konusunda birbirleriyle çelişen aile üyeleri, ilgilenmek durumunda kaldıkları yaşlı yetişkinlerle hayal kırıklığına neden olacak şekilde iletişime geçmeleri ve beklenilen ilgi düzeyinin düşüklüğü yaşlı bireyleri yalnız yaşamaya, huzuruevi ve bakım merkezinde kalmaya, bakım sağlayıcı ile yaşama kararı alma veya yeniden evlenmeye yönlendirmektedir (Ayalon, 2018). Yaşlılığın daha hassas bir evrede yer alması, yaşlı bireylerin bir başkasına bağımlı hale gelme zorunluluğunu ortaya çıkarırken, aynı zamanda karşı cinsin sağlayacağı destek eksikliğinin de hissedilmesine neden olur (Koren ve Ali-Morshed, 2022). Yalnız yaşayan yaşlı bireylerde yapılan çalışmada, yalnız yaşamanın daha kötü algılanan sağlık ve sosyal refahla ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Srugo, Jiang ve de Croh, 2020).

Yeniden evlilik, yaşlı bireylerin yalnızlık duygusunun giderilmesine ve mutlu bir yaşam sürmelerine katkı sağlar (Indriana, 2013). Yaşlıların yeniden evlenmesi çok boyutlu bir süreç olup, toplumdan topluma farklılık gösterir. Yeniden evlenme sürecinin başarısı veya başarısızlığı birçok faktöre bağlıdır. Bekârlıktan

yeniden evlenmeye geçişte normatif davranış kalıplarının oluşturulması ve evlilikte rollerin ve ilişkilerin netleştirilmesi yeniden bir evliliğin kurulmasına ve korunmasına yardımcı olur (Berardo, 1982).

1. Yeniden Evlenme

Geriatrik bireylerde yeniden evlenme en az araştırılan ve en az bilinen alternatifler arasında yer alır. Yeniden birliktelik- evlenme olgusuna ilişkin veriler daha çok bireysel değerlerle yaşayan batı toplumlarında yürütülen çalışmalara dayanmakta iken, daha ata erkil ve kolektivist doğu toplumlarında bu sorun yeniden keşfedilmeyi beklemektedir (Koren ve Ali-Morshed, 2022). Yeniden evlenmenin yaşlılarda birçok rol değişikliğine neden olduğu ve bu sürecin yaşlılıkta geçerli bir sebep olarak görüldüğü ifade edilmiştir (Vinick, 1978).

Yaşlılık bazı bireyler için kayıpların olduğu bir dönemdir. Yaşlı bireyler ilk evliliklerinden itibaren eşi ile birlikte bir çift olarak, hayatlarını sonuna kadar yaşam sürdürmelerinin mümkün olmadığı ölüm, ayrılma ve boşanma gibi sosyal değişimler nedeniyle bekâr-dul kalırlar. Dul kalma süreci bazı bireyler için dönüm noktasıdır. Bekâr-dul yaşlı bireyler için en önemli destek kaynağının yetişkin çocuklar olduğu ve çoğu dul bireyin bu nedenle yeniden evlenmeyi düşünmedikleri belirtilmiştir (Utz, 2005;Yeşil, 2020). Yeniden evlenme bireye yeni sorumluluklar yükleyerek gerektiğinde değişik bir çevrede yaşamaya sevk eden, başka kültürle etkileşimde halinde olabilme ihtimalini sunan ve bireylere yeni bir ebeveynlik rolü katan bir süreçtir. Sürece uyum sağlanması için, bireylerin önceki evliliklerinde yaşadığı ailesel problemlere karşı yeni evliliklerinde daha esnek bir yapıda açık fikirli olmaları ve hoşgörülü davranmaları gerekmektedir ("Remarriage", 2018). Yeniden evlenen bireylerin zorluklara rağmen yeni eş, aile ve çocuklarla birlikte yeni yaşamı olumlu bir deneyim olarak gördükleri sonucuna varılmıştır. Yeni bir eşe sahip olmanın ve başka bir aileyle birliktelik kurmanın yaşlı bireylerin esenliğini arttırabileceği ifade edilmiştir (Mangarun, 2020). Çin'de yaşlı dul bireylerin yaklaşık yarısının yeniden evlenmeyi istediği ve geç yaştaki evliliğe uyum sağlamak için çocuklar ile aileden profesyonel desteğe ihtiyaçlarının olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca yeniden evlenmedeki temel gerekçeler, dul kalmaktan memnuniyetsizlik, cinsel ihtiyaçları giderme ve daha genç yaşta evlenme ile ilişkilendirilmiştir (Chiu ve Ho, 2010). Yeniden evlenmenin yaşlı bireylerde akrabalık destek algısı üzerinde etkisini incelemek amacıyla yapılan çalışmada, evlilik ve yeniden evlenmenin akrabadan destek algısını artırdığı, boşanmanın ise destek algısını azalttığı ifade edilmiştir. Ayrıca erkek bireylerin evlilikten daha fazla yararlandığı, boşanmada ise kadınlara göre daha fazla kayıp yaşadıkları

belirtilmiştir (Curran, McLanahan ve Knab, 2003). Dul kalmanın erkekler için beklenmedik bir durum olması psikolojik açıdan kadınlara oranla erkeklerde daha zor bir deneyim olmasının muhtemel olduğu belirtilmiştir. Dulluğun depresyon üzerinde etkisini belirlemek amacıyla yapılan çalışmada, evli erkeklerin düşük depresyon düzeyine, dul erkeklerin ise yüksek depresyon düzeyine sahip oldukları saptanmıştır (Lee, Willetts ve Seccombe,1998). 65 yaş üstü bireylerde yapılan başka bir çalışmada, yaşlı bireylerin yalnızlıktan kurtulmak için yeniden evlenmeyi düşündükleri ve yeniden evlenmeye yalnız yaşayan erkek bireylerin daha olumlu baktıkları saptanmıştır (Güni, 2021).

1.1. Boşanmanın Yeniden Evlenmeye Etkisi

Birliktelik sürecini etkileyerek medeni durumda değişime sebep olan, toplumun bütün yaş gruplarında ortaya çıkan ve hızla artış gösteren boşanma, aile birlikteliğini önemli ölçüde değiştiren sosyal bir problemdir. Evlilik sürecinde yaşanan kavga, stresli ve gergin ev ortamı ve bunun akabinde gelen boşanma yeniden evlenme sürecine zemin hazırlar. Yaşlı bireylerin kendisinin yaşadığı bir boşanma ve ayrılığın kendi çocukları ile olan ilişkilerinin bozulmasına neden olduğu belirtilmiştir. Boşanma ve ayrılık sürecinin olumsuz etkisinin daha çok erkek yaşlı bireyler üzerinde görüldüğü ifade edilmiştir (Berardo, 1982; Aktaş, 2018).

Boşanma ile birlikte ortaya çıkan olumsuz güçlüklerin üstesinden gelinmesine yeniden evlenme yardımcı olabilir. Boşanma özelliklede erkeklerin yeniden evlenme olasılığını kadınlara göre daha fazla arttıran toplumsal bir değişimdir (Shafer, 2009). Boşanma sonrası erkek bireylerin kendilerini boşlukta hissetme ve bunu çevreye yansıtma düzeylerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Aktaş, 2018). Evlilik ve yeniden evlenmenin akrabadan destek algısını arttırdığı, boşanmanın ise destek algısını azalttığı ifade edilmiştir (Curran, vd., 2003). Boşanma sonrası cinsiyet farklılığının erkek bireylerin aleyhine artış göstermesi, evliliğin erkek bireyleri koruduğu fikrini desteklemektedir (Kalmijn, 2007). Boşanmanın daha yaygın bir hale gelmesi, yeniden evlenmeye uygun kişilerin sayısını artırmaktadır. Yeniden evlilik sürecine giren bireylerin çoğunluğunu boşanmış bireyler oluşturmaktadır (Strow ve Strow, 2006; Zahl-Olsen, Thuen ve Espehaug, 2019). Boşanmış olma halinin kurumsallaşmasına katkı sağlayacak ekonomik ve sosyal girişimler, yeniden evlenme düzeyine olumlu katkı sağlayabilir. Yeniden evlenme ile ilgili ilişkilerin çeşitliliğinin açıkça tanımlanmamış kurumsal normlardan yoksun olması, yeniden evlenme sürecini zorlaştırır (Price-Bonham ve Balswick, 1980). Evliden boşanmış veya duldan yeniden evlenmeye geçişlerde, normatif davranış kalıplarının oluşturulması, rol geçişlerinin kolaylaştırılması ve ilişkilerin netleştirilmesi evliliğin uzun süreli sürdürülmesine katkı sağlar (Berardo, 1982). Yaşlılar arasında boşanma az sayıda

olsa da, gelecekte yaşlılığa ulaşmadan boşanmış olacakların oranının hızla artış göstermesi ihtimali, evliliğin kalıcılığına ilişkin beklentilerin değişmesine ve evliliklerin sıra dışı bir hale gelmesine neden olabilir (Uhlenberg ve Myers, 1981).

1.2. Eş Kaybının Yeniden Evlenmeye Etkisi

Evlilik hayatındaki birliktelikte değişime neden olan başka bir süreç ise, bir eşin ölüme bağlı olarak kaybedilmesidir. Eş kaybı sonrasında ortaya çıkan yas süreci, yaşlı birey için önemli bir evredir. Benlik saygısı yas sürecinde önemli bir rol oynar. Bu nedenle yas süreci sonrası yeniden evlenme düşüncesi olan yaşlı bireyin var olan enerjisini yeni ilişkiye verebilmesi için, kendine inanması ve gücüne güvenmesi gerekmektedir. Yaşlı yetişkinler, sosyal ağlarındaki kişiler tarafından yeni birliktelik kurma ve yeniden evlenme düşüncesinden genellikle caydırılırlar. Başka bireylerin beklentileriyle çelişen veya aykırılık teşkil eden davranışlarda bulunmak yaşlı birey için zordur. Yas sürecinin uzun vadeli sürdürülmesi, bireyin daha açık ve dürüst öz değerlendirmeler yapmasına, kendi ile aynı konumda yer alan dul bireylerle kişilerarası ilişkileri genişletme arayışına girmeye ve yeniden evlenmeyi uygun bir seçenek olarak değerlendirmeye imkan sağlayabilir (Burks, Lund, Gregg ve Bluhm, 1988). Yeniden evliliklerde ortaya çıkabilecek sorunlar, doğası ve türü gereği ilk evliliklerde ortaya çıkanlara göre daha farklı bir eğilim gösterebilir. Boşanmış ve çoğunluğu daha sonradan yeniden evlenen bireyler üzerinde yapılan tarama çalışmasında, yeniden evlilik gerçekleştiren bireylerin daha yüksek evlilik doyumu sergiledikleri tespit edilmiştir. Çalışmada ayrıca ilk evliliklerde mutluluğun geleneksel bağı olan çocuk varlığı, sosyal sınıf, ekonomik statü ve maneviyat gibi yapı taşlarının, yeniden evlenmedeki mutluluk üzerinde daha zayıf bir etkisinin olduğu saptanmıştır (Albrecht, 1979). İlk evlilik ve yeniden evlenme arasındaki evlilik doyumu düzeyinin farklılığını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada, ilk evlilikte daha yüksek doyum düzeyi tespit edilmiştir. Evlilik doyumu düzeyinin farklılığına evliliğin süresi, eğitim düzeyi, ekonomik durum ve cinsiyet gibi demografik değişkenler neden olmuştur (Mirecki, Chou, Elliott ve Schneider, 2013).

Yaşlı bireyler eş kaybı sonrası hayatında yalnızlık, kendini değersiz hissetme, duygusal açıdan yıpranma gibi birçok sosyal ve psikolojik sorunla karşılaşabilirler. Bu olumsuzluklarla mücadele edilebilmesi ve yas sürecine uyum sağlanmasında bireyin fiziksel, sosyal ve ruhsal iyilik halinin etkili olduğu ileri sürülmüştür (Utz, 2005; Güni, 2021).

Yang ve Gu (2021) tarafından 65 yaş üstü dul bireyler üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, dul kalmanın yalnızlık üzerinde akut ve uzun süreli

bir değişime neden olduğu ve dul kaldıktan sonra yeniden evlenmenin yalnızlık riskini azaltabildiği veya dengeleyebildiği belirtilmiştir

2. Yeniden Evlenme Nedenleri

Bireysel ve toplumsal etkenler yeniden evlenme sürecinde önemlidir. Bireyin kendine özgü demografik kimliği ile aile, akraba ve toplum tarafından verilen destek ve teşvikler sürece olumlu katkı sağlamaktadır.

2.1. Bireysel Nedenler

Bireye özgü değerlerin yeniden evlenme üzerinde etkisi olduğu ve evliliğin istikrarı için büyük önem taşıyan faktörler olduğu belirtilmiştir. Yeniden evlenme sürecine yönelik içsel eğilimi yansıtan cinsiyet, gelir düzeyi, eğitim seviyesi, mesleki durumu, fiziksel ve ruhsal sağlık, sosyal güvence durumu, yaş, önceki medeni durum, dini değerler, cinsel ihtiyaçlar, çocuk sayısı ve ebeveynlik durumu gibi kişisel özellikler bu süreçte değerlendirilmektedir (Berardo, 1982;Strow ve Strow, 2006; Shafer, 2009; Peng 2016; Xu ve Bartkowski, 2017). Demografik özelliklerin yeniden evlenme sürecindeki etkisine yönelik yapılan bir kohort çalışmasında, mevcut ve uzun vadeli ekonomik durumun, erkekler üzerinde yeniden evlenmeye olumlu bir etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (Shafer, 2009). Kadınların erkeklere göre daha uzun yaşamaları ve yeniden evlenmeyi daha geç gerçekleştirmeleri, birçok yaşlı kadın bireyin uzun bir süre yalnız yaşamasına neden olabilmektedir. Yaşlı kadın bireylerin konum itibariyle erkeklere kıyasla durumlarının kırılgan olduğu, erkeklerin ise evlilik olmadan kadınlara göre daha kırılgan oldukları ve evliliğin erkek bireylere daha fazla katkı sağladığı belirtilmiştir (Kalmijn, 2007).

2.2. Toplumsal Nedenler

Aile ve akraba bağları, sosyal destek düzeyi, adet ve gelenekler, çevresel etki, bakım sağlama, yalnızlığı giderme, hayatı paylaşma, mutlu olmayı isteme, evlilik hayatını yeniden kurmaya ilişkin erdem, duygusal destek, coğrafi ikamet, aile üyelerinden destek gibi bireyi yeniden evlenmeye sürecine teşvik eden birçok faktör toplumsal nedenler içerisinde değerlendirilir (Berardo, 1982; Peng 2016; Chiu ve Ho, 2010). Bireyin ailesinin büyüklüğü, sosyal akraba bağı ile geniş bir aileye mensup olma durumunun yeniden evlenme sürecine olumlu katkısının olduğu vurgulanmıştır. (Peng 2016). Çin'de dul yaşlı yetişkinler arasında yapılan araştırmada artan sosyal katılımın yaşam doyumunu artırdığı belirtilmiştir. Çalışmada ayrıca yaşlı bireylerin eş kaybı sonrası sosyal katılımdan, evli olanlara göre daha fazla fayda sağlayacağına dair bir kanıt tespit edilememiştir (Li, Xu, Min, Chi ve Xie, 2016). Medeni durumun yaşam doyumu üzerine etkisini

inceleyen bir başka çalışmada, 7 yıl boyunca medeni durumu sabit kalan yaşlı bireyler ile medeni durumda değişim yaşayan bireyler karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda medeni durumu sabit kalan kadınlar arasında yaşam doyumunun azaldığı, erkeklerde ise sabit kaldığı tespit edilmiştir. Yaşam doyumuna en çok etkileyen sürecin eş kaybı olduğu ve kayıp sürecinin erkekler için daha baskın olduğu belirtilmiştir. Eş kaybı sonrası yeniden bir evlenme gerçekleştiren erkek bireylerin yaşam doyumunun artış gösterdiği, kadın bireylerde ise herhangi artışın olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Chipperfield ve Havens, 2001).

Evlilik ve mutluluk arasındaki ilişkiye yönelik yapılan boylamsal bir çalışmada ise daha mutlu olan bekârların evliliği tercih etme olasılıklarının yüksek olduğu ve çiftler arasında evliliğin faydaları konusunda büyük farklılıkların olduğuna dair kanıt bulunmuştur. Çalışmada ayıca eşler arasındaki eğitim seviyelerindeki büyük farklılığın evlilikten daha düşük düzeyde doyum almalarına neden olduğu belirtilmiştir (Stutzer ve Frey, 2006).

3. Yaşlılıkta Yeniden Evlenmenin Önündeki Engeller

Yeniden evlenmeye karşı duyulan endişe ve korku bireyin geri çekilmeler yaşamasına neden olur. Yaşlı bireylerin yeniden evlenmenin önündeki engellere yönelik bakış açılarının değerlendirildiği bir çalışmada, yaşlı bireyler yeniden evlenme sürecine engel durumları; kişisel, normatif, etkileşimli ve finansal faktörler olmak üzere 4 sınıf altında kategorize edilmiştir (Osmani, Matlabi ve Rezai, 2017).

3.1. Bireysel Faktörler

Cinsiyet, yaş, fiziksel ve cinsel değişiklikler, mevcut yaşam doyumu, erkeklerin egemenliğine tahammülsüzlük, zihinsel değişiklikler, eşe bağlılık ve sadakat, doğru kişiyi bulamama, mevcut hastalıklar, yalnızlığa alışma, uygun koşulların oluşmaması, fiziksel engeller, evlenme isteksizliği, mali nedenler ve korku gibi kişiye özgü değerler ve oluşumlar yeniden evlenmenin önündeki faktörler olarak sıralanmıştır (Moss ve Moss, 1981;Curtis ve Susman, 1994; Cynkier, 2020).

60 yaş üstü dul bireylerin yeniden evlenmeye yönelik bakış açılarının değerlendirildiği çalışmada, bazı bireyler yaşlılığı yeniden evlenmeye engel bir durum olarak gördüklerini ve yeniden evlenmenin kendilerine bir fayda sağlamayacağını belirtmişlerdir. Çalışmada yeniden evlenmenin gerekliliğine karşı cinsiyetler arası farklı tutumların olduğu tespit edilmiş olup, kadın olmanın yeniden evlenmenin önünde bir engel olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Osmani, vd., 2017). Yeniden evlenmenin mali faydaları üzerine yapılan araştırmada kadınların

erkeklere kıyasla ve yüksek gelirli bireylerin düşük geliri olanlara göre yeniden evlenmeden daha fazla yararlandıkları ifade edilmiştir (Ozawa ve Yoon, 2002).

Kadınların ekonomik bağımsızlığını vurgulayan teoriler genel itibariyle kadınların yeniden evlenme ihtimalinin düşük olacağını belirtmektedir. Daha yüksek sosyoekonomik statüye sahip kadınların, boşanmadan sonra daha yavaş bir seviyede yeniden evlenme eğiliminde oldukları ifade edilmiştir (Ambert, 1983). Sosyoekonomik beklentiler ile yeniden evlenme durumu kadınların ilk evliliklerinden ayrılma yaşına göre değiştiği ve özelliklede kadınların yeniden evlenme sürecini şekillendirme de daha etkili olduğu belirtilmiştir (Sweeney, 1997). Yaşlı bireylerin yeniden evlenmeye yönelik bakış açılarının değerlendirildiği çalışmada, bazı kadın bireyler eşinin ölümünden sonra evlenmeyi düşünmediklerini belirtirken, bunu eşlerine evlenmeyeceklerine dair söz vermeleri ve insanın sadece bir kez evlenmesi gerektiği düşüncesine sahip olma nedeniyle açıklamışlardır. Çalışmada ilk eşe olan bağlılık ve sadakatin çoğu kadın tarafından yeniden evlenmenin önünde bir engel olduğu gündeme getirilmiştir (Osmani, vd., 2017).

Yaşlı bireylerin evliliğe daha iyi uyum sağlamalarına yardımcı olacak evlilik öncesi danışmanlık hizmeti ve profesyonel sosyal desteğin doğru bir partner seçimine katkısının olacağı belirtilmiştir. Sağlık personelleri ile sosyal hizmet uzmanlarının yaşlı bireylerin evlilik sorunlarına yönelik bilgi ve beceri ile donatılmalarının bu sürece önemli katkısının olacağı vurgulanmıştır (Chiu ve Ho, 2010). Bazı toplumlarda ortaya çıkan ayıplama ve sosyal baskı nedeniyle cinsel ihtiyaçların ifade edilemeyip, genellikle de uygun görülmemesinin yeniden evlenme sürecine engel olduğu belirtilmiştir (Mehta, 2002). Yeniden evlenme ile yaşlı birey farklı bir aileye katılır. Yeni bir eşin var olan biyolojik ya da üvey çocuklarıyla daha önceden hiçbir ilişkisi yokken, yeniden evlenme süreci ile bazı şartlarda istemeden de olsa sorunlar ortaya çıkabilir. Yaşlı birey için aile yaşamının varlığı kadın ve erkek için güçlü birer destekleyici unsurdur. Aile içerisindeki bütünlüğün sarsılarak istenmeyen bir beraberliğin sonlanması, sorunun daha farklı bir şekilde ele alınmasını zorunlu kılar. Endüstri devrimlerinin yaşanmasıyla birlikte yaşlılığa giren yeni toplulukların oranının artacağı ihtimali dikkate alındığında, evliliğini sonlandıran bireylerde anne, baba ve çocuk gibi nesiller arası ilişkilerin yeniden tanımlanması araştırılması gerektiren önemli bir alandır (Goldscheider,1990).

3.2. Normatif Faktörler

Sosyokültürel yapı bireyin ve toplumun yanlış inanç ve inanışları, sosyal baskı, iğneliyici ve alay edici sözlerle bireyin duygu ve düşüncelerinin değersizleştirilmesi, yeniden evlenme kararı alma konusunda bireyin caydırılması gibi olumsuz tutum ve ifadeler yeniden evlenmenin önüne geçilmesine neden olur (Osmani, vd., 2017; Nguyen ve Pawle, 2021). Yeniden evlenmeye yönelik tutumların değerlendirildiği

çalışmada, dul kadınların bazılarının yeniden evlenme ile toplumdaki itibarlarını ve saygılarını kaybedeceklerine dair inanış ve tutumlarının var olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Aynı çalışmada bazı yaşlı kadınlar, yeniden evlenmenin öneminin ve faydasının farkında olduklarını ancak kendi kültüründe kadın için yeniden evlenmenin kötü bir durum gibi algılanması nedeniyle evlenemediklerini beyan etmişlerdir (Osmani, vd., 2017).

3.3. Ekonomik Faktörler

Yeniden evlenme sürecinde ekonomik açıdan ağır gelen talepler, kadın ve erkek bireyler için evliliğe engel olabilir. Finansal faktörler içerisinde kadınların yüksek beklentileri, ekonomik güvensizlik, yeni yaşam tarzlarına yönelik eğilim ve istekler, ekonomik bağımsızlığın veya emekli aylığının olmaması, artan gider ve maliyetlerin varlığı ile maddi birikimin yokluğu gibi her bir birey için değişen finansal çeşitlilik süreci zorlaştırır (Moss ve Moss, 1981; Osmani, vd., 2017).

3.4. Etkileşimli Faktörler

Özgeçmiş ve deneyimler, aile üyeleri ile gelecekteki etkileşimler, çocukların varlığı ve çocukların evliliğe karşı tutumları, çocuklar tarafından terkedilme, üvey ebeveyn ve çocukla tartışma, çocuklara bağlılık, aile üyelerinden sosyal destek, aile içi kuvvetli bağlar, çocuklarla yaşam sürme, boşanma deneyimi, önceki evlilikte yaşanılan sorunlar, istismar ve ihmal edilme, yalnızlık, evli olmayan çocuğa sahip olma gibi, önceden var olan değerler ile bireysel farklılıklar ve problemler yeniden evlenmeye engel olur (Heravi-Karimooi, Anoosheh, Foroughan, Sheyki ve Hajizadeh, 2010; Hu ve To, 2017, Osmani, vd., 2017).

Başarılı bir yeniden evliliğin karı koca arasındaki iyi bir etkileşim ve hayatın anlaşılması ile gerçekleştiği belirtilmiştir. Yeniden evlenmede potansiyel adaya yaklaşmada zorluk, bireyin çocukları, akrabaları eş ve dost yakınlarından olumsuz yargılar/tavsiyeler, özellikle çocukların yeni anne adayına olumsuz bakışı gibi nedenler süreci engelleyen yaklaşımlardır. Yeniden evlenmede ortaya çıkabilen engellerin aşılmasının önemli olduğu belirtilmiştir (Nguyen ve Pawle, 2021).

SONUÇ ve ÖNERİLER

Birçok gerontolojik çalışma, yaşlanma ve yaşlılığın getirdiği fiziksel, ruhsal ve sosyal sorunlara değinmiştir. Nüfusun artması ve yaşam süresinin uzaması ile ortaya çıkan sosyodemografik değişimlerden, diğer bireyler gibi yaşlılarda etkilenmektedir. Modernleşme ile birlikte ortaya çıkan dönüşüm hareketi toplumun aile yapısının etkilenmesine, boşanma ve ayrılık gibi aile yapısında istenmeyen sosyal değişimlerin yaşanmasına neden olmuştur. Boşanma ve eş kaybı ile ortaya çıkan ayrılık, yaşlı bireyleri yalnızlığa sürükler. Aileden ve

çevreden sosyal desteği olmayan yaşlı bireyler için yalnız yaşam sürmek, fiziksel, ruhsal ve sosyal birtakım problemleri beraberinde getirir. Bu süreçte bazı yaşlı bireyler, yeni hayat birlikteliği kurmak için yeniden evlenmeyi tercih edebilirler. Bazı bireyler için yeniden evlenme süreci, bireysel, çevresel ve sosyoekonomik engeller nedeniyle çıkmaza girmektedir. Sorunların aşılması ve yeniden bir hayat birlikteliği kurmaları konusunda yaşlı bireylere yardımcı olunmalıdır. Evli olan ve ailesel birlikteliği olanların genel itibariyle bekâr ve dul bireylere göre daha iyi bir ruh hali sergileyerek, yaşamlarında daha mutlu olmaları nedeniyle, yeniden evlenme düşüncesinde olan yaşlı bireylerin bu talebi dikkate alınarak onlara gereken destek sağlanmalıdır. Yeniden evlenme ile ilgili toplum bilincini ve kabul edilebilirlik düzeyini arttırmak için bir plan çerçevesinde, bu sürece katkı sağlayamaya yönelik girişimsel program geliştirilmelidir. Yerel ve genel politika yapıcılar yeniden evlenmeyi destekleyici faaliyet kapsamında ele almalıdırlar. Çünkü yeniden evlenme oluşum kalıpları hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle, evlenme ile mutlu bir yaşam sürmek arzusunda olan her bir birey gibi yaşlılarında bu istek ve düşüncesine saygı duyulmalıdır. Bir toplumun yaşlısına verdiği önem o toplumun uygarlık derecesinin bir göstergesi olarak değerlendirilir. Günümüzde ve gelecek yıllarda yeniden evlenme süreci ile etkileşim halinde olacak birey sayısının artış gösterecek olması, konunun bilimsel ve akademik olarak daha fazla araştırılmasına yönelik ilgiyi de arttırabilir.

KAYNAKÇA

1. Aktaş, Ç. (2018). Boşanmanın erkekler üzerindeki etkisi: İstanbul örneği. *İmgelem*, 2(2):29-57.
2. Albrecht S.L.(1979). Correlates of marital happiness among the remarried. *Journal of Marriage and the Family*, 41(4):857-867. doi:10.2307/351485
3. Ambert, A.M. (1983). Separated women and remarriage behavior: A comparison of financially secure women and financially insecure women. *Journal of Divorce*, 6(3):43-54. doi:10.1300/J279v06n03_04.
4. Ayalon, L. (2018). Family relations and elder care among Arabs in the North of Israel. *Research on Aging*, 40(9): 839-858. doi:10.1177/0164027517749612.
5. Berardo, D.H. (1982). Divorce and remarriage at middle age and beyond. *The ANNALS of the American Academy of Political and Social Science,* 464(1):132-139.

doi: 10.1177/0002716282464001012.

6. Burks, V.K., Lund, D.A., Gregg, C.H., Bluhm, H.P. (1988). Bereavement and remarriage for older adults. *Death Studies*, 12(1): 51-60. doi:10.1080/07481188808252219
7. Chipperfield, J.G., Havens, B. (2001). Gender differences in the relationship between marital status transitions and life satisfaction in later life. *The Journal of Gerontology:Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, 56(3):176-186. doi:10.1093/geronb/56.3.p176
8. Chiu, M.Y.L., Ho, W.W.N.(2010) Intent to remarry among chinese elderly widowers:An oasis or an abyss? *American Journal of Men's Health*, 4(3):258-266.

doi:10.1177/1557988309342001

9. Curran, S.R., McLanahan, S., Knab, J. (2003). Does remarriage expand perceptions of kinship support among the elderly? *Social Science Research*, 32(2):171-190. doi:10.1016/S0049-089X(02)00046-7.
10. Curtis, J.M., Susman, V.M. (1994). Factors related to fear of marriage. *Psychological Reports,* 74(3):859-863. doi:10.2466/pr0.1994.74.3.859
11. Cynkier, P. (2020). Psychological impediments to marriage - forensic and psychiatric opinions. Part I. *Psychiatria Polska,* 54(1): 153-162.. doi:10.12740/PP/OnlineFirst/89996.
12. Goldscheider, F.K. (1990). The aging of the gender revolution: What do we know and what do we need to know? *Research on Aging*, 12(4):531-545. doi:10.1177/0164027590124008

13. Güni, Ö. (2021). *Eşini kaybetmiş yaşlı bireylerin yas sürecinin sosyal hizmet açısından değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü (Doktora Tezi).* Erişim adresi: http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/23468
14. Indriana, Y. (2013). Remarriage in elderly: A qualitative research. *Journal of Modern Education Review,* 3,(11):870-880.
15. Heravi-Karimooi, M., Anoosheh, M., Foroughan, M., Sheyki, M.T., Hajizadeh, E.(2010). Understanding loneliness in the lived experiences of iranian elders. *Scandinavian Journal of Caring Sciences,* 24(2):274-280. doi:10.1111/j.1471-6712.2009.00717.x
16. Hu, Y., To, S. (2017). Family relations and remarriage postdivorce and postwidowhood in China. *Journal of Family Issues,* 39(8):2286-2310. doi:10.1177/0192513x17748694
17. Kalmijn, M. (2007). Gender differences in the effects of divorce, widowhood and remarriage on intergenerational support: Does marriage protect fathers? *Social Forces*, 85(3):1079-1104. doi:10.1353/sof.2007.0043
18. Koren, C., Ali-Morshed, H. (2022). The experience of late life remarriage and its meaning for older Arab Muslim widowed men in Israel. *Journal of Social and Personal Relationship*, 2022, 0(0):1-22. doi: 10.1177/02654075221113603.
19. Lee, G.R., Willetts, M.C., Seccombe, K. (1998). Widowhood and depression. *Research on Aging,* 20(5):611-630. doi:10.1177/0164027598205004.
20. Li, Y., Xu, L., Min, J., Chi, I., Xie, B. (2016). Social participation and life satisfaction among widowed older adults in china. *Journal of Gerontology&Geriatric Research*, 5(5):1-6. doi:10.4172/2167-7182.1000353.
21. Mangarun, A.J.S. (2020). Lived experiences of elderly remarried widows: Adjustment and coping to new roles as bi-parent. *Belitung Nursing Journal*, 6(6):203-208. doi:10.33546/bnj.1173
22. Masi C.M., Chen H.-Y., Hawkley L.C., Cacioppo J.T. (2010). A meta-analysis of interventions to reduce loneliness. *Personality and Social Psychology Review,* 15(3):219–266. doi: 10.1177/1088868310377394
23. Mehta, K.K. (2002). Perceptions of remarriage by widowed people in Singapore. *Ageing International,* 27(4):93-107. doi:10.1007/s12126-002-1017-x
24. Mirecki, R.M., Chou, J.L., Elliott, M., Schneider, C.M. (2013). What factors influence marital satisfaction? Differences between first and second marriages.

Journal of Divorce&Remarriage, 54(1): 78-93. doi:10.1080/10502556.2012.743831.

25. Moss, M.S., Moss, S.Z. (1981). The image of the deceased spouse in remarriage of elderly widow(er)s. *Journal of Gerontological Social Work*, 3(2), 59-70. doi:10.1300/j083v03n02_06.
26. Nguyen, O.T., Pawle, R.H. (2021). A thematic analysis study about remarriage of elderly men in Vietnam. *Scholar: Human Sciences*, 13(2):286-301.
27. Osmani, N., Matlabi, H., Rezaei M. (2017). Barriers to remarriage among older people:Viewpoints of widows and widowers. *Journal of Divorce &Remarriage*, 59(1):51-68. doi:10.1080/10502556.2017.1375331.
28. Ozawa, M.N., Yoon, H-S.(2002). The economic benefit of remarriage: Gender and income class. *Journal of Divorce &Remarriage*, 36(3-4):21-39. doi:10.1300/J087v36n03_02
29. Peng, D. (2016). Personal resources, family factors, and remarriage:an analysis based on CFPS2010 data. *The Journal of Chinese Sociology*, 3(1):1-21. doi:10.1186/s40711-015-0023-9
30. Preservation of the Force and Family (2018) Remarriage. (POTFF) Erişim adresi: https://www.socom.mil/POTFF/Pages/remarriage.aspx
31. Price-Bonham, S., Balswick, J.O. (1980). The Noninstitutions: Divorce, desertion, and remarriage. *Journal of Marriage and the Family,* 42(4):959-972. doi:10.2307/351835
32. Puschmann, P., Solli, A. (2014).Household and family during urbanization and industrialization: efforts to shed new light on an old debate. *The History of the Family*, 19(1):1-12. doi:10.1080/1081602x.2013.871570.
33. Shafer, K.M. (2009). *Gender differences in remarriage: Marriage formation and assortative mating after divorce. The Ohio State University Graduate Program in Sociology).(Doctoral Thesis)*

Erişimadresi:https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_etd/send_file/send?accession=osu1247497348&disposition=inline

34. Srugo, S.A., Jiang, Y., de Croh, M. (2020). At-a-glance –living arrangements and health status of seniors in the 2018 Canadian community health survey. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada,* 40(1):18-22. doi:10.24095/hpcdp.40.1.03.
35. Strow, C.W., Strow, B.K. (2006). A history of divorce and remarriage in the United States.

Humanomics, 22(4):239-257. doi:10.1108/08288660610710755

36. Stutzer, A., Frey, B.S. (2006). Does marriage make people happy, or do happy people get married?
The Journal of Socio-Economics, 35(2):326-347. doi:10.1016/j.socec.2005.11.043.
37. Sweeney, M.M. (1997). Remarriage of women and men after divorce. *Journal of Family Issues*, 18(5), 479-502. doi:10.1177/019251397018005002.
38. Uhlenberg, P., Myers, M.A.P. (1981).Divorce and the elderly. *The Gerontologist*, 21(3):276-282. doi:10.1093/geront/21.3.276.
39. Utz, R.L.(2005). The single older woman: Life after marriage. *The Gerontologist*, 45(3): 411-414. doi:10.1093/geront/45.3.411
40. United Nations (2019). World Population Ageing. New York: UN. Erişim adresi:
https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf
41. Victor C., Scambler S., Bond J., Bowling A. (2000) Being alone in later life: Loneliness, social isolation and living alone. *Reviews in Clinical Gerontology*, 10(4):407–417. doi: 10.1017/S0959259800104101.
42. Vinick, B.H. (1978). Remarriage in old age. *The Family Coordinator* 27(4):359-363. doi:10.2307/583438
43. Xu, X., Bartkowski, J.P.(2017). Remarriage timing: Does religion matter? *Religions,* 8(9),160 doi:10.3390/re18090160.
44. Yang, F., Gu, D. (2021). Widowhood, widowhood duration, and loneliness among older adults in China. *Social Science&Medicine*, 283,1141479. doi:10.1016/j.socscimed.2021.114179.
45. Yeşil, İ. (2020). *Kırsalda yaşayan dul yaşlı kadınların sosyal durumları ve destek ağları üzerine bir inceleme. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü (Yükseklisans Tezi).* Erişim adresi: https://acikerisim.aku.edu.tr/xmlui/handle/11630/9620
46. Zahl-Olsen, R., Thuen, F., Espehaug, B. (2019). Divorce and remarriage in Norway: A prospective cohort study between 1981 and 2013. *Journal of Divorce&Remarriage* 1-12.
doi:10.1080/10502556.2019.1619378.

Konjenital Hipotiroidi ve Hemşirelik Bakımı

Selda ATEŞ BEŞİRİK

Dr. Öğr. Üyesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Bucak Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye.
Orcid: 0000-0002-0744-3213

Konjenital Hipotiroidi

Konjenital hipotiroidi (KH) tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarından veya doğumsal tiroid hormon biyosentezinin yapılamamasından dolayı kaynaklanan, tiroid hormon yetersizliği ile olan klinik bulgudur. Endokrinolojik soruna yenidoğan döneminde çok sık karşılaşılmaktadır. Bu hastalığın erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir. En önemli neden olduğu zeka geriliği bu sayede önlenebilirdir. Tanı ve tedavisi oldukça kolay, etkin ve ucuzdur. Bu yüzden KH'nin en önemli komplikasyonu olan mental retardasyon, ağır somatik gelişme geriliği ve nörolojik sekellere neden olan kretinizm erken tanı ve tedavi ile önlenebilir. Çoğu Avrupa ülkesi ve Amerika gibi Türkiye'de de Neonatal Tarama Programı içinde Konjenital Hipotiroidi taraması yapılmaktadır (Yanmaz, 2019; Yiğit ve Esenay, 2018; Çavuşoğlu, 2013; Eren ve ark 2011; Cinaz, 2008).

İnsidansı

Yenidoğanda yaklaşık 1/3500-1/4000 arasında görülmektedir. Ülkemizde geniş kapsamlı olarak 187,728 yenidoğanın taranması sonucu kalıcı konjenital hipotiroidi insidansı 1/3344 olarak belirlenmiştir. İyot eksiliği KH'nin en sık nedenidir. İyot eksikliği yönünden eksik olmayan bölgelerde ise en sık görülen nedeni %80-90 tiroid disgenezisidir. Vakaların %10-15'inde genellikle otozomal resesif enzim bozuklukları nedeniyle iyodun yakalanması, hormon sentezi ve sekresyonu aşamalarında defekt oluşur. İnsidansı down sendromunda arttırmıştır Erkek kız oranı 1/2'dir (Yiğit ve Esenay, 2018; Çavuşoğlu, 2013; Cinaz, 2008; Yanmaz, 2019).

Etiyolojisi ve Fizyopatalojisi

Tiroid disgenezisi: Primer konjenital hipotiroidili bebeklerin %80'ine yakınında neden tiroid bezinin gelişimsel bozukluklarıdır. Tiroid disgenezisinin %60'nın ektopik oluşturur. Ektopik bez çoğunlukla dil kökünde olur. Konjenital kalp hastalığı, trizomi 18-21, spina bifida, spastik dipleji ve quadripleji ve metabolik hastalıklar eşlik edebilir **(**Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Dishormonogenezis: Konjenital hipotiroidili bebeklerin %10'unda tiroid hormon biyosentezinde bozukluk vardır. Otozomal resesif geçiş gösterir. En sık organifikasyon defekti görülür. Konjenital hipotiroidili vakalarda I123 ile tiroid sintigrafisinde normal yerleşimli tiroid bezinde radyoaktif iyot alımının hızlanmış bulunması dishormonogenezisi destekler. Perklorat discharge testi de tanıda kullanılır. Tiroid bezi normal ya da büyüktür **(**Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Yenidoğan geçici primer hipotiroidisi: Prematürlerde ve iyot eksikliğinde sıktır. Tarama programlarında yüksek TSH ve düşük T4 düzeyleri görülmektedir.

Annenin antitiroid tedavi alıyor olması, annede görülen iyot eksikliği veya diyetinde guatrojen alıyor olması sebepleri olabilir. Anneden bebeğe plasenta yoluyle geçen antikorların TSH reseptörlerini engellemesi geçici tiroid disfonksiyonuna sebep olabilir. Geçici dishormonogenezisler idiyopatik yüksek TSH düzeyine neden olurlar. TSH reseptörblokan antikorlar hipotiroidili ve graves hastalığı geçirmiş annelerin çocuklarında görülebilmektedir (Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Geçici hipotiroksinemi: Yenidoğanlarda T4 düzeyleri düşük ve TSH değeri normal sınırlarda saptanmış ve 2-3 hafta sonraki kontrolde T4 normal bulunmuş ise bu olgular geçici hipotiroksinemi olarak değerlendirilir. TRH'ye TSH yanıtları normaldir. Bu durum zamanla düzelir ve tedaviye gerek yoktur (Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Hipertirotropinemi (kompanse hipotiroidi): Kompanse hipotiroidi terimi TSH düzeyleri yüksek, T4 ve T3 düzeyleri normal saptanan hastalar için kullanılır. Bu çocuklarda T4 seviyeleri normal aralıkta olduğu zamanda belirti ve bulgu görülmeyebilir. Bu bebeklerin izleminde normal serum T4 düzeylerine karşın hipometabolik bir tablo geliştirirlerse tedavi verilmelidir. TRH testine TSH yanıtı incelenmelidir. Kompanse hipotiroidili bebeklerde tiroid hormon tedavisinin gerekip gerekmediği konusu tartışmalıdır (Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Hipotalamo-hipofizer hipotiroidi: Hipotalamik veya hipofizer defektler söz konusudur. Nadir görülmektedir. Hipoglisemi, diabetes insipitus, defekt olan hastalarda hipopituitarizm sorgulanmalıdır (Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010).

Spontan gen mutasyonu, otozomal resesif geçiş, tiroid bezinin hipoplazisi ya da aplazisi, santral sinir sistemi tiroid geribildirim mekanizmasındaki bir bozukluk veya iyot eksikliğine bağlı olabilir. Tiroid bez, artan TSH düzeyine karşın T3 ve T4 üretemez. Hipotiroid tedavi edilmezse büyüme geriliği görülür ve mental retardasyon geriye dönüşsüzdür (Törüner ve Büyükgönenç, 2013; Yordam ve ark., 2001).

Yani konjenital Hipotiroidi;

- Fetal gelişim sırasında tirod bezinin anormal lokalizasyonu ya da gelişimi,
- Tirotropin yetersizliği,
- Troid bezinde enzim defektleri,
- Antitiroid ilaçların pelsantadan fetusa geçmesi sonucu gelişebilir (Çavuşoğlu, 2013).

Daha az sıklıkla diyetle yetersiz iyot alınması ve hipotalamus-hipofiz ünitesini etkileyen çeşitli defektler (mikrosefali gibi) nedeniyle de konjenital hipotiroidi gelişir. Çocuklarda %80'inde tiroid bezinin gelişiminde bozukluk vardır.

Olguların %10-15'inde ise otozomal resesif defektleri nedeniyle tiroid hormonu sentezi, salgılanması ve kullanımında hata gözlenir (Çavuşoğlu, 2013; Törüner ve Büyükgönenç, 2013).

Klinik Bulgular

Konjenital hipotiroidi yaşamın ilk haftalarındaki belirtileri azdır. Tedavi edilmeyen bebeklerde belirtiler ilk birkaç ayda oluşur. Yenidoğanda KH'ye özgü bulgular vakaların sadece %10-15 arasında görülmektedir. Hastalarda görülen bulgular puanlanmakta ve daha sonra aldığı puana göre olgular yorumlanmaktadır. Bulguların toplam puanı ve hastanın yaşı hipotiroidizimin derecesi ile artmaktadır (Çavuşoğlu, 2013; Törüner ve Büyükgönenç, 2013; Cinaz, 2008).

Çocukların fiziksel değerlendirmesinde görülen yüzün derialtı dokusunda ve dilde biriken miksödemden dolayı makroglossi oluşur. Kaba sesle ağlama görülür. Ekstremiteler kısa ve hipotoniktir. Boyunları kalın ve kısadır. Yüzü donuk, saçları kuru ve kolay kırılır. Ciltleri kaba ve kurudur. Dişlerinin geç çıkması ve yapılsal olarak bozukluk vardır. Tedavi edilmemiş hipotirodi olgusunda belirgin kashipotonisi, zeka geriliği, anemi, abdominal herni, lomber kifoz, konstipasyon, kan basıncında azalma, hırıltılı solunum sıkıntısı ortaya çıkar. Bu bebeklerde bazı metabolik bozukluklarda bildirilmiştir. Uygunsuz ADH salınımı, glomerul filtrasyon hızında azalma, bilirubininde ve atılımındaki bozukluklar sonucu yenidoğan sarılığı görülebilmektedir. Anemi, demir tedavisine cevap vermeme ve büyüme gelişme geriliği oluşur. Tedavi doğumdan hemen sonra başlatılmazsa ve tanı koymada gecikme olduğunda sinir hücrelerinin miyelinizasyonu olmaz ve düzelemeyen zeka geriliği oluşur (Yiğit ve Esenay, 2018; Cinaz, 2008; Yordam ve ark., 2001, Yanmaz, 2019; İyidal ve Kılıç, 2017).

Hipotiroidili hastaların yaşamını tehdit eden majör komlikasyonu miksödemdir. Miksödem, troid hormon düzeyi çok fazla düştüğü zaman oluşur. Gode bırakmayan ödem, yüzde ve dilde şişme, ciddi metabolik bozukluklar, hipotermi ile karakterizedir ve hipoglisemi, hipotansiyon, kardiyovasküler kollaps ve komaya doğru ilerler (Törüner ve Büyükgönenç, 2013; Brown, 2001; Yiğit ve Esenay, 2018).

Tanı

Günümüzde yenidoğan dönemi KH tarama programlarının sayesinde erken tanının sağlanması hipotiroidizimin neden olduğu zeka geriliği ile oluşan çocuk sayısı azalmıştır. Tarama için 3-5. Günlerde özel filtre kağıdı üzerine kapiller kan örneği alınarak TSH ve tiroksin ölçümü yapılır. Genellikle plazma TSH düzeyi

yüksek ve T3-T4 seviyesi düşüktür. Kullanılarak yapılan tarama programlarında 20 mU/ml cut-off değeri olarak kabul edilmektedir. Kapiller TSH'ı bu değerin üzerinde olan bebekler geri çağrılmaktadır. 20-40 mU/ml arasında değer bulunan olgularda serum T4 düzeyi ölçülür. Bu olgular geçici hipotiroidi söz konusu olabilir. 40 mU/ml üzerindeki TSH değeri olgular kalıcı hipotiroidi yönünden araştırılması gereklidir. T4 ile beraber hastanın tiroid ultrasonografisi, tiroid sintingrafisi gibi ileri incelemeler mutklaka yapılmalıdır. Geçici hipotiroidizm düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha fazla görülmektedir. Annede iyot eksikliği geçici hipotiroidi sıklığını artırır, bu nedenle idrar iyotu anne ve çocukta değerlendirilmelidir (Cinaz, 2008; Neyzi ve Ertuğrul, 2010; Beşirik ve Canbulat Şahiner, 2019; Brown, 2001).

KH için belirtilen bulguları ister olsun ister olmasın şüphesinde dahi mutlaka tiroid testleri en hızlı şekilde yapılmalıdır. Tarama testinde TSH değeri yüksek olanlar çağırılarak serum T4 ve TSH ve tiroglobulin düzeyleri ölçülmelidir. İdrarda iyot düzeyi annede ve bebekte ölçülerek iyot eksikliği araştırılmalıdır. TSH yüksek ve T4 düşük ise primer hipotiroidi düşünülmelidir. Tiroglobulin düzeyi normal ise tiroid agenezisi ekarte edilir. Annede hipotiroidi öyküsü varsa TSH reseptör blokan antikorlar araştırmalıdır. Eğer T4 düşük TSH normal ise serbest T4 ve tiroksin bağlayan globülin ölçülmeli ve hipotalamo-hipofizer hipotiroidizm araştırılmalıdır (Cinaz, 2008).

Bebek doğduktan hemen sonra stres ve hipotermiye bağlı olarak TSH düzeyi yükselir. Doğumdan sonraki günlerde yavaş yavaş düşer. TSH değerindeki yükselmeyi T4 ve T3 düzeylerindeki yükseliş takip eder. Çoğunlukla ilk gün hormon düzeyleri normal değerin üzerine çıkar. Buna fizyolojik hipertiroidi denilmektedir (Cinaz, 2008, Ercan, 2003).

Taramada amaç, konjenital hipotiroidiyi en erken dönemde saptayarak mental retardasyon gelişmesini önlemektir. Tarama testinde, yenidoğanın topuk kanı filtre kağıdı üzerine konularak T4 ve TSH düzeyi incelenmektedir. Genellikle ilk test yenidoğan hastaneden ayrılmadan önce 24-48 saat içinde yapılmaktadır. Bebeğin topuğundan alınan kan örneği, en iyi sonucu 2-6 gün arasında vermektedir. Bundan dolayı test, 1-2 hafta sonra tekrar yapılmalıdır (Törüner ve Büyükgönenç, 2013; Eren ve ark 2011). Sonuçların danışman ile görüşülmesinin ardından sonuç aile ile görüşülerek bildirilir; bebek hasta ise aile pediatrik endokrinoloji kliniklerinden kendileri için uygun olanına yönlendirilir. Takibi için ise bağlı bulunulan aile hekimine bilgi verilmelidir. Aile sağlığı merkezi bebeğin ebeveyniyle iletişime geçerek bebeğin çocuk beslenme metabolizma polikliniğine yönlendirir. Ayırca gidip gitmediğini, muayene oldu ise tedavisini takip etmek ve kayıt etmekle soumludur (http://thsk.saglik.gov.tr/mevzuat/genelgeler/1134-yenido%C4%9Fan-tarama-program%C4%B1.html).

Tedavi

KH de tedaviye erken başlamak çok önemlidir. Troid hormon replasmanına en erken vakitte başlanarak tiroid fonksiyonlarının hızla normale getirilmesi, büyümenin ve gelişmenin normal aralıkta olmasını sağlama, normal ve normale yakın entelektüel ve zihinsel gelişimin elde edilmesidir. Tedavide L-tiroksin(T4) ile tiiroid hormon replesman tedavisi tercih edilir. Tiroid hormon replesmanı tedavsi verilen çocukta hızlı kemik gelişimi başlayacağından, çocuklarda raşitizmi engellemek için D vitamini verilmelidir (Yiğit ve Esenay, 2018).

Bebeğin zeka geriliğini doğumunu takip eden ilk üç ayda tiroid hormon tedavisine başlamak önemli ölçüde azaltır. Kesin tanı alamayan bebeklerde KH şüphesi varsa 3 yaşına kadar ötiroidiyi sağlayacak şekilde hormon replasmanı verilmeli, 3 yaşından sonra tedavi kesilerek yeniden değerlendirilmelidir. Tedavi ile oral tiroksin ile yapılır. İlaç sabah aç karna tek doz olarak verilir. Yenidoğan döneminde KH tedavisinde tavsiye edilen tiroksin dozu 10-15 µg/kg/gün'dür. Çocuğun yaşı büyüdükçe günlük doz miktarı azaltılarak düzenlenmelidir, kalıcı hipotiroidide tedavi ömür boyu verilir. Tedaviye başlandıktan sonra tiroid hormon testleri düzenli aralıklarla tekrarlanarak hasta yakından takipm edilmelidir. Tedavinin başlanmasından 2- 4. hafta sonra kontrole çağrılır. Bir yaşına dek 1-2 ayda bir, 1-3 yaş arasında 2-3 ayda bir, 3 yaşından sonra daha uzun aralıklarla kontrol edilmesi tavsiye edilir. Genellikle serum tiroksin düzeyinin 10.1-16.0 µg/dl'de tutulması önerilmektedir. Tiroksin dozunun fazla gelmesinde uykuda bozulma, taşikardi, aşırı terleme, sinirlilik gibi hipertiroidi belirtileri olabilir. İzlemlerde büyüme-gelişme, kemik yapısı, psikomotor gelişme değerlendirilmelidir (Cinaz, 2008; Ercan, 2003; Yordam ve ark., 2001; Yiğit ve Esenay, 2018).

Hemşirelik Bakımı

Hemşirelik Tanıları

- Hastalık sürecine bağlı Büyüme ve Gelişmede Değişim
- Hastalıkla ilgili fiziksel değişiklikler nedeniyle Beden İmajında Bozulma
- Metabolik hızda azalmaya bağlı Hipotermi
- Deride kuruma nedeniyle Deri Bütünlüğünde Bozulma Riski
- Tiroid hormon tedavisinin dozunun yetersiz verilmesi nedeniyle Yorgunluk
- Tanı, tedavi ve yaşam değişimlerine ilişkin Bilgi Eksikliği
- Tiroid tedavisinin geç başlamsına bağlı Gelişmede Gecikme Riski
- Tiroid tedavisine uyumda yetersizlik sonucunda büyümenin yaşa ve cinsiyete göre normal sınırların altında olmasına bağlı Büyümede Gecikme

Riski (Birol, 2004; Yiğit ve Esenay, 2018; Törüner ve Büyükgönenç, 2013).

Hemşirelik Girişimleri

- Etkilenen bebeklerin erken tanı ve tedavisi sayesinde büyüme ve gelişmeleri düzenli takip edilmeli ve sağlanmalıdır.
- Tedaviye hemen başalamamanın mental retardasyon gibi komplikasyonlarını önlemede etkinliğinin önemi ebeveynlere mutlaka yenidoğan taburcu olmadan anlatılmalıdır.
- Tedaviyi çoğu yenidoğanın bulguları belirsiz olduğundan bazı ebeveynler önemsememekte ve sorunlara neden olmaktadır.
- Çocuğun dönemine göre normal büyüme ve gelişme özelliklerinin takip edilmesi ve izlenmesi ebeveynlere anlatılmalı ve öğretilmelidir.
- Ebeveynlerin tedaviye uyumu takip edilemli ve gerekirse psikososyal yönden desteklenmelidir.
- Bebeklerin ilaçları yemek yemeden bir saat önce ya da iki saat sonra verilmelidir. Tedavileri zamanında verilmeli ve doz atlanmamasının önemi mutlaka ebeveynlere açıklanmalıdır.
- Ebeveynlere tabletlerin kullanım yolu ve nasıl kullanılacakları gösterilerek anlatılmalıdır. Eksik doz almadan tamamını alacak şekilde verilmesini sağlamalıdır.
- Ebeveynlere tableti ezdikten sonra çok az yutabileceği kadar suyla karıştırarak vermelidir.
- KH çocukların deri bakımları çok önemlidir. Sabun derisini çok kuratacağı için kullanılmamalıdır. Deri kuruluğunu olmaması için yaşına uygun nemlendirici kullanılabilir.
- Çocukların kontipasyonunu önlemek ve gidermek için sıvı miktarı kilosuna göre hesaplanmalı ve arttırılmalıdır. Ek gıda kullanabiliyorsa sebze, meyve tüketimine önem verilebilir.
- Vücut sıcaklığının izlenmesinin önemi ebeveynlere vurgulanmalıdır. Çocukların hipotermi yönünden takip edilmesi anlatılmalı ve uygun yöntemler ebeveynlere öğretilmelidir. Ebeveynlere çocukların soğuk intoleransın belirti bulguları öğretilmeli ve vücut sıcaklığının çocukların dönemine ve ölçme yerine göre normal sınırları öğretilmeli ve sıcaklığı normal değerler arasında tutulmalıdır.
- Ebeveynlere çocuklarının yaşam boyu ilaç kullanacağı söylenmelidir.
- Yenidoğan hastaneden ayrılmadan önce ebeveynlere KH belirti ve bulguları, tarama testlarinin önemi anlatılmalıdır.

- Ebeveynlere KH belirti ve bulguları çocuklarında görülürse hemen sağlık kuruluşuna gelmeleri söylenmelir.
- Ebeveynlere çocuklarının tedavileri ve bakımı açısından sağlık kuruluşlarında düzenli kontrollerinin yapılmasının önemi anlatılmalıdır. Tedavileri başladığında çocuklarını 2-4 haftada bir, çocuğun daha sonraki dönemlerinde ilk yıllarda 3-4 ayda bir, adolesan dönemde ise 6-12 ayda bir kontrole gelmelerinin önemi açıklanmalıdır.
- Çocuğun okul başarısını takip etmek için okulu ile düzenli olarak görüşülmelidir. Çocukları yakın ve düzenli izlemek öğrenmesini arttırmada oldukça önemlidir (Yiğit ve Esenay, 2018; Cinaz, 2008).

Kaynaklar

1. Beşirik, S., & Canbulat Şahiner, N. (2019). Sağlıklı Yenidoğan Yenidoğan Döneminde Bakım. İçinde: D. Aydın, Y. A. Aba (Eds.), Anne ve Çocuk Sağlığı. İstanbul Tıp Kitapevi, İstanbul, 323-343.
2. Birol, L. (2004). Hemşirelik Süreci. Etki Matbaacılık, İzmir.
3. Brown, R.S. (2001). The thyroid gland. Clinical Pediatric Endocrinology. CGD Brook, Hindmarsh, P.C. (eds), Blackwell Science, 288.
4. Cinaz, P. (2008). Yenidoğan konjenital hipotiroidizm tarama sonuçlarının değerlendirilmesi: İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 78-83.
5. Çavuşoğlu, H. (2013). Çocuk Sağlığı Hemşireliği. Sistem Ofset Basımevi, Ankara, 131-133.
6. Ercan, O. (2003), Konjenital Hipotiroidizm Tarama Programı. I.U. Cerrahpafla Tıp Fakultesi Surekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sağlam Çocuk İzlemi, 59-64.
7. Eren, E., Sağlam, H., Zengin, A., Gül, Y., Özgür, T., Deniz, E., Tarım, Ö. (2011). Konjenital hipotiroidili olguların değerlendirilmesi: Ulusal tarama programının etkisi. Güncel Pediatri, 9:28-33.
8. İyidal, A. Y., & Kılıç, F. A. (2017). Geç tanı alan konjenital hipotiroidli bir çocukta L-tiroksin tedavisi sonrası saç dökülmesi. Güncel Pediatri, 15(2), 90-94.
9. Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması. http://thsk.saglik.gov.tr/mevzuat/genelgeler/1134-yenido%C4%9Fan-tarama-program%C4%B1.html. 2022.
10. Neyzi, O., & Ertuğrul, T. (2008). Pediyatri. İçinde: Tiroid Bezi Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 1527-1541.
11. Törüner, E.K., Büyükgönenç, L. (2013). Çocuk Sağlığı Temel Hemşirelik Yaklaşımları. Göktuğ Yayıncılık, Ankara, 754-755.
12. Yanmaz, S. Y. (2019). Konjenital Hipotiroidi Tanısıyla Takip Edilen Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri, 17(3).
13. Yiğit, R., & Esenay, F.I. (2018). Çocuklarda Endokrin Sistem Hastalıkları ve Hemşirelik Bakımı. İçinde: Z. Conk, Z. Başbakkal, H. Bal Yılmaz, B. Bolışık (Eds.), Pediatri Hemşireliği. Akademisyen Kitabevi, Ankara, 481-483.
14. Yordam, N., Alikaşifoğlu, A., Özon, A., ve ark.. (2001). Yenidoğanlarda konjenital hipotiroidi taraması sonuçları: 10 yılın değerlendirilmesi. VI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kongre Kitabı (Özet), Kayseri, 302.

Hemşirelikte Beyin Göçüne Küresel Bir Bakış

Hilal KUŞCU KARATEPE[1], Nilgün KATRANCI[2]

[1]Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Osmaniye/TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0001-9237-2714 Mail: hkuscukaratepe@osmaniye.edu.tr
[2]Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Gaziantep/TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0002-0954-6224 Mail: nilselgun@hotmail.com

GİRİŞ

"Beyin Göçü", ilk kez 1960'larda İngiliz Kraliyeti tarafından, bilim adamlarının ve teknoloji uzmanlarının Kuzey Amerika'ya göçünü tanımlamak için kullanılmıştır (Okafor & Chimereze, 2020). Beyin göçü, az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin alanında eğitim almış ve/veya uzmanlaşmış meslek üyelerinin daha iyi ekonomik ve sosyal fırsatlar aramak için ülkelerini terk etmesidir (Kadel & Bhandari, 2019; Seven & Adadıoğlu, 2022). Yüksek eğitimli ve yetenekli insan sermayesinin uluslararası transferidir (Okafor & Chimereze, 2020). Sağlık sektöründe beyin göçü ise, sağlık personelinin daha iyi bir yaşam standardı, daha kaliteli yaşam, daha yüksek maaşlar, daha iyi çalışma koşulları, kariyer fırsatları, daha iyi mesleki itibar, ileri teknolojiye erişim ve daha istikrarlı siyasi politikalar için yaptığı göç hareketidir (Abuosi & Abor, 2015; Demiray, İlaslan, & Açıl, 2020; Efendi vd., 2020; Kadel & Bhandari, 2019; Montayre, Montayre & Holroyd, 2018; Munikar & Thapa, 2019; Tosunöz & Nazik, 2022)

Vandali (2017)'nin çalışmasında hemşirelerin göç ettiği ilk beş ülke Filipinler, Hindistan, Nijerya ve Rusya/Ukrayna ve göç edilen ülkeler ise Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere, Avustralya olarak belirtilmiştir. Hemşirelik öğrencileri (Nguyen vd., 2008), hemşireler (Kadel & Bhandari, 2019; Kalipeni, Semu, & Mbilizi, 2012) ve eczacılık öğrencileri (Naqvi vd., 2017) ile yapılan çalışmalarda katılımcıların göç etmeyi düşündükleri ülkelerin başında Amerika, İngiltere ve Kanada gibi İngilizce dilinin aktif olarak konuşulduğu ülkeler olduğu belirlenmiştir Buna karşın Hindistan, Filipinler, Çin, Kore, Afrika en fazla hemşire göçü veren ve en fazla sağlık insan gücü yetersizliği yaşayan ülkeler olmuşlardır (Demiray vd., 2020). Kadel ve Bhandari (2019)'un Nepal örnekleminde özel hastanelerde çalışan hemşirelerin yarısından fazlasının yurt dışına göçmek istedikleri belirlenmiştir. Seven ve Adadıoğlu (2022) hemşireler ve doktorlar başta olmak üzere sağlık çalışanlarının göç oranlarının giderek yükseldiğini, hemşire ve hekimlerin Avrupa ülkelerine göç hızının son on yılda %60 oranında arttığını belirtmiştir. Benzer şekilde hemşirelik öğrencilerinin göç etme niyetini araştıran Sırbistan, Güney Kore ve Uganda'da yapılan çalışmalarda öğrenciler yüksek oranda göç etmeye istekli bulunmuştur (Lee & Moon, 2013; Nguyen vd., 2008; Santric-Milicevic vd., 2015;). Ayrıca genç hemşirelerin ileri yaştaki hemşirelerden daha yüksek düzeyde göç etmeyi düşündükleri saptanmıştır (Boafo, 2016). Bu sonuç, yeni mezun hemşirelerin daha yüksek oranda göç riskini taşıdıklarına kanıt oluşturmuştur.

Türkiye'de 2018-2017 arasında %27,7'lik bir artış olduğu ve son 15 yılda Türkiye'nin hemşire sayısı 2,7 kat artmasına rağmen, OECD ülkeleri içerisinde Kolombiya'dan sonra geldiği ve yeterli sayıya ulaşamadığı belirtilmiştir (Öncü vd., 2021). Sağlık meslek adaylarına yönelik olarak erkek tıp öğrencilerinin

kadınlara göre göç eğilimlerinin yüksek olduğu ve %70'inin Türkiye'den göç etme nedeni olarak çalışma koşullarını gösterdikleri belirlenmiştir (Mollahaliloğlu vd., 2014). Hemşirelerin ise yarıdan fazlasının mesleğinden memnun olmadığı (Dikmen vd., 2014) ve yaklaşık yarısının da mesleğini değiştirmeyi düşündüğü (Tarhan, Kılıç, & Yıldız, 2016; Öztürk & Akbulut, 2011) belirlenmiştir. Öncü vd. (2021) ise Türkiye'de hemşirelik öğrencilerinin yaklaşık %30'unun bu koşullar içerisinde gelecekte mesleklerinde isteyerek çalışmayacaklarını saptamıştır. Bununla birlikte Türkiye'de hemşirelik öğrencilerinin göç etme eğilimi Endonezya ve Hindistan'a göre daha düşüktür (Efendi vd., 2020; Walton-Roberts, Bhutani, & Kaur, 2017). Türkiye'de yapılan bu sonuçların yanı sıra sağlık profesyonellerinin beyin göçüne yönelik araştırmalar hala sınırlı sayıdadır (Gökbayrak, 2008; Mollahaliloğlu, Çulha, Kosdak, & Öncül, 2014).

Hemşirelikte Beyin Göçünün Nedenleri ve Sonuçları

21yy. da ekonomik değer yaratmada ülkelerin ana sermayeleri, entelektüel sermaye olarak nitelendirilen bilgi ile donatılmış eğitimli "beyin gücü" dür (Yılmaz, 2019). Eğitimli beyin gücünün ülkeler arasında yer değiştirmesine (göç etmesine) neden olan birçok faktör belirtilmektedir. Bunlar yüksek vasıflı bireyleri itici ve çekici nedenler olarak tanımlanmaktadır (Öncü vd., 2018).

Sağlık hizmetleri işgücünde en büyük paya sahip olan hemşireler genellikle arz/talep boşluğunu doldurmak, daha iyi iş fırsatları, çalışma koşulları, ücretler ve daha iyi bir yaşam kalitesi aramak için hedef ülkelerde çalışmak üzere çekilir. Bazıları, döngüsel göç olarak bilinen sağlık hizmetlerinin iyileştirilmesine yardımcı olmak için belki de kaynak ülkelerine geri dönmek için eğitim ve öğretimlerini ilerletmeyi hedefler. Düşük ücretler, sınırlı iş ve profesyonel büyüme fırsatları, çalışma ortamında kaynak eksikliği veya kadınlar için sınırlı roller diğer itici faktörlerdendir (Kadel & Bhandari, 2019; Sherwood & Shaffer, 2013).

Öncü vd. (2021), göçün ana itici güçleri olarak sosyo-politik faktörler ve çalışma koşulları olduğunu; yurtdışı deneyimli, kariyer planı olan ve büyükşehirlerde okuyan hemşirelik bölümü öğrencilerinde beyin göçü eğiliminin yüksek olduğunu belirlemiştir. Öğrenciler gelecekleri için endişelenmeyecekleri, siyasi baskıların olmadığı, düşünce özgürlüğünün olduğu ve kendilerini güvende hissedebilecekleri başka bir ülkede yaşama isteğinin olduğunu bildirmiştir (Öncü vd., 2021). Benzer şekilde önceki çalışmalar, Türkiye'deki hemşirelik öğrencilerinin göç etme düşüncelerinin gelir durumu, ailelerinin eğitim durumu, yurt dışı deneyimi, yabancı dil bilme, uluslararası değişim programlarına katılma, yurt dışında yakını bulunma ve kariyer geleceği düşüncesi gibi faktörlerden

etkilendiğini göstermektedir (Demiray vd., 2020; Dönmez, Seven & Adadıoğlu, 2022; Tosunöz & Nazik 2022; Turan, 2021; Yaşar, & Oğuz, 2021). Ortiga (2018) çalışmasında ise kariyer planları, daha iyi yaşam ve para kazanma gibi nedenlerle hemşirelik bölümü öğrencilerinin yurt dışına çıkmak istedikleri belirlenmiştir.

Hemşire/nüfus oranının 1000 kişiye 0,22 olduğu Zambiya'da hemşireler daha iyi bir hayat arayışı ile göç etmektedirler. Bu durum mevcut sağlık sistemini daha da kötüleştirmektedir. Bu durum hükümeti hemşirelerin çalışma koşullarının iyileştirici ve hemşirelerin ülkede kalmalarını sağlayacak politikalara yöneltmektedir. İngilizce dilini iyi konuşan Karayip ülkelerinde ise sağlık sisteminin iyi olmasına ve diğer ülkelere kıyasla nüfus başına düşen hemşire sayısının daha yüksek olmasına rağmen hemşireler ileri eğitim arayışı ile ABD, Kanada ve Birleşik Krallığa göç etmektedir. Hükümet bu duruma hemşireliğin statüsünü arttırıcı ve işe alım görevlileriyle yapılan anlaşmalar yoluyla göçü yönetmek için yenilikçi stratejilerle yanıt vermektedir. Diğer yandan küresel beşerî

kaynakların kullanımında hemşire ihracatını meşru gören ve destekleyen düşük ve orta gelirli Çin, Hindistan ve Filipinler gibi ülkelerde hemşirelerin ülke dışına çıkmak için hemşirelik eğitimine talep doğrultusunda özel okulların arttırılması ve uluslararası işe alım uzmanlarının bu ülkeleri resmi olarak desteklemesi de hemşirelikte göçe neden olan önemli bir durumdur. Hindistan ve Çin'in sahip olduğu işgücü kaynakları nedeni ile hemşire ihracatında önde gelen ülkeler olduğu belirtilmektedir (Pittman, Aiken, & Buchan, 2007). Hemşirelikte göçe neden olan diğer bir yaklaşım ise Birleşik Krallık ve Kanada gibi gelişmiş ülkelerin yaşlanan nüfusla birlikte sağlık hizmetlerine duyduğu ihtiyaç ve talebe karşın ulusal hemşirelik mezunu sayısının talebi karşılamak için yetersiz olması ve bu ülkelerin yurtdışından gelen hemşirelere güven duymasıdır (Brunton & Cook, 2018; Pittman vd., 2007). Ayrıca ABD'nin hemşire kaynaklarından yararlanacak ekonomik kapasiteye sahip olması, sağlık hizmeti endüstrisinin büyüklüğü, hemşire eksikliğinin ciddiyeti, nispeten yüksek hemşire maaşları ve aktif bir işe alım endüstrisi de küresel hemşire kaynağı üzerinde önemli bir çekim gücüne neden olmaktadır. ABD hükümetinin sağlık iş gücü planlamasında ulusal hemşirelik okullarının kapasitesini genişletmeye yönelik yatırımlarının küresel düzeyde hemşirelik kaynaklarının adil dağılımına katkı sağlayacağı belirtilmektedir (Pittman vd., 2007).

Sonuç olarak az gelişmiş ülkelerden sanayileşmiş ülkelere yüksek vasıflı işçilerin göçü, küreselleşme sürecinin kaçınılmaz bir parçası olmakla birlikte olumlu ve olumsuz sonuçlara yol açmaktadır (Pittman vd., 2007). Nitelikli sağlık çalışanlarına yönelik ihtiyacın dünyanın her yerinde yüksek olduğu, beyin göçünün artışı ve beyin göçü veren ülkelerin sağlık sistemleri üzerinde

oluşturduğu olumsuz etkiler göz önüne alındığında, her geçen gün büyüyen bir endişe kaynağı olmaktadır (Alan vd., 2022; Bimal, Kaur, & Kaur, 2016). Hemşirelik mesleğindeki beyin göçü gelişmiş ülkelere insan kaynağı ve ekonomik kazanç sağlarken, gelişmemiş ülkelerde hemşire eksikliğini arttırmakta ve geride kalan çalışanların iş yükü artışı nedeniyle sağlık uygulamaları risklerini arttırmaktadır (Li, Nie, & Li, 2014; Pittman, Aiken, & Buchan, 2007). Mevcut sorunların yanı sıra, sağlık insan gücü sorunlarını daha da pekiştirmektedir (Bimal vd., 2016; Strauss, George, & Rhodes, 2017). Beyin göçü, toplumun nitelikli sağlık hizmetine ulaşımını da sınırlamakta, bu ise sağlık hizmetlerine erişimde eşitsizliklerin derinleşmesine neden olmaktadır (Alan vd., 2022; Demiray vd., 2020). Yanı sıra yabancı ülkelerde çalışan hemşirelerin ülkelerin çalışma koşullarına uyumu, sağlık hizmetlerinin sunumunda kültürel farklılıklara yaklaşımları ve bakıma etkileri de ayrıca değerlendirilmesi gereken durumlar arasındadır (Brunton & Cook, 2018; Sherwood & Shaffer, 2013).

Sonuç ve Öneriler

Hemşirelik mesleğine yönelik nitelikli insan gücü ihtiyacının olduğu ve bu ihtiyacın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir (Sunata, 2014). Beyin göçü dinamiğinin etkileriyle baş etmede nedenlerini anlamak önemlidir. Sağlık insan gücü planlaması ve herhangi bir insan gücü kaybı oluşmadan göç hareketlerinin kontrol altına alınabilmesi için sağlık iş gücünün önemli ve büyük bir parçasını oluşturan hemşire ve hemşire adaylarının göç etme sebeplerini azaltacak uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkeler arasında göçe neden olan durumların belirlenmesi ve sebep olduğu olumsuzlukların çözümü; ulusal mücadeleden öte, uluslararası bir sorumluluk algısı ve uluslararası koordine edilmiş politikaları gerektirmektedir (Pittman vd., 2007). Beyin göçü hakkında ortak sorumluluğu bulunan ulusların benimsemesi gereken önemli bir yaklaşım, göçten etkilenen ulusların gereksinimlerini, çıkarlarını ve endişelerini anlamak ve bu bağlamda tüm ulusların yararına olabilecek ulusal ve uluslararası politikaları desteklemektir. Ulusal düzeyde kaynak devletler tarafından çalışma koşullarını düzenleyici politikalar yapılmalıdır. Bu politikalar tatmin edici ücret, uygun çalışma koşulları, iyileştirilmiş olanaklar, bireysel ve mesleki gelişim fırsatı, sağlık sigortası, eşit ve kabul edilebilir iş yükü, ek ödenekler ve çalışanlar arasında karşılıklı saygının esas alındığı bir organizasyon yapısından (Vandali, 2017) temel almalıdır.

Kaynaklar

1. Abuosi, A. A., & Abor, P. A. (2015). Migration intentions of nursing students in Ghana: Implications for human resource development in the health sector. *Journal of International Migration and Integration, 16*(3), 593-606.
2. Alan, H., Güngör, S., Bilgin, O., Elmustafa, L., Müjde, K., Sıvanıamırkhız, M., Köse, F., & Yılmaz, A. (2022). Tersine beyin göçü: Türkiye'deki hemşirelik lisans programına kayıtlı yabancı öğrencilerin değerlendirmeleri: Kesitsel bir araştırma. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 14*(2), 484-494.
3. Bimal, M. K., Kaur, R., & Kaur, R. (2016). Factors intend to brain drain among staff nurses. *International Journal of Advances in Nursing Management*, *4*(4), 327-330.
4. Brunton, M., & Cook, C. (2018). Dis/Integrating cultural difference in practice and communication: A qualitative study of host and migrant Registered Nurse perspectives from New Zealand. *International Journal of Nursing Studies*, *83*, 18-24.
5. Demiray, A., İlaslan, N., & Açıl, A. (2020). Evaluation of nursing students ’attitudes towards brain drain. *Journal of Human Sciences, 17*(2), 632–641.
6. Dikmen, Y., Yönder, M., Yorgun, S., Usta, Y. Y., Umur, S., & Aytekin, A. (2014). Hemşirelerin profesyonel tutumları ile bunu etkileyen faktörlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 17(*3), 158-164.
7. Dönmez, C.Y., Yaşar, S., & Oğuz, B. (2021). *Hemşirelik öğrencilerinin beyin göçüne yönelik tutumlarının ve etkileyen etmenlerin incelenmesi.* 19. Ulusal Hemşirelik Öğrencileri Kongresi. 3-4 Haziran. 2021.
8. Efendi, F., Oda, H., Kurniati, A., Hadjo, S. S., Nadatien, I., & Ritonga, I. L. (2021). Determinants of nursing students' intention to migrate overseas to work and implications for sustainability: The case of Indonesian students. *Nursing & Health Sciences, 23(*1), 103-112.
9. Gökbayrak, Ş. (2008).Uluslararası göç ve kalkınma tartışmaları: Beyin göçü üzerine bir inceleme. *Ankara Üniversitesi SBF Dergisi, 63*(3), 65-82.
10. Haour-Knipe, M. & Davies, A. (2008). *Return migration of nurses*. Geneva: International Council of Nurse Migration.
11. Kadel, M., & Bhandari, M. (2019). Factors intended to brain drain among nurses working at private hospitals of Biratnagar, Nepal. *BIBECHANA, 16,* 213-220.

12. Kalipeni, E., Semu, L. L., & Mbilizi, M. A. (2012). The brain drain of health care professionals from sub-Saharan Africa: A geographic perspective. *Progress in Development Studies, 12*(2-3), 153-171.
13. Lee, E., & Moon, M. (2013). Korean nursing students' intention to migrate abroad. *Nurse Education Today, 33*(12), 1517–1522.
14. Li, H., Nie, W., & Li, J. (2014). The benefits and caveats of international nurse migration. *International Journal of Nursing Sciences*, *1*(3), 314-317.
15. Mollahaliloğlu, S., Çulha, Ü. A., Kosdak, M., & Öncül, H. G. (2014). The migration preferences of newly graduated physcians in Turkey. *Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences*, *22*(2), 69-75.
16. Montayre, J., Montayre, J., & Holroyd, E. (2018). The global Filipino nurse: An integrative review of Filipino nurses' work experiences. *Journal of Nursing Management, 26*(4), 338-347.
17. Munikar, S., & Thapa, K. (2019). Determinants and aspirants for nurse migration from Nepal: A cross sectional study from Kathmandu. *Medical Journal of Shree Birendra Hospital, 18*(2), 22-28.
18. Naqvi, A. A., Zehra, F., Naqvi, S. B. S., Ahmad, R., Ahmad, N., Usmani, S., Badar, S., Younus, I., & Khan, S. J. (2017). Migration trends of pharmacy students of Pakistan: a study investigating the factors behind brain drain of pharmacy professionals from Pakistan. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research, 51*(2), 192-206
19. Nguyen, L., Ropers, S., Nderitu, E., Zuyderduin, A., Luboga, S., & Hagopian, A. (2008). Intent to migrate among nursing students in Uganda: measures of the brain drain in the next generation of health professionals. *Human Resources for Health*, *6*(1), 1-11.
20. Okafor, C., & Chimereze, C. (2020). Brain drain among Nigerian nurses: Implications to the migrating nurse and the home country. *International Journal of Research and Scientific Innovation, 7*(1), 15-21.
21. Ortiga, Y. Y. (2018). Learning to fill the labor niche: Filipino nursing graduates and the risk of the migration trap. *RSF: The Russell Sage Foundation Journal of the Social Sciences*, *4*(1), 172-187.
22. Öncü, E., Vayısoğlu, S. K., Karadağ, G., Alaçam, B., Göv, P., Selcuk Tosun, A., ... & Çatıker, A. (2021). Intention to migrate among the next generation of Turkish nurses and drivers of migration. *Journal of Nursing Management, 29*(3), 487-496.
23. Örsal, Ö., & Kubilay, G. (2007). Aile planlaması tutum ölçeğinin geliştirilmesi. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Dergisi, 15*(60), 155-164.

24. Öztürk, N. Ş., & Akbulut, Y. (2011). Hemşirelerin iş gücü verimliliğini etkileyen örgütsel faktörler konusundaki tutumlarının belirlenmesi. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, 10*(1), 19-30.
25. Pittman, P., Aiken, L., & Buchan, J. (2007). International migration of nurses: Introduction. *Health Services Research*, *42*(3), 1275-1280.
26. Santric-Milicevic, M., Matejic, B., Terzic-Supic, Z., Vasic, V., Babic, U., & Vukovic, V. (2015). Determinants of intention to work abroad of college and specialist nursing graduates in Serbia. *Nurse Education Today, 35*(4), 590–596.
27. Seven, A., & Adadıoğlu, Ö. (2022). Nursing Students' Attitudes Towards Brain Drain in Turkey: A Cross-Sectional Study. *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences, 14*(1), 179-184.
28. Sherwood, G. D., & Shaffer, F. A. (2014). The role of internationally educated nurses in a quality, safe workforce. *Nursing Outlook*, *62*(1), 46-52.
29. Strauss, M., George, G., & Rhodes, B. (2017). Designing human immunodeficiency virus counselling and testing services to maximize uptake among high school learners in South Africa: What matters? *Sexually Transmitted Diseases, 44*(5), 290-296.
30. Suleiman, K., Miro, K., Heli, K., Ashlee, O., Marco, T., Jonna, J., ... & Kristina, M. (2022). Integration strategies and models to support transition and adaptation of culturally and linguistically diverse nursing staff into healthcare environments-an umbrella review. *International Journal of Nursing Studies*, 136, 104377.
31. Sunata, U. (2014). Tersine beyin göçünde sosyal ağların rolü: Türkiyeli mühendislerin Almanya'dan geriye göç deneyim ve algıları. *Türk Psikoloji Yazıları*, *17*(34), 85-96.
32. Tarhan, G., Kılıç, D., & Yıldız, E. (2016). Hemşirelerin mesleğe yönelik tutumları ile mesleki profesyonellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi, 58,* 411-416.
33. Tosunöz, İ. K., & Nazik, E. (2022). Career future perceptions and attitudes towards migration of nursing students: A cross-sectional multicenter study. *Nurse Education in Practice, 63,* 103413.
34. Turan, F. D. (2021). Hemşirelik dördüncü sınıf öğrencilerinin beyin göçüne yönelik tutumlarının yordayıcısı olarak kariyer karar verme ve kariyer karar verme yetkinlikleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, *10*(4), 828-841.

35. Vandali, V. (2017). Brain Drain of Indian Nurses: A Systematic Review. *International Journal of Advances in Nursing Management*, *5*(1), 93-95.
36. Walton-Roberts, M., Bhutani, S., & Kaur, A. (2017). Care and Global Migration in the Nursing Profession: a north Indian perspective. *Australian Geographer*, *48*(1), 59-77.
37. Yılmaz, E. (2019). Uluslararası beyin göçü hareketleri bağlamında Türkiye'deki beyin göçünün durumu. *LAÜ Sosyal Bilimler Dergisi*, *10*(2), 220-232.

Endoplazmik Retikulum Translokasyonu, Sinyal Peptid ve MHC Sınıf I Etkileşimleri

Yeliz ÖGRET[1], Çiğdem ÇINAR[2]

[1]MSc. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD
ORCID: 0000-0001-9732-5474
[2]Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD
ORCID: 0000-0003-2098-381X

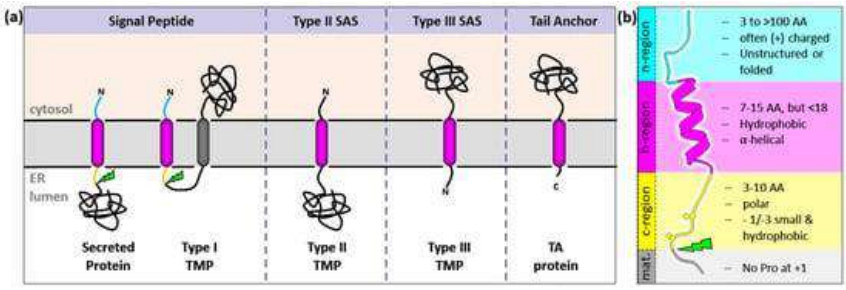
Tüm salgı proteinlerin translasyonu sitozolik ribozomlar tarafından başlar ve endoplazmik retikulum (ER)'a hedeflenir, sonrasında sentezlenen peptid ER membranı boyunca taşınarak (translokasyon) lümen içine gönderilir (Aviram N. 2017, Rapoport T.A. 2017). Serbest ribozomlarda sentezlenmeye başlayan peptidi ER'e hedefleyen sitozolik ve ER zarında yerleşik makromoleküller vardır. Hem ER hedeflemesi, hem de translokasyon, yeni sentezlenmiş proteinlerin amino asit dizisindeki kısa hidrofobik peptit uzantıları olan sinyal dizileri (SS) ile gerçekleştirilir. Proteinlerin N-terminallerinde bulunan bu kısa peptitler oldukça çeşitlidir ve insan proteomunun kabaca dörtte birini ER'ye hedeflerler.

SS'lerin dört ana sınıfı vardır:

(i) Salgılanan proteinler (insülin vb) ve tip I zar proteinleri (HLA molekülleri vb)'nde bulunan parçalanabilir sinyal peptitleri;
(ii) Tek (tümör nekroz faktör (TNF)'ün zara bağlı formu gibi) ve çok geçişli transmembran proteinlerde (TMP) bulunan tip II sinyal ankor dizileri (SAS);
(iii) Tip III SAS (Sec61p üzerindeki gibi)'lar;
(iv) Kuyruk çapaları (TA) (Sec61γ üzerindeki gibi) (Şekil 1).

Endoplazmik Retikulum'a hedefleyen SS'ler sinyal tanıma partikülü (SRP) ile tanınarak kompleks oluştururlar. Bu kompleks, ER membranında bulunan, peptidin ER lümenine geçişini sağlayan kanal Sec61'in konumunu belirlemek ve translokasyon doğruluğunu sağlamak için önemlidir.

Sinyal peptitleri, açık farkla en kalabalık SS sınıfıdır. Yalnızca insanlarda, tüm proteomun >%10'unu oluşturan, tahminen >3000 farklı sinyal peptit içeren protein vardır. Sinyal peptitler genellikle kodlama dizisinin ilk 30 amino asidi içinde lokalizedir ve uygun sinyal peptidaz kompleksi (SPC) tarafından parçalanırlar.



Şekil 1: a) Sinyal dizi tipleri b) Sinyal dizi alanları (Liaci AM.,2021).

Sinyal Peptidler ve MHC ilişkisi

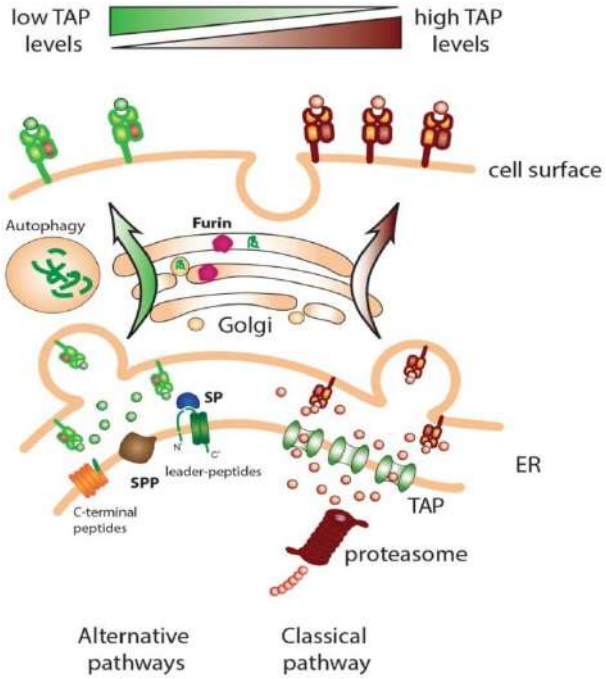
Antijene özgü CD8+ T hücreleri, MHC sınıf I/β2m kompleksleri ile bağlantılı 8-10 amino asit uzunluğundaki peptitleri tanır. MHC sınıf I/β2m/peptit komplekslerinin hücre yüzeyi ekspresyonu, hücre içinde başlayan ve yaşlanmış, yanlış katlanmış veya kusurlu ribozomal ürün (DRiP) proteinlerinin proteolizi ile küçük peptitlerin ürettildiği bir sürecin sonucudur. Potansiyel olarak, çok sayıda proteolitik sistem antijenik peptitler üretebilir, ancak proteozom bunların çoğunun serbest bırakılmasından sorumludur. Proteozom aktivitesinin inhibe edilmesi ile MHC sınıf I bağlayıcı peptit havuzunun azaldığı bilinmektedir (Hughes EA. 1996). Proteozomal bölünme tipik olarak bir peptidin MHC sınıf I bağlanmasıyla uyumlu olan C-terminalini oluşturur ve peptitler tipik olarak N-terminallerinde uzatılır (Cascio P. 2001, Kisselev AF. 1999). Sitozolde üretilen peptitler, Antijen işleme ile ilişkili taşıyıcı (TAP)1/TAP2 peptit taşıyıcısı tarafından ER'e taşınır ve burada ER içinde yer alan peptit yükleme kompleksine (PLC) ulaşmış olurlar. TAP, ATP bağlayıcı kaset (ABC) olarak nitelendirilen taşıyıcı ailesinin heterodimerik bir üyesidir ve peptidin bağlanması, ATP hidrolizini ve ER zarı boyunca taşınmasını indükler. PLC ile temasa geçtiğinde, ER-amino peptidaz (ERAAP-ERAP1 olarak da bilinir) N-uzatılmış peptitleri MHC sınıf I bağlanmasına uygun bir uzunluğa keser (Saric T. 2002, York IA. 2002). Bir şaperon protein olan tapasin, stabil MHC sınıf I/peptit komplekslerinin oluşumunu destekler ve düzenler. Ek olarak, kalneksin, MHC sınıf I ağır zincirlerinin erken katlanmasını kolaylaştırırken kalretikulin ve ERp57, peptit yüklemesinde rol oynarlar (Cresswell P. 2005, Kloetzel PM. 2004) . Bu yol aynı zamanda proteozom-TAP yolu olarak da bilinir ve normal koşullar altında hücrelerde çalışan ana yol olduğu için geleneksel işlenme yolu olarak kabul edilir (Neefjes J. 2011, Vyas JM. 2008). Bununla birlikte hücreler, peptitlerin serbest bırakılmasına ve MHC sınıf I moleküllerine yüklenmesine yol açan birçok alternatif yollarla doludur. Bu yollar, proteozom, tapasin veya TAP gibi geleneksel yoldan bağımsızdır.

Lider diziler, sinyal peptidaz ve sinyal peptid peptidaz tarafından serbest bırakılır.

Ökaryotik hücrelerde, salgı ve zar proteinleri, salgı yolunun girişi olan ER'i hedef alan bir sinyal dizisi içerirler (Johnson AE. 1999, Rapoport TA. 1996). Bu sinyal dizileri tipik olarak üç alandan oluşur: 6-15 amino asitlik bir hidrofobik çekirdek (h bölgesi), küçük yüksüz amino asitlere sahip bir polar C-terminal ucu (c bölgesi) ve bir polar N-terminal bölgesi (n bölgesi) (Şekil 1b) (Martoglio B. 1998). Protein translokona girdikten sonra, sinyal peptidleri genellikle sinyal peptidaz (SPAse) tarafından preproteinden ayrılırlar (Dalbey RE. 1997). ER

membranında kalan sinyal peptitleri, presenilin tipi aspartik proteaz sinyal peptit peptidazı (SPP) tarafından intramembran proteolize uğrarlar (Martoglio B. 1998, Weihofen A. 2002). MHC sınıf I molekülüne bağlanabilen uygun peptitlerin, ER membranındaki SPP tarafından intramembran proteolizinden sonra üretildiği düşünülmektedir (Lyko F. 1995, Weihofen A. 2000). SPP ile parçalanmış fragmanlar sitozole aktarılır ve proteozom tarafından işlendikten sonra TAP tarafından ER'e transfer edilir (Klasik yol) (Şekil 2) (Oliveira CC. 2015).

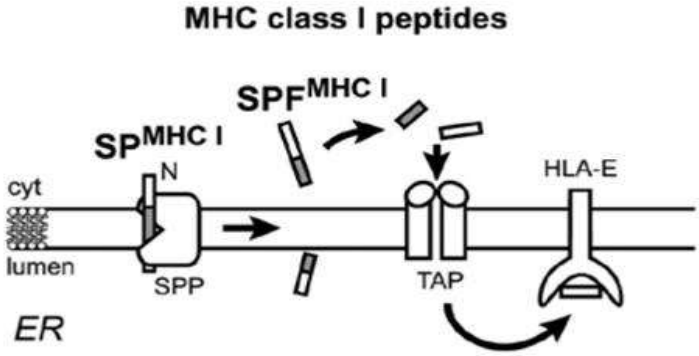
Peter Cresswell ve Victor Engelhard tarafından 1992'de yapılan çalışmalar, TAP eksikliği olan hücrelerin yüzeyinde sunulan peptitlerin çoğunun, sinyal dizilerinden, proteinlerin N-terminalindeki spesifik protein bölgelerinden türetildiğini ortaya koymuştur (Henderson RA. 1992, Wei ML. 1992). Gerçekten de, ER zarı içindeki lider peptit, ER lümenine en yakın kısımlarından SPP tarafından kesilerek lümene salınır ve proteozom veya TAP'tan bağımsız olarak MHC sınıf I oluklarına yerleşir (Alternatif yol) (Şekil 2) (Oliveira CC. 2015).



Şekil 2: Sinyal peptitlerin işlenmesi (Oliveira CC. 2015)

HLA Sınıf I Moleküllerinin Sinyal Peptit Parçaları Doğal Öldürücü Hücrelere Sinyali

Klasik HLA sınıf I molekülleri, T öldürücü hücrelere hücresel peptitleri sunar ve böylece enfekte bir hücredeki viral proteinlerin varlığını bildirebilir. NK hücreleri, uygun HLA sınıf I molekülleri olmayan hücreleri tanır ve ortadan kaldırırlar. Böylece hücresel bağışıklık gözetimine ek bir kontrol noktası görevi görürler. HLA-E olarak adlandırılan, klasik olmayan HLA sınıf I molekülü, klasik HLA sınıf I moleküllerinin sinyal dizilerinden türetilen peptit epitoplarını sunar. Klasik HLA sınıf I moleküllerinin sinyal dizileri yüksek oranda korunmuştur ve HLA-E için en baskın peptit kaynağıdır. ER membranında SPAse tarafından bölünürler ve ardından membrandaki sinyal peptide peptidazı SPP tarafından işlenirler. Yaklaşık 14 kalıntı uzunluğundaki N-terminal fragmanı daha sonra proteozom tarafından kırpılarak sitozole salınır (Lemberg MK. 2002, Aldrich CJ. 1994, Lee N. 1998).



Şekil 3: HLA Sınıf I moleküllerinin kırpılması (Lemberg MK. 2002).

TAP tarafından ER lümenine yeniden aktarıldıktan sonra, peptit yeni sentezlenmiş HLA-E moleküllerine yüklenir (Lemberg MK. 2002). Hücre yüzeyine taşındıktan sonra, HLA-E/peptid kompleksi CD94/NKG2 reseptörleri ile etkileşime girerek NK hücre aktivasyonunu inhibe eder (Rodgers JR. 2005, Van Hall T. 2010, Kapp K. 2009). Hücre yüzeyinde bu komplekslerin yokluğu ise, NK hücrelerini hedeflerini öldürmek için aktive etmektedir.

NK hücreler, doğuştan gelen bağışıklığa aracılık eden birincil efektör hücrelerdir. Virüs ile enfekte olmuş hücreleri doğrudan yok etme ve adaptif bağışıklık tepkilerini daha da modüle etmek için sitokinleri serbest bırakma yeteneğine sahiptirler (Cooper MA. 2009, Merino A. 2011). NK hücrelerinin yüzeyinde lektin benzeri heterodimerik reseptörler CD94/NKG2 bulunur (Petrie

EJ. 2008). İnhibitör NKG2A reseptörü, aktive edici NKG2C reseptörüne göre HLA-E ve sinyal peptid kompleksi için daha yüksek bir afiniteye sahiptir (Valés-Gómez M. 1999, Kaiser BK. 2005). Dolayısıyla NKG2A'nın HLA-E/peptid bağlantısı inhibe edici bir sinyale yol açar. HLA-E'ye yüklenen (9 mer) endojen peptitler esas olarak HLA-A, -B, -C ve -G sinyal peptitlerinin (Lemberg MK. 2001, Bland FA. 2003) parçalanma ürünleridir (amino asit kalıntıları 3-11). HLA-E'nin hücre yüzeyinde bu peptidlerin sunumu NK hücrelerinin kendinden olana karşı öldürücü etkisini inhibe eder. HIV-1 ve insan sitomegalovirüsü dahil olmak üzere belirli virüsler, NK hücreleri tarafından öldürülmekten kaçınmak için bu HLA-E aracılı yoldan yararlanabilmektedir.

İki tip HLA-B sinyal peptidi, konum 2 (P2) ankor kalıntıları ve ardından CD94/NKG2 reseptörleri ile etkileşimleri bakımından farklılık gösterir (Bland FA. 1998, Braud V. 1997). P2-metioninin (P2-M) P2-treonin (P2-T) ile yer değiştirmesi, hücre yüzeyinde anormal katlanmaya ve kararsız HLA-E ekspresyonuna neden olur. Tüm HLA-A ve HLA-C molekülleri P2-M taşırken HLA-B ürünlerinde ya P2-M ya da P2-T bulunur. Epidemiyolojik kanıtlarda, iki Afrika kohortunda HIV-1 enfeksiyonunun yayılımının P2-M'nin açısından anlam ifade etmezken, P2-T'nin rolünün immün aktivasyon sırasında önem kazandığı gösterilmiştir. Üç HLA-B P2 genotipine (M/M, M/T ve T/T) sahip bireyler olabilir. P2-T hedef hücrelerin varlığında, NK aracılı sitolizin yüksek oranda arttığı saptanmıştır (Merino AM. 2013, Borrego F. 1998).

HLA-B geninin ürünleri, peptit bağlama cebi üzerindeki α1 bölgesinin 77-83 pozisyonlarındaki kalıntılardaki varyasyona dayalı olarak Bw4 ve Bw6 epitop taşıyan gruplara da ayrılırlar. Flores-Villanueva ve meslektaşları, Bw4 homozigotluğunun HIV-1 viremi ve AIDS'ten korunma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Flores-Villanueva PO. 2001). Bw4 motifleri ayrıca NK hücrelerinin viral replikasyonu kısıtlamadaki rolünü yorumlamak için kullanılabilen KIR ligandları olarak da işlev görür, böylece HIV serokonvertörlerinde ve uzun süreli hastalık ilerlemesi olmayan hastalarda, hastalığın başlamasını geciktirmektedir (Trachtenberg, E.A. 2001, Stephens HAF. 2005). HLA sınıf I ve KIR lokusları arasındaki güçlü ilişki, HIV patogenezinde NK hücrelerinin aktivitesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. KIR'dan gelen inhibe edici ve aktive edici sinyaller, NK hücre aktivitesine aracılık eder ve aktive edici bir KIR allotipi olan KIR3DS1'in HLA-Bw4 epitopu ile kombinasyon halinde epistatik bir etkileşim gösterdiği ve hastalığın ilerlemesinin geciktirilmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Martin MP. 2002).

KAYNAKLAR

1. Aviram, N.; Schuldiner, M. Targeting and translocation of proteins to the endoplasmic reticulum at a glance. J. Cell Sci. 2017, 130, 4079–4085.
2. Rapoport, T.A.; Li, L.; Park, E. Structural and mechanistic insights into protein translocation. Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2017, 33, 369–390.
3. Liaci AM, Förster F. Take Me Home, Protein Roads: Structural Insights into Signal Peptide Interactions during ER Translocation. Int J Mol Sci. 2021 Nov 1;22(21):11871. doi: 10.3390/ijms222111871.
4. Hughes EA, Ortmann B, Surman M, Cresswell P. The protease inhibitor, N-acetyl-l-leucyl-l-leucyl-leucyl-l-norleucinal, decreases the pool of major histocompatibility complex class I-binding peptides and inhibits peptide trimming in the endoplasmic reticulum. J Exp Med (1996) 183(4):1569–78. 10.1084/jem.183.4.1569
5. Cascio P, Hilton C, Kisselev AF, Rock KL, Goldberg AL. 26S proteasomes and immunoproteasomes produce mainly N-extended versions of an antigenic peptide. EMBO J (2001) 20(10):2357–66. 10.1093/emboj/20.10.2357
6. Kisselev AF, Akopian TN, Woo KM, Goldberg AL. The sizes of peptides generated from protein by mammalian 26 and 20 S proteasomes. Implications for understanding the degradative mechanism and antigen presentation. J Biol Chem (1999) 274(6):3363–71. 10.1074/jbc.274.6.3363
7. Saric T, Chang SC, Hattori A, York IA, Markant S, Rock KL, et al. An IFN-gamma-induced aminopeptidase in the ER, ERAP1, trims precursors to MHC class I-presented peptides. Nat Immunol (2002) 3(12):1169–76. 10.1038/ni859
8. York IA, Chang SC, Saric T, Keys JA, Favreau JM, Goldberg AL, et al. The ER aminopeptidase ERAP1 enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. Nat Immunol (2002) 3(12):1177–84. 10.1038/ni860
9. Cresswell P, Ackerman AL, Giodini A, Peaper DR, Wearsch PA. Mechanisms of MHC class I-restricted antigen processing and cross-presentation. Immunol Rev (2005) 207:145–57. 10.1111/j.0105-2896.2005.00320.x
10. Kloetzel PM, Ossendorp F. Proteasome and peptidase function in MHC-class-I-mediated antigen presentation. Curr Opin Immunol (2004) 16(1):76–81. 10.1016/j.coi.2003.11.004

11. Neefjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. Nat Rev Immunol (2011) 11(12):823–36. 10.1038/nri3084
12. Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. Nat Rev Immunol (2008) 8(8):607–18. 10.1038/nri2368
13. Johnson AE, van Waes MA. The translocon: a dynamic gateway at the ER membrane. Annu Rev Cell Dev Biol (1999) 15:799–842. 10.1146/annurev.cellbio.15.1.799
14. Rapoport TA, Rolls MM, Jungnickel B. Approaching the mechanism of protein transport across the ER membrane. Curr Opin Cell Biol (1996) 8(4):499–504. 10.1016/S0955-0674(96)80027-5
15. Martoglio B, Dobberstein B. Signal sequences: more than just greasy peptides. Trends Cell Biol (1998) 8(10):410–5. 10.1016/S0962-8924(98)01360-9
16. Dalbey RE, Lively MO, Bron S, van Dijl JM. The chemistry and enzymology of the type I signal peptidases. Protein Sci (1997) 6(6):1129–38. 10.1002/pro.5560060601
17. Weihofen A, Binns K, Lemberg MK, Ashman K, Martoglio B. Identification of signal peptide peptidase, a presenilin-type aspartic protease. Science (2002) 296(5576):2215–8. 10.1126/science.1070925
18. Lyko F, Martoglio B, Jungnickel B, Rapoport TA, Dobberstein B. Signal sequence processing in rough microsomes. J Biol Chem (1995) 270(34):19873–8. 10.1074/jbc.270.34.19873
19. Weihofen A, Lemberg MK, Ploegh HL, Bogyo M, Martoglio B. Release of signal peptide fragments into the cytosol requires cleavage in the transmembrane region by a protease activity that is specifically blocked by a novel cysteine protease inhibitor. J Biol Chem (2000) 275(40):30951–6. 10.1074/jbc.M005980200
20. Henderson RA, Michel H, Sakaguchi K, Shabanowitz J, Appella E, Hunt DF, et al. HLA-A2.1-associated peptides from a mutant cell line: a second pathway of antigen presentation. Science (1992) 255:1264–6. 10.1126/science.1546329
21. Wei ML, Cresswell P. HLA-A2 molecules in an antigen-processing mutant cell contain signal sequence-derived peptides. Nature (1992) 356:443–6. 10.1038/356443a0
22. Oliveira CC, et al. Alternative Antigen Processing for MHC Class I: Multiple Roads Lead to Rome. Front Immunol. 2015 Jun 5;6:298. doi:10.3389/fimmu.2015.00298.

23. Lemberg MK, Martoglio B. Requirements for signal peptide peptidase-catalyzed intramembrane proteolysis. Mol Cell. 2002;10:735–44.
24. Aldrich CJ, DeCloux A, Woods AS, Cotter RJ, Soloski MJ, Forman J. Identification of a Tap-dependent leader peptide recognized by alloreactive T cells specific for a class Ib antigen. Cell (1994) 79(4):649–58. 10.1016/0092-8674(94)90550-9
25. Lee N, Goodlett DR, Ishitani A, Marquardt H, Geraghty DE. HLA-E surface expression depends on binding of TAP-dependent peptides derived from certain HLA class I signal sequences. J Immunol (1998) 160(10):4951–60.
26. Rodgers JR, Cook RG. MHC class Ib molecules bridge innate and acquired immunity. Nat Rev Immunol (2005) 5:459–71. 10.1038/nri1635
27. Van Hall T, Oliveira CC, Joosten SA, Ottenhoff TH. The other Janus face of Qa-1 and HLA-E: diverse peptide repertoires in times of stress. Microbes Infect (2010) 12(12–13):910–8. 10.1016/j.micinf.2010.07.011
28. Kapp K., Schrempf S., Lemberg M., Dobberstein B. Post-Targeting Functions of Signal Peptides. Protein Transport into the Endoplasmic Reticulum, edited by Richard Zimmermann. © 2009 Landes Bioscience. Read this chapter in the Madame Curie Bioscience Database.
29. Cooper MA, Colonna M, Yokoyama WM. Hidden talents of natural killers: NK cells in innate and adaptive immunity. EMBO Rep. 2009 Oct;10(10):1103-10. doi:10.1038/embor.2009.203. Epub 2009 Sep 4.PMID: 19730434.
30. Merino A, Malhotra R, Morton M, Mulenga J, Allen S, Hunter E, Tang J, Kaslow RA. Impact of a functional KIR2DS4 allele on heterosexual HIV-1 transmission among discordant Zambian couples. J Infect Dis. 2011 Feb 15;203(4):487-95. doi: 10.1093/infdis/jiq075. Epub 2011 Jan 7.PMID: 21216870.
31. Petrie EJ, Clements CS, Lin J, Sullivan LC, Johnson D, Huyton T, Heroux A, Hoare HL, Beddoe T, Reid HH, Wilce MC, Brooks AG, Rossjohn J. CD94-NKG2A recognition of human leukocyte antigen (HLA)-E bound to an HLA class I leader sequence. J Exp Med. 2008 Mar 17;205(3):725-35. doi: 10.1084/jem.20072525. Epub 2008 Mar 10.PMID: 18332182.
32. Valés-Gómez M, Reyburn HT, Erskine RA, López-Botet M, Strominger JL. Kinetics and peptide dependency of the binding of the inhibitory NK receptor CD94/NKG2-A and the activating receptor CD94/NKG2-C to HLA-E. EMBO J. 1999 Aug 2;18(15):4250-60. doi: 10.1093/emboj/18.15.4250.PMID: 10428963.

33. Kaiser BK, Barahmand-Pour F, Paulsene W, Medley S, Geraghty DE, Strong RK. Interactions between NKG2x immunoreceptors and HLA-E ligands display overlapping affinities and thermodynamics. J Immunol. 2005;174:2878–2884.
34. Lemberg MK, Bland FA, Weihofen A, Braud VM, Martoglio B. Intramembrane proteolysis of signal peptides: an essential step in the generation of HLA-E epitopes. J Immunol. 2001 Dec 1;167(11):6441-6. doi: 10.4049/jimmunol.167.11.6441.PMID: 11714810.
35. Bland FA, Lemberg MK, McMichael AJ, Martoglio B, Braud VM. Requirement of the proteasome for the trimming of signal peptide-derived epitopes presented by the nonclassical major histocompatibility complex class I molecule HLA-E. J Biol Chem. 2003 Sep 5;278(36):33747-52. doi: 10.1074/jbc.M305593200. Epub 2003 Jun 23.PMID: 12821659
36. Llano M, Lee N, Navarro F, et al. HLA-E-bound peptides influence recognition by inhibitory and triggering CD94/NKG2 receptors: preferential response to an HLA-G-derived nonamer. Eur J Immunol. 1998;28:2854–2863.
37. Braud V, Jones EY, McMichael A. The human major histocompatibility complex class Ib molecule HLA-E binds signal sequence-derived peptides with primary anchor residues at positions 2 and 9. Eur J Immunol. 1997;27:1164–1169.
38. Merino AM, Sabbaj S, Easlick J, Goepfert P, Kaslow RA, Tang J. Dimorphic HLA-B signal peptides differentially influence HLA-E- and natural killer cell-mediated cytolysis of HIV-1-infected target cells. Clin Exp Immunol. 2013 Dec;174(3):414-23. doi: 10.1111/cei.12187.PMID: 23952339.
39. Borrego F, Ulbrecht M, Weiss EH, Coligan JE, Brooks AG. Recognition of human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-E complexed with HLA class I signal sequence-derived peptides by CD94/NKG2 confers protection from natural killer cell-mediated lysis. J Exp Med. 1998;187:813–818.
40. Flores-Villanueva PO, et al. Control of HIV-1 viremia and protection from AIDS are associated with HLA-Bw4 homozygosity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001. PMID: 11309482.
41. Trachtenberg, E.A., Erlich, H.A.: A review of the role of the human leukocyte antigen (HLA) system as a host immunogenetic factor influencing HIV transmission and progression to AIDS. In: Korber, B.T., Brander, C., Haynes, B.F., Koup, R., Kuiken, C., Moore, J.P., Walker,

B.D., Watkins, D. (eds.) HIV Molecular Immunology 2001. Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos. LANL, vol. I, pp. 43–60 (2001).
42. Stephens HAF. HIV-1 diversity versus HLA class I polymorphism. Trends Immunol (2005) 26(1):41–7. doi:10.1016/j.it.2004.11.001.
43. Martin MP, Gao X, Lee J-H, Nelson GW, Detels R, Goedert JJ, et al. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS. Nat Genet (2002) 31(4):429–34. doi:10.1038/ng934).

Mikro Bilgisayarlı Tomografi Teknolojisinin Restoratif Diş Hekimliği Alanındaki Uygulamaları

Ayşe Tuğba ERTÜRK AVUNDUK

Doktor Öğretim Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-7879-8150

1. Giriş

Tanım

İlk X-ışını mikrotomografisi veya mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) sistemi Lee Feldkamp tarafından 1980'lerin başında seramik malzemelerdeki yapısal kusurları değerlendirmek için geliştirildi ve 1994'te piyasada bulunan ilk kemik mikro-BT tarayıcısı sunuldu (Lin, Stock, & Guldberg, 2019). Günümüzde mikro-BT sistemleri, ana laboratuvarlarda ve şirketlerde farklı türde incelemeler yapmak ve eğitim amaçlı da dahil olmak üzere çeşitli uygulamalar için laboratuvar enstrümantasyonu olarak yer almaktadır (Deyhle, Schmidli, Krastl, & Müller, 2010; Liao et al., 2018). İlk piyasaya sürülen mikro-BT tarayıcılar özel olarak yapılmıştı ve yaygın olarak bulunmuyordu. Ancak günümüzde artık kompakt ticari sistemler mevcuttur ve hızla birçok akademik ve endüstriyel araştırma laboratuvarının temel bileşenleri haline gelmektedir. Dişler, kemikler gibi mineralize dokular ve seramik, polimerler, biyomateryal iskeletler vb. malzemeler dahil olmak üzere çok çeşitli numuneler doğrudan micro-BT kullanılarak incelenebilir (R. Guldberg et al., 2003; R. E. Guldberg, Lin, Coleman, Robertson, & Duvall, 2004).

Mikro-BT ekipmanı, 90-150 kVA X-ray tüpü, filtre ve kolimatör, bilgisayar kontrollü bir elektrik motoru, X-ray görüntü verilerini çevirmek için bir CCD kamera, bir görüntü yoğunlaştırıcı aparat, bir numune standı ve bir bilgisayar gibi çeşitli temel bileşenlerden oluşur (Boerckel, Mason, McDermott, & Alsberg, 2014; Erpaçal, Adıgüzel, & Cangül, 2019). Mikro odaklı nokta X-ışını kaynakları ve yüksek çözünürlüklü dedektörler kullanan mikro-BT sistemi, birden fazla görüntüleme yönünde dönen projeksiyonlarin numunelerin yeniden oluşturulmuş 3D görüntülerini üretmeye olanak sağlar (Swain & Xue, 2009). Görüntüleme süreci/işlemi tahribatsız olduğundan, aynı numunenin iç özellikleri birçok kez incelenebilir ve numuneler ek biyolojik ve mekanik testler için tarandıktan sonra kullanılabilir durumda kalır (Swain & Xue, 2009). Aynı zamanda yüksek hassasiyetle tekrarlanabilir sonuçlar vermesi ve üç boyutlu görüntülerin elde edilebilmesi avantajları arasındadır (Jacker-Guhr et al., 2016).

2. Mikro-BT kullanımının avantajları

Mikro-BT hem mineralize sert dokuların hem de yumuşak doku ve materyallerin görüntülenmesini sağlar (Şahin & Topuz, 2014; Yakıncı, Onar, Depci, Orhan, & Turan, 2016). En önemli avantajı, kullanılan örneklerin zarar görmemesi ve ölçümlerin tekrarlanabilmesidir (Kurt & Orhan, 2014). Örneklerin yüksek doğrulukta üç boyutlu görüntülerini sağlamaktadır.

Mikro-BT'nin karşılaştırmalı araştırmalarda kullanılması, mevcut tedavi tekniklerinin göreceli üstünlüğü ve en iyi uygulamalar ile klinik tedavi

klavuzlarının ortaya çıkışı hakkında da fikir verebilir. Ayrıca, tüm eğitim seviyelerindeki diş hekimliği öğrencileri için yeni eğitim yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir (Mirfendereski & Peters, 2012).

Mikro-BT görüntüleme numuneye fiziksel olarak zarar vermez; bu, deneylerden önce ve sonra aynı numunenin karşılaştırılmasına olanak tanıyan tekrarlanan taramalarla mümkündür. Kullanılan numuneyi elde etmenin zorluğu, diğer tahrip edici yöntemler yerine bu yöntem kullanıldığında sorun teşkil etmez (Huysmans & Longbottom, 2004).

3. Mikro-BT kullanmanın dezavantajları

Mikro-BT teknolojisinde tarama ve rekonstrüksiyon nispeten uzun zaman alır, bilgisayar uzmanlığı gerektirir ve diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla pahalıdır. Ayrıca yüksek radyasyon dozları mikro-BT'nin klinik ortamlarda kullanımını engellemektedir (Mirfendereski & Peters, 2012).

Piyasada mevcut masaüstü X-ray mikrotomografi sistemleri, ışık sertleşmesi nedeniyle bilgi kaybı ile tarama yapan polikromatik X-ışını kaynakları kullanır. Projeksiyon alanındaki saçılmanın, nesnenin kesit görüntüsünün kenarı etrafında daha yüksek parlaklığa neden olması mümkündür (çukurlaşma artefaktı) (Park, Bae, Chang, & Shon, 2011).

4. Mikro bilgisayarlı tomografi teknolojisinin restoratif diş hekimliği alanındaki uygulamaları

Mikro-BT sistemleri artık birçok akademik alanda yaygın olarak kullanılmaktadır, birkaç yeni inceleme mikro-BT görüntülemenin mevcut durumunu ve bunların analizini sunmuştur. Bu derleme makalesinin amacı, mikro-BT'nin diş hekimliği araştırmalarında restoratif diş tedavisi alanında önleyici, tanısal ve dental araştırmalardaki potansiyel uygulamalarında son uygulamalarına odaklanmak ve gözden geçirmektir.

Bu bağlamda sırasıyla ele alınacak konu başlıkları şu şekilde olacaktır:

- Farklı tedavi yöntemleri/modelleri altında diş lezyonlarının remineralizasyon potansiyeli
- Oklüzal ve proksimal çürük tespiti
- Diş yapısının mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi
- Diş dokularının kalınlığının değerlendirilmesi
- Biyofilm Oluşumu
- Polimerizasyon büzülmesi ve büzülme stresi
- Restoratif materyallerin marjinal ve internal adaptasyonlarının değerlendirilmesi

- Mikrosızıntının değerlendirilmesi
- Diş dokusu kırık ve çatlakların değerlendirilmesi

4.1 Farklı tedavi yöntemleri/modelleri altında diş lezyonlarının remineralizasyon potansiyeli

Optik koherens tomografi (optik özellikleri ölçmek için bir yöntem olarak) (Hariri et al., 2013), mikro sertlik (Behroozibakhsh, Shahabi, Ghavami-Lahiji, Sadeghian, & Nazari, 2018) ve nanoindentasyon (Hossein et al., 2015) gibi diş yapılarının mineral içeriğini tahmin etmek için çeşitli yöntemler uygulanmıştır. Mineral içeriğinin ölçülmesine doğrudan yaklaşımlar arasında transvers mikroradyografi ve mikro-BT bulunur. Mikro-BT, biyolojik sistemler için tahribatsız bir 3D doku rekonstrüksiyonu yöntemidir, oysa geleneksel altın standart transvers mikroradyografi yöntemi yıkıcı ve zaman alıcıdır. Mikro-BT son zamanlarda diş sert doku yapıları üzerine nicel araştırmalar için kullanılmış ve mineral kaybı ve lezyonların derinliğinin değerlendirilmesinde transvers mikroradyografi ile arasında iyi bir uyum bulunmuştur (Hamba, Nikaido, Sadr, Nakashima, & Tagami, 2012).

Mikro-BT analizleri ile elde edilen mineral yoğunluğu profilleri, mineral dağılımı hakkında uzamsal bilgiler sağlar ve mine ve dentin lezyonları da dahil olmak üzere diş sert dokularının mineral içeriğindeki değişiklikleri izlemek için kullanılabilir (Hossein et al., 2015). Bagheri ve ark. sığır minesinin yüzeyinin lösinden zengin amelogenin peptidi (LRAP) ile emprenye edilmesinin aşınmış lezyonların remineralizasyon kabiliyeti üzerindeki etkisini analiz etmek için mikro-BT kullanmıştır (Hossein et al., 2015). LRAP'nin *in-vitro* remineralizasyon paterni üzerinde düzenleyici bir etki gösterdiğini, lezyon derinliğini ve mine lezyonlarının mineral kaybını doza bağlı bir şekilde iyileştirdiğini bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada, Bächli ve ark. dentin matriks proteinlerinin ve mine matriks türevlerinin deneysel olarak üretilen dentin lezyonlarını remineralize etme kabiliyetini incelemişlerdir (Bächli et al., 2019).

Neves ve ark. (Neves et al., 2019) çok türlü bir biyofilm modelinde yapay dentin lezyonlarının oluşumunu teşvik etmiştir. Araştırmacılar, çürük lezyonları oluşturduktan sonra, yıkanmış örnekleri Biodentine^{TM}, geleneksel cam iyonomer siman, mineral trioksit agregat ve Portland simanı gibi çeşitli biyoaktif siman türlerine maruz bırakmışlardır. Mineral yoğunluk değişiklikleri daha sonra mikro-BT kullanılarak hesaplanmış ve çinko oksit öjenol (ZOE) ve kontrol grupları ile karşılaştırmalı olarak raporlanmıştır.

Zan ve arkadaşları, 3 tip restorasyonda, karyojenik süreç döneminden sonra restoratif materyallerin etrafındaki kök dentininde mikro-BT yoluyla remineralizasyonu araştırmışlardır (Zan et al., 2018). Liu ve arkadaşlarının

çalışmasında, diş blokları rastgele 4 gruba (gümüş veya potasyum florür solüsyonları, gümüş nitrat solüsyonu ve deiyonize su) ayrılmış ve daha sonra pH 4.4'te tamponlanmış bir demineralizasyon solüsyonuna daldırılmıştır. Ortalama lezyon derinliği mikro- BT ile ölçülmüştür (Liu, Lo, & Li, 2012). Bir başka çalışmada, lezyon derinliği ve mineral yoğunluğuna ilişkin bir mikro-BT çalışmasının sonuçlarına dayanarak, pürüzsüz diş yüzeylerinde yeni başlayan çürük lezyonlarının remineralizasyonu için florürlü diş macununa ek olarak gümüş diamin florür uygulanması önerilmiştir (Punyanirun, Yospiboonwong, Kunapinun, Thanyasrisung, & Trairatvorakul, 2018).

4.2. Okluzal ve proksimal çürük tespiti

Diş hekimleri çürük teşhisini genellikle görsel muayene ve bitewing radyografi ile koyar. DIAGNOdent Pen (LF pen, Kavo, Biberach, Almanya) ve CarieScan PRO (CarieScan Ltd, İskoçya, Birleşik Krallık) gibi objektif ölçümler sağlayan diğer klinik çürük tespit teknikleri önerilmiştir. Bunlardan ilki lazer floresan, ikincisi ise elektriksel empedans spektroskopisine dayanmaktadır (Mortensen, Dannemand, Twetman, & Keller, 2014). Histolojik dilimleme, klinik yöntemleri doğrulamak için *in-vitro* çalışmalarda çürük derinliğini belirlemek için geleneksel olarak altın standart yöntem olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, histolojik dilimleme prosedürü sırasında bıçağın kalınlığı nedeniyle numunenin bazı kısımları kaybolabilir. Ayrıca, mikroskobun hasarlı dokuyu görüntülemedeki sınırlı kapasitesi de göz ardı edilmemelidir (Özkan, Kanli, Başeren, Arslan, & Tatar, 2015).

Son yıllarda, çürüğün derinliğini araştırmak için çürük tespitine yönelik yeni yöntemlere büyük önem verilmektedir. Mikro-BT teknolojisi numuneleri tahrip etmez ve yaklaşık 1000 diş kesitini aynı anda değerlendirebilir. Bu nedenle, mikro-BT son çalışmalarda altın standart olarak kabul edilmiştir (Özkan et al., 2015; Park, Ahn, Kwon, & Lee, 2011). Bununla birlikte, bu yöntem rutin klinik uygulamada uygulanabilir değildir çünkü görüntüleri taramak, yeniden yapılandırmak ve ölçmek için uzun bir süre gerekmekte ve ayrıca yüksek dozda radyasyon gerektirmektedir (Özkan et al., 2015).

Lederer ve arkadaşları, çürüğü tespit etmek için bitewing radyografi ve yakın kızılötesi yansımanın geçerliliğini araştırmış ve bunları referans standart olarak mikro-BT ile karşılaştırmıştır. Çalışmalarında, yakın kızılötesi yansımanın proksimal çürük lezyonlarının güvenilir tespiti için uygun olmadığı görülmüştür (Lederer, Kunzelmann, Heck, Hickel, & Litzenburger, 2019). Mikro-BT, çürük tespit yöntemlerinin doğrulanması için histolojiye kıyasla güvenilir ve alternatif bir tahribatsız yöntemdir.

4.3. Diş yapısının mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi

Mine ve dentinin mekanik özelliklerinin sağlanmasında minerallerin yoğunluğu önemli bir rol oynar. Daha önceki çalışmalar dişin bazı bölgelerinin lokal mekanik özelliklerini tanımlamıştır ancak, dişin krondan apekse kadar mekanik açıdan tüm makroyapısını incelemek gerekir (Hayashi-Sakai et al., 2019).

Hayashi-Sakai ve ark. daimi ve süt dişlerinde standart bir mineral yoğunluğu değeri elde etmek için mikro-CT kullanarak dişlerin mineral yoğunluğu dağılımını incelemiştir. Araştırmacılar, daimi dişlerde her diş için mine-sement birleşimine doğru mineral yoğunluğunun giderek azaldığını ve dentinin tüm alanlarındaki dağılımın mine yoğunluğundan daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (Hayashi-Sakai et al., 2019).

4.4 Diş dokularının kalınlığının değerlendirilmesi

Mine kalınlığı, filogenetik değeri nedeniyle antropolojik çalışmalarda ve insan evrimi çalışmalarında uzun zamandır önemlidir (Olejniczaka & Grineb, 2005; Swain & Xue, 2009). Aynı zamanda mine kalınlığının, oklüzal yükleme alanlarının yorumlanmasında ve ayrıca metabolik bozukluklar veya gelişimsel defektler (örneğin, mine hipoplazisi) gibi kronik hastalıkların insanların evrimsel tarihinde sunulmasında da önemli olduğu düşünülüyordu (Olejniczaka & Grineb, 2005). Birçok çalışmada yaygın olarak kullanılan dişin fiziksel bölümlerinin hazırlanması da dahil olmak üzere diş minesinin kalınlığını ölçmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bununla birlikte, bu yaklaşımın yıkıcı doğası, özellikle nesli tükenmiş fosil örneklerinde dişlerin ince kesitler halinde kesilip kesilmeyeceği konusunda devam eden bir tartışmaya yol açmıştır. Son araştırmalar, mine kalınlığını ölçmek için mikro-BT sistemlerinin kullanımının, diş minesinin kalınlığını ölçmekte etkili ve tahribatsız bir yöntem haline geldiğini bildirmektedir (Erpaçal et al., 2019)

Mikro-BT, diş minesinin kalınlığının ölçülmesinde optimum hassasiyet sağlarken, numunelerde onarılamaz hasara neden olmaz. Bu yöntem kullanılarak mine kalınlığının ölçülmesine ek olarak diş minesi, dentin ve pulpa hacmi de belirlenebilir (Erpaçal et al., 2019; Majkut, Sadr, Shimada, Sumi, & Tagami, 2015). Bazı çalışmalar, farklı noktalardaki mine kalınlığını ve siman alanını ölçmek için bu yöntemi kullanmıştır (Nakamura et al., 2016).

4.5. Biyofilm oluşumu

Son zamanlarda, diş yüzeyinin etrafında oluşturulan ”yapay" dental biyofilmlerini tanımlamak için düşük x-ışını emilimi kullanılarak birtakım materyaller ve yöntemler geliştirildi ve başarıyla kullanıldı (Pires et al., 2018).

Çift enerjili mikro-BT, iki farklı giriş enerjisinde veri alımından sonra alınan iki görüntü yığınını kullanarak bir nesnenin zayıflama katsayısındaki hassas değişiklikleri algılayabilir.

Pires ve ark. çürük lezyonu olan bir hastadan alınan tükürük örneklerini, sağlam dentinde yapay çürükleri indüklemek için doğal bir bakteri kaynağı olarak kullandı. Daha sonra yeni bir çift enerjili mikro-BT yöntemi kullanarak biyofilm oluşumunu ölçtüler ve *in-vitro* olarak sağlam dentinde oluşan biyofilmin demineralizasyon potansiyelini karakterize ettiler (Pires et al., 2018).

4.6. Polimerizasyon büzülmesi ve büzülme stresi

Dental kompozit rezinler artan estetik talepler nedeniyle popüler hale gelmiştir ve daimi restorasyonlar için amalgama göre daha çok tercih edilmektedir. Bu materyaller polimerize olduklarında hacim kaybına uğrarlar. Polimerizasyon büzülmesi, rezin bazlı restorasyonların marjinal bütünlüğü üzerinde büyük etkisi olan gerilmeler üretir ve restorasyonu çevreleyen diş yapısından ayrılma ve dolayısıyla boşluk oluşumuna neden olur. Polimerizasyon büzülmesini değerlendirmek ve hacim değişikliklerini doğrudan ölçmek için çeşitli teknikler tanıtılmıştır.Yüksek çözünürlüklü mikrotomografi, polimerizasyon sırasında oluşan boşluktan gerçek 3D bilgi elde etmek için kullanılabilecek non-kontakt bir yöntemdir (Ghavami-Lahiji & Hooshmand, 2017). Bazı araştırmacılar, sınıf I kavitelerde polimerizasyon büzülmesini izlemek için marker olarak deneysel rezin kompozitlerin yapısına radyoopak zirkonya doldurucuları eklemişler ve bu doldurucuların hareketini mikro-BT görüntüleme kullanılarak araştırmışlardır (Chiang, Hickel, Lin, & Kunzelmann, 2010; Chiang, Rösch, et al., 2010). Buna benzer şekilde Cho ve ark. kavite sınır ve derinliğinin polimerizasyon miktarını ve yönünü etkilediğini rapor ederek mikro-BT kullanılarak bir rezin kompozitindeki radyoopak doldurucuların izlenmesini önermişlerdir (Cho, Sadr, Inai, & Tagami, 2011). Araştırmacılar çalışmalarında un-bonded kavitelerin, bonded kavitelere göre daha yüksek deformasyon gösterdiği ve kavitenin derin alanlarında polimerizasyon büzülme etkilerinin daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir.

Polimerizasyon büzülmesi diğer çalışmalarda mikro-BT ile farklı şekilde ölçülmüştür (Atria et al., 2018; Kamalak & Kamalak, 2018). Kamalak ve ark. mikro-BT vasıtasıyla polimerizasyon büzülmesini, polimerize edilmeden önce kompozit rezinin toplam hacminin, polimerize edildikten sonraki toplam hacmine oranlayarak ölçmüştür (Kamalak & Kamalak, 2018).

4.7. Restoratif materyallerin marjinal ve internal adaptasyonlarının değerlendirilmesi

Boşluk, gap ve hava kabarcıkları gibi kusurlar rezin esaslı materyallerin mekanik özelliklerini zayıflatabilir. Restoratif materyalin yapısı başlangıçta uygun mekanik özelliklere sahip olsa da, kusurlar restorasyonların yorulma yükü altındaki performansını düşürebilir ve restoratif materyalin dayanıklılığını azaltarak kırıklara ve klinik başarısızlığa yol açabilir. Boşluk oluşumu, materyalin viskozitesinin, aplikatör ucunun çapının ve üretim işlemi sırasında kütlesel olarak kompozitin içinde veya inkremental yöntemde rezin kompozitinin tabakaları arasında havanın tutulmasının bir sonucu olarak meydana gelebilir (Demirel, Baltacıoğlu, Kolsuz, Ocak, & Orhan, 2019). Oğlakçı ve ark. kaide olarak rezin ile modifiye edilmiş bir cam iyonomer simanı olan ve olmayan farklı bulk-fill kompozitlerle restore edilmiş premolar dişlerde mikro-BT kullanarak boşluk (gap) oluşum hacmini değerlendirdi (Oglakci, Kazak, Donmez, Dalkilic, & Koymen, 2019). Bazı araştırmacılar ise farklı adeziv restoratif materyallerin marjinal ve internal boşluk olşumunu değerlendirmişlerdir (Bilal & Bakr, 2021; Han & Park, 2014; Kwon & Park, 2012).

4.8. Mikrosızıntının değerlendirilmesi

Restorasyon başarısını olumsuz yönde etkileyen mikrosızıntının saptanabilmesi için bugüne kadar pek çok yöntem denenmiştir. Bu yöntemleri şu şekilde sıralayabiliriz: Boyar madde penetrasyon testleri (%20'lik floresan, %0,25'lik toluidin mavisi, %2'lik eritrosin, %0,05 kristal violet, %0,5-2 bazik fuksin, %50'lik gümüş nitrat gibi), radyoizotopların kullanılması, kimyasal ajanların kullanılması, bakteriyel yöntemler, hava basıncı yöntemi, nötron aktivasyon analizi, elektrokimyasal yöntemler, mikroskobik inceleme yöntemleri (taramalı elektron mikroskobu [SEM], konfokal lazer tarama elektron mikroskobu [CLSM]) .

Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve konvansiyonel ışık mikroskobu güvenilirliğini ve geçerliliğini ispatlamış görüntüleme yöntemlerdir. Son 15 yıldır görüntüleme sistemlerinin arasına katılmış olan bilgisayarlı mikro-tomografi birçok alanda olduğu gibi çürük uzaklaştırma etkinliği ve minimal invazivlik potansiyelinin kantitatif bir şekilde değerlendirilebilmesinde de altın standart haline gelmektedir.

Basınçlı hava yöntemi gibi, diğer bazı yöntemler de tüm diş-restorasyon arayüzünü ortaya çıkaran sonuçlar üretebilir, ancak mikrosızıntının mekanizmasını ve nedenini belirlemek için gerekli olan sızıntının yolunu ve yerini ayırt etmek mümkün değildir.

Tüm bu eksikliklerin üstesinden gelmek için son zamanlarda mikro-BT'nin mikrosızıntı ve restorasyonların iç ve dış adaptasyonunu değerlendirmesinde kullanılması önerilmiştir. Mikro-BT, X ışınlarının numuneye nüfuz etme kapasitesi ile numuneleri kesmeden doğru bir analize izin verir. Ek olarak, numunenin şekli veya boyutları ne olursa olsun , mikro-BT, iç yönleri tahmin edilebilir ve güvenilir bir şekilde incelemeyi mümkün kılar. Mikro-BT kullanarak, 3D mikroaralığın zaman içinde tekrarlanan değerlendirmelerin yanı sıra analizinin yapılması da mümkündür.

Zhao ve ark., yapmış oldukları *in-vitro* çalışmalarında; dentin içerisinde lokalize marjinal sızıntıyı radyografik olarak tespit etmek için kontrast bir ajan olan gümüş tercih edildiğinde mikro-CT'nin güvenilir bir teknik olduğunu rapor etmişlerdir (Zhao, Jakob, Marschner, & Bala, 2014). Mikro-CT metodolojisi ile sızıntının tespit edilebilmesi için kullanılan kontrast ajanların, restoratif materyal ve diş yapısından daha radyoopak olması gerektiği ve böylece az miktarda sızıntının bile ayırt edilebilmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

Dental restorasyonlarda mikrosızıntı değerlendirilmesi daha yeni bir yöntem olan bilgisayarlı mikrotomografinin, ışık mikroskobu ve SEM (scanning elektron microscope) kadar başarılı olduğu hatta bu cihazın dentinde çürük uzaklaştırma teknolojilerinin değerlendirilmesinde altın standart haline geldiği literatürde bildirilmektedir (Jacker-Guhr et al., 2016).

4.9. Diş dokusu kırık ve çatlaklarının değerlendirilmesi

Dişlerdeki çatlaklar, diş çürükleri ve periodontal hastalıklardan sonra çekime kadar giden yıkıcı ve umutsuz diş prognozunun en önemli nedenlerinden biridir. Erken mine çatlakları asemptomatik oldukları için genellikle ihmal edilir. Bununla birlikte, çatlaklar daha derin mine veya yüzeysel dentin katmanlarında olduğunda, dişler aşırı duyarlılık gösterme eğilimindedir, ancak çatlak derin dentin katmanlarına veya pulpaya ulaştığında, pulpitis ve apikal periodontitis gibi daha ciddi komplikasyonlara yol açacaktır (Kim, Kim, Cho, Lee, & Yang, 2013).

Çatlak bir dişin erken teşhisi, tedavi planının başarılı olup olmadığını ve prognozun olumlu olup olmadığını belirlemede anahtar faktördür (Tang, Wu, & Smales, 2010). Teşhis ve tedavi, çatlağın yeri ve derinliği hakkında kesin bilgi gerektirir. Çatlak dişlerin teşhisi için birçok yöntem vardır. Çatlak mezial ve/veya distal marjinal sırtlara uzandığında, makroskopik gözlem, iyot boyama, transillüminasyon yöntemleri, mikroskobik gözlem ve klinik belirtilerle birlikte diğer yöntemlerle kolayca teşhis edilebilir (Andreasen, Andreasen, & Andersson, 2018). Mikro bilgisayarlı tomografi (mikro-BT), mikro çatlakları in vitro tespit etmenin en önde gelen yöntemlerinden biridir ve bu da onu araştırma ve analiz için vazgeçilmez bir araç haline getirir.

Dişe zarar vermeden dentin çatlaklarının ilk 3D görüntülenmesi, fil dentininde ve çekilmiş insan azı dişlerinde kontrast $BaSO_4$ boyası ile çökeltilerek gerçekleştirildi (Landrigan et al., 2010). Diğer yazarlar ayrıca döner aletlerin temizleme ve şekillendirme prosedürleri nedeniyle oluşan mikro çatlakları göstermek için kontrast madde ($BaSO_4$) ve mikro-CT kullanmışlardır (Jamleh et al., 2015). Başka bir çalışmada ise herhangi bir kontrast madde kullanılmadan değerlendirme yapılmış ve dişin biyomekanik olarak hazırlanmasından sonra dentin mikroçatlaklarının varlığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte, şaşırtıcı bir şekilde, post-operatif taramalarda görülen tüm çatlakların, tedaviden önce dişlerde zaten mevcut olduğunu bulmuşlardır (De-Deus et al., 2014). Bu yöntemin dezavantajı, mikro-CT cihazının in vivo koşullarda kullanılamamasıdır. Ayrıca analiz için harcanan maliyet ve zaman oldukça yüksek bulunmuştur (Alsolaihim, Alsolaihim, & Alowais, 2019).

5. SONUÇ

Bu derlemede, restoratif, tanısal ve koruyucu diş hekimliğine odaklanan mikro-BT uygulamalarının örnekleri sunulmuştur. Mikro-BT artık deneysel restoratif diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılmakatadır, çünkü dişlerin ve dental materyallerin ayrıntılı görüntülerini oluşturabilir. Mikro-BT klinik kullanım için henüz uygun olmasa da son 10 yılda deneysel ve klinik öncesi araştırmalar için güçlü bir araç haline gelmiştir.

Çünkü diş ve dental materyallerin nitel ve nicel değerlendirmesi için non-invaziv, tekrarlanabilir ve kesin bir tekniktir. Diş yapısının mineral yoğunluğu ve restorasyon arayüzleri hakkında geleneksel yöntemlerle elde edilmesi imkansız olan veriler hakkında önemli miktarda bilgi toplayabilir. Veriler 2D ve 3D işlemlerde gösterilebilir ve dilimler herhangi bir düzlemde oluşturulabilir. Ayrıca mikro-BT diğer çürük tespit yöntemlerinin geçerliliğini belirlemek için yapılan son çalışmalarda altın standart olarak kabul edilmiştir. Dahası, dental biyofilmler gibi düşük X-ışını absorbsiyon materyallerini tanımlamak için çift enerjili mikro-BT kullanılmıştır. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda polimerizasyon büzülmesini farklı şekillerde ölçmek için mikro-BT kullanılmıştır. Örneğin; polimerizasyondan önce ve sonra radyoopak dolgu maddelerinin izlenmesi, polimerizasyon öncesi ve sonrası kompozit kütlenin hacimsel ölçümünü ve üst üste koyma aletlerinin kullanımını içerir.

Mikro-BT'nin doğru olarak kullanılma olasılığı, zararsız olması ve mevcut çalışmalarda elde edilen umut verici sonuçlar, araştırmacıları diş araştırmalarında bu yöntem üzerinde daha fazla çalışma yapmaya teşvik etmektedir. Bu yöntem kullanılarak diş hekimliği araştırmalarında hedeflenen ilerlemenin gerçekleştirilmesi beklenmeketedir. Bununla birlikte, mikro-BT'nin yüksek

maliyetli oluşu, tarama ve yeniden yapılandırma için gereken süre, bilgisyar kullanım uzmanlığına duyulan ihitiyaç ve büyük hacimli dosyalar bazı durumlarda kullanımını sınırlayan dezavantajlarıdır. Ayrıca, güvenilir sonuçlar elde etmede numunelerin ve sistem parametrelerinin standardizasyonunun rolü göz ardı edilemez.

1.

KAYNAKÇALAR

1. Alsolaihim, A. N., Alsolaihim, A. A., & Alowais, L. O. (2019). In vivo and in vitro diagnosis of cracked teeth: A review. *Journal of International Oral Health, 11*(6), 329.
2. Andreasen, J. O., Andreasen, F. M., & Andersson, L. (2018). *Textbook and color atlas of traumatic injuries to the teeth*: John Wiley & Sons.
3. Atria, P. J., Sampaio, C. S., Cáceres, E., Fernández, J., Reis, A. F., Giannini, M., . . . Hirata, R. (2018). Micro-computed tomography evaluation of volumetric polymerization shrinkage and degree of conversion of composites cured by various light power outputs. *Dental Materials Journal, 37*(1), 33-39.
4. Bächli, K., Schmidlin, P. R., Wegehaupt, F., Paqué, F., Ramenzoni, L., & Botter, S. (2019). Remineralization of artificial dentin caries using dentin and enamel matrix proteins. *Materials, 12*(13), 2116.
5. Behroozibakhsh, M., Shahabi, S., Ghavami-Lahiji, M., Sadeghian, S., & Nazari, N. S. F. (2018). Evaluation of crystalline changes and resistance to demineralization of the surface of human dental enamel treated with Er: YAG laser and fluoride using x-ray diffraction analysis and Vickers microhardness. *Laser Physics, 28*(6), 065602.
6. Bilal, B. K., & Bakr, D. K. (2021). Evaluation of composite resin microleakage with using different bonding agents by micro computed tomography. *Erbil Dental Journal (EDJ), 4*(1), 15-22.
7. Boerckel, J. D., Mason, D. E., McDermott, A. M., & Alsberg, E. (2014). Microcomputed tomography: approaches and applications in bioengineering. *Stem cell research & therapy, 5*(6), 1-12.
8. Chiang, Y.-C., Hickel, R., Lin, C.-P., & Kunzelmann, K.-H. (2010). Shrinkage vector determination of dental composite by µCT images. *Composites science and technology, 70*(6), 989-994.
9. Chiang, Y.-C., Rösch, P., Dabanoglu, A., Lin, C.-P., Hickel, R., & Kunzelmann, K.-H. (2010). Polymerization composite shrinkage evaluation with 3D deformation analysis from µCT images. *Dental Materials, 26*(3), 223-231.
10. Cho, E., Sadr, A., Inai, N., & Tagami, J. (2011). Evaluation of resin composite polymerization by three dimensional micro-CT imaging and nanoindentation. *Dental Materials, 27*(11), 1070-1078.
11. De-Deus, G., Silva, E. J. N. L., Marins, J., Souza, E., de Almeida Neves, A., Belladonna, F. G., . . . Versiani, M. A. (2014). Lack of causal relationship between dentinal microcracks and root canal preparation with reciprocation systems. *Journal of endodontics, 40*(9), 1447-1450.

12. Demirel, G., Baltacıoğlu, İ. H., Kolsuz, M. E., Ocak, M., & Orhan, K. (2019). Micro-computed tomography evaluation of internal void formation of bulk-fill resin composites in Class II restorations. *Polymer Composites, 40*(8), 2984-2992.
13. Deyhle, H., Schmidli, F., Krastl, G., & Müller, B. (2010). *Evaluating tooth restorations: Micro-computed tomography in practical training for students in dentistry.* Paper presented at the Developments in X-Ray Tomography VII.
14. Erpaçal, B., Adıgüzel, Ö., & Cangül, S. (2019). The use of micro-computed tomography in dental applications. *International Dental Research, 9*(2), 78-91.
15. Ghavami-Lahiji, M., & Hooshmand, T. (2017). Analytical methods for the measurement of polymerization kinetics and stresses of dental resin-based composites: A review. *Dental research journal, 14*(4), 225.
16. Guldberg, R., Ballock, R., Boyan, B., Duvall, C., Lin, A., Nagaraja, S., . . . Robertson, G. (2003). Analyzing bone, blood vessels, and biomaterials with microcomputed tomography. *IEEE engineering in medicine and biology magazine, 22*(5), 77-83.
17. Guldberg, R. E., Lin, A. S., Coleman, R., Robertson, G., & Duvall, C. (2004). Microcomputed tomography imaging of skeletal development and growth. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews, 72*(3), 250-259.
18. Hamba, H., Nikaido, T., Sadr, A., Nakashima, S., & Tagami, J. (2012). Enamel lesion parameter correlations between polychromatic micro-CT and TMR. *Journal of dental research, 91*(6), 586-591.
19. Han, S.-H., & Park, S.-H. (2014). Micro-CT evaluation of internal adaptation in resin fillings with different dentin adhesives. *Restorative dentistry & endodontics, 39*(1), 24-31.
20. Hariri, I., Sadr, A., Nakashima, S., Shimada, Y., Tagami, J., & Sumi, Y. (2013). Estimation of the enamel and dentin mineral content from the refractive index. *Caries research, 47*(1), 18-26.
21. Hayashi-Sakai, S., Sakamoto, M., Hayashi, T., Kondo, T., Sugita, K., Sakai, J., . . . Nishiyama, H. (2019). Evaluation of permanent and primary enamel and dentin mineral density using micro-computed tomography. *Oral Radiology, 35*(1), 29-34.
22. Hossein, B. G., Sadr, A., Espigares, J., Hariri, I., Nakashima, S., Hamba, H., . . . Tagami, J. (2015). Study on the influence of leucine-rich amelogenin peptide (LRAP) on the remineralization of enamel defects via micro-focus x-ray computed tomography and nanoindentation. *Biomedical Materials, 10*(3), 035007.

23. Huysmans, M.-C., & Longbottom, C. (2004). The challenges of validating diagnostic methods and selecting appropriate gold standards. *Journal of dental research, 83*(1_suppl), 48-52.
24. Jacker-Guhr, S., Ibarra, G., Oppermann, L., Lührs, A.-K., Rahman, A., & Geurtsen, W. (2016). Evaluation of microleakage in class V composite restorations using dye penetration and micro-CT. *Clinical oral investigations, 20*(7), 1709-1718.
25. Jamleh, A., Komabayashi, T., Ebihara, A., Nassar, M., Watanabe, S., Yoshioka, T., . . . Suda, H. (2015). Root surface strain during canal shaping and its influence on apical microcrack development: a preliminary investigation. *International endodontic journal, 48*(12), 1103-1111.
26. Kamalak, H., & Kamalak, A. (2018). Evaluation of polymerization shrinkage of dental composites by microcomputed tomography. *Biomed Res, 29*, 844-852.
27. Kim, S.-Y., Kim, S.-H., Cho, S.-B., Lee, G.-O., & Yang, S.-E. (2013). Different treatment protocols for different pulpal and periapical diagnoses of 72 cracked teeth. *Journal of endodontics, 39*(4), 449-452.
28. Kurt, M., & Orhan, K. (2014). The use of Micro-CT in dentistry. *Turkiye Klin. J Oral Maxillofac Radiol-Special, 2*(1), 14-21.
29. Kwon, O.-H., & Park, S.-H. (2012). Evaluation of internal adaptation of dental adhesive restorations using micro-CT. *Restorative dentistry & endodontics, 37*(1), 41-49.
30. Landrigan, M. D., Flatley, J. C., Turnbull, T. L., Kruzic, J. J., Ferracane, J. L., Hilton, T. J., & Roeder, R. K. (2010). Detection of dentinal cracks using contrast-enhanced micro-computed tomography. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 3*(2), 223-227.
31. Lederer, A., Kunzelmann, K. H., Heck, K., Hickel, R., & Litzenburger, F. (2019). In-vitro validation of near-infrared reflection for proximal caries detection. *European journal of oral sciences, 127*(6), 515-522.
32. Liao, C.-W., Fuh, L.-J., Shen, Y.-W., Huang, H.-L., Kuo, C.-W., Tsai, M.-T., & Hsu, J.-T. (2018). Self-assembled micro-computed tomography for dental education. *PloS one, 13*(12), e0209698.
33. Lin, A. S., Stock, S. R., & Guldberg, R. E. (2019). Microcomputed tomography. In *Springer Handbook of Microscopy* (pp. 1205-1236): Springer.
34. Liu, B., Lo, E., & Li, C. (2012). Effect of silver and fluoride ions on enamel demineralization: a quantitative study using micro-computed tomography. *Australian dental journal, 57*(1), 65-70.
35. Majkut, P., Sadr, A., Shimada, Y., Sumi, Y., & Tagami, J. (2015). Validation of optical coherence tomography against micro–computed tomography for

evaluation of remaining coronal dentin thickness. *Journal of endodontics, 41*(8), 1349-1352.

36. Mirfendereski, M., & Peters, O. (2012). Micro-Computed Tomography in Endodontic Research. *Endodontic Radiology. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell*, 278-284.
37. Mortensen, D., Dannemand, K., Twetman, S., & Keller, M. K. (2014). Detection of non-cavitated occlusal caries with impedance spectroscopy and laser fluorescence: an in vitro study. *The open dentistry journal, 8*, 28.
38. Nakamura, K., Mouhat, M., Nergård, J. M., Lægreid, S. J., Kanno, T., Milleding, P., & Örtengren, U. (2016). Effect of cements on fracture resistance of monolithic zirconia crowns. *Acta biomaterialia odontologica Scandinavica, 2*(1), 12-19.
39. Neves, A. B., Bergstrom, T. G., Fonseca-Gonçalves, A., Dos Santos, T. M. P., Lopes, R. T., & de Almeida Neves, A. (2019). Mineral density changes in bovine carious dentin after treatment with bioactive dental cements: a comparative micro-CT study. *Clinical oral investigations, 23*(4), 1865-1870.
40. Oglakci, B., Kazak, M., Donmez, N., Dalkilic, E. E., & Koymen, S. S. (2019). The use of a liner under different bulk-fill resin composites: 3D GAP formation analysis by x-ray microcomputed tomography. *Journal of Applied Oral Science, 28*.
41. Olejniczaka, A. J., & Grineb, F. E. (2005). High-resolution measurement of Neandertal tooth enamel thickness by micro-focal computed tomography. *people, 2*, 5.
42. Özkan, G., Kanli, A., Başeren, N. M., Arslan, U., & Tatar, I. (2015). Validation of micro-computed tomography for occlusal caries detection: an in vitro study. *Brazilian oral research, 29*, 01-07.
43. Park, Y.-S., Ahn, J.-S., Kwon, H.-B., & Lee, S.-P. (2011). Current status of dental caries diagnosis using cone beam computed tomography. *Imaging science in dentistry, 41*(2), 43-51.
44. Park, Y.-S., Bae, K.-H., Chang, J., & Shon, W.-J. (2011). Theory of X-ray microcomputed tomography in dental research: application for the caries research. *Journal of Korean Academy of Conservative Dentistry, 36*(2), 98-107.
45. Pires, P. M., Dos Santos, T. P., Fonseca-Gonçalves, A., Pithon, M. M., Lopes, R. T., & de Almeida Neves, A. (2018). A dual energy micro-CT methodology for visualization and quantification of biofilm formation and dentin demineralization. *Archives of Oral Biology, 85*, 10-15.
46. Punyanirun, K., Yospiboonwong, T., Kunapinun, T., Thanyasrisung, P., & Trairatvorakul, C. (2018). Silver diamine fluoride remineralized artificial

incipient caries in permanent teeth after bacterial pH-cycling in-vitro. *Journal of dentistry, 69*, 55-59.
47. Swain, M. V., & Xue, J. (2009). State of the art of micro-CT applications in dental research. *International journal of oral science, 1*(4), 177-188.
48. Şahin, F. Ü., & Topuz, Ö. (2014). Diş hekimliği araştırmalarında mikrobilgisayarlı tomografi uygulamaları. *Acta Odontologica Turcica, 31*(2), 114-120.
49. Tang, W., Wu, Y., & Smales, R. J. (2010). Identifying and reducing risks for potential fractures in endodontically treated teeth. *Journal of endodontics, 36*(4), 609-617.
50. Yakıncı, M., Onar, K., Depci, T., Orhan, K., & Turan, C. (2016). Importance of micro-computed tomography (Micro-CT) in health, science and engineering sciences. *J Biomed Clin Eng, 81*, 334-336.
51. Zan, K. W., Nakamura, K., Hamba, H., Sadr, A., Nikaido, T., & Tagami, J. (2018). Micro-computed tomography assessment of root dentin around fluoride-releasing restorations after demineralization/remineralization. *European journal of oral sciences, 126*(5), 390-399.
52. Zhao, S., Jakob, W., Marschner, S., & Bala, K. (2014). Building volumetric appearance models of fabric using micro CT imaging. *Communications of the ACM, 57*(11), 98-105.

Türkiye'de Evde Bakım ve Sağlık Hizmetleri

Hasan Demirel[1], Aysel BAŞER[2], Duygu KÜRKLÜ ARPAÇAY[3]

[1]Erzincan İl Sağlık Müdürlüğü
Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
hasan-demirel@hotmail.com
[2]İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi AD,
aysel.baser@idu.edu.tr
[3]İzmir Demokrasi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Protetik Diş Tedavisi AD.
duygu.arpacay@idu.edu.tr

GİRİŞ

Literatürde evde bakım (Home Care) ve evde sağlık (Home Health) hizmetleri farklı tanımlar olarak yer almaktadır. Ancak pratikte genelde evde bakım, evde sağlık, ev ziyareti, evde tedavi, evde muayene gibi birçok kavram birbirinin yerine kullanılmaktadır. Bu tanımların temelinde bireye evde sunulan hizmetin içeriği ve kapsamındaki değişikler yatmaktadır (1).

Her yaştan daha fazla insan kronik ve ciddi hastalıklarla mücadele etmek zorunda kaldığından, kurumsal bir ortamda değil kendi evlerinde bakım almayı tercih ediyorlar. Hem fiziksel hem de sosyal evde bakıma yönelik bu talep, tüm Dünya'da olduğu gibi Türkiye'de de evde sağlık hizmetlerinin sayısını artırdı ve endüstrinin hizmet ağını genişletti. Evde sağlık hizmetine ihtiyacı olan hstaların birçoğu yatalak, yarı yatalak ya da yatağa bağımlı olmayıp bu hizmete muhtaç (engeli) olan kişilerdir. Çocuk ya da erişkin olma olasılığı da mevcuttur. Evde bakım hizmetlerinin sayısındaki ve çeşitliliğindeki artış, evde sağlık hizmetinin güvenilirliğini oluşturmaya yardımcı olmuştur. Bir zamanlar sadece bir hastanede veya bakımevinde sağlanan birçok tıbbi tedavi ve bakım rutini artık evde de yapılmaktadır. Evde bakım hizmeti; bakıma ihtiyacı olan kişinin farklı bir kuruma veya merkeze gitmesi yerine, evde sunulan fiziksel, zihinsel ve sosyal hizmetlerin bileşimidir. Evde sağlık hizmeti; sağlık hizmetine ihtiyacı olan kişinin hastaneye, huzurevine veya rehabilitasyon merkezine gitmesi yerine, evde sunulan fiziksel, tıbbi, zihinsel hizmetlerin tıbbi bileşimidir. Evde bakım bazen evde sağlık hizmetlerini de kapsadığı belirtilse de ikisi farklı kavramlardır. Evde sağlık ile evde bakım arasında en önemli fark: vasıflı ve vasıfsız bakım olarak tanımlanabilir. Evde sağlık hizmeti, nitelikli ve mesleki hizmetlere (hemşirelik hizmetleri, tıbbi tedavi ve izlem, tıbbi rutinler, iş-uğraş ve fiziksel terapi gibi mesleki bakımı içeriyorsa) olan ihtiyacı ifade eder ve sağlık profesyonelleri tarafından verilir. Evde bakım ise hastanın daha çok vasıfsız (banyo yaptırılması, giydirilmesi, yemek yedirilmesi, evini düzenini sağlayacak işler, yemek hazırlama, sosyal hizmetler ve eğitim, destek gibi) hizmetlerini kapsamaktadır. Özellikle sosyal hizmet uzmanlarının liderliğinde bireyin sosyal ihtiyaçlarının kurumların maddi yükü karşılamasıyla giderilmesi anlamına gelmektedir (2).

Diğer yandan bakım hastanın banyo yaptırılması, giydirilmesi, yemek yedirilmesi, evini düzenini sağlayacak işler, yemek hazırlama, sosyal hizmetler ve eğitim, destek gibi hizmetleri kapsıyorsa o zaman evde bakım olarak tanımlanmaktadır.

Sağlık Bakanlığı'na bağlı kurumlar, yerel yönetimler (belediyeler), özel sektör (özel hastaneler ve özel şirketler) ve sivil toplum kuruluşları (STK'lar) gibi özel ve kamu kurumlarında ve farklı standartlarda olsa da evde sağlık ve bakım hizmetlerini vermektedir(1,3). Bu bölümde evde bakım ve sağlık hizmetleri

tanımları ayrı ayrı ele alınarak tarihsel ve sosyolojik gelişimi, bu hizmetlerin faydaları ile Türkiye'de bu iki kavramın hali hazırda yürürlükte olan faaliyetleri tanımlanacaktır.

I. EVDE BAKIM HİZMETİ

1.1. Tarihçesi

Evde bakım hizmetleri 1700'lü yıllardan sonra Avrupa, İngiltere ve Amerika'da ortaya çıktı. Türkiye'de ise Evde bakım hizmeti 1931 yılında Umumi Hafzısıhha Kanunu ile gündeme gelse de ilk ve önemli karar 10.03.2005 tarihli, 25751 sayılı Resmî Gazete' de yayınlandı. Bu hizmete ihtiyacı olan kişilerin ya da toplulukların sayısındaki artış, yaşlanan nüfus, hastanelerin hasta bakım yetersizliği, bulaşıcı hastalıkların bulaş yollarını azaltma gibi faktörler başta olmak üzere; 65 yaş ve üzeri nüfusun artması, değişen yaşam tarzı eğilimleri, daha küçük aileler bireylerinin birlikte yaşamayı tercih etmesi ve kadınların işgücü piyasasına katılımı, kayıt dışı bakım sağlama olanaklarını azaltmış ve evde bakıma olan ilginin artmasıyla sonuçlanmıştır. Günümüze kadar gelen süreçte gelişen ve yenilenen tıbbın, sağlık kurumlarının gelişmesiyle birlikte daha önceleri aile bireyleri, hasta bakıcıları ve sağlık profesyonelleri tarafından verilen bakım hizmetleri hastane ve özel sağlık sunucularına doğru yönelme sağlanmıştır. Fakat bu özel ya da kamu sağlık sunucuları kronik hastalıkları olan bireyler için yetersiz kalınca evde bakım hizmetlerinin önemi daha da artmıştır. Bu hastaların ya da bu hizmetten faydalananların yaşam standartlarının yüksek olması amaçlanmakta olup bu hizmetlerin hedefinde; yaşam kalitesini artırmak, hizmeti alanların iyi olma durumunu üst düzeyde korumak ve sürdürmektir (1,4–6).

Türkiye'de evde bakım kavramı Sosyal Hizmetler ve Çocuk Esirgeme Kurumu Genel Müdürlüğü'nün 1993 yılı sonrası yaptığı ilk projeyle birlikte önem kazanmaya başlasa da etkili sonuç alınamadığı için yaygınlaştırılamamıştır. Ankara Büyükşehir Belediyesi öncülüğünde 1994 yılında Yaşlılara Hizmet Merkezi ve İstanbul Büyükşehir Belediyesi yaşlı hastalar için evde sağlık destek hizmetlerini aktive etmiştir. O dönemde bunun dışında birkaç özel kurum ücretli olarak evde sağlık ve tıbbi bakım hizmeti sunmaktaydı (7). Ülkemizde 2004 yılından itibaren evde bakım hizmetleri kamu hastaneleri tarafından verilmeye başlamıştır ve bu tarihten itibaren çok hızlı bir gelişim göstermektedir. Evde bakım hizmeti ilk olarak Balıkesir Devlet Hastanesi tarafından başlatılmıştır. Bu hizmet yatağa bağımlı olan ve hastaneden taburcu edilen hastalar için ilk olarak ev ziyaretleriyle başlamıştır. 2005 yılında çıkarılan bir yönetmelikle (**Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik**) tüm ülkeye yaygınlaştırılmıştır. Bu yönetmelikle birlikte Sağlık Bakanlığı evde bakım

kavramını kullanırken 2010 sonrası yayınlanan yönergeyle birlikte **(Evde Sağlık Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge)** evde sağlık kavramını kullanmaya başlamıştır (6,8).

Günümüzde hemen hemen tüm illerde Sağlık Bakanlığı'na bağlı hastaneler ve yerel yönetimlere bağlı hastanelerde evde bakım hizmeti verilmektedir (3).

1.2. Kavramlar ve Süreçler

Evde bakım hizmeti genelde 65 yaş ve üzeri kronik hastalıkları olan bireylere verilen hizmet olarak tanımlansa da her yaş grubundaki bakım gerektiren bireylere verilen hizmetler bütünüdür. Evde bakım hizmeti kişinin doğal ortamında verilen sosyal, kişisel bakım ve sağlık hizmetlerinin bütününe verilen isimdir. Evde bakım hizmetleri kurum yerine kendi doğal ortamında yaşamayı tercih eden veya yaşamak zorunda olan bireylerin bağımsız yaşamalarını sağlayan 'maliyet etkili' bir yöntemdir. Evde bakım hizmetinden özellikle hastanede tedavisi tamamlanan ancak kronik hastalığı veya süregelen hastalığı nedeniyle tedavisi devam etmek zorunda olan, özellikle terminal dönemde olan ve tedavisine evde devam etmek isteyen bireyler, fiziksel ve psikolojik engeli olan özel bireyler yani tek olarak bakımını sağlayamayan ve birine ihtiyacı olan bireyler evde bakım hizmetinden faydalanabilirler. Evde bakım hizmeti sağlık profesyonelleriyle birlikte (hekim, hemşire, diş hekimi, diyetisyen, fizyoterapist vb), psikolog, evde bakım teknikeri, sosyal hizmet uzmanı gibi çok fazla mesleğin işbirliği içerisinde çalışmasını gerektiren meslekleraras uygulamalardır.

Evde bakım kavramı ülkelerde farklı terimlerle "evde bakım (home care), evde sağlık programı (home health benefit program), ev hastanesi (home hospital)), ev hemşireliği veya hemşirelik bakımı (home nursing), ev bakımı ve refakati (Home Care and Companionship services) ayaktan bakım (ambulatory care) gibi terimlerle ifade edilmektedir. Ülkemizde de literatürde ve pratikte farklı terimlerle ifade edilmektedir. Tarihsel süreçte, özel sağlık sunucularında örneğin "Özel Bakım Hizmetleri, Evde Tedavi ve Bakım, Evde Bakım Merkezi vb.", Sağlık Bakanlığın da "Ev Ziyareti, Evde Tedavi, Evde Muayene, Evde Bakım Hizmetleri, Evde Sağlık Hizmetleri" gibi terimlerin kullanıldığı görülmektedir (1,4,5,8–10).

Evde bakım hizmetleri sunulan hizmetin sosyal veya medikal olmasına göre, süresine göre (kısa süreli, uzun süreli), hizmetin kimler tarafından sunulduğuna göre (formal, informal), hizmetin içeriğine göre koruyucu, tanı, tedavi ve rehabilite edici bakım şeklinde farklılık göstermektedir (11).

1. **Evde kısa süreli bakım:** Çoğunlukla hastane sonrası 30 gün ile sınırlandırılmış iyileşme döneminde verilen sosyal ve tıbbi hizmeti kapsamaktadır.
2. **Evde uzun süreli bakım:** 6 aydan uzun süreli tıbbi ve sosyal bakım hizmeti gerektiren bakımdır.
3. **Evde formal bakım:** Profesyonel meslek grupları tarafından verilen bakım hizmetidir.
4. **Evde informal bakım:** Bakıma ihtiyacı olan kişinin yakınları tarafından (eşi, çocukları, akrabaları, arkadaşları vb) verilen bakımdır.
5. **Evde rehabilite edici bakım:** Bireylerin sahip olduğu fiziksel kapasitelerinin korunması, geliştirilmesi ve yaşam kalitelerinin artırılması amacıyla verilen bakım hizmetidir. Bireylerin "bağımsız" yaşama olanağının artırılması amaçlanmaktadır (11).

Toplumlar yaşlanınca farklı ihtiyaçlar öngörülen veya öngörülemeyen farklı ihtiyaçlar ortaya çıkmaktadır. Bu ihtiyaçlar insanların fiziki ve psikolojik şartlarına göre değişmektedir. Evde bakım teşkilatlanması zaten bu ihtiyaçlara binaen yapılanmış ve evde bakım ihtiyacı olan insanlara hitap etmektedir. Günlük yaşamını idame etmek içinvEvde bakım hizmetleri özellikle kurum (huzur evleri) yerine evlerinde yaşamayı tercih eden bireylerin bağımsız yaşamalarını sağlayan bir sistemler bütünüdür dolayısıyla yaşlılar için biraz maliyetli olsa da gelişmiş toplumlar bu hizmeti genişletebilmektedir. Ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler için ayrı bir maliyet arz etmektedir. Kişinin günlük yaşamını bir başkasına muhtaç olmadan devam ettirebiliyorsa ve sosyal devlet bu maliyeti karşılıyorsa bu hizmet gerçekten olması gereken ve nitelikli bir hizmettir. Tam tersini düşünürsek bu tip yaşlılar toplumlara, aile bireylerine ayrı birer külfet olur ve hem kendinin hem de ailenin yaşam standartlarını düşürür. Ülkemizde gerek özel sağlık sunucuları gerekse kamu sağlık sunucularında multidisipliner ekip ve mesleklerarası işbirliğiyle evde bakım dan ziyade evde sağlık hizmetleri yürütülmekte olup arzu edilen her iki hizmetin aynı anda multidisliner ekip çalışması olarak verilmesidir.

1.3. Çalışma Alanları

Evde bakım kapsamı dahilinde olan hizmetler;

- Sosyal ihtiyaçlar; bilgilendirme, eğitim ve danışmanlık hizmetleri, psiko-sosyal destek hizmetleri, ulaşım gibi özel bireylerin sosyal hayatta devam etmelerini, varolmalarını sağlayan hizmetler bütünüdür.
- Kişisel hijyen ve bakım; bireyin sakal tıraşı, tırnak kesimi, saç bakımı, vs. gibi insani ihtiyaçlar bütünüdür.

- Evsel (temizlik, yemek ve ihtiyaçlar vb.) hizmetler ; Bireylerin bağımsızlığı, güvenliği ve hijyenini sağlamak için yemek hazırlanması, yemek yemesi, banyo yapma ve giyinmesi gerekmektedir. Yaşama tutunması bakımından temel ihtiyaçlarının giderilmesi gerekmektedir. Temizlik ve ev işleri gibi bireylerin evdeki ya da yaşadığı ortamın pisliklerden gereksiz kullanılmayan çöplerden arındırılması ve günlük aktivitelere yardımcı olunması gerekmektedir. Transfer (örn. yataktan tekerlekli sandalyeye, tekerlekli sandalyeden tuvalete) ve düşmeyi önlemeye yardımcı olmak gibi bakım hizmetlerini ifade etmektedir.
- Ev güvenliği; tabi bu da günümüz şartlarında özel güvenlik ya da devlet kontrolünde sağlanan emniyet güçlerinin (polis, jandarma) gibi unsurların ihtiyaç hissedilmesinin yanısıra bu hastaların daha çok düşmeyi önlemeye yardımcı olarak evde güvenliği sağlamak gibi evin bakım ihtiyacı olan bireye göre tasarlanmasını ifade etmektedir. Demans ve Alzheimer gibi nöropsikiyatrik hastalıkları olanların güvenliği için gözlenmesini (refakat edilmesini) ifade etmektedir.
- Tamir, bakım, onarım gibi temel gereksinim ve aktiviteler aklımıza gelir. Bunlar bireylerin yaşadığı ortamda örneğin bozulan bir kapı kolunun, açılmayan bir pencerenin, damlayan bir musluğun vs. tamiri yapılabilecek bu veya bu gibi tamiri ve bakımı mümkün olan ihtiyaçlar kuramlarının bütünüdür.
- Tıbbi bakım; Sağlığın korunması ve geliştirilmesi (aşılama, sigaranın bıraktırılması), acil müdahale, kemoprofilaksi gibi tıbbi bakım, tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinin bütünüdür (10,11).

1.4. Münazara

Günümüzde kamu sağlık sunucularından ziyade neden daha çok özel sağlık sunucularında aktif olarak evde bakım hizmetleri verilmektedir? Ayrıca ülkemizde belediyeler de bu hizmeti vermektedir. Sağlık bakanlığının bu gibi politikaları Dünya'dan sonra takip etmesi ve öncelikli olarak farklı sorunlarla mücadele etmek zorunda kaldığı için denilebilir, öyle ki özel sağlık sunucularının bu boşluğu tam anlamıyla doldurduğunu da söylenemez. Ülkemizde multisipliner girişimciler ve Sağlık Bakanlığı'nın hizmet ağında bu potansiyel mevcut olup multidisipliner ekipler kurarak önemli roller üstlenebilirler. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Evde Sağlık hizmetlerine yönelmiş durumda ve Aile Sosyal Politikalar Bakanlığıyla birlikte evde bakım hizmetini yürütülmesi için anlaşmalar yapılarak daha nitelikli hizmetler sunulabilir.

1.5. Sonuç

Zaman içerisinde gelişen tıbbın ve teknolojinin iyileşmesi özellikle sağlıkta pozitif yönde toplumun ihtiyaçlarına cevap vermeye yönelik aşamalar katetmiştir. Sağlık hizmeti sunan kurumların nüfusa endeksli olarak artmaları ve bunun yanında hizmet kalitesinin artmasıyla birlikte daha önceleri aile üyeleri, resmi olmayan hasta bakıcılar ve hemşireler tarafından sunulan bakım hizmetleri hastane ve kurumlara doğru yönelme eğilimi göstermiştir. Fakat bu kurumlar kronik hastalıkları olan bireyler için yetmemeye başlayınca evde bakım hizmetlerinin önemi ve beklentilerin karşılığını bulması kaçınılmaz olmuştur. Özellikle yaşlı bireyler arasında bir sağlık kurumundan ziyade evde yaşlanmaya yönelik artan bir ilgi vardır ve evde yaşamak daha yüksek yaşam kalitesini, saygınlık ve bağımsızlık ile ilişkilendirilmektedir. Türk kültüründe saygınlık kavramı daha ön planda tutulmaktadır.

Evde bakım hizmetleri Sosyal Güvenlik Kurumuna (SGK) yük olması bakımından külfetli olmaktadır. Bu durum da hasta ve ailesinin kendi imkanlarıyla baş edebilmesi mümkün değildir. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumunun sağlık sunumu bünyesinde bulunan evde bakım hizmetini sağlık anlamında karşılamaya yetse de sosyal anlamda ihtiyaçlarını karşılayamadığını görmekteyiz. Bu süreç evde bakım hizmeti alan vatandaşlara yönelik önemli bir sorun teşkil etmektedir. Ülkemizde Sosyal Güvenlik Kurumu artan sağlık hizmetleri maliyetlerini karşılayabilmek için ek önelmeler almaları gerekmektedir.

Evde bakım hizmetini veren ve alan tarafların memnun, huzurlu ve konforlu olması hedeflenmektedir. Fakat bu hizmet genelde hastane dışında yani sahada verilmekte olup bir dizi riskler ve zorluklarla mücadele edilmesi gerekmektedir.. Örneğin bu hizmeti alan kişinin kendisi ya da yakınının psikolojik sorunları olduğunda ve buna maruz kalan sağlık personelinin bu durumda yalnız ve çaresiz olmaması gerekmektedir. Bu zorlukların en önemlisi sağlık profesyonellerinin çalıştığı kurumda bakanlığın belirlemiş olduğu 1111-1 Beyaz kod uygulanışı kurumdan uzakta nasıl işlevsel olacak ve şiddetten nasıl korunacaktır. Özellikle evde bakım veren personelin koruması tartışılması ve çözüme kavuşturulması gereken en önemli konulardan biri denilebilir.

Yaşlı popülasyonunun ilerleyen yıllarda çoğalacağı düşünülmekle birlikte bu alanda daha çok çalışılması gerektiğini en azından gelişmiş ülkelere nazaran ülkemizde bu hizmet gerek özel sağlık sunucuları gerek kamu sağlık sunucularını hızlı değişken bir süreç beklediği söylenebilir.

II. EVDE SAĞLIK HİZMETİ

2.1. Tarihçesi

Evde sağlık hizmeti, tarihten bu zamana kadar işleyiş ve hizmet bakımından yenilenerek her geçen zaman diliminde daha etkin bir sağlık sunumu haline getirilmeye çalışılmaktadır. Geçmişte sağlık hizmet sunumu kısıtlı iken özellikle evde sağlık sunumu şu an itibariyle daha aktif bir şekilde sağlık profesyonelleri tarafından hizmet verilerek devam etmektedir. Türkiye'de evde sağlık kavramı, Cumhuriyetin ilk yıllarında bulaşıcı hastalıklar ve ana çocuk sağlığı sorunları çerçevesinde hazırlanan, 1930 yılında yürürlüğe giren 1593 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanununda, "bulaşıcı hastalıkların evde tanısı ve tedavisi, hekimlerin evde hasta muayenesi, evde ana çocuk sağlığı hizmetlerinin verilmesi" gibi hükümlerle koruyucu sağlık hizmet sunumunun ön planda olduğu hekim ve hemşirelerin ev ziyareti yapmalarıyla başlamıştır. Daha sonra evde muayene şeklinde ve 1934 yılında yayınlanan Zührevî Hastalıklar ve Fuhuşla Mücadele Nizamnamesinin 14'üncü Maddesine istinaden yapılmış olan Talimatname 'de yer almıştır. Ancak evde muayeneden "muayeneye gelemeyecek derecede hasta olduğu haber verilen umumi kadınlar" yaralanabilecektir (Çoban et al., 2014; Türk Tabipler Birliği (TTB), 2016; Umumi Hıfzıssıhha Kanunu, n.d.)(5).

Ülkemizde evde sağlık hizmeti özel sağlık sunucuları ve kamu sağlık sunucuları tarafından verilmektedir. Evde bakım hizmeti ise evde sağlık hizmetine nazaran daha az verilmekte ve genelde yerel yönetimler (belediyelerce), derneklerce verilmektedir. Bu hizmetler bütün olarak verilmesi hem hasta için hem bakımını üstlenen kişiler için hemde toplumlar için sürdürülebilir bir hizmet olmaktadır.

2.2. Kavramlar ve Süreçler

Yaşlanan nüfus, değişen sağlık sorunları, sağlık olanaklarında gelişen tanı ve tedavi hizmetleriyle birlikte mortalitenin azalması, yaşın ilerlemesi sonucunda pek çok sorunun bir arada bulunması, yataga bağımlı hasta sayısını ve evde uzun süre tedavi alan hasta sayısını artırmaktadır. Bununla birlikte uzun süreli hastane şartlarında tedavi yerine bireyler kendi ev ortamlarında tedaviye devam etmek istemektedir. Bununla birlikte Evde Sağlık Hizmetlerine ihtiyacı artırmaktadır.

Evde Sağlık Hizmetleri;

Evde koruyucu bakım: bir hastalığa veya özel duruma ikincil yeti yitimini engellenmesi,

Evde tanı koyucu bakım: hastaneye gitmekte zorlanan özel durumu olan bireylerin (engelli, yaşlı vb) evde muayenesi ve tanı için gerekli tıbbi işlemlerin yapılması,

Evde tedavi edici bakım: (Hospital-at home) yoğun bakım ihtiyacı olan kronik hastaların, tıbbi yaşam destek cihazları vb gibi donanımlarla evde tedavisinin devam etmesi,

Evde rehabilite edici bakım: yaşamsal yetilerini devam ettirebilmek için ihtiyacı olan rehabilitasyon hizmetinin sağlık profesyonelleriyle verilmesi (fizyoterapi vb.),

Evde hospis bakımı: AIDS, kanser vb. hastalıkların, palyatif bakım ihtiyacı olan hastaların evde takiplerinin yapılması olarak tanımlanmaktadır (2)

Sağlık bakanlığı, 2021 yılı evde sağlık hedef hasta sayısını 550.000'e olarak planlamıştır. Bu sayı yıl sonu itibariyle 562.000'e ulaşmış olup hasta sayısını artırarak hedefinin üzerine çıkmıştır ve ayda yaklaşık 100.000 hasta evinde ziyaret edilmiştir. Ancak ev ziyaretlerinin sonucunda hasta memnuniyeti ve nitelik anlamında geribildirim alma gibi faaliyet eksiklikleri nedeniyle verilen hizmetin niteliği konusunda herhangi bir bilgiye ulaşılamamaktadır (3).

2.3. Çalışma Alanları

Evde sağlık hizmeti Sağlık bakanlığı ve Özel sağlık sunucuları bünyesinde genellikle ilk olarak hastane ortamında başlar, tedavisi düzenlenen hastanın eve taburcu ve nakil işlemleri ile devam eder. Diğer bir yöntem aile hekimliğine başvuru veya evde sağlık koordinatörlüğüne yani ülkemizde **444 EVDE (444 38 33)** numaralı telefon hattını arayarak Evde Sağlık Hizmetine başvuru işlemi ile başlar. Evde sağlık ekibi ilgili hastanın ikamet edeceği eve ilk ziyaretini gerçekleştirir. 2017 yılında çıkarılan yönetmelikle Toplum Sağlığı Merkezleri ve Aile Hekimleri evde sağlık hizmetinden çekilselerde aile hekimliklerinin ev ziyaretleri halen devam etmektedir (3).

İlgili hastanın tanı, tedavisi evde sağlık ekibi üyesi olan hekim veya aile hekimi tarafından değerlendirilerek süreci planlanır ve takip edilir. Türkiye'de en sık pansuman, enjeksiyon, kan tahlili, sonda takılıp çıkarılması, hastaneye nakli gibi hizmetler sunulmaktadır. Bir diğer hizmet ise düzenli kullanılan ilaçları evde sağlık hekimi tarafından düzenlenip eczaneden temin edilmesidir.

İl kontenjanı belirlenip ilin büyüklüğüne göre genelde 3 tip evde sağlık birimi kurulur bunlar; T,H,D tipi evde sağlık birimleridir.

T tipi Evde Sağlık birimi; Toplum Sağlığı bünyesinde kurulan ve bu konuda eğitimli ekipler oluşturup hizmet vermektedir. Ekipte bu konuda eğitim almış hekim, yaşlı bakım teknisyeni ya da teknikeri, evde hasta bakım teknisyeni yada teknikeri bulunmaktadır.

H tipi evde sağlık birimi; İl sağlık müdürlüğü ve İçe sağlık müdürlüğüne bağlı yataklı Hastanelerin bünyesinde oluşturulan profesyonel sağlık ekibi olan aynı zamanda gerek duyulduğunda uzman hekimlerin konsülte edebileceği

ekiplerin bütününü kapsamaktadır. Ekipte eğitimli diş hekimi, uzman hekim, evde hasta bakım teknikeri, yaşlı bakım teknikeri ve yardımcı sağlık personeli bulunmaktadır.

D tipi Evde Sağlık birimi; Türkiye kamu hastanelerine bağlı Ağız ve Diş sağlığı merkezlerinin ekipleriyle oluşmaktadır. Ekipte bir diş hekimi, diş protez teknisyeni yada teknikeri, ağız ve diş teknisyeni yada teknikeri bulunmaktadır.

2.4. Evde Sağlık Hizmet Birimi Çalışma Şartları:

Bu birimlerde çalışan personellerin görevlendirilmesi hususunda sorumlu hekim, diş hekimi, müdür yada yardımcı sağlık personeli tarafından uygun görevlendirmeler yapılır. Ekipteki personel zorunlu olmadıkça başka yerlerde görevlendirilmemelidir. Ekipteki personelin ulaşımını sağlayan varsa araç şoförü yoksa sağlık personeli görevlendirilir. Bu birimlerde veri girişi yapması için tıbbı sekreter, bilgi işlem personeli yada uygun nitelikli bir personel görevlendirilmelidir.

Ekip içerisindeki uyum ve hizmet içi sertifikasyon vb. gibi etkinlik çalışmalrı ekip çalışmalarına önemli derecede nitelik kazandırmaktadır. Bu bağlamda şu anki sağlık hizmeti sunumunda Hekim, Hemşire, Ebe, Sağlık Memuru (Toplum Sağlığı, Evde Bakım Teknikeri, Yaşlı Bakım Teknikeri) gibi sağlık personeli bulunmaktadır. Bunun yanı sıra Şoför, Temizlik Personeli, Bilgi İşlem diğer ekip paydaşlarıdır.

Öte yandan kamu sağlık sunucularının rol ve sorumluluklarında bir karmaşa söz konusudur. Örneğin bir evde bakım teknikeri, yaşlı bakım teknikeri sağlık meslek lise eğitiminde müfredatta olup da çalışma hayatında rolleri ve sorumluluklarında dailinde olmayan bazı görevleri mevcuttur. Hemşire ya da Toplum Sağlığı memuru tıbbı uygulama olan (sonda uygulaması, intravenöz, ıntramuskuler, subkutan enjeksiyon) yapabilirken evde bakım teknikeri ya da yaşlı bakım teknikerinin yetkisi dahilinde değildir. Bu önemli bir sorun olmakla birlikte çalışma barışını da etkilemektedir.

Sağlık personeli evde sağlık hizmet sunumunda birçok şiddete maruz kalmakta olup bunların başında sahada birebir kalınan ev ortamında yaşanılan fiziki ve sözlü şiddetler vardır. Örneğin psikolojik rahatsızlığı olan bireyin evde sağlık hizmet sunumunda şiddete maruz kalması durumunda, sağlık personeli bu durumda ne yapmalıdır. Hastanede uygulanan Beyaz Kod bu noktada nasıl verilebilir ve nasıl çözüme kavuşabilir. Bu konunun detaylı bir şekilde analizinin yapılarak gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir.

Evde sağlık hizmetlerinde görevli personelin standartlara uygun kurum tarafından belirlenen özel kıyafetleri temin edilmelidir.

Bir evde sağlık hizmetleri çalışanı kıyafetleri olması gerektiği gibi resimlerde görülmektedir (Resim 1).

Resim 1: Türkiye'de Örnek Evde Sağlık Hizmeti Kıyafetleri

Özellikle evde sağlık hizmeti sunan personelin hastaların ikamet ettiği yere gitmek için araç gerekmekte olup bu da her zaman olduğu gibi kaza riski yüksek olan bir durumdur. Çalışan güvenliği açısından kaza riskine karşı önlemler alınmalıdır.

2.6. Sonuç

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin yaşlanma hızı artmaktadır. 65 yaş ve üzeri nüfusun artması dolayısıyla yakın gelecekte daha fazla insanın bakıma ve evde sağlık hizmetine bağımlı olacağı anlmaına gelmektedir. Ülkelerin sosyal yönden iyileşmesi buna ve oluşturulan sağlık sistemine bağlıdır. Her ne kadar ülkelerin Sosyal Güvenlik Kurumunu maddi olarak zor duruma düşürse de bu hizmetten vazgeçilemez. Maliyet anlamında sağlık giderleri zaten yerinde yani hastane ortamında yüksektir. Evde müdahale, tetkik, tedavi vb. unsurlar bu maliyet oranlarını ciddi manada arttırmaktadır. Evde Sağlık ve Evde Bakım birimleri dışarıda yani sahada bağlı olduğu sağlık sunucusunun hastane kalite yönetim biriminin belirlemiş olduğu kalite standartlarına uygun hizmet vermek zorundadır. "Evde bakım ve sağlık himetleri ekibi dışarıda hastaneyi temsilen bir vitrindir" diyebiliriz. Bu hizmetin her anlamda donanımlı, nitelikli, mesleğinde rol ve sorumluluklarına hakim, diksiyonu düzgün sağlık profesyonelleri

tarafından verilmesini sağlanmalıdır. Buda verimliliği, kaliteyi arttırır, hasta memnuniyetini kısacası toplum memnuniyetini artırır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından bildirildiği üzere, "ev, duygusal ve fiziksel çağrışımların, hatıraların ve rahatlığın yeridir". Kişilerin fiziksel, ruhsal ve sosyal anlamda sağlıklılık durumunu korumak için en huzurlu hissettikleri ortamda sağlık ve bakım hizmeti verilmelidir.

Kaynaklar

1. Çoban M, Ezel ESATOĞLU A, Cumhur İZGİ M, Gör Ö, Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sağlık Yönetimi Programı G, Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi A, et al. Türkiye'de evde sağlık ve bakım hizmetleri uygulamalarının mevzuat içindeki tarihsel değişimi Historical evolution of home care applications in legislative base in Turkey. 2014 [cited 2022 Jul 28];1(3):154–76. Available from: www.resmigazete.gov.tr
2. Prieto E. Home Health Care Provider A Guide to Essential Skills. Sheri W. Sussman, editor. New York: Springer Publishing Company, LLC; 2008.
3. Satman İ, Sertbaş Y. Evde Sağlık Hizmetleri Raporu. İstanbul; 2021 Jun.
4. Altuntaş M, Tanju T, Yusuf Y, Güçlü A, Öngel K. Evde Sağlık Hizmeti Ve Günümüzdeki Uygulama Şekilleri İ Home Health Care Servıce And Recent Applıcatıons In Turkey. Tepecik Eğit Hast Derg. 2010;20(3):153–61.
5. World Health Organization (WHO). Home care in Europe: THE SOLID FACTS. 2008 [cited 2022 Jul 28]; Available from: www.euro.who.int
6. Evde Bakım Hizmetleri Sunumu Hakkında Yönetmelik [Internet]. Mar 10, 2005. Available from: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=7542&MevzuatTur=7&MevzuatTertip=5
7. Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkında Kanun [Internet]. 1075; Jan 12, 1961. Available from: https://www.saglik.gov.tr/TR,10388/sayisi224--rg-tarihi12011961--rg-sayisi10705-saglik-hizmetlerinin-sosyallestirilmesi-hakkinda-kanun.html
8. Sağlık Bakanlığı Ve Bağlı Kuruluşları Tarafından Evde Sağlık Hizmetlerinin Sunulmasına Dair Yönetmelik [Internet]. Feb 27, 2015. Available from: https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2015/02/20150227-14.htm
9. Husebø AML, Storm M. Virtual visits in home health care for older adults. Scientific World Journal. 2014;2014.
10. Genet N, Boerma WG, Kringos DS, Bouman A, Francke AL, Fagerström C, et al. Home care in Europe: A systematic literature review. BMC Health Services Research [Internet]. 2011 Aug 30 [cited 2022 Jul 28];11(1):1–14. Available from: https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-11-207
11. Türk Tabipler Birliği (TTB). Evde Bakım Hizmetleri İle İlgili Sağlık Emek Ve Meslek Örgütlerinin Görüş Ve Yaklaşımları [Internet]. İlhan B, Karakuş B, Aslan D, Erdoğdu D, Erdil F, Ersoy V, editors. Ankara: Türk Tabipleri Birliği Yayınları; 2016 [cited 2022 Jul 28]. Available from: http://www.ttb.org.tr
12. Umumi Hıfzıssıhha Kanunu [Internet]. Ankara; Apr 24, 1930. Available from: https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuatmetin/1.3.1593.pdf

Kemik Kırıklarında Hücresel Mekanizmalar Ve İnflamasyon

Naci Ömer ALAYUNT

Doçent Doktor Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD
0000-0003-2215-0934

Giriş

Kemik kaybı ve sonrasındaki onarım, ortopedi ve ilgili uzmanlık dallarında önemli bir konudur. Kemik kaybı ve onarımının altında yatan ilkelerin net bir şekilde anlaşılması, travmatik yaralanmaların (kırıklar ve kaynamama), kemik enfeksiyonu, osteonekroz , artrit, osteoporoz, spinal füzyon, aşınma partikülü ile ilişkili osteoliz, metabolik kemik hastalığı olan hastaların tedavisi için gereklidir. Bu ve buna benzer kemiği etkileyen diğer hastalıklar ve tümörler, kemik kaybı ve onarımı konusu klinik ve ekonomik açıdan büyük öneme sahiptir (1). Kemik kaybı ve onarımının toplumumuza getirdiği sosyal ve mali yükten ve etiyolojik, biyolojik mekanizmalar, kırıkların önlenmesi ve kemiğin iyileşmesi için yöntemler hakkında daha derin bir anlayışa duyulan acil ihtiyaçtan sadece birkaç örnektir. Kemik kaybı ve onarımının bir zamanlar sadece osteoblastları ve osteoklastları içerdiği düşünülse de, şu anda mezenkimal kök hücre-osteoblast soyunun hücreleri ve monosit-makrofaj-osteoklast soyunun hücreleri arasındaki daha karmaşık etkileşimlere büyük önem verilmektedir. Aslında, enflamatuar hücreler ve kemik iyileşmesi ile ilgili hücreler arasındaki karışmanın, kemiğin oluşum onarımı ve yeniden şekillenmesi için gerekli olduğu artık genel olarak kabul görmektedir (2). Akut enflamasyonun kırık iyileşmesinin ilk aşaması olarak kabul edildiği dikkate alındığında, bu gerçek şaşırtıcı değildir (3).

Kemik iyileşme süreçleri biyolojik olarak akut inflamasyon ve doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile iç içe geçmiştir. İnsanlar veya daha düşük düzeydeki organizmalar, varlıklarını veya işlevlerini potansiyel olarak tehlikeye atabilecek rahatsız edici bir uyaranla karşılaştıklarında, normal homeostatik durumu yeniden kurmak için doğuştan gelen bağışıklık sistemi aktive edilir (4, 5). Monosit/makrofaj soyunun yerel ve dolaşımdaki hücreleri, önceden programlanmış, antijene özgü olmayan bir dizi olay yoluyla ciddi olumsuz uyaranlara anında tepki veren ve aktive olan doku gözcüleri olarak işlev görür. Monosit/makrofajlar, olumsuz uyaranı azaltmak ve hastalık öncesi yerel anatomi ve fizyolojiyi yeniden oluşturmak için sonraki biyolojik olayları algılar ve düzenler. Bu meydana gelmezse, devam eden aktif inflamasyon, fibrozis veya kronik inflamasyon nedeniyle kalıcı doku değişiklikleri meydana gelebilir; burada aktif inflamasyon, fibroz ve onarım girişimlerinin hepsi aynı anda meydana gelir (6) .

Kemik dokusunun modülasyonu ve kırıkların iyileşme mekanizması

Kemik, hematopoez, anahtar minerallerin düzenlenmesi ve depolanması, hayati organların korunması, hareketin kolaylaştırılması vb. dahil olmak üzere çok sayıda işlevi olan karmaşık bir organdır. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi tarafından düzenlenen aynı biyolojik süreçler, yerel onarım ve kemik iyileşmesini etkilemek için diğer dokular ve organ sistemlerinde olduğu gibi devam eder. Bu

olaylar, rahatsız edici uyaranla (enfeksiyon gibi) doğrudan karşılaşan, ancak daha sonra iyileşme yanlısı bir fenotipe makrofaj dönüşümü (polarizasyon) süreci yoluyla onarımı başlatan monosit-makrofaj-osteoklast soyunun hücreleri arasında devam eden iletişimi gerektirir ve sitokinlerin serbest bırakılması yoluyla,kemokinler ve anjiyogenezi ve mezenkimal kök hücre-osteoblast soyundan hücrelerin yuvalanmasını destekleyen diğer faktörleri etkiler (7-9). Ek olarak, mezenkimal türevli hücreler, proinflamatuar aktivitelerin çözülmesini ve normal dokunun yeniden oluşturulmasını desteklemek için inflamatuar hücreleri modüle eder.

Kemik, değişen mekanik baskılara uyum sağlamak ve gelişen yorgunluk kırıklarını onarmak için sürekli bir yeniden şekillenme sürecinden geçen oldukça dinamik bir dokudur. Bu yeniden yapılanma sürecine ek olarak, kemiğin yenilenme için dikkate değer bir potansiyeli vardır. Gerçekten de, optimal koşullar altında kemik, fibröz skar oluşumu olmadan, yaralanmadan önceki durumdan ayırt edilemeyecek bir biçim ve işleve dönüşerek tamamen iyileşebilir. Kırık iyileşme süreci oldukça karmaşıktır ve pek çok açıdan yeterince anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, kemik rejenerasyonunu yöneten birkaç temel ilke, iyileşmenin sonucunu kritik olarak etkileyen birkaç anahtar faktöre sahip olduğu için iyi bir şekilde oluşturulmuştur. Gerçekten de kırık tedavisinde, iyileşme koşullarını optimize etmek, herkesin temeli ve amacıdır (1).

Ayrıca kemik onarımı tipini etkileyen en iyi bilinen faktörlerden biri, kırık ortamının mekanik stabilitesinin yanı sıra kırık kemik uçları arasındaki yer değiştirme derecesidir (10, 11). Optimal kırık iyileşmesi, kırık uçlarının yakınlığının yanı sıra örneğin splintleme ile elde edilen bir dereceye kadar mekanik stabilite gerektirse de, kırık bölgesindeki instabilite ve büyük yer değiştirme iyileşmeyi engeller. Bu muhtemelen geçici dokuların dayanıklılığını aşan, tekrarlanan hücre ve doku hasarına, kronik enflamasyona neden olan tekrarlanan mekanik travmadan kaynaklanır (1). Mikro hareket içermeyen mükemmel rijit fiksasyon da yetersiz kemik rejenerasyonuna yol açabilir; Bu fenomenin nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, kemik rejenerasyonu için bir miktar hareket gereklidir, ancak optimal hareket miktarının ne olduğu hala belirsizdir.

Kemik Biyokimyası

Son zamanlarda artan çalışmalar, iskeletin tüm vücut homeostazına ve hematopoez, bağışıklık aktivitesi, enerji metabolizması ve beyin fonksiyonu gibi çok sayıda önemli organın/sistemin korunmasına katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur (12, 13). Kemik dokusu ve hücreler, büyüme faktörleri, kemokinler, sitokinler vb. dahil olmak üzere proteinler/peptitler gibi çeşitli maddeler üretebilir. Toplu olarak kemik kaynaklı faktörler (BDF'ler) olarak

tanımlanabilen matris bozunma ürünleri, metalik/metalik olmayan elementler, metabolik ürünler ve hücre dışı veziküller (eksozomlar ve mikro veziküller gibi) (14). Kemik modelleme ve yeniden şekillendirmedeki rollerine ek olarak, bu BDF'ler kemiğin iskelet dışı fonksiyonlarına aracılık eden ana faktörlerdir (12, 15). Kemik dokusu tarafından barındırılan, kemik iliğindeki hematopoietik kök hücreler (HSC'ler) tüm hematopoietik soylara farklılaşabilir. Farklı kemik hücre tipleri arasındaki fonksiyonel iletişim ve kemik iliğindeki hematopoez, son yıllarda kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar ve kemik iliğindeki diğer hücreler, yalnızca HSC'leri yuvalamakla kalmayıp aynı zamanda yerleşik HSC'lerin köklüğünü korumaya da yardımcı olan "niş" olarak adlandırılan özel bir yerel ortam oluşturur (16). Osteoklastlar, kemikte hematopoezi düzenleyen diğer önemli hücrelerdir. Son 10 yılda kemik, çoklu metabolik süreçleri düzenleyen önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. Mineral metabolizması homeostaz için çok önemlidir. İskelet, mineral depolamaya ek olarak, sistemik mineral metabolizmasını da endokrin bir şekilde düzenler. FGF ailesinin bir üyesi olan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), osteoblastlar ve osteositler tarafından salgılanan kemik kaynaklı bir hormondur. FGF23, PTH seviyelerini ve D vitamininin aktif formunu (1,25-dihidroksivitamin D3, 1,25 (OH)2D3) düzenleyerek serum kalsiyum ve fosfatını sistematik olarak düzenler. PTH, 1,25(OH)2D3 seviyesindeki bir artış yoluyla böbrekte ve bağırsakta kalsiyum emilimini ve kemik erimesini ve kalsiyum emilimini uyararak kemikten kalsiyum salınımını destekler (17). Endokrin bir organ olan kemik, glikoz ve enerji metabolizmasını da farklı yollardan düzenler.

Osteokalsin (OC), başka bir osteoblast tarafından salgılanan çok işlevli hormondur ve kemik oluşumu sırasında kemik matrisine gömülür. Osteoblastlarda glukokortikoid sinyalinin silinmesi, glukokortikoid baskılanmış OC sentezini zayıflatır ve insülin direnci ve glukoz intoleransı gelişimini önler (18). Osteoblastlar tarafından salgılanan yeni tanımlanmış bir hormon olan lipokalin 2 (LCN2) de enerji metabolizmasını düzenler. LCN2, insülin sekresyonunu indükleyerek ve glukoz toleransını ve insülin duyarlılığını iyileştirerek ve ayrıca gıda alımını inhibe ederek glukoz homeostazını korur (19) Yukarıda açıklanan bu verilere dayanarak, klasik hareket ve koruma işlevlerine ek olarak, iskeletin hayati organların/sistemlerin ve genel sağlığın korunmasında önemli roller oynayan iskelet dışı işlevleri vardır. Bu nedenle iskeletin bu klasik ve iskelet dışı işlevlerini kemik işlevi olarak tanımlıyoruz.

İnflamasyon, kronik böbrek hastalığı (KBH), diyabet vb. kemik hücrelerinin işlev bozukluğu, anormal kemik oluşumuna veya emilimine yol açabilir ve ardından, kemik kırılganlığını ve kırılmasını artıran, bozulmuş kemik mikro

yapısı ve azalmış kemik kuvveti ile karakterize edilen kemik bozukluklarına neden olabilir. Ayrıca iskelet anormallikleri, BDF'lerin üretimini ve metabolizmasını değiştirerek diğer organların/sistemlerin homeostazına da zarar verebilir, bu da daha sonra iskelet dışı organların/sistemlerin düzensiz çalışmasına veya işlev bozukluğuna yol açabilir (20).

Kemik iyileşmesi

Kemik dokusu, doğrudan (birincil) kortikal iyileşme veya kırık bölgesini çevreleyen yeni gelişen fibrokartilajinöz ve kemikli doku kütlesi olan bir kallusun oluşumuyla dolaylı (ikincil) iyileşme yoluyla iyileşebilir. Birincil kemik iyileşmesi nadirdir ve kırık hematomuna önemli inflamatuar hücre akışını içermez (21). Majör bir inflamatuar bileşenin yokluğunun bir sonucu olarak, primer kemik iyileşmesinin sistemik inflamasyonun neden olduğu hücresel değişikliklerden etkilenme olasılığı daha düşüktür. Çoğu kırıkta, belirli bir miktarda mekanik instabilite, parçalar arası harekete ve dolayısıyla ikincil kırık iyileşmesine yol açar. Bu, kemiğin yeniden yapılandırılmasına yol açan bir proliferatif ve yeniden şekillenme fazı tarafından takip edilen lokal bir enflamatuvar reaksiyonu içerir. Enflamatuar faz, damar sisteminin bozulması, enflamatuvar hücreler tarafından infiltre hale gelen kırık bölgesi çevresinde bir hematoma yol açtığında başlatılır. Kırık hematomu içindeki lökositlerin konsantrasyonu, yaralanmadan birkaç saat sonra periferik dolaşımdaki konsantrasyonlarına benzer kalır (22). Bununla birlikte, 24 saat içinde kırık hematomuna büyük bir nötrofil akışı olur ve bu da nötrofilleri kırık hematomu içindeki baskın lökosit haline getirir (23). Daha sonra bunların yerini makrofajlar alır (24). İşe alınan nötrofillerin, CCL2 olarak da bilinen MCP-1 ve IL-6 gibi çeşitli makrofaj kemoatraktanları üreterek bu geçişe aracılık ettiği düşünülmektedir (25). Bu makrofaj fazından sonra, T-lenfositleri seçici olarak kırık hematomuna ve bunu takip eden granülasyon dokusuna alınırken, pratik olarak kırık iyileşmesinin herhangi bir aşamasında B-lenfositleri bulunmaz (24). Erken kırık hematomunun bileşimi ve potansiyeline değinen güncel literatürün genişletilmiş bir incelemesi yakın zamanda Kolar ve arkadaşları tarafından gözden geçirilmiştir (26).

Birkaç gün içinde, kırık hematomu özünde osteojenik ve anjiyojenik hale gelir; bu, 4 günlük kırık hematomunun kas dokusuna transplantasyonunun iskelet dışı kemik oluşumunu ve anjiyojenezi indüklemesi gerçeğiyle gösterilir (27, 28) . Kırık hematomunun bileşimi, ağırlıklı olarak, yeterli kemik onarımı için lokal kontrollü enflamasyonun önemini gösteren, infiltre inflamatuar hücreler tarafından üretilen faktörler tarafından belirlenir. Bir sıçan femur kırığı modelinde kırık hematomunun yaralanmadan 30 dakika sonra veya 2 veya 4 gün

sonra çıkarılması kemiğin mekanik özelliklerinde önemli bir azalmaya yol açtığından, kemik onarımının enflamatuar fazının bozulmasının kırık iyileşmesini bozduğu bilinmektedir (29). Ayrıca, bir tavşan modelinde osteotomiden sonraki birinci ve ikinci günde kırık hematomunun irrigasyonu ve debridmanı, sürekli olarak atrofik kırık kaynamamasına neden olur (30).

Koyunlarda standart kemik iyileşmesi ile mekanik olarak indüklenen gecikmiş kemik iyileşmesi arasında kıkırdak, kemik ve damar oluşumunu düzenleyen genlerin erken mRNA ekspresyonunu karşılaştıran araştırmalar, osteotomiden sonraki 7. Günde, VEGFR2 ve tirozin kinaz ekspresyonunun olduğunu buldu. Ig-like ve EGF-like domain 2 ile gecikmeli iyileşme grubunda anlamlı olarak daha yüksek ve TGF-β1 ve VEGF'nin ekspresyonu, standart iyileşme grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha düşüktür (31). Bu, kırık hematomunun yaralanmadan sonraki günler içindeki bileşiminin, kemik iyileşme sürecinin nihai sonucu ile ilişkili olduğunu düşündürür. Enflamatuar fazı, intramembranöz ve endokondral ossifikasyonun bir kombinasyonunu içeren proliferatif faz takip eder. İntramembranöz ossifikasyon sırasında kemik dokusu, önce kıkırdak oluşturmadan doğrudan periosteumda bulunan bağlı osteoprogenitör hücreler tarafından oluşturulur. Endokondral ossifikasyon ise aksine, farklılaşmamış MSC'lerin sonunda kemikle yer değiştirecek olan kıkırdak oluşturan kondroblastlara dönüşmesini, çoğalmasını ve farklılaşmasını içerir (32). Başlangıçta avasküler kıkırdak kırığa mekanik destek sağlar ve kondrositlerin hipertrofisi ilerlediğinde kemiğe dönüşür, bu da kıkırdak matriksinin kalsifikasyonuna ve aynı zamanda vaskülatürün invazyonuna neden olur (33). Vaskülatür istila etmeye başladığında, kalsifiye edici hipertrofik kondrositler kondroklastlar tarafından uzaklaştırılır, ardından osteojenik hücrelere farklılaşan farklılaşmamış MSC'ler dokuma kemiği oluşturur.

MSC'leri in vivo olarak osteojenik soy hattına yönlendirmede hangi hücrelerin önemli bir rol oynadığı belirsizliğini koruyor. Bununla birlikte, makrofajların ve aktive edilmiş T-lenfositlerin MSC'lerin in vitro osteojenik farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (34). MSC'lerin osteojenik farklılaşması, BMP'lerin bilinen en güçlüsü olduğu birkaç faktör tarafından uyarılır. BMP'ler, tip I ve tip II serin-treonin kinaz içeren reseptörlere bağlanan TGF-β ailesinin üyeleridir. Bu reseptörlerin bağlanması, Smads adı verilen spesifik akış aşağı efektör proteinlerin fosforilasyonuna yol açar (35). Enflamatuar sitokinler ayrıca MSC'lerin osteojenik farklılaşmasını uyarma potansiyeline sahiptir. TNF-a, TGF-β, IFN-y ve IL-17'nin bir karışımı, MSC'lerin in vitro osteojenik farklılaşmasını uyarır (34), oysa tek tek veya üçe kadar kombinasyon halinde, bu enflamatuar sitokinler, osteojenik farklılaşmayı uyarmakta başarısız olur. Bu veriler, MSC'lerin osteojenik farklılaşmasının, karmaşık bir sitokin oranı tarafından

modüle edildiğini ve enflamatuar sitokin konsantrasyonlarındaki değişikliğin, MSC'lerin farklılaşmasını etkileyebileceğini ima eder. Kırık onarımının son aşaması, ilk önce kemik yüzeyinde eroziv çukurlar oluşturan osteoklastlar tarafından dokuma kemiğin orijinal laminer kemik konfigürasyonuna yeniden modellenmesini ve ardından osteoblastlar tarafından üzerine yeni kemiğin döşenmesini kapsar. Bu süreç sonunda orijinal kemik dokusunun laminer konfigürasyonunu ve gücünü geri kazandırır (36). Özet olarak, inflamasyonun kırık iyileşmesi için gerekli olduğu hipotezi, erken kırık hematomunun çıkarılmasının kemiğin mekanik özelliklerinde önemli bir azalmaya yol açtığı ve erken kırık hematomunun tekrarlayan irrigasyonunun atrofik kırık kaynamamasına yol açtığı bulgularıyla desteklenmektedir (29, 30).

İnflamasyon ve kırıklar

Lokal, kontrollü inflamasyon kemik onarımı için gerekli gibi görünse de, önceki çalışmalar kırık hematomunda artmış veya uzun süreli inflamasyonun kırık iyileşmesini bozduğunu göstermiştir (27, 29). Örneğin, lokal enflamatuvar hücreler tarafından enflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açan kırık bölgesine yarı çözünür aminli glukanın lokal uygulamasının, azalmış kemik mekanik özellikleri ile olgunlaşmamış hipertrofik kallus oluşumu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (37). Diğer çalışmalar, sıçanlarda kas ezilme yaralanmasının eşlik ettiği kırıkların, lokal hiperinflamasyonun kırık iyileşmesi üzerindeki zararlı etkisi ile uyumlu olarak gecikmiş iyileşme gösterdiğini göstermiştir (38). Bununla birlikte, sistemik enflamasyonun kemik onarımının lokal enflamatuvar fazını etkilediği mekanizma yeterince ele alınmayı beklemektedir.

Doku yaralanması, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini aktive eden endojen hasarla ilişkili moleküler modellerin salınmasına yol açar (39). Bağışıklık sisteminin aktivasyonu, artan kalp hızı ve solunum hızı ve artan veya azalan vücut sıcaklığı ve lökosit sayısı ile ilişkilidir (40). Bu semptomlardan en az ikisinin varlığı, sistemik inflamatuar yanıt sendromu olarak adlandırılır ve sistemik inflamasyonun ciddiyeti, yaralanmanın boyutuyla pozitif olarak ilişkilidir (41).

Artmış lökosit sayısı ağırlıklı olarak, nötrofillerin kemik iliğinden periferik dolaşıma hızlı salınmasıyla belirlenir, bu da dirençli bir fenotipe sahip genç, bantlı nötrofillerden ve aşağıdaki özelliklere sahip segmentlere ayrılmış nötrofillerden oluşan fonksiyonel olarak heterojen bir nötrofil kompartımanına yol açar (42). Nötrofiller, patojenlere karşı ilk doğal immünolojik savunmayı oluşturur ve yaralı dokunun debridmanında yer alır. Bu hücreler nispeten kısa ömürlüdür ve birkaç gün boyunca dolaşırlar (43). Konsantrasyonları, sistemik inflamasyon sırasında ve birkaç saat içinde, yaralanmadan 3 gün sonrasına kadar periferik

dolaşımda hızla artar (42). Nötrofiller, şiddetli travmadan sonra yukarı regüle edilen çeşitli faktörler tarafından önceden aktifleştirilir ve nötrofil havuzu, travmadan 13 gün sonrasına kadar hazır kalabilir (44). Bu hazırlayıcı faktörler TNF-α, IL-8 ve LPS'yi içerir (43). Astarlanmış nötrofiller, enflamatuar uyaranlara yanıt vermeye eğilimlidir. Bu sürecin önemi, travma hastalarından izole edilen nötrofillerin, in vitro olarak IL-8'e doğru gelişmiş kemotaksis ile karakterize edilen hazır bir fenotip göstermesi gerçeğiyle gösterilmektedir (45). Ayrıca, sıçanlarda sistemik β-glukan uygulamasının, nötrofillerin prime durumunu indüklediği gösterilmiştir (46).

Bu nedenle, kırık hematomuna artan bir nötrofil akışına yol açan nötrofili ve nötrofil hazırlamanın, sistemik enflamasyondan sonra bozulmuş kırık iyileşmesinin patogenezinde önemli bir rol oynadığını tahmin etmek caziptir. Nötrofil akışına işaret eden çalışmaların yanında trombosit indekslerinin akut inflamatuvar durumlarda fazla etkili olmadığı söylenmektedir (47). Bu, femur kırığı olan sıçanlarda antinötrofil serum ile sistemik nötrofil azalmasının kırık iyileşmesini arttırdığı bulgusuna dayanmaktadır. Kırık iyileşmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada; Gossypin uygulanan, kemik iyileşmesinde femur kırığı olan farelerde yeterli antioksidan ve antiinflamatuar etkilere sahip olduğu söylenmektedir. Biyomekanik testler, yeterli kemik sertlik dereceleri ve kırılma kuvvetlerinde yüksek eşik değerleri gösterdiğinden bahsetmektedir (48). Ayrıca, büyüme plakası yaralanması olan sıçanlarda sistemik nötrofil azalması, kırık hematomu içindeki nötrofillerin %60 oranında azalmasına ve ayrıca kemik onarımının iyileşmesine yol açar (23). Antinötrofil serum ile tedavi edilen sıçanlar, azalmış kıkırdak dokusu, kondrojenik transkripsiyon faktörü ve kıkırdak matriks kollajen II ile birlikte artmış kemik matriks proteini osteokalsin ve osteojenik transkripsiyon faktörü çekirdek bağlama faktörü α-1 içeriğini gösterdi (23). Bu, nötrofillerin kondrojenezi uyarabileceği ve osteogenezi inhibe edebileceği anlamına gelir. Sistemik inflamasyon sırasında kırık hematomuna artan veya uzun süreli nötrofil akışı bu nedenle kondrogenezin aşırı uyarılması ve osteogenezin inhibisyonu yoluyla kırık iyileşmesini bozabilir. Bu hipoteze ek olarak, sistemik inflamasyonun kırık iyileşmesini bozabileceği diğer birkaç mekanizma da dikkate alınmalıdır.

Örneğin, monositlerin çevresel koşullara bağlı olarak birkaç makrofaj alt tipine farklılaşabildiği bilinmektedir. IFN-γ ve LPS maruziyeti, makrofajların "klasik olarak aktif", proinflamatuar bir fenotipini indükler ve IL-4 veya IL-13, "alternatif olarak aktive edilmiş", rejeneratif bir fenotipi indükler (49). Travma hastalarının monosit alt kümelerinin, proinflamatuvar fenotiplere göre tercihli farklılaşma sergiledikleri gösterilmiştir. LPS'ye maruz kalan makrofajların MSC'lerin in vitro osteojenik farklılaşmasını stimule etme yeteneklerini kaybettiği bulgusu, sistemik inflamasyon sırasında monositlerin değişen farklılaşmasının kırık iyileşmesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olup olmadığı sorusunu gündeme getirmektedir (50).

Bununla birlikte, kırık hematomu içindeki makrofajların, sistemik inflamasyondan sonra bir proinflamatuar fenotipe doğru gelişmiş farklılaşma sergileyip sergilemediği ve bunun kemik onarımı üzerinde önemli bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Özet olarak, inflamasyon, lökosit özelliklerinde nötrofil hazırlama, değişmiş monosit farklılaşması, T-lenfosit yanıtsızlığı ve artmış T hücresi aktivasyonu gibi çeşitli değişikliklere neden olur (44, 51). Bu değişikliklerin kırık iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırılmamıştır ve bu nedenle inflamasyondan sonra kırık iyileşmesinin bozulmasına hangi mekanizmanın aracılık ettiğini belirlemek zordur.

Bununla birlikte, sistemik inflamasyon sırasında nötrofil ve nötrofil hazırlığının kırık hematomuna artan nötrofil akışını indüklediğini, bunun da büyüme ve farklılaşma faktörlerinin anormal bir konsantrasyonuna yol açtığını ve bu nedenle kırık iyileşmesinin aşağı akış süreçlerini bozduğunu tahmin etmek cazip gelebilir. Bu hipotez, hazırlanmış nötrofillerin in vivo ve sistemik nötrofil azalmasının kırık iyileşmesini iyileştirdiği, osteogenezi uyardığı ve kondrojenezi inhibe ettiği bulgularıyla desteklenmektedir (23).

Sonuç

Kırık iyileşmesinin enflamatuar fazı, kemik onarımının aşağı akış süreçlerini yalnızca başlatmakla kalmaz, aynı zamanda yönlendirir ve bu fazın sistemik inflamasyon veya lokal hiperinflamasyon tarafından bozulmasının kırık iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, sistemik inflamasyonun kırık iyileşmesini bozduğu mekanizma bilinmemektedir. İnflamasyon sırasında kırık hematomuna artan nötrofil akışının kırık hematomunun bileşimini değiştirdiğini ve kırık iyileşmesinin aşağı akış süreçlerini bozduğunu varsayıyoruz. Bu hipotez, nötrofillerin sadece periferik dolaşımda değil, aynı zamanda erken kırık hematomunda da lökositlerin çoğunluğunu oluşturduğu ve nötrofil sayılarının sistemik inflamasyon sırasında çarpıcı biçimde arttığı gerçeğine dayanmaktadır. Ayrıca, nötrofiller sistemik enflamasyon sırasında hazır hale gelirler ve hazırlanmış nötrofiller, yerel enflamasyon bölgelerine doğru yuva yapmaya eğilimlidir. Artan nötrofil akışının, sistemik nötrofillerin azalmasının kırık iyileşmesini iyileştirdiği, osteogenezi uyardığı ve kondrojenezi inhibe ettiği yönündeki bulgulara dayanarak kırık iyileşmesini bozduğuna dair kanitlar mevcuttur.

Kırık hematomunun potensi literatürde giderek daha fazla ilgi çekmiş olsa da, kırık iyileşmesinin inflamatuar fazı sırasında ortaya çıkan süreçlerin karmaşıklığı hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bu süreçleri ele alan ek araştırmalar, yalnızca yapay kıkırdak ve kemik dokusu üretimini artırmak için araçlar sağlamakla kalmayacak, aynı zamanda bozulmuş kırık iyileşmesinin risk faktörlerine karşı önleyici tedavilerin geliştirilmesine de katkıda bulunabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Florence. L., Luis. A. Jukka Pajarinen, T., Zhenyu, Y., Stuart B. et al. 2016, Goodman. Inflammation, *fracture and bone repair Florence/Bone*, 86, 119–130.
2. Mountziaris, P.M. Spicer, P.P. Kasper, F.K. Mikos A.G. 2011, Harnessing and modulating inflammation in strategies for bone regeneration, *Tissue Eng*., 17, pp. 393-402
3. Marsell, R., Einhorn, T.A. 2011, The biology of fracture healing, *Injury*, 42, pp. 551-555.
4. Mantovani, A., Biswas, S.K., Galdiero, M.R., Sica, A., Locati, M. 2013, Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling, *J. Pathol*., 229, 176-185.
5. Kawai, T., Akira, S. 2011, Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity, *Immunity*, 34, 637-650.
6. Ortega-Gomez, A., Perretti, M., Soehnlein, O. 2013, Resolution of inflammation: an integrated view, *EMBO Mol. Med*., 5, pp. 661-674.
7. Kumagai, K., Vasanji, A., Drazba, J.A., Butler, R.S., Muschler, G.F. 2008, Circulating cells with osteogenic potential are physiologically mobilized into the fracture healing site in the parabiotic mice model, *J. Orthop. Res*., 26, pp. 165-175.
8. Fong, E.L., Chan, C.K., Goodman, S.B. 2011, Stem cell homing in musculoskeletal injury, *Biomaterials*, 32, pp. 395-409.
9. Osta, B., Benedetti, G., Miossec, P. 2014, Classical and paradoxical effects of TNF-a on bone homeostasis, *Front. Immunol*., 5, pp. 1-9.
10. Jagodzinski, M., Krettek, C. 2007, Effect of mechanical stability on fracture healingan update, *Injury*, 38 (Suppl. 1), pp. S3-10.
11. Claes, L., Recknagel, S., Ignatius, A. 2012, Fracture healing under healthy and inflammatory conditions, *Nat. Rev. Rheumatol*., 8, pp. 133-143.
12. Asada, N., Sato, M., Katayama, Y. 2015, Communication of bone cells with hematopoiesis, immunity and energy metabolism. *BoneKEy reports*, 4:748.
13. Han, Y., You, X., Xing, W., Zhang, Z., Zou, W. 2018, Paracrine and endocrine actions of bone-the functions of secretory proteins from osteoblasts, osteocytes, and osteoclasts, *Bone research*.6:16.
14. Xie, Y., Chen, Y., Zhang, L., Ge, W., Tang, P. 2017, The roles of bone-derived exosomes and exosomal microRNAs in regulating bone remodelling. *Journal of cellular and molecular medicine.*21, 1033–41.
15. Mizokami, A., Kawakubo-Yasukochi, T., Hirata, M. 2017, Osteocalcin and its endocrine functions, *Biochem Pharmacol*, 132:1–8.

16. Morrison, S.J., Scadden, D.T. 2014, The bone marrow niche for haematopoietic stem cells, *Nature*, 505:327–34.
17. Takashi, Y., Fukumoto, S. 2018, FGF23 beyond Phosphotropic Hormone, Trends in endocrinology and metabolism, *TEM*, 29:755–67.
18. Brennan-Speranza, T., Henneicke, H., Gasparini, S.J., Blankenstein, K.I, Heinevetter, U., Cogger, V.C. et al. 2012, Osteoblasts mediate the adverse effects of glucocorticoids on fuel metabolism, *The Journal of clinical investigation*, 122, 4172–89.
19. Mosialou, I., Shikhel, S., Liu, J.M., Maurizi, A., Luo, N., He, Z. et al. 2017, MC4R-dependent suppression of appetite by bone-derived lipocalin 2. *Nature*, 543, 385–90.
20. Su, Nan., Yang, Jing., Xie, Y., Du, X., Chen. H., Zhou, H., Chen, L. 2019, Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness, *International Journal of Biological Sciences*, 15(4), 776-787.
21. Giannoudis, P. V., Einhorn, T. A., Marsh, D. 2007, Fracture healing: the diamond concept, *Injury*, 38 (Suppl. 4), S3– S6.
22. Schmidt-Bleek, K., Schell, H., Kolar, P., Pfaff, M., Perka, C., Buttgereit, F., Duda, G., Lienau, J. 2009, Cellular composition of the initial fracture hematoma compared to a muscle hematoma: a study in sheep, *J. Orthop. Res*., 27, 1147– 1151.
23. Chung, R., Cool, J. C., Scherer, M. A., Foster, B. K., Xian, C. J. 2006, Roles of neutrophil-mediated inflammatory response in the bony repair of injured growth plate cartilage in young rats, *J. Leukoc. Biol,* 80, 1272–1280.
24. Andrew, J. G., Andrew, S. M., Freemont, A. J., Marsh, D. R. 1994, Inflammatory cells in normal human fracture healing, *Acta Orthop, Scand*. 65, 462– 466.
25. Hurst, S. M., Wilkinson, T. S., McLoughlin, R. M., Jones, S., Horiuchi, S., Yamamoto, N., Rose-John, S., Fuller, G. M., Topley, N., Jones, S. A. 2001, IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation, *Immunity*, 14, 705– 714.
26. Kolar, P., Schmidt-Bleek, K., Schell, H., Gaber, T., Toben, D., Schmidmaier, G., Perka, C., Buttgereit, F., Duda, G. N. 2010, The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing, *Tissue Eng. Part B Rev*., 16, 427– 434.
27. Mizuno, K., Mineo, K., Tachibana, T., Sumi, M., Matsubara, T., Hirohata, K. 1990, The osteogenetic potential of fracture hematoma. Subperiosteal

and intramuscular transplantation of the hematoma, *J. Bone Joint Surg. Br.*, 72, 822– 829.
28. Street, J., Winter, D., Wang, J. H., Wakai, A., McGuinness, A., Redmond, H. P. 2000, Is human fracture hematoma inherently angiogenic? *Clin. Orthop. Relat. Res. Sept*., 224–237.
29. Grundnes, O., Reikeras, O. 1993, The importance of the hematoma for fracture healing in rats, *Acta Orthop. Scand.,* 64, 340– 342.
30. Park, S. H., Silva, M., Bahk, W. J., McKellop, H., Lieberman, J. R. 2002, Effect of repeated irrigation and debridement on fracture healing in an animal model, *J. Orthop. Res*. 20, 1197– 1204.
31. Lienau, J., Schmidt-Bleek, K., Peters, A., Weber, H., Bail, H. J., Duda, G. N., Perka, C., Schell, H. 2010, Insight into the molecular pathophysiology of delayed bone healing in a sheep model, *Tissue Eng.* Part A, 16, 191–199.
32. Einhorn, T. A. 1998, The cell and molecular biology of fracture healing, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Oct. (355 Suppl.), S7–S21.
33. Erlebacher, A., Filvaroff, E. H., Gitelman, S. E., Derynck, R. 1995, Toward a molecular understanding of skeletal development. *Cell,* 80, 371– 378.
34. Rifas, L. 2006, T-cell cytokine induction of BMP-2 regulates human mesenchymal stromal cell differentiation and mineralization, *J. Cell. Biochem.,* 98, 706– 714.
35. Miyazono, K., Kamiya, Y., Morikawa, M. 2010, Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction, *J. Biochem.*, 147, 35– 51.
36. Schindeler, A., McDonald, M. M., Bokko, P., Little, D. G. 2008, Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture, *Semin. Cell Dev. Biol.,* 19, 459– 466.
37. Grundnes, O., Reikeraas, O. 2000, Effects of macrophage activation on bone healing, *J. Orthop. Sci.,* 5, 243– 247.
38. Bunn, R. J., Burke, G., Connelly, C., Li, G., Marsh, D. 2005, Inflammation—a double edged sword in high-energy fractures? *J. Bone Joint Surg. Br.,* 87 (Suppl. 3), 265– 266.
39. Zhang, Q., Raoof, M., Chen, Y., Sumi, Y., Sursal, T., Junger, W., Brohi, K., Itagaki, K., Hauser, C. J. 2010, Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury, *Nature*, 464, 104– 107.
40. Muckart, D. J., Bhagwanjee, S. 1997, American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference definitions of the systemic inflammatory response syndrome and allied disorders in relation to critically injured patients, *Crit. Care Med.,* 25, 1789– 1795.

41. Pasquale, M. D., Cipolle, M. D., Monaco, J., Simon, N. 1996, Early inflammatory response correlates with the severity of injury, *Crit. Care Med.,* 24, 1238– 1242.
42. Pillay, J., Ramakers, B. P., Kamp, V. M., Loi, A. L., Lam, S. W., Hietbrink F., Leenen, L. P., Tool, A. T., Pickkers, P., Koenderman, L. 2010, Functional heterogeneity and differential priming of circulating neutrophils in human experimental endotoxemia, *J. Leukoc. Biol.,* 88, 211– 220.
43. Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L. M., de Boer, R. J., Borghans, J. A., Tesselaar, K., Koenderman, L. 2010, In vivo labeling with $2H_2O$ reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days, *Blood,* 116, 625–627.
44. Ogura, H., Tanaka, H., Koh, T., Hashiguchi, N., Kuwagata, Y., Hosotsubo, H., Shimazu, T., Sugimoto, H. 1999, Priming, second-hit priming, and apoptosis in leukocytes from trauma patients, *J. Trauma*, 46, 774– 781.
45. Pallister, I., Dent, C., Topley, N. 2002, Increased neutrophil migratory activity after major trauma: a factor in the etiology of acute respiratory distress syndrome? *Crit. Care Med.,* 30, 1717– 1721.
46. Vetvicka, V., Thornton, B. P., Ross, G. D. 1996, Soluble β-glucan polysaccharide binding to the lectin site of neutrophil or natural killer cell complement receptor type 3 (CD11b/CD18) generates a primed state of the receptor capable of mediating cytotoxicity of IC3b-opsonized target cells, *J. Clin. Invest.*, 98, 50– 61.
47. Tahiroglu, V., Kara, F. 2020, Effects of acute inflammation on platelet indices: An experimental study, *Aghdad Journal of Biochemistry Andapplied Biological Sciences*, 3, 03, 210-219, e-ISSN: 2706-9915, p-ISSN: 2706-9907
48. Yildiz, K., Turalioglu, M.F., Tahiroglu, V., Boy, F., Yigit, S. 2021, Eff ects of Gossypin on Fracture Healing in Experimental Femur Fractured Mouse Mechano-Bioregulatory Model, *Kafkas Univ Vet Fak Derg,* 27 (4): 445-454, 2021.
49. Gordon, S., Martinez, F.O. 2010, Alternative activation of macrophages: mechanism and functions, *Immunity*, 32, 593– 604.
50. Champagne, C. M., Takebe, J., Offenbacher, S., Cooper, L. F. 2002, Macrophage cell lines produce osteoinductive signals that include bone morphogenetic protein-2. *Bone* 30, 26– 31.
51. Matsushima, A., Ogura, H., Fujita, K., Koh, T., Tanaka, H., Sumi, Y., Yoshiya, K., Hosotsubo, H., Kuwagata, Y., Shimazu, T., Sugimoto, H. 2004, Early activation of *γδ* T lymphocytes in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, *Shock,* 22, 11– 15.

Ksilazin/Propofol Anestezisinde Kastrasyon Yapılan Kedilerde Testis İçi Lidokain Uygulamasının Etkileri

Murat Kibar

Artvin University, Artvin Vocational School, Artvin, Turkey
ORCID: 0000-0001-8879-4121

GİRİŞ

Kastrasyon veteriner pratikte sıklıkla uygulanan ve orta dereceli ağrılı olarak kabul edilen bir operasyondur.[1,2] Kedilerde randevulu olarak yapılan kastrayon operasyonlarında veteriner hekimlerin %30 oranında ağrı kesici ilaç uyguladıkları bildirilmiştir.[1] Sistemik yolla kullanılan ağrı kesici ilaçların oranı %50 ve bunların da %27'si opioidler olurken; %23'ü ise nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar olmaktadır. [1]

Lokal anestezik uygulamalarının sistemik ağrı kesici etkileri de olduğu insan hekimliğinde gösterilmiştir.[3] Pek çok araştırma atlarda, domuzlarda, kuzularda, buzağılarda ve köpeklerde lidokainin hem spermatik kord hem de testis içine uygulamalarının ağrıya olan cevabı azalttığını göstermiştir.[2,4,5,6,7]

Yazarların yaptığı araştırmaya göre kedilerde intratestiküler lidokain uygulamasının randevulu kastrasyon yapılan kedilerde etkileri araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı randevulu kastrasyon yapılan ksilazin/propofol anestezindeki kedilerde operasyon sırasında ağrılı uyaran cevabına lidokainin etkisini araştırmaktı

MATERYAL VE METOT

Yaşları 8 ay ile 3 yıl arasında olan 8 kedi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Amerikan Anestezistler Derneği kriterlerine göre sağlıklı olarak kabul edilen kediler alındı. Saldırgan mizaçlı, nonsteroid ilaçlara karşı daha önceden alerjik olduğu bilinen, uyumsuz kediler çalışma dışında tutuldu. Tüm kedilerin vücut kondisyon skorları, vücut ağırlıkları ve yaşları kaydeidldi. Kediler operasyon sabahı 08.00 de kabul edildi ve aynı gün akşamı sahiplerine teslim edilerek evlerine gönderildi. Kediler operasyondan 18 saat öncesinde aç bırakıldı, ancak su içebildiler. Çalışma Manas Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan izin alınarak yapıldı (Belge no: 2014-12).

Kediler rastlantısal olarak ksilazin/propofol grubuna dahil edildi. Olgular ksilasin hidroklorür ile 2 mg/kg dozda kas içi (Alfazine, Egevet) premedikasyona tabi tutuldu. Genel anestezi başlatmak için 15 dakika sonra kedilere intraket (20-22 G, Bıçakçılar, Türkiye) vena cephalica antebrahium içine yerleştirildi. Propofol 4 mg/kg, damar içi (Diprivan, Rusya) yavaşça 1 dakika süresince verilerek anestezi başlatıldı. Damar içi olarak %0,9 NaCl solüsyonu (İzotonik NaCl; Eczacıbaşı) 10 mL/kg dozda uygulandı.

Ayrıca klinik takip için, EKG kayıtları, kalp atım hzı (HR), solunum frekansı (*f*R), kan basıncı (BP) ve nabız oksimetresi (SPO2) operasyon süresince GTE9003E çok parametreli monitör tarafından belirlendi. (Guoteng; Çin). Veriler her bir zaman noktasında ayrı ayrı kaydedildi.

Başlangıç değerleri (*f*R HR, BP ve SPO2) premedikasyon uygulaması öncesinde belirlendi. Kediler, preskrotal teknik için, testis derisi üzerinde aseptik olarak hazırlık yapıldı. Kapalı skrotal kastrasyon tekniği kullanıldı. Kedilerde insülin iğnesi (Bıçakçılar; Türkiye) ile 1 mg/kg dozda lidokain %2 (Lidokaine; Himfarm) yavaşça testis içine enjekte edildi. Lidokain uygulaması, testis içinde sertleşme ve şişme meydana gelmesi durumunda kesildi ve palpasyonla kontrol edildi. Lidokain enjeksiyonundan 5 dakika sonra sol testis uzaklaştırıldı. Her grupta sol testisten önce alınan sağ testise lidokain uygulanmadı. Sağ testis kontrol grubuydu.

Yeterli anestezi düzeyinin gerçekleşip gerçekleşmediği anestezi süresince bulbus okuli pozisyonu, göz kapakları refleksi ve çene tonusu değerlendirilerek tespit edildi. Fizyolojik değerlerin ölçümü istatistiksel değerlendirme için (*f*R, HR, BP ve SPO2) anestezi süresince beş zaman noktasında yapıldı. T0; anestezi öncesi başlangıç değerinin alınması, T1; ameliyat için enzisyon sonrası, T2 ve T3; sırasıyla sol ve sağ testis kord'unun pens hemostatik ile sıkıştırılması ve T4; son dikiş atıldıktan sonra alınan ölçümlerdi. Olgulara 4 mg/kg, damar içi yolla carprofen (Rimadyl, Pfizer) operasyon sonrası ağrı kesici etkisi için enjekte edildi.

Düzenli olarak yayılan veriler ortalama ± SE olarak mevcuttu. İstatistiksel analiz için SPSS pocked programı (Sürüm 12.0; SPSS) kullanıldı.

BULGULAR

Vücut kondisyon skoru, vücut ağırlığı ve yaş gibi demografik bilgiler ile kalp atım sayısı, solunum sayısı, kan basıncı ve puls oksimetre başlangış değerleri Tablo1'de verildi.

Grupta başlangıç ve T1, T2, T3 veya T4 arasında fR değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İki kedinin *f*R ve HR değerleri, ligasyon prosedürünü (T2 zaman noktası) takiben grupta %20 arttı. Grupta T3 zaman noktasında hiçbir kedinin *f*R ve HR değerleri %20 artmadı (Tablo 2).

İntratestiküler enjeksiyondan sonra hemoraji, hematom ve kan lekesi gibi bir dizi komplikasyon izlendi, ancak bunların hiçbiri klinik açıdan önemli sayılacak kadar şiddetli değildi. Bu şekilde çalışmadan çıkarmayı gerektirmeyen hafif bulgular 8 olgunun 2 tanesinde (%25) izlendi.

SONUÇ

Olgularda testis içi lidokain enjeksiyonu, orşiyektomi yapılan kedilerde ağrılı uyarana karşı cevabı azaltmıştır. İntratestiküler lidokainin skrotum derisini desensitize etmesi olası olmadığı için, deride yapılan ilk bistüri ile kesme işleminden sonra grupta sol testislerde azalmış nosiseptif uyarım izlendi.

Testislerin (T2 ve T3) uzaklaştırılmasından sonra sağ testislerde (kontrol) nosiseptif stimülasyon daha çok fazlalaşmıştır. Bu intratestiküler lidokainin ksilazin-propofol anestezisi uygulanan kedilerde nosifensif cevabı (T2) azaltmada kabul edilebilir derecede etkili olduğunu göstermiştir.

Bu etkiler, intratestiküler lidokainin, randevulu kastrasyon uygulanan ksilazin-propofol ile anestezi uygulanmış kedilerde operasyon sırasında etkili bir ağrı kesici olabileceği ve rutin anestezi rejimine ek olarak uygulanabileceği kanısına varıldı. Lidokainin daha uzun süreli ağrı kesici etkilerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA. (2006). Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Canadian Veterinary Journal, 47*: 352-359.
2. McMillan MW, Seymour CJ, Brearley JC. (2012). Effect of intratesticular lidocaine on isoflurane requirements in dogs undergoing routine castration. *Journal of Small Animal Practitioner, 53*: 393-397.
3. Bonnet F, Marret E. (2005). Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *British. Journal of Anaesthesia, 95*: 52-58.
4. Portier KG, Jaillardon L, Leece EA, et al. (2009). Castration of horses under total intravenous anaesthesia: analgesic effects of lidocaine. *Veterinary Anaesthseia Analgesia, 36*: 173-179.
5. Ranheim B, Haga HA. (2005). Local anaesthesia for pigs subject to castration. *Acta Veterinaria Scandinavia, 48* (Suppl 1): 13.
6. Molony V, Kent JE, Hosie BD, et al. (1997). Reduction in pain suffered by lambs at castration. *Veterinary Journal, 153*: 205-213.
7. Stafford KJ, Mellor DJ, Todd SE, et al. (2002). Effects of local anaesthesia or local anaesthesia plus a non-steroidal anti-inflammatory drug on the acute cortisol response of calves to five different methods of castration. *Research in Veterinary Science, 73*: 61-70.

Tablo 1. Hayvanların demografik bilgisi ve başlangıçtaki (T0) fizyolojik değerler (n=8).

Patient variable	Propofol group
Age (years)	0,7±0,1
Bodyweight (kg)	3,3±0,3
Body condition score	2,4±0.2
Baseline heart rate (beats/minute)	130.7±27.1
Baseline respiratory rate (breaths/ min)	13.0±0.5
Baseline blood pressure (mmHg)	105.8±9.3
Baseline SPO_2 (mmHg)	87.6±2.2

SPO_2: Oxygen saturation

Tablo 2. Kedilerde operasyon sırasında izlenen fizyolojik değerler (Ort±SH, n=8).

Parameters/Groups	T0	T1	T2	T3	T4
O_2 SAT (%)	87.6±2.2	87.5±3.1	86.4±3.6	90.1±2.2	91.4±1.8
Respiration rate	13.±0.5	14.2±1.7	13.5±1.5	13.8±0.9	12.5±0.9
Heart rate	130.7±27.1	122.1±15.8	126.4±20.3	128.5±13.2	124.7±9.8
Blood pres. *(sistolic)*	125.6±8.1	126.3±16.0	126.3±17.7	127.5±13.2	130.8±9.8
Blood pres. *(mean)*	105.8±9.3	113.8±14.9	115.5±13.9	113.1±11.3	113.5±8.3
Blood pres. *(diastolic)*	93.0±8.7	97.8±16.3	94.6±14.3	97.5±12.1	98.6±8.1

[abc] means with different superscripts within one row differ significantly ($p < 0.05$)

Streptozotosin ile İndüklenen Fare ve Sıçanlarda Quercetin'in Diyabetik Nefropati Üzerine Etkisi

Bihter TAŞDELEN[1], Meliha Merve ÇİÇEKLİYURT[2*], Özlem YAYINTAŞ[2]

[1]Canakkale Onsekiz Mart University, School of Graduate Studies, Canakkale, Turkey

[2]Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Medical Biology, Canakkale, Turkey

**Correspondence: mervemeliha@comu.edu.tr*

Bihter TAŞDELEN

Merve Meliha HIZ-ÇIÇEKLIYURT:

https://orcid.org/0000-0003-4303-9717

Özlem YAYINTAŞ

https://orcid.org/0000-0002-3554-1881

Giriş

Pankreasta seçici olarak insülin üreten β hücrelerine zarar vererek hiperglisemiye neden olabilen streptozotosin (STZ) ve alloksan gibi kimyasal ajanlar, diyabetik komplikasyonların hayvan modellerinde çalışılmasını sağlayan önemli araçlardır (Wu J. Y., 2015) (Kitada, 2016). Bu reaktifler, çoğu kemirgende diyabetik doku hasarını incelemek için kullanılabilir, ancak yaralanmanın şiddeti kısmen genetik arka plana bağlıdır. Bu nedenle deney grupları arasında genetik yapıya bağlı farklılar görülür ve çalışma grubu hiçbir zaman tam olarak homojen kabul edilemez.

Streptozotosin (STZ), pankreatik adacık β-hücrelerinin yok edilmesine neden olan bir antibiyotiktir (Wu ,. K., 2008) (Furman, 2015). Deneysel olarak, tip 1 diabetes mellitus (T1DM) modeli oluşturmak için streptozotosin yaygın olarak kullanılır. Bu bölümde, farelerde ve sıçanlarda STZ kaynaklı insülin eksikliği ve diyabetik nefropati hakkında bilgi verilecektir. STZ ile indüklenen hayvan modelleri, diyabetin patolojik sonuçlarını değerlendirmek ve olası tedavi seçeneklerini incelemek için tercih edilen araçlardır (Kitada, 2016).

Diyabetik nefropati (DN), klinik olarak hiperglisemi sonucu böbrek yetmezliğinin ilerleyici gelişimi olarak tanımlanır. DM, birçok ülkede son dönem böbrek hastalığının önde gelen nedeni olup; tedavi masrafları ve ilaca ek olarak iş gücü kayıpları da göz önüne alındığında ülkelerin ekonomisine zararı vardır (Lozano, 2012) (Samsu, 2021). DN hayvan modeli çalışmaları, hastalığın patogenezini belirlemek ve yeni tedavi stratejilerinin gelişimi için klinik öncesi önemlidir. Son zamanlarda, genetiği değiştirilmiş (nakavt ve transgenik) fare suşları çalışmaları diyabetik nefropati gelişiminde oksidatif stres, artan glikoz son ürünleri, inflamasyon ve profibrotik mekanizmaların rolünü desteklemektedir (Rees, 2005) (Lan, 2016) (Furman, 2015) (Kitada, 2016) (Li S. J., 2020).

Ayrıca, STZ ile indüklenen Tip 1 diyabet modelinde, diyabetik nefropatinin yanı sıra albüminüri ve serum kreatininde artış göstermiştir (Wu J. Y., 2015). STZ ile indüklenen Tip 1 diyabet modelinin avantajları şu şekilde sıralanabilir: (i) diyabetin kararlı durumunu belirlemek için güvenilir olması; ii) çalışma boyunca sabit bir diyabet seviyesini muhafaza edebilmesi; iii) kullanılan kemirgen türünün hastalık özelliklerini ve yaralanma ilerlemesini anlamanın kolay olması ve (iv) klinik olarak önemli bir patolojik duruma ulaşılabilirliği (Tesch, 2007)

Diyette Quercetin

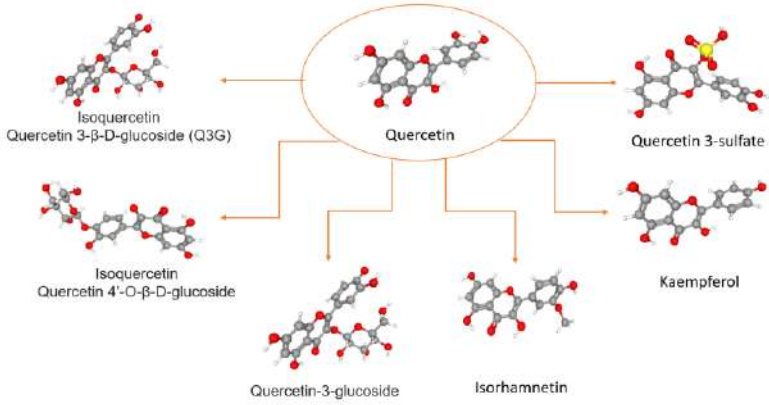
Flavonoidler, bitkilerde pigment oluşumu ve diğer hücresel biyolojik süreçlerde rol oynayan fitokimyasallar olup; bitki içeriğinde güneş ışığı, çevresel faktörler, olgunluk derecesi ve türlerin genetik çeşitliliğinden

etkilenmektedirler (Kay, 2010). Quercetin, flavonoid bileşiklerinin alt sınıflarından biri olan bir flavonol grubunda yer almaktadır (D'Andrea, 2015).

Flavonoller esas olarak yapraklı sebzelerde, birçok meyvede, çiçek soğanı ve yumru köklerde, otlarda, baharatlarda, çay ve şarap gibi birçok besin ve bitkide, yenilebilir olan glikozitler formunda bulunur (Panche, 2016). Quercetin flavonoid türleri arasında en fazla flavanol molekülüne sahip olandır (Anand David, 2016).

Quercetin (C 15 H 10 O7 ,3',4',5,7-pentahidroksiflavon) tipi flavonoller (öncelikle Quercetin glikozitler olarak); elma, çilek, Brassica sebzeler, kapari, üzüm, soğan, arpacık, fındık ve domates gibi çeşitli gıdalarda, ayrıca birçok tohum, çay, çiçek, ağaç kabuğu ve ağaç yaprağı gibi bitkilerde yaygın olarak bulunmaktadır (Anand David, 2016). Quercetin insan vücudunda üretilemeyen; etken madde olarak, lipitlerde ve alkolde tamamen çözünürken, sıcak suda az soğuk suda çözünmeyen bir moleküldür (Lakhanpal P., 2007). Bu kapsamda, Quercetin güçlü bir diyet biyoflavonoididir. Diyetle alınan flavanoid miktarının %75'e kadarı 5-80 miligram arası Quercetin olup; günlük miktar tüketilen meyve, sebze ve çay miktarına göre değişmektedir (Chen, 2016).

Literatürde yüksek etkinliğe ve daha düşük toksik yan etkilere sahip yeni bileşiklerin geliştirilmesi için bitki sekonder metabolitlerinin hastalıklar üzerindeki etkisi hakkında pek çok çalışma bulunmaktadır.



Şekil 1 Quersetinin başlıca metabolitleri.

Gelişmiş ülkelerde ise COVID 19 pandemisi ile, önleyici tıp kapsamında bağışıklık sistemini güçlendirmek için profilaktik olarak anti-inflamatuar ve antioksidan içeriği yüksek besin tüketiminin arttığı görülmüştür.

Shohan ve ark. remdesivir ve favipiravirin ile quercetinin terapötik etkinliğini, hastane yatılı 60 ağır COVID-19 vakası üzerinde

Incelemiştir. Bir gruba sadece antiviral ilaçlardan favipiravir ve remdesivir verilirken diğer gruba bu antiviral ilaçlara ek olarak 1000 mg quercetin takviyesiyle tedavi protokolü desteklenmiştir. Çalışmanın sonucunda, antivirallere ek olarak quercetin kullanımının azalmış serum ALP, q-CRP ve LDH değerleri ve erken taburculuk ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, quercetin alan hastaların hemoglobin düzeyinde ve solunum hızında anlamlı artış görülmüştür (Shohan, 2022).

Leyva-Soto ve ark., 1:1 oranında %0,05 (-)-epicatechin ve quercetin karışımı ile zenginleştirilmiş ekmek tüketmenin katılımcıların antropometrik ve biyokimyasal parametreleri üzerindeki etkisini belirlemek için randomize, plasebo kontrollü bir çalışma gerçekleştirmiştir. 3 ay süre ile quersetinle zenginleştirilmiş ekmek tüketen bireylerin, toplam trigliserit, kolesterol ve LDL seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Epicatechin ve quercetin kombinasyonunun canlı hücrelerde sitoplazmik redoks ortamını değiştirerek metabolik sendromla ilgili biyokimyasal parametreleri önemli ölçüde iyileştirdiği ve hastaların oral epitel hücrelerindeki hücresel anormalliklerin sayısını azalttığı ve genoprotektif etkiye sahip olduğu da ispatlanmıştır (Leyva-Soto, 2021).

Quercetin'in bir diğer önemli özelliği, glikozu poliol yolu 5 yoluyla sorbitole dönüştüren bir enzim olan aldoz redüktazı azaltmaktır (Li Y, 2016) (Tang, 2020). Aldoz redüktaz (AR), kofaktör olarak NADPH kullanarak glikozu sorbitole dönüştüren poliol yolunun ilk enzimidir.

İnsan üzerinde gerçekleştirilen farmakolojik çalışmalarında, quercetin'in dolaşım sisteminin korunması, antialerjik, anti-inflamatuar, anti-neoplastik, anti-diyabetik etkileri ile kataraktı önleme dahil birçok biyolojik fonksiyona sahip olduğunu gösterilmiştir (Shi, 2019).

Quercetin’in Antiinflamatuar Etkisi

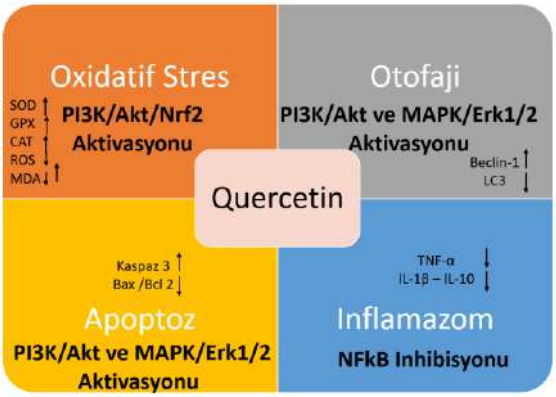
Quercetin, fibroblast kültürlerinde proinflamatuar sitokinleri önemli ölçüde bloke etmiştir (Chen, 2016). Quersetin'in tipik olarak inflamasyon tarafından indüklenen siklooksijenaz (COX) ve lipoksijenazın (LOX) in vitro üretimini inhibe etmektedir (Xiong, 2019) (Batiha, 2020).

İnsan çalışmalarında da Quercetin’in proinflamatuar sitokinleri de ayrıca inhibe edebildiği görülmüştür (Egert, 2009) (Chen, 2016). Pek çok kanıt, Quercetin'in inflamatuar hastalıklara karşı mücadelede potansiyel olarak güçlü bir etkisi olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca Quercetin’in alerjik inflamasyon yaşanan hücrelerde de fayda sağlayabileceği görülmüştür (Chirumbolo, 2010)

Quercetin'in anti-inflamatuar etkilerine dair kapsamlı kanıtlara rağmen hala başarısının mekanizması iyi anlaşılamamıştır. Olası etkiler, COX-2 ve iNOS, NF-kB, AP-1 veya mitojenle aktive olan protein kinazın (MAPK) moleküler inhibisyonunu içerebildiği düşünülmektedir. Ayrıca; NF- κ, quercetin tarafından inhibe edilen B ve AP-1, proinflamatuar sitokinlerin modüle edilmesinde önemli transkripsiyonel özelliklerden biridir (Chen, 2016)

Oksidatif strese bağlı meydana gelen protein hasarı hücrenin kaderini mitokondriyal disfonksiyon ve ER aracılı apoptoz yolağı üzerinden etkilemektedir (Maiese, 2015) Quercetin'in apoptoza bağlı hücre ölümüne karşı etkili bir ön tedavi olduğu da gösterilmiştir (Chen, 2016).

Diyabette yükselen kandaki glikoz seviyesi mitokondride elektron transfer zincirinde kaçaklara neden olarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) daha fazla miktarda oluşmasına sebep olur. Bu da yüksek kan şekeri seviyelerinin bir sonucu olan hiperglisemik hasara sebep olmaktadır (Nishikawa T, 2000). ROS ayrıca proteinlerin, lipitlerin ve DNA'nın oksidasyonuna sebep olarak hücre içi moleküler yapıların bozulmasına ve hücrenin artan hasara bağlı olarak otofajiye ya da apoptoza gitmesine sebep olmaktadır. Hücre içerisinde lipit oksidasyonu nükleer faktör kappa-β (NFkB) ile transforme edici büyüme faktörü-β'de (TGF-β) bir artışa neden olarak doku fibrözüne neden olur (Turkmen, 2017). Bununla birlikte, oksidatif stresin neden olduğu artmış glikolize son ürünlerin miktarı ile Protein Kinaz C Yolağının aktive olmasına neden olur. Bu aşamada Quercetin hücre büyümesi üzerindeki inhibitör etkiden sorumlu olan stresle aktive olan protein kinazların (JNK/SAPK) ve p38 MAPK'nın fosforilasyonunu da engeller.



Şekil 2 Quercetinin diyabetik komplikasyonlarla ilişkili moleküler yolakları

Bu açıdan Quercetin diyabetteki yüksek kan şekeri ile indüklenen ROS aracılı hücresel hasarın tedavisinde fitoterapötik bir ajan olarak kullanılabilir. Bu sayede diyabetin sebep olduğu mikro ve makrovasküler hastalık komplikasyonları özellikle de diyabetik nefropati ve benzeri hastalıklar engellenebilir.

Streptozotosin ile İndüklenen Fare ve Sıçanlarda Quercetin'in Diyabetik Nefropati Üzerine Etkisi

Diyabetik nefropati (DN), diyabet hastalarının en az %30'unu etkileyen ve halk sağlığı üzerinde büyük bir yük oluşturan, özellikle karmaşık bir patolojik mekanizmaya sahip bir diyabet komplikasyonudur. Çok sayıda çalışma flavonoidlerin diyabetik nefropatiyi hafifletebileceğini göstermiştir. Flavonoidlerin diyabetik nefropatide esas olarak oksidatif stres ve inflamasyonu düzenleyerek terapötik bir rol oynamaktadır.

Quercetinin anti-inflamatuar etkisi üzerinden, böbrek hasarının patogenezinde rol oynayan oksijen radikallerinin süpürülmesiyle diyabete bağlı böbrek hasarını azaltmada yardımcı olduğu pek çok çalışmada ispatlanmıştır. Quercetin, ROS aşırı üretimini inhibe ederek NLRP3 inflamazom aktivasyonunu bastırır ve P65'in fosforilasyonunu ve sitoplazmadan nükleere translokasyonunu inhibe etmektedir (Luo, 2022).

Elbe tarafından yapılan bir çalışma, 25 mg/kg quersetinin diyabetik sıçanlarda streptozotosin kaynaklı oksidatif stresi lipid peroksidasyonunu azaltarak ve süperoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) aktivitesini artırarak önleyebildiğini ve sıçanların ağırlığını azalttığını ortaya koymuştur (Elbe, 2015). Aynı çalışmada, melatonin, quersetin ve resveratrolün kullanımının streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik nefropatiye sahip sıçanlarda histopatolojik değişiklikleri önemli ölçüde azatlığını göstermiştir (Elbe, 2015).

Quercetin lipozomlarının (Q-PEGL) sıçanlarda streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik nefropati (DN) üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, erkek Sprague Dawley sıçanlarında tedavi olarak boş tedavi (DN), serbest kuersetin (Que), pegile lipozomlar (PEGL) ve pegile kuersetin lipozomları (Q-PEGL) verilmiştir (Tang, 2020). Sıçanlara uygulanan 4 farklı tedavi için açlık kan şekeri (AKŞ), vücut ağırlıkları (VA), renal hipertrofi indeksi (rHI), serum ve idrar biyokimyası, renal histopatoloji, oksidatif stres ve AGE'lerin immünohistokimyasal ölçümleri karşılaştırıldığında, serbest quersetin ve lipozomlara enkapsüle edilmiş formu ile tedavi edilen sıçanlarda bazı DN semptomları olmasına rağmen, biyokimyasal parametreler ve patolojik gözlemlerde tedavisiz ve boş lipozom grubuna göre başarılı olduğu gösterilmiştir (Tang, 2020). Tang ve ark, bu çalışmasında, quersetinin DN modelinde hastalık semptomlarının azalttığı gösterilmiştir.

Dihydroquercetin (DHQ), idrar mikroalbümin atılımı, hiperglisemi ve lipid metabolizması bozukluklarını ve DN'deki renal histopatolojik lezyonları hafifletme gibi böbrek koruyucu etkilere sahip olup; olası böbrek koruyucu mekanizmalardan biri ROS ve NLRP3 inflamazomunu baskılamaktır (Ding, 2018). Quercetin'in anjiyogenez, NLRP3 inflamazom ve otofaji üzerindeki inhibitör etkileri quercetin konsantrasyonunun artmasıyla ilşkili artar (Li R. C., 2021). NLRP3 inflamazomunun birleşmesi, pro-inflamatuar sitokinlerin IL-1β ve IL-18'in kaspaz 1'e bağlı salınımına ve gasdermin D aracılı piroptotik hücre ölümüne yol açar (Kelley, 2019). İn vitro çalışmalarda, DHQ hücre proliferasyonunu ve aşırı ROS üretimini önemli ölçüde baskılamış ve yüksek glukoza maruz kalan böbrek hücrelerinde nükleotid bağlama NLRP3 inflamazomunun aktivasyonunu ve renal fibrozla ilişkili proteinlerin ekspresyonunu hafiflettiği gösterilmiştir (Ding 2018).

İnsan retinal mikrovasküler endotel hücreleri (HRMECs)'nde, yüksek glukoz (HG) grubu ve HG'a ek farklı konsantrasyonlarda quersetin uygulanan gruplara ait bir çalışmada, Quercetin eklenmesinin HRMEC'lerin anjiyogenezini, NLRP3, ASC, Kaspaz-1, IL-1β, IL-18, LC3, Beclin-1 ekspresyonlarını ve HG bağlı hücresel otofajiyi inhibe etmiştir (Li et al 2021).

Podosit hasarı, diyabetik nefropatili (DN) hastalarda proteinürinin önde gelen nedeni olup, podosit apoptozisine sinaptopodin ve nefrin gibi podosit belirteçlerinin azalması eşlik eder. Apoptoz, kompansatuar hipertrofiden hücre dekolmanına ilerleme sırasında podosit hasarını indükleyen mekanizmalardan biridir. Podosit apoptozu temel olarak apoptotik cisimciklerin ortaya çıkması ile pro-apoptotik protein Bax ve bölünmüş kaspaz-3 ekspresyonunun artmasına dayanır. Liu ve ark, yaptıkları çalışmada quercetin uygulamasının antipodosit üzerinde apoptoz etkisini göstermiştir. Yaptıkları çalışmada, pro-apoptotik "Bax", hem kaspaz 3 ekspresyonunu azalmasına hemde Bcl-2 ekspresyonunu artmasına(anti-apoptotik) neden olarak podositlerde apoptozu baskılamıştır. Ayrıca, Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) quercetin'in potansiyel fizyolojik hedefi olarak belirlenmiştir (Wei, 2020) . Diyabetik nefropati (DN) modellerinde, Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), renal hücrelerde aktive olur bu nedenle, EGFR sinyal yolunun inhibisyonu DN gelişimine karşı koruma sağlar. İn vitro ve in vivo deneyler, quercetinin EGFR ve ERK1/2 fosforilasyonunu azaltarak EGFR sinyal yolunun aktivasyonunu engellediğini doğrulamıştır (Youl, 2010). Birlikte ele alındığında, bu çalışma, quersetinin EGFR sinyal yolunu inhibe ederek podosit apoptozunu hafiflettiğini ve DN tedavisinde quersetin mekanizmasının daha fazla araştırılması için yeni bir yaklaşım sağladığını göstermektedir (Liu, 2022)

Hücre döngüsü, hücrelerin belirli bir süre bölünüp Hayflick sınırına gelmesi ile önce yavaşla sonrasında ise durmaktadır. Bu biyolojik süreç hücresel senesens olarak adlandırılır. Senesens, hücre döngüsünün durması, hücrenin apoptotik ölümünün baskılanması ve p16 ve p21 gen anlatımının artması ile karakterizedir. Apoptozun engellenmesi ise, yaşlanma sırasında yaşlanan hücrelerin birikimini teşvik eder yaşlanma ve obezite ile ilişkilidir.

Senolitikler, sağlıklı ve genç hücreleri hedeflemeden; yaşlanan hücrelerin apoptozunu indükleyerek yaşlanan hücreleri spesifik olarak hedef alan ilaçlardır.

Obezite, çeşitli dokularda artan yaşlanan hücre yükü ile ilişkilidir ve böylece sistemik inflamasyonun artmasına katkıda bulunur. Quercetin, olgunlaşmakta olan insan yağ hücrelerinde yağ birikimini engelleyen ve aynı zamanda mevcut yağ hücrelerinde apoptozunu tetikleyen spesifik bir özelliğe sahiptir (Gupta, 2016). Bu kapsamda değerlendirildiğinde, quercetin doğal bir senolitiktir.

Dasatinib ve Quercetin (D + Q) kombinasyonu, yaşlanan hücreleri, onları kendi apoptotik ortamlarına karşı savunan ağları geçici olarak devre dışı bırakan bir senolitiktir (Zhu YL, 2009). Faz 1 pilot çalışmada, diyabetik böbrek hastalığı olan deneklerde Dasatinib ve Quercetin (D + Q) kombinasyonun diyabetik böbrek hastalığı olan 150'den az bireylerde tedavi edici etkisi gösterilmiştir; fakat klinik uygulamaya yan etkilerinin çalışılmaması ve faz çalışmalarının tamamlanması nedeniyle ümit verici olsa da devam etmektedir (Hickson, 2019).

Sonuç:

Çeşitli doğal bileşikler arasında flavonoidler, antidiyabetik, anti-enflamatuar, antioksidatif stres ve antihipertansif etkileri de dahil çeşitli farmakolojik etkilere sahiptir. Quersetin, çoğunlukla glikozitler formunda bulunur ve alkali ekstraksiyon ve asit çökeltme yoluyla ekstrakte edilebilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar,
quersetinin çeşitli metabolik hastalıkların tedavisinde faydalı olduğunu göstermiştir. Kanıtlar, quersetinin oksidatif stresi azaltarak, enflamasyonla savaşarak ve serbest radikalleri ortadan kaldırarak diyabetik nefropatinin tersine çevrilmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Bu zamana kadar yapılan çalışmalar, vasküler bitkilerin quercetin içeriğine vurgu yaparak çeşitli potansiyel yararlarını açıklamaktadır. Doğal tedavi yöntemlerinin popülerleştiği bugünlerde hem profilaktik olarak hem de tedavi amaçlı olarak quercetin kullanımının yaygınlaştığı görülmektedir. Quercetin geniş biyolojik etkilere dayanan güvenli bir diyet takviyesidir ancak bu etkilerin sonuçları henüz tam tutarlı değildir, çoğu çalışma olumlu yönde sonuç verse de uzun süreli kullanımları hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Yapılan

çalışmalar quercetinin farmakolojik öneme sahip bir flavonol olduğunu göstermektedir.

Teşekkür: Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimince Desteklenmiştir. Proje Numarası: (BAP/FBA-2020-3314).

Kaynaklar:

1. Anand David, A. V. (2016). Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. . Pharmacognosy reviews, , 10(20), 84–89.
2. Batiha, G. E.-H. (2020). The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. Food, 9(3), 374.
3. Chen, S. J. (2016). Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. . Mediators of inflammation, 9340637.
4. Chirumbolo, S. (2010). The role of quercetin, flavonols and flavones in modulating inflammatory cell function. Inflammation & Allergy—Drug Targets, 9(4):263–285.
5. Ding, T. W. (2018). idney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology,, 41, 45–53.
6. Egert, S. B.-W.-D. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. The British journal of nutrition, , 102(7), 1065–1074.
7. Elbe, H. V. (2015). Amelioration of streptozotocin-induced diabetic nephropathy by melatonin, quercetin, and resveratrol in rats. Human & experimental toxicology, . Life sciences, , 34(1), 100–113.
8. Ferry DR, S. A. (1996). Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: Pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. . Clin Cancer Res. , 2:59–68.
9. Furman, B. (2015). Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. Current protocols in pharmacology, ., 70, 5.47.1–5.47.20.
10. Gupta, A. &. (2016). Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 6(3):248-252.
11. Hickson, L. J. (2019). Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. . EBioMedicine, , 47, 446–456.
12. Kelley, N. J. (2019). The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. International journal of molecular sciences, . International journal of molecular sciences,, 20(13), 3328.

13. Kitada, M. O. (2016). Rodent models of diabetic nephropathy: their utility and limitations. . International journal of nephrology and renovascular disease,, 9, 279–290.
14. Lakhanpal P., R. D. (2007). Quercetin: A versatile flavonoid. . Int. J. Med. , 2:22–37.
15. Lan, Y. L. (2016). Effect of Dangua Recipe on Hepatic Adiponectin Receptor 2 Expression in Diabetic Apolipoprotein E Knockout Mice. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 36(9):1097-1102.
16. Li Y, Y. J. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. . Nutrients. , 8(3):167.
17. Li, R. C. (2021). Effects of quercetin on diabetic retinopathy and its association with NLRP3 inflammasome and autophagy. International journal of ophthalmology, , 14(1), 42–49. .
18. Li, S. J. (2020). Inhibiting Rab27a in renal tubular epithelial cells attenuates the inflammation of diabetic kidney disease through the miR-26a-5p/CHAC. Life Sci, 261:118347.
19. Liu, Y. L. (2022). Quercetin Attenuates Podocyte Apoptosis of Diabetic Nephropathy Through Targeting EGFR Signaling. Frontiers in pharmacology, , 12, 792777.
20. Lozano, R. N. (2012). A systematic analysis for the global burden of disease study Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010. Lancet, 380, 2095–2128.
21. Luo, X. B. (2022). The protective effect of quercetin on macrophage pyroptosis via TLR2/Myd88/NF-κB and ROS/AMPK pathway. Life sciences,, 291, 120064.
22. Maiese, K. (2015). Programming apoptosis and autophagy with novel approaches for diabetes mellitus. Curr Neurovasc Res., 12(2):173-88.
23. Nishikawa T, E. D. (2000). Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature , 404(6779):787–790.
24. Rees, D. A. (2005). Animal models of diabetes mellitus. Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association. Diabet Med, 22(4), 359–370. .
25. Samsu, N. (2021). Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. BioMed research international,. BioMed Research International, https://doi.org/10.1155/2021/1497449.
26. Shi, G. J. (2019). In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. . Biomed Pharmacother., 109:1085–1099. .

27. Tang, L. L. (2020). Quercetin liposomes ameliorate streptozotocin-induced diabetic nephropathy in diabetic rats. . Scientific reports, , 10(1), 2440.
28. Tesch, G. H. (2007). Rodent models of streptozotocin-induced diabetic nephropathy. . Nephrology (Carlton, Vic.),, 12(3), 261–266. .
29. Turkmen, K. (2017). Turkmen, K. Inflammation, oxidative stress, apoptosis, and autophagy in diabetes mellitus and diabetic kidney disease: the Four Horsemen of the Apocalypse. Int Urol Nephrol, 49, 837–844.
30. Wei, M. L. (2020). Based on Network Pharmacology to Explore the Molecular Targets and Mechanisms of Gegen Qinlian Decoction for the Treatment of Ulcerative Colitis. BioMed research international,, 5217405.
31. Wu, ,. K. (2008). Streptozotocin-induced diabetic models in mice and rats. Chapter 5, . Current Protocols in Pharmacology, https://doi.org/10.1002/0471141755.ph0547s40.
32. Wu, J. Y. (2015). Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy. Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy, 8, 181–188.
33. Xiong, G. J. (2019). Quercetin Inhibits Inflammatory Response Induced by LPS from Porphyromonas gingivalis in Human Gingival Fibroblasts via Suppressing NF-κB Signaling Pathway. Biomed Res Int. , 2019: 6282635.
34. Youl, E. B. (2010). Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β-cells against oxidative dam. 161(4):799-814.
35. Zhu YL, X. Y. (2009). One-stage reconstruction of Achilles tendon and skin defects by the sliding gastrocnemius musculocutaneous flap without anastomosis. . J Trauma., 66(4):1129-34.

Fare 6-Fosfoglukonat Dehidrogenaz Enzimi İçin cDNA Primerlerinin Dizayn Edilmesi

Mehmet ÇİFTCİ

Prof. Dr., Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi

1. Giriş

Enzimler canlı metabolizmada kimyasal reaksiyonları hızlandıran ve hiç bir yan ürün olmaksızın %100 verim sağlayan biyolojik katalizörlerdir. Enzimler, proteinlerin en büyük ve özelleşmiş kısmıdır. Katalitik aktivite gösteren küçük bir RNA grubu dışında tüm enzimler protein yapısındadır. 6-fosfoglukonat dehidrogenaz enzimi (E.C.1.1.1.44; 6PGD), $NADP^+$ varlığında 6-fosfoglukonat bileşiğini D-ribuloz-5-fosfata dönüştüren pentoz fosfat yolunun üçüncü enzimidir. Bu reaksiyon dizisi sonunda, birçok önemli biyomolekülün yapısına giren D-ribuloz-5-fosfat ve biyokimyasal reaksiyonlarda indirgeyici olarak kullanılan NADPH moleküllerinin sentezi gerçekleşmektedir. 6PGD enziminin en önemli fonksiyonu, metabolizmada $NADP^+$'yı NADPH'ye dönüştürmektir. Bu enzim ayrıca glikolitik yollarla pentoz fosfat yolları arasındaki glukoz-6-fosfat dengesini korumak için de son derece önemlidir. Literatürdeki araştırmalar sonucu 6PGD enzim geninin PGDA, PGD-B, PGD-AB, PGD-C′, PGD-AC gibi bazı mutasyonlara uğradığı tespit edilmiştir. Ayrıca 6-PGD-Lowell ve 6-PGD-Lombok şeklinde isimlendirilen varyantlar da tespit edilmiştir.

Yukarıda kısaca önemi belirtilen 6PGD enziminin bazı sebeplerden dolayı enzimin inhibisyona uğraması ve sonuçta oluşan NADPH eksikliği sonucu özellikle çekirdeksiz olan eritrositlerin kolayca hemolize uğrayabilmesi önemli bir metabolik problemdir. Bu bakımdan 6PGD enzimi için moleküler ve genetik çalışmaların (özellikle in situ çalışmalar) yapılması son derece önemlidir. Ökaryotik canlıların kromozomlarında çok sayıda gen bölgesi bulunmaktadır. Örneğin drosophilada 15.000, insan ve farede ise yaklaşık olarak 30.000 civarında gen bölgesi mevcuttur. Ökaryotlar içinde genomu kolay çalışılabilecek ve insan genomuna benzer genom taşıyan fare genomu olduğundan çalışmamızda fare cDNA kütüphanesi kullanılmıştır. İnsan genomu üzerinde bulunan genlerin önemli bir kısmı metabolik olaylarda görev alan ve proteinlerin özelleşmiş bir kısmı olan enzimlere ait genlerdir. Bu bakımdan söz konusu enzimlerin gen sekanslarının tespit edilmesi ve genin hangi dokuda ve hangi safhada aktifleştiğinin tespit edilmesi hayati önem taşımaktadır. Bu çalışma kapsamında elde edilen primerlerin in situ hibridizasyon ve benzeri çalışmalarda kullanılarak bu tespitler yapılabilmektedir. İlaveten hangi vücut fonksiyonunun hangi genden kaynaklandığının tespiti için yapılan gen susturma çalışmalarında da bu primerler kullanılabilmektedir. Bilindiği gibi DNA zinciri üzerinde bulunan genetik şifreler mRNA'ya transkribe olur. Sentezlenen mRNA'lar da ribozomlarda kalıp görevi görerek içerdiği kodonlara göre enzimlerin doğru bir şekilde sentezlenmelerine sebep olurlar. Bir dokuda bulunan hücredeki tüm genler transkribe olmaz. Traskripsiyon dokunun ihtiyacına göre şekillenir. Dokunun ihtiyaçları çerçevesinde transkripsiyon olaylarında indükleme ve baskılamaları içeren çok hassas bir kontrol mekanizmaları mevcuttur. Bu bakımdan protein ekspresyonunun yeri ve zamanının tespiti son derece önemli olup ileri derecede in situ çalışmalar gerektirmektedir. Bu çalışmada DNA ve RNA alanında yapılacak

çalışmalarda kullanılması bakımından, fare 6PGD enzimi için web tabanlı bazı programlar kullanılarak enzimin cDNA'sı için spesifik primerler dizayn edildi. Primer çiftlerinin dizaynı yapılırken sırasıyla; https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore, https://primer3.ut.ee/, https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome ve http://insilico.ehu.es/tm.php?primer=AATTCCGGATCccggaatt&basic=1&NearestNeighbor=1&cp=200&cs=50&cmg=0 web tabanlı programlar kullanıldı. Çalışma sonunda 6PGD enzimi için, genetik çalışmalarda kullanılmak üzere bir çifti temel olmak üzere toplamda beş çift primer dizayn edildi.

1.1.Pentoz fosfat yolu reaksiyonları

Pentoz fosfat yolu, oksidatif ve oksidatif olmayan iki reaksiyon grubundan oluşur. Sitoplazmada meydana gelen bu metabolik yol, indirgeyici biyosentez olayları amacıyla NADPH ve birçok bileşiğin yapısında bulunan riboz-5-fosfat üretimine sebep olur. Oksidatif reaksiyonlar, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi tarafından glukoz-6-fosfatın birinci karbonunun dehidrogenasyon sonucu 6-fosfoglukono-δ-laktona dönüştürülmesiyle başlar. İkinci basamak reaksiyonunda ise 6-fosfoglukono-δ-lakton, laktonaz enzimi tarafından 6-fosfoglukonata dönüştürülür. Oksidatif yolun son basamağında ikinci basamak sonunda oluşan 6-fosfoglukonat, 6-fosfoglukonat dehidrogenaz enzimi tarafından NADPH ve ribuloz-5-fosfata dönüştürülür. Daha sonar ribuloz-5-fosfat, fosfopentoz izomeraz enzimi tarafından D-riboz-5-fosfat ve CO_2'ye çevrilir. NADPH, birinci ve üçüncü reaksiyonlarda oluşur. Oksidatif reaksiyonların net denklemi aşağıdaki gibidir.

$$\text{Glucose-6-phosphate} + 2H_2O + 2NADP^+ \longrightarrow \text{Ribose-5-phosphate} + 2NADPH + H^+ + CO_2$$

1.2. Pentoz fosfat yolunun metabolik önemi

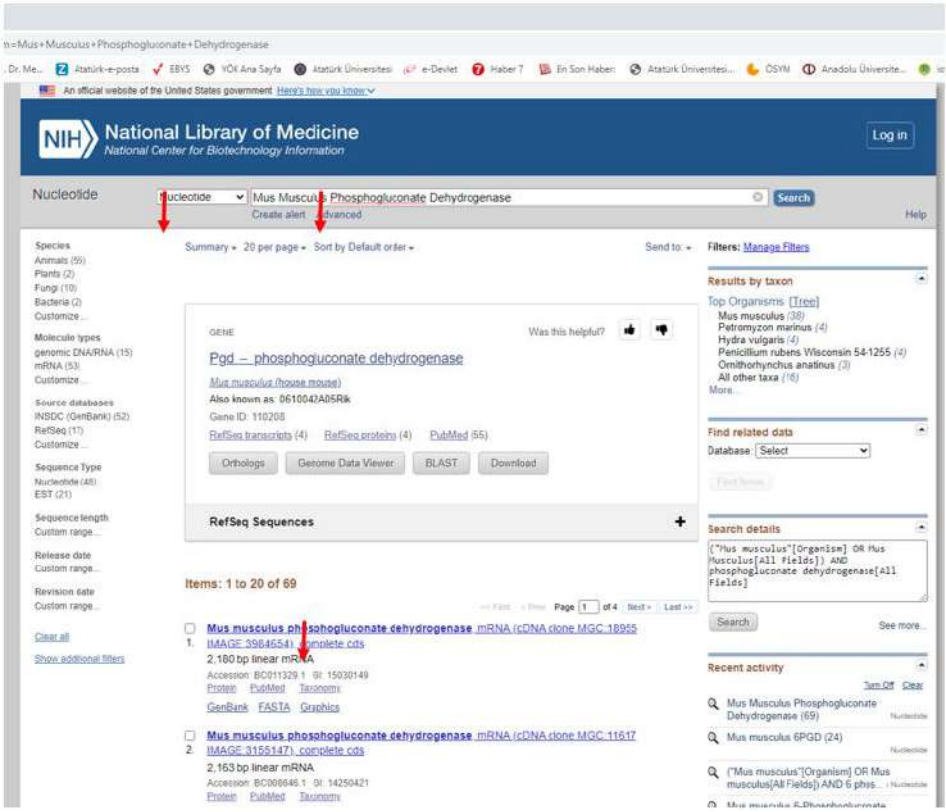
Pentoz fosfat yolunun, nükleotid sentezi için gerekli olan riboz-5-fosfat sentezi ve indirgeyici biyosentezde indirgeyici bir güç olan NADPH sentezi olmak üzere iki ana fonksiyonu vardır. Ayrıca aromatik amino asit ve bazı vitaminlerin sentezi için gerekli olan eritroz-4-fosfat gibi karbonhidratlar ve bakteri hücre duvarının bir bileşeni olan sedoheptuloz-7-fosfat bu yolda sentezlenir.

NADPH, hücrede yağ asidi, kolesterol, L-askorbik asit, nitrik oksit biyosentezinin indirgenmesinde, glutatyonun indirgenmesinde, ilaç ve ksenobiyotik detoksifikasyonunda ve peroksitlerin indirgenmesinde rol oynar. İndirgenmiş glutatyona (GSH) bağımlı enzimler, hücreyi iç ve dış toksik bileşiklerden ve reaktif oksijen türlerinden (ROS) korur. İlave olarak, NADPH, DNA sentezi için

ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere dönüştürülmesinde de kullanılır. Ayrıca pentoz fosfat yolu, kırmızı kan hücreleri ve beyin dokusu hücreleri gibi bazı hücrelerde ana enerji kaynağı olan glukozun oksidasyonu için kullanılan glikolize alternatif bir oksidatif yoldur. Bu sayede hücredeki glukozun %10'u kullanılmış olur.

2. Materyal ve Yöntem

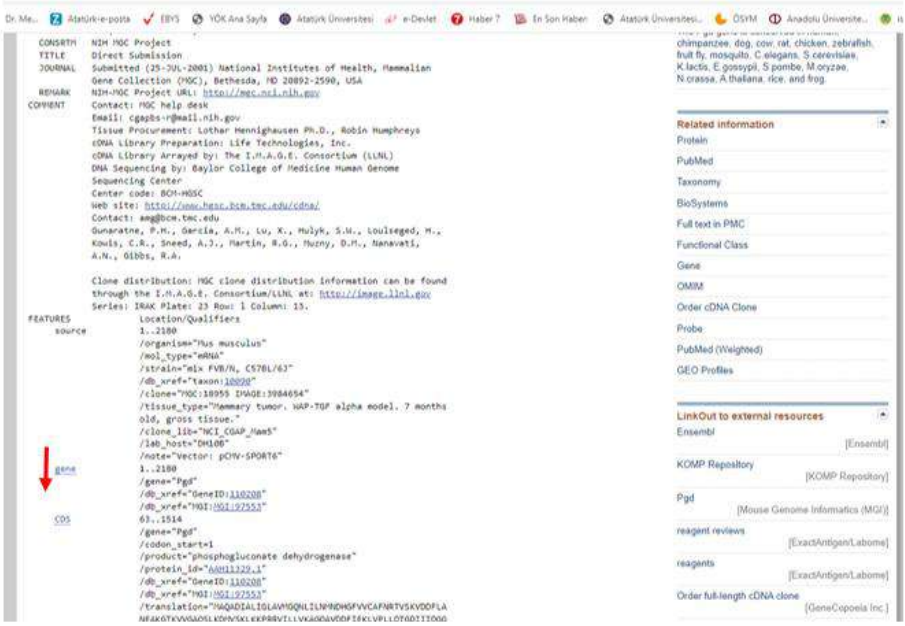
Primerlerin dizayn edilebilmesi için öncelikle 6PGD enziminin mRNA'sı Şekil 1'den göründüğü gibi https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore web adresinde bulunan ve işaretli olan boşluklara "Nucleotide" ve "Mus Musculus Phosphogluconate Dehydrogenase" yazılarak "searh" düğmesine basıldı. İşlem sonunda Şekil 1'den de göründüğü gibi mus musculus 6-fosfoglukonat dehidrogenaz mRNA'sı ilk sıralarda ekrana gelmiş oldu. İlk sıralardaki sekanslar incelenerek özellikle sekansı daha uzun olan birinci sıradaki mus musculus phosphogluconate dehydrogenase mRNA dizisi tercih edildi.



Şekil 1. 6-fosfoglukonat dehidrogenaz enziminin mRNA sekansı

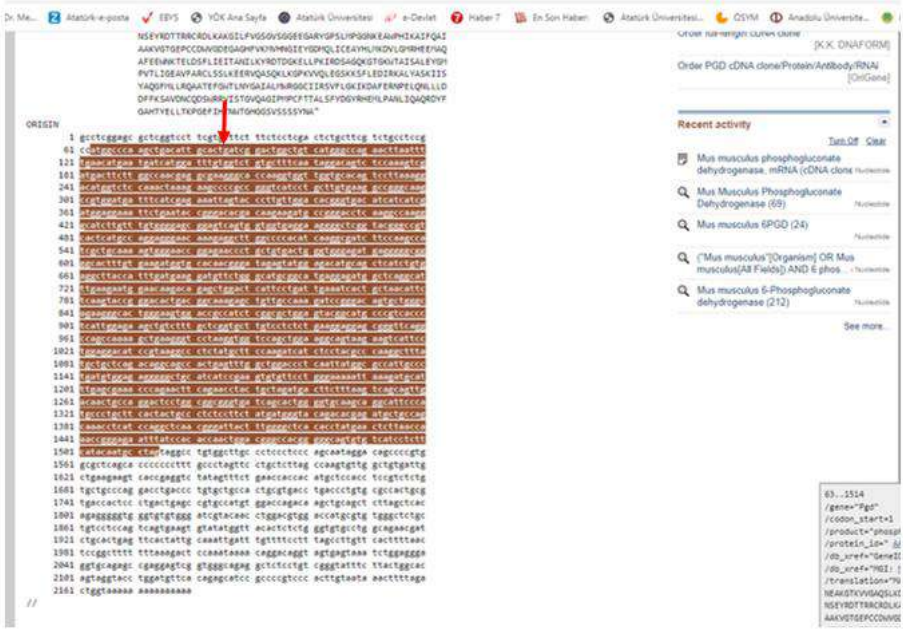
İlk sıradaki 6-fosfoglukonat dehidrogenaz mRNA'sına tıklandığında Şekil 2 ve Şekil 3'teki sayfalar ekrana gelir. Burada spesifik bölgelerin bulunabilmesi için mRNA'nın CDS kısmına tıklanır.

Şekil 2. 6-fosfoglukonat dehidrogenaz mRNA sekansının bazı özellikleri



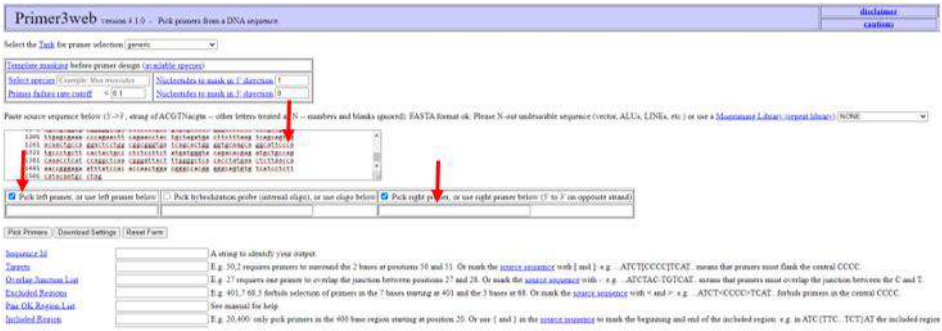
Şekil 3. 6-fosfoglukonat dehidrogenaz mRNA'sının CDS kısmı

Şekil 3'teki mRNA'nın işaretli CDS kısmına girildiğinde 6-fosfoglukonat dehidrogenazın Şekil 4'deki koyu renkli mRNA spesifik kısım elde edilir.



Şekil 4. 6-fosfoglukonat dehidrogenazın spesifik mRNA lokusu

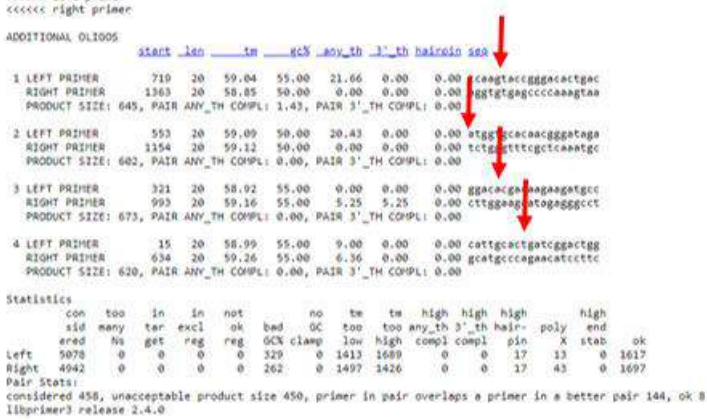
Alınan spesifik mRNA lokusu https://primer3.ut.ee/ sitesindeki boşluğa yapıştırılıp ve pick primers tuşuna basıldığında Şekil 5 ve Şekil 6'daki sonuçlar elde edilir. Kırmızı okla işaretli ilk boşluğa spesifik mRNA lokusu yapıştırılır. ve primer uzunluğu, sentezlenecek bölgenin büyüklüğü gibi gerekli ayarlamalar yapılarak pick primer tuşuna basılır.



Şekil 5. Primer dizaynının yapıldığı web sitesi

Şekil 6. Dizayn edilecek primerlerin ve üreteceği cDNA bölgesinin büyüklüğü ile Tm sıcaklığının girildiği bölgeler

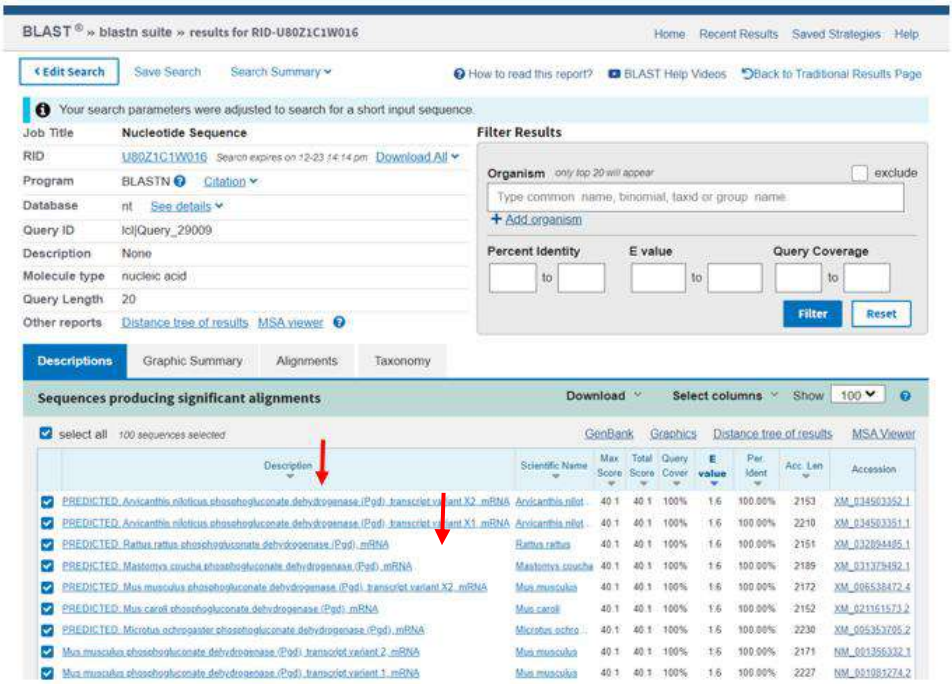
Şekil 7. Elde edilen spesik temel primer çifti ve cDNA üzerindeki yerleşimleri



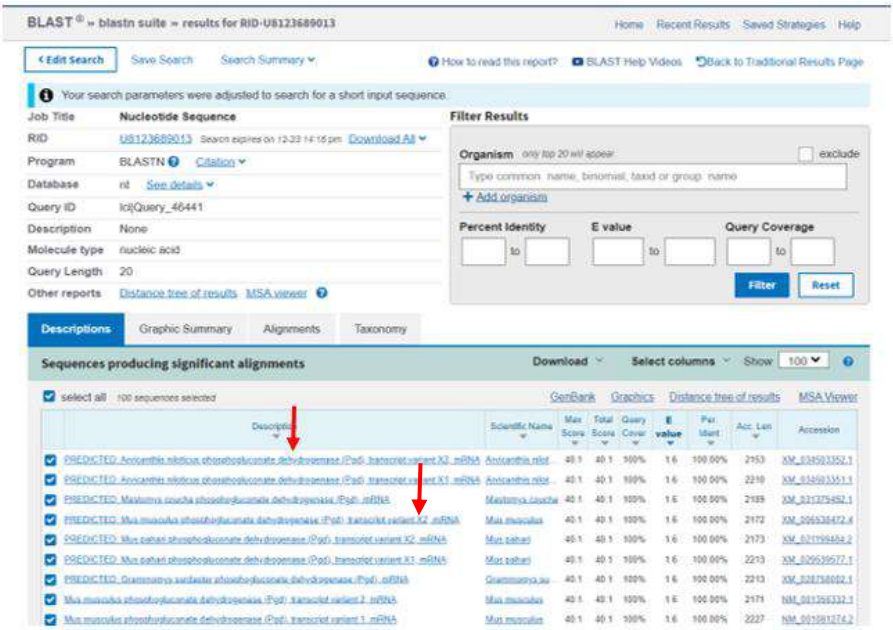
```
KEYS (in order of precedence):
>>>>>> left primer
<<<<<< right primer

ADDITIONAL OLIGOS
                    start  len      tm     gc%  any_th  3'_th hairpin seq

 1 LEFT PRIMER        719   20   59.04   55.00   21.66   0.00    0.00 ccaagtaccgggacactgac
   RIGHT PRIMER      1363   20   58.85   50.00    0.00   0.00    0.00 aggtgtgagccccaaagtaa
   PRODUCT SIZE: 645, PAIR ANY_TH COMPL: 1.43, PAIR 3'_TH COMPL: 0.00

 2 LEFT PRIMER        553   20   59.09   50.00   20.43   0.00    0.00 atggtgcacaacgggataga
   RIGHT PRIMER      1154   20   59.12   50.00    0.00   0.00    0.00 tctgagttttcgctcaaatgc
   PRODUCT SIZE: 602, PAIR ANY_TH COMPL: 0.00, PAIR 3'_TH COMPL: 0.00

 3 LEFT PRIMER        321   20   58.92   55.00    0.00   0.00    0.00 ggacacgacaagaagatgcc
   RIGHT PRIMER       993   20   59.16   55.00    5.25   5.25    0.00 cttggaagcatogagggcct
   PRODUCT SIZE: 673, PAIR ANY_TH COMPL: 0.00, PAIR 3'_TH COMPL: 0.00

 4 LEFT PRIMER         15   20   58.99   55.00    9.00   0.00    0.00 cattgcactgatcggactgg
   RIGHT PRIMER       634   20   59.26   55.00    6.36   0.00    0.00 gcatgcccagaacatccttc
   PRODUCT SIZE: 620, PAIR ANY_TH COMPL: 0.00, PAIR 3'_TH COMPL: 0.00

Statistics
         con   too    in   in   not          no    tm    tm   high  high  high         high
         sid  many   ter  excl   ok   bad    GC   too   too any_th 3'_th hair-  poly   end
        ered    %    get  reg   reg  GC% clamp   low  high  compl compl  pin     X  stab    ok
Left    5078    0     0    0     0   329     0  1413  1689      0     0   17    13     0  1617
Right   4942    0     0    0     0   262     0  1497  1426      0     0   17    43     0  1697
Pair Stats:
considered 458, unacceptable product size 450, primer in pair overlaps a primer in a better pair 144, ok 8
libprimer3 release 2.4.0
```

Şekil 8. Elde edilen dört çift spesifik yedek primerler ve bazı özellikleri

Şekil 7 ve Şekil 8'de gösterilen spesifik primer çiftleri için ayrı ayrı https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome web adresinden blastlama yapıldı ve temel spesik çifti için elde edilen sonuçlar örnek olarak gösterildi (Şekil 9 ve Şekil 10).

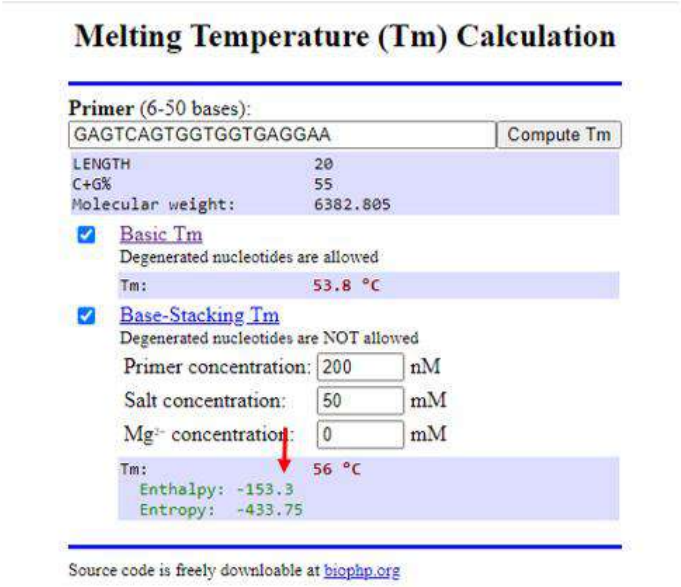


Şekil 9. Spesifik temel left primerin blastlama sonucu

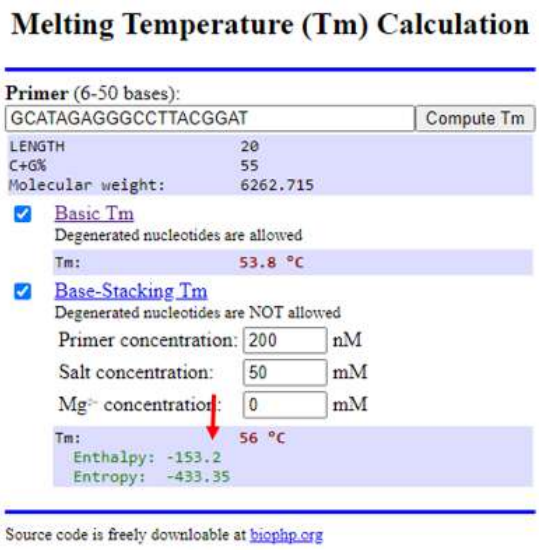


Şekil 10. Spesifik temel right primerin blastlama sonucu

Daha sonra her bir primerin Tm değerinin bulunabilmesi için http://insilico.ehu.es/tm.php?primer=AATTCCGGATCccggaatt&basic=1&NearestNeighbor=1&cp=200&cs=50&cmg=0 web sitesi kullanıldı. Örnek olsun diye temel spesifik primer çifti için elde edilen Tm sonuçları Şekil 11 ve Şekil 12'de gösterildi.



Şekil 11. Spesifik temel left primerin Tm değeri sonucu



Şekil 12. Spesifik temel right primerin Tm değeri sonucu

3. Sonuç ve Tartışma

Görüldüğü yapılan primer dizaynı çalışması sonucu biri temel spesifik primer çifti ve dördü yedek primer çifti olmak üzere toplam beş çift spesifik primer elde edilmiştir. Şekil 9 ve Şekil 10, left ve right primeler için blastlama sonucunu göstermektedir. Bu sonuçlar incelendiğinde tümünün mus musculus 6PGD enzimini lokusları oldukları görülmektedir. Şekil 7 ve Şekil 8'den de göründüğü gibi primer çiftlerinin tümü yirmişer bazdan oluşmakta ve saç tokası ve benzeri yapılar oluşturacak komplementer yapı bulundurmamaktadır. Ayrıca temel spesifik primer çifti için Tm değerleri 56°C, olarak bulunmuştur (Şekil 11 ve Şekil 12). Göründüğü gibi left ve right primerler için bulunan Tm değerleri aşağı aynı değerde olup ideal Tm (56°C) değerine sahiptirler.

KAYNAKÇA

1. Baquer, N. Z. Hothersall, J.S. McLean, P. (1988). Function and regulation of the pentose phosphate pathway in brain, *Curr. Top. Cell. Regul., 29*, 265-289.
2. Berg, J. M. Tymoczko, J.L. Stryer L. (2014). Çeviri Ed. A. Denizli, A.K. Ozden, *Biyokimya*. 7. Baskıdan Çeviri, Ankara, Palme Yayncılık.
3. Borregaard, N. Schwartz, J.H. Tauber, A. (1984). Proton secretion by stimulated neutrophils, *J. Clin. Invest., 74*, 455-459.
4. Gözükara, M. E. (1997). *Biyokimya*. 3. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri.
5. Grunewald, R.W. Weber, I.I. Kinne-Saffran, E. (1993). Control of sorbitol metabolismin renal inner medulla of diabetic rats, *Biochim. Biophys. Acta*, *1225*, 39-47.
6. Hollenberg, P.F. (1992). Mechanisms of cytochrome p-450 and peroxidasecatalyzed xenobiothic metabolism, *FASEP J.*, *6*, 686-694.
7. http://insilico.ehu.es/tm.php?primer=ggcaactgtgttgtcgaagt&basic=1&NearestNeighbor=1&cp=200&cs=50&cmg=
8. https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PROGRAM=blastn&PAGE_TYPE=BlastSearch&LINK_LOC=blasthome
9. https://primer3.ut.ee/cgi-bin/primer3/primer3web_results.cgi
10. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/BC057325.1
11. Keha, E. E. Küfrevioğlu, Ö.İ. (2009). *Biyokimya*. 6. Baskı, Ankara, Aktif Yayınevi.
12. Kurosawa, Y. Tanaka, K. (1991). PGD variants in several wild pig populations of east Asia. *Anim. Genet., 22* (4), 357-60.
13. Lehninger, A. L. Nelson, D. L. Cox, M. M. (2004). Çeviri Ed. N Kılıç, *Biyokimyanın ilkeleri*. Üçüncü Baskıdan çeviri. Ankara, Palme Yayıncılık.
14. Medina-Puerta, M. M. Garrido-Pertierra, A. (1986). Purification and properties of the enzyme 6-phosphogluconate dehydrogenase from Dicentrarchus labrax L. Liver, *Comp Biochem Physiol B*, *83* (1), 215-220.
15. Nelson, M. S. (1982). Biochemical and genetic characterization of the Lowell variant. A new phenotype of 6-PGD. *Hum. Genet., 62* (4), 333-336.
16. Sofro, A. S. Kirk, R. L. (1986). Genetics variants of 6-PGD in the Indonesian populations. *Hum. Hered., 36* (2), 101-106.
17. Yoshida, Y. Nakano, Y. Yamashita, Y. Icoga, T. (1997). The gnd gene encoding a novel 6-PGDH and its adjacent region of actinobacillus aclinomycelemcomitants chrosomal DNA. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *230* (1), 220-225.

Yeni Nesil Antivirallerin Hepatotoksik Etkilerinin Değerlendirilmesi

Başak Gökçe[1], Gülşen Göney[2]

[1]Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ABD, 32260, Isparta, Türkiye
ORCID: 0000-0001-8548-9703
[2]Süleyman Demirel Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Bölümü, 32260, Isparta, Türkiye
ORCID: 0000-0002-5236-1241

KISATMALAR

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HBV: Hepatit B Virüsü
HCV: Hepatit C Virüsü
HCMV: İnsan Sitomegalo Virüsü
HSV: Herpes Simpleks Virüsü
HPV: İnsan Papilloma Virüs
RSV: Respiratuar Sinsityal Virüs
VZV: Varisella Zoster Virüs
IFV: Influenza Virüs
Pol γ : DNA polimeraz γ'
SARS: Ağır Akut Solunum Yolu Yetersizliği Sendromu
NOTTİ: Nükleosit Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörü
NTTİ: Nükleosit Ters Transkriptaz İnhibitörü
Pİ: Proteaz İnhibitörü
İİ: İntegraz İnhibitörü

Giriş

Son yıllarda viral enfeksiyonlara bağlı hastalıkların sayısı artmıştır. Bir epidemi olarak dünyayı etkisi altına alan COVID-19 ile birlikte viral enfeksiyonlar ve tedavide kullanılan antiviral ilaçlar literatürde oldukça önemli yer bulmaktadır. Yeni antiviral stratejilere olan talep önemli ölçüde artmaktadır. HIV, hepatit B ve C gibi kronik viral enfeksiyonların sürekli artan prevalansı ve SARS koronavirüsü gibi yeni virüslerin ortaya çıkması da dahil olmak üzere bu artan talebe katkıda bulunan birçok faktör vardır. Kanamalı ateş virüslerinin ve variola virüsü gibi ortadan kaldırılmış virüslerin biyoterör silahları olarak kullanılmasının potansiyel tehlikesi de antiviral ilaç keşfi profilini artırmıştır.

Bu bölümün amacı, yeni nesil antivirallerin ve viral enfeksiyonlarının karaciğer üzerine toksisitesini incelemektir. İçerikte sadece aşina olduğumuz virüs enfeksiyonları değil, aynı zamanda yeni nesil virüs enfeksiyonları da kapsam dahiline alınmıştır.

Viral Enfeksiyonlar ve Kullanılan Antiviraller

Antiviral ilaçlar, özellikle viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Bir diğer tanımı ile viral enfeksiyonlarla savaşan ilaçlara antiviral ilaçlar denilmektedir (1). İlk antiviral ilaç olan idoksuridin'in 1963 yılında onay almıştır. Bu tarihten itibaren 13 fonksiyonel gruba ayrılan 90 antiviral ilaç, 9 bulaşıcı insan hastalığının tedavisi için resmi olarak onaylanmıştır.

Görülen 9 bulaşıcı insan hastalığı ve tedavilerinde kullanılan inhibitörler: HIV enfeksiyonları (proteaz inhibitörleri, integraz inhibitörleri, giriş inhibitörleri, nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri, nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri ve asiklik nükleosid fosfonat analogları), hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonları (lamivudin, interferonlar, nükleosid analogları ve asiklik nükleosit fosfonat analogları), hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları (Ribavirin, interferonlar, NS3/4A proteaz inhibitörleri, NS5A inhibitörleri ve NS5B polimeraz inhibitörleri), herpes virüs enfeksiyonları (5-altbirim 2'-deoksiüridin analogları, giriş inhibitörleri, nükleosid analogları, pirofosfat analogları ve asiklik guanozin analogları), influenzavirus enfeksiyonları (ribavirin, matris 2 protein inhibitörleri, RNA polimeraz inhibitörleri ve nöraminidaz inhibitörleri), insan sitomegalovirüs enfeksiyonları (asiklik guanozin analogları, asiklik nükleosid fosfonat analogları, pirofosfat analogları ve oligonükleotidler), varisella zoster virüs enfeksiyonları (asiklik guanozin analogları, nükleosid analogları, 5-altbirim 2'-deoksiüridin analogları ve antikorlar), solunum sinsityal virüs enfeksiyonları (ribavirin ve antikorlar), insan papilloma virüs enfeksiyonları (imikimod, sinekateşinler ve podofiloks) olarak sınıflandırılmaktadırlar (2).

2016 yılından itibaren 22 insan enfeksiyon hastalığı için antiviral ilaç ve aşı onayı alınmıştır. Dokuz insan virüsleri; DNA virüsleri (HBV, HCMV, HSV, HPV ve VZV), RNA virüsleri (HCV, RSV ve IFV) ile retrovirusler (HIV) olarak sınıflandırılabilmektedir. Bu hastalıklar Tablo 1'de sınıflandırılmıştır. Yukarıdaki hastalıklara ek olarak çiçek virüsü, rotavirus, insan adenovirus, insan herpes virus 6, poliovirus, hepatit A virus, hepatit E virus, japon ensephalit virusü, sarı ateş, kızamıkçık, kızamık, kabakulak ve kuduz olarak sıralanabilmektedir (2).

DNA virüsleri; poksvirüsler, herpes, adenovirüsler ve papilloma virüsleri gibi virüsler genellikle çift sarmallı DNA içerir ve geriye tek basamaklı DNA bırakırlar. DNA virüsü hücre merkezine girer ve yeni virüslere yol açarlar. RNA virüsleri; grip, kızamık, kabakulak, soğuk algınlığı, menenjit, çocuk felci, retrovirüsler (AIDS, T-hücreli lösemi), arena virüsleri, tek tanımlayıcı RNA virüsleri (ssRNA) bulunmaktadır. RNA virüsleri hücre merkezine giremezler. Retrovirüsler sahip oldukları ters transkriptaz enzimleri ile viral RNA'larını DNA ya çevirerek hücre genomuna entegre olabilmektedirler (1).

Tablo 1. Dokuz insan virüsü ve kullanılan antiviral inhibitörler

HIV	HBV	HCV	HPV	IFV	HCMV	VZV	RSV	HPV
Proteaz inhibitörleri	Lamivudin	Ribavirin, interferonlar	5-altbirim 2'-deoksiüridin analogları	Ribavirin,	Asiklik guanozin analogları	Asiklik guanozin analogları	Ribavirin	İmikimod
İntegraz inhibitörleri	İnterferonlar	NS3/4A proteaz inhibitörleri	Giriş inhibitörleri	Matris 2 protein inhibitörleri	Asiklik nükleosid fosfonat analogları	Nükleosid analogları	Antikorlar	Sinekateşinler
Giriş inhibitörleri	Nükleosid analogları	NS5A inhibitörleri	Nükleosid analogları	RNA polimeraz inhibitörleri	Pirofosfat analogları	5-altbirim 2'-deoksiüridin analogları		Podofiloks
Nükleosid ters transkriptaz inhibitörleri	Asiklik nükleosit fosfonat analogları	NS5B polimeraz inhibitörleri	Pirofosfat analogları	Nöraminidaz inhibitörleri	Oligonükleotidler	Antikorlar		
Nükleosid olmayan ters transkriptaz inhibitörleri			Asiklik guanozin analogları					
Asiklik nükleosid fosfonat analogları								

Yeni Nesil Antiviral Yaklaşımlar

Yeni antiviral bileşiklerin geliştirilmesine olan ilgi, temel olarak iki düşünceden kaynaklanmaktadır. Bunlardan bir tanesi ilgili virüs enfeksiyonuna karşı spesifik bir antiviral ilaç için gereksinim nedir? Ve bu durumla bağlantılı olarak, virüs enfeksiyonunun antiviral ilaç kullanılarak kontrol edilmesi makul bir şekilde beklenebilir mi? Bir diğeri ise ilgili virüs enfeksiyonunu tedavi etmek veya önlemek için hangi antiviral ilaçlar mevcuttur? Ve talebi karşılamak için hangi antiviral stratejiler izlenebilir?

Antiviral ilaçların etki mekanizması üç ana başlıkta incelenebilmektedir. Antiviraller hücrenin virüse (interferonlar) karşı direncini arttırabilirler, hücre içinde ya da hücreye girişindeki difüzyonda virüs adsorbsiyonunu baskılayabilirler ya da antimetabolitlerle hücrede deproteinizasyon sürecini başlatarak nükleik asit sentezi inhibisyonuna neden olabilirler (1). Antiviral ilaç tasarımında ise temel prensipler viral proteinlerin veya hücresel proteinlerin hedef alınmasıdır. İlk yaklaşımda, viral proteinlerin hedef alınmasında, daha spesifik ve dar bir antiviral aktivite spektrumu ile daha az toksik bileşikler ve virüsün ilaca karşı direnç geliştirme olasılığı daha yüksek olan bileşikler olması muhtemeldir. İkinci yaklaşımda hücresel proteinlerin hedef alınmasını ise daha geniş bir aktivite spektrumuna ve daha az direnç geliştirme şansına sahip antiviral bileşikler sağlayabilir, ancak bu durumda toksisite olasılığı daha yüksektir (3).

Bir başka sınıflandırmaya göre ise antiviral ilaçların geliştirme stratejileri iki farklı yaklaşıma ayrılabilmektedir. Bu yaklaşımlar virüslerin kendilerini veya konakçı hücre faktörlerini hedeflemek olarak sıralanabilmektedir. Virüsleri doğrudan hedefleyen yeni nesil antiviral ilaçlar arasında; nükleosit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri, nükleosit ters transkriptaz inhibitörleri, integraz inhibitörleri, proteaz inhibitörleri ve giriş inhibitörleri yer almaktadır. Her bir ilaç sınıfındaki yaygın olarak kullanılan antivirallerin neden olduğu hepatoksik etkiler aşağıda değerlendirilmiştir.

1. Nükleosit Olmayan Ters Transkriptaz İnhibitörleri

Eski nesil nükleosit olmayan ters transkriptaz inhibitörleri (NOTTİ), hepatik hasar ve toksisite ile ilişkilendirilmiştir (4). NOTTİ kullanımıyla hepatotoksisitenin sebepleri için, doğrudan kolestatik hasar, aşırı duyarlılık reaksiyonu veya immün sistem dahil olmak üzere birçok mekanizma öne sürülmüştür, ancak hipersensitivite literatürde en sık bildirilen neden gibi görünmektedir (5). Bu aşırı duyarlılık reaksiyonları, muhtemelen metabolizma sırasında sitokrom P450 yoluyla oluşturulan ve immünojenik bir reaksiyona yol açan bir ara metabolitlten kaynaklanmaktadır. (6). NOTTİ kullanımı ile hepatik toksisiteyi değerlendiren klinik çalışmalar literatürde mevcuttur. Nevirapin bazlı

(n = 256) ve efavirenz bazlı (n = 312) antiretroviral tedavi alan hastalar arasında şiddetli hepatotoksisite insidansına ilişkin prospektif bir çalışmada, nevirapin alan hastalarda 3. derece hepatotoksisite daha sık görülmüştür. Bu risk en yaygın olarak kronik viral hepatiti olan kişilerde (%69) ve proteaz inhibitörleri reçete edilenlerde (%82) görülmüştür (7). Son yıllarda yapılan çalışmalar antivirallerin hepatik advers reaksiyonlarına dikkat çekmektedirler. Bu çalışmalardan bir tanesinde antiretroviral tedavi alan HIV enfeksiyonuna sahip 135 hastaya Nevirapin içeren tedavi uygulanmıştır. Bu hastaların sekiz erkek ve 6 kadın toplamda 14 hastada hepatotoksik etkiler kaydedilmiştir (8). Benzer şekilde, efavirenz ve nevirapinin randomize karşılaştırıldığı bir çalışmada, küçük vaka raporları ile birlikte, nevirapinden daha az olmasına rağmen, efavirenz kullanımıyla hepatotoksisite riski olduğu görülmüştür (9). Etravirin ile ilişkili hepatotoksisite sıklığı düşüktür. Antiretroviral tedavi alan hastalarda etravirinin güvenliliği ve etkililiğine ilişkin faz 3 klinik deneyinde, hepatik yan etkilerin oranının istatistiksel olarak etravirin ve plasebo arasında önemli ölçüde farklı olduğu raporlanmıştır Alanin transaminazda (ALT; %4.4'e karşı %2.3; p = 0.0540) ve aspartat aminotransferazda (AST; %3.9'a karşı %2.5; p = 0.1899) 3. derece artış insidansı, etravirin ve plasebo arasında sırasıyla minimaldir. Eşzamanlı hepatit C virüsü ve etravirin kullanımının hepatotoksisite riskini artırdığı görülmemiştir (10). Rilpivirin kullanımı, efavirenz ile karşılaştırıldığında, daha az karaciğer ile ilgili yan etkili olup, hepatit B veya hepatit C virüsü ile ko-enfekte bireylerde daha sık ortaya çıktığı görülmektedir (11). İlaç tedavisine bağlı hepatik yan etkilere bakıldığında Rilpivirin alanların, transaminaz seviyeleri %2.2, efavirenz grubunda ise %2.1 görülmüştür. Seyrek olmakla birlikte, tedavinin kesilmesini gerektiren hepatik yan etkiler rilpivirin alanların %0.4'ünde ve efavirenz alanların %1.3'ünde meydana gelmiştir (12). Doravirinin transaminazlarda geçici yükselmelerle, nadiren ilişkili olduğu ve akut karaciğer yetmezliği vakalarında yer almadığı görülmektedir. Doravirinin karaciğer hasarı ile ilişkilendiren yayınlanmış vaka raporları veya pazarlama sonrası veriler bulunmamaktadır. Doravirin alan hastada 2. derece bilirubin yükselmeler görülmüş, ancak bu durumun geçici olduğu belirtilmiştir (13).

2. Nükleosit Ters Transkriptaz İnhibitörleri

Nükleosit ters transkriptaz inhibitörleri (NTTİ'ler), her zaman antiretroviral ilaç tedavilerinin önemli bileşenleri olmuştur. NTTİ'lerle ilişkili hepatotoksisite nedenleri, mitokondriyal toksisite, aşırı duyarlılık veya hepatit alevlenmelerine bağlı olabilir. Mitokondriyal toksisite, mitokondriyal DNA polimeraz γ'nın (Pol γ) inhibisyonundan kaynaklanır, bu da müteakip yağ asidi birikimine ve piruvat metabolizmasının laktata dönüşmesine yol açar. Didanozin, stavudin ve

zidovudin gibi daha eski NTTİ'ler, daha yeni nesil NTTİ'lere kıyasla daha yüksek hepatotoksisite oranları ile ilişkilidir (14). Abakavir, tipik olarak kullanımın ilk 2-6 haftasında ortaya çıkan, %4-6'lık bildirilen bir insidansla potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aşırı duyarlılık reaksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (15). Bununla birlikte, hepatit B/C testi ortamında abakavir ile ilişkili karaciğer hasarını açıklayan raporlar vardır. Bildirilen tüm vakalarda, abakavirin kesilmesi, transaminaz düzeylerinin iyileşmesine ve/veya normalleşmesine yol açmıştır (16). Emtrisitabin doğrudan hepatotoksisiteye dair çok az kanıt göstermiştir. Bunun nedeni, emtrisitabinin maruz kaldığı minimal hepatik metabolizma veya Pol γ'ya güçlü bağlanmayı önleyen kimyasal yapısı olabilir. Seyrek olmakla birlikte, lamivudin kullanımı karaciğer transaminazlarında ciddi hepatotoksik etkiler olasılığıyla birlikte yükselmelere neden olmaktadır (17).

3. İntegraz İnhibitörleri

İntegraz inhibitörleri (İİ'ler), virolojik etkinlikleri ve tolere edilebilirlikleri göz önüne alındığında, ilk antiretroviral tedavinin temel bileşenleri olarak ortaya çıkmıştır. İİ'lerle ilişkili hepatotoksisite, literatürde nadiren bildirilmektedir ve ne zaman meydana geldiğine dair açıklayıcı bir mekanizma beliritlmememiştir (18). Avrupa'da HIV-1 ile yaşayan insanların katıldığı 4366 kişide İİ kullanımı ile hepatotoksisite insidansının gözden geçirilmesinde, hepatotoksisite nedeniyle tedaviyi bırakan yalnızca bir kişiye rastlanmıştır (19). Raltegravir, piyasada bulunan ilk İİ idi. Bir vaka serisi incelemesinde, orta derecede karaciğer yetmezliği olan sekiz hasta, hepatotoksik olay olmaksızın raltegravir almıştır (20). Elvitegravir'in hepatotoksisite üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde, 40 hastada 10 günlük tedavide; hiçbiri hepatik yan etki gelişmemiştir (21). İki Faz III denemesinde, elvitegravir içeren bir sabit doz kombinasyonunda transaminaz yükselmeleri meydana gelmiştir. HIV-1 enfeksiyonu olan daha önce antiretroviral almamış yetişkinlerde günde bir kez dolutegravir ve raltegravir çalışmasında, hastalarda ALT'de en az beş katı artışlar geliştiği ve bu hastalardan birinde muhtemelen aşırı duyarlılıkla birlikte dolutegravir kaynaklı karaciğer hasarı geliştiği görümüştür (22). Daha yeni bir integraz inhibitörü olarak, biktegravir ile ilişkili hepatik komplikasyonlara ilişkin veriler sınırlıdır. Kaotegravir, bu sınıfdaki en yeni antiretroviraldir. Birlikte uygulama göz önüne alındığında, kaotegravirin bireysel hepatotoksik riskini değerlendirmek zordur. Bununla birlikte, orta derecede karaciğer yetmezliği olan 16 hastada eşleştirilmiş tek doz kabotegravir 30 mg çalışması değerlendirilmiştir. Karaciğer yetmezliği grubundaki bir hastada direkt bilirubinde 3. derece yükselmeler gelişmiş; ancak bunun klinik olarak anlamlı olmadığı raporlanmıştır (23).

4. Proteaz İnhibitörleri

Proteaz inhibitörleri (Pİ'ler), özellikle HIV tedavisinin ayrılmaz bir parçasıdır. Yeni nesil kullanımdaki Pİ'ler (atazanavir, darunavir, lopinavir), farmakolojik güçlendiriciler olarak düşük doz ritonavir veya kobisistat ile eşleştirilmiştir (24). Bir ilaç sınıfı olarak Pİ'ler, dislipidemi, hepatotoksisite ve lipodistrofi gibi yan etkilerle ilişkilidir (25). Pİ'ler, viral hepatit veya önceden karaciğer hastalığı olanlarda, karaciğer yetmezliğine ve ölüme yol açan akut hepatitte artmış ALT/AST için uyarılar taşırlar. Bununla birlikte, ilaç-ilaç etkileşimleri, polifarmasi, komorbiditeler, hepatit B ve/veya C ile ko-enfeksiyon gibi ortak karıştırıcı faktörler göz önüne alındığında, hepatik toksisitenin tek başına Pİ'lere atfedilmesi zor olabilir (26). Atazanavir'in karaciğer hasarına yol açmadan serum konjuge bilirubinde geri dönüşümlü bir artışa neden olduğu iyi bilinmektedir; Atazanavir/ritonavir ile ilişkili hiperbilirubineminin yaygın olduğu ve önemli bir hepatotoksisite nedeni olmadığı kabul edilmiştir (27). Klinik çalışmalarda HCV enfeksiyonunun lopinavir/ritonavir, birlikte kullanılmasıyla birlikte %2-9 hepatotoksisite insidansı ile ilişkilendirilmiştir (28, 29).

5. Giriş İnhibitörleri

Maravirokun erken klinik gelişimi sırasında, bir hastada maraviroka atfedilen döküntü, ateş ve eozinofili ile akut hepatoselüler hasar görülmüştür. Bu durumun aplaviroun klinik gelişiminin kabul edilemez hepatoksisite nedeniyle 2005 yılında sonlandırılmasından kısa bir süre sonra meydana geldiği rapor edilmiştir (30). Klinik geliştirme sırasında 2350 hastadan alınan güvenlik verileri, maravirokun hem daha önce tedavi görmemiş hem de tedavi görmüş hastalarda 96 haftaya kadar faz 2 değerlendirmesi yoluyla ilişkili karaciğer toksisitesi insidansının düşük olduğunu göstermektedir (31). İbalizumab hepatik faz 1 veya 2 metabolizması gerektirmediği ve ibalizumabın karaciğerde konsantre olması beklenmediğinden, toksik hepatik etkiler rastlanmamaktadır. İlaç etki mekanizması, metabolik/farmakokinetik profil ve bugüne kadarki özet veriler, ibalizumabın bir hepatoksisite endişesi oluşturmadığını göstermektedir. Fostemsavir ile ritonavirle güçlendirilmiş atazanavirin güvenlik ve etkinliğini karşılaştıran bir faz 2 klinik çalışmasında HIV-1 ile enfekte olmuş 200 hasta 48 hafta boyunca gözlenmiş ve hepatik yan etkilerden kaynaklı ilaç kesilmesini gerektirecek bir durum gelişmediği sonucuna ulaşılmıştır (32, 33).

Covid-19 Tedavisinde Hepatotoksik Etki

İlaçların hepatotoksisitesi, karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin ayırıcı tanısında önemli bir husustur (34). SARS-CoV-2, viral olarak kodlanmış bir RNA'ya bağımlı RNA polimeraz kullanarak çoğalan tek sarmallı bir RNA

virüsüdür. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), virüsün bağlanmasına ve hedef hücreye girişine aracılık eden SARS-CoV-2 virüsünün fonksiyonel reseptörüdür (35, 36). ACE2 aynı zamanda safra ve karaciğer epitel hücrelerinde bulunmakta olup karaciğer disfonksiyonuna yol açabilmektedir (37). COVID-19 vakalarında görülen hipoalbuminemi genellikle şiddetli inflamatuar yanıtla ilişkilidir. ACE2 reseptörleri kolanjiyositlerde de eksprese edilir ve kolanjiyosit hasarı için bir biyobelirteç olan gama-glutamil transferazın yükselmesi COVID-19 ile hastanede yatan hastaların %54'ünde bildirilmiştir (38).

COVID-19 tedavisi gören 73 yaşında bir hastada favipiravir ile tedavi sonrasında kolestatik karaciğer hasarı olgu sunumu ile literatürde yer bulmuştur. Favipiravirin yapı olarak antitüberküloz tedavisinde kullanılan pirazinamide benzediği bu nedenle hepatotoksik etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Favipiravirin yüksek dozlarda kullanımında ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanımında dikkatli olunması gerektiği önerilmiştir (39). Remdesivirin COVID-19 hastalarında kullanımı ile ilgili olarak iteratürde yer bulan çalışmalar mevcuttur. 2375 hasta üzerinde yapılan kontrollü randomize çalışma sonucunda remdesivir kullanımı ve hepatotoksisite arasında ilişki bulunmuştur. Çalışmalarda AST, ALT seviyelerinde yükseklik tespit edilmiştir. Bu nedenle remdevisir tedavisinden önce tüm hastalara karaciğer fonksiyon testi yapılması, remdesivir kullanılırken karaciğer fonksiyon testlerinin günlük olarak izlenmesi, COVID-19 tedavisi sırasında diğer hepatotoksik ilaçların kullanımından sakınılması önerilmiştir (40).

Ayrıca, karaciğer hastalığı olan kişiler SARS-CoV-2 pandemisinden ciddi şekilde etkilenmiştir (41). Bununla birlikte, daha yüksek risk altındaki kişilerde COVID-19'a en uygun yaklaşım hala büyük ölçüde bilinmemektedir. Farklı etiyolojilerde ve şiddet derecelerinde karaciğer hastalığı olan bireylerde COVID-19'un daha iyi anlaşılması beklenmektedir. Antiviral ilaçların güvenliği ve etkinliğine ilişkin güncellenmiş sonuçlarla birlikte, hasta tedavi yaklaşımının daha da iyileşeceği umulmaktadır.

Kaynakça

1. Kausar, S., Said Khan, F., Ishaq Mujeeb Ur Rehman, M., Akram, M., Riaz, M., Rasool, G., & Malik, A. (2021). A review: Mechanism of action of antiviral drugs. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 35, 20587384211002621.
2. De Clercq, E., & Li, G. (2016). Approved antiviral drugs over the past 50 years. Clinical microbiology reviews, 29(3), 695-747.
3. De Clercq, E. (2002). Strategies in the design of antiviral drugs. Nature Reviews drug

discovery, 1(1), 13-25.

4. Dieterich, D.T.; Robinson, P.A.; Love, J.; Stern, J.O. Drug-induced liver injury associated with the use of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin. Infect. Dis. 2004, 38 (Suppl. 2), S80–S89.
5. Rodríguez-Rosado, R.; Pérez-Olmeda, M.; García-Samaniego, J.; Soriano, Management of hepatitis C in HIV-infected persons. Antivir. Res. 2001, 52, 189–198.
6. Neff, G.W.; Jayaweera, D.; Sherman, K.E. Drug-induced liver injury in HIV patients. Gastroenterol. Hepatol. 2006, 2, 430–437.
7. Rivero, A.; Mira, J.A.; Pineda, J.A. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. J. Antimicrob. Chem. 2007, 59, 8342–8346.
8. Chowta, M. N., Kamath, P., Ramapuram, J. T., Shenoy, K. A., & Hadigal, S. (2018). Evaluation of adverse drug reaction profile of drugs used as first-line antiretroviral therapy. Interdisciplinary perspectives on infectious diseases, 2018.
9. Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Mehta, S.H.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz– containing antiretroviral therapy: Role of hepatitis C and B infections. Hepatology 2002, 35, 182–189.
10. Van Leth, F.; Phanuphak, P.; Ruxrungtham, K.; Baraldi, E.; Miller, S.; Gazzard, B.; Cahn, P.; Lalloo, U.G.; Van der Westhuizen, I.P.; Malan, D.R.; et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: A randomised open-label trial, the 2NN Study. Lancet 2004, 363, 1253–1263.
11. Girard, P.M.; Campbell, T.B.; Grinsztejn, B.; Hartikainen, J.; Rachline, A.; Nijs, S.; Witek, J. Pooled week 96 results of the phase III DUET-1 and DUET-2 trials of etravirine: Further analysis of adverse events and laboratory abnormalities of special interest. HIV Med. 2012, 13, 427–435.
12. Molina, J.-M.; Cahn, P.; Grinsztejn, B.; Lazzarin, A.; Mills, A.; Saag, M.; Supparatpinyo, K.; Walmsley, S.; Crauwels, H.; Rimsky, L.T.; et al.

Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naive adults infected with HIV-1 (ECHO): A phase 3 randomised double-blind active-controlled trial. Lancet 2011, 378, 238–246.

13. Cohen, C.J.; Andrade-Villanueva, J.; Clotet, B.; Fourie, J.; Johnson, M.A.; Ruxrungtham, K.; Wu, H.; Zorrilla, C.; Crauwels, H.; Rimsky, L.T.; et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1 (THRIVE): A phase 3, randomized, non-inferiority trial. Lancet 2011, 378, 229–237.

14. Dieterich, D. Managing Antiretroviral-Associated Liver Disease. JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2003, 34, S34–S39.

15. Soni, S.; Churchill, D.R.; Gilleece, Y. Abacavir-induced hepatotoxicity: A report of two cases. AIDS 2008, 22, 2557–2558.

16. Jain, M.K. Drug-Induced Liver Injury Associated with HIV Medications. Clin. Liver Dis. 2007, 11, 615–639.

17. Sulkowski, M.S. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. J. Infect. Dis. 2008, 197 (Suppl. 3), S279–S393.

18. Kolakowska, A.; Maresca, A.F.; COllins, I.J.; Cailhol, J. Update on adverse effects of HIV integrase inhibitors. Curr. Treat Options Infect. Dis. 2019, 11, 372–387.

19. Pelchen-Matthews, A.; Larsen, J.F.; Shepherd, L.; Begovac, J.; Pedersen, K.B.H.; Curtis, L.; De Wit, S.; Horban, A.; Jablonowska, E.; Johnson, M.; et al. The occurrence of hypersensitivity reaction and hepatotoxicity in individuals receiving integrase strand

transfer inhibitors: Results from the EuroSIDA study. In Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections (CHIP); John Wiley & Sons ltd.: Hoboken, NJ, USA,

20. Raffi, F.; Rachlis, A.; Stellbrink, H.-J.; Hardy, W.D.; Torti, C.; Orkin, C.; Bloch, M.; Podzamczer, D.; Pokrovsky, V.; Pulido, F.; et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the

randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. Lancet 2013, 381, 735–743.

21. Sax, P.E.; DeJesus, E.; Crofoot, G.; Ward, D.; Benson, P.; Dretler, R.; Mills, A.; Brinson, C.; Peloquin, J.; Wei, X.; et al. Bictegravir versus dolutegravir, each with emtricitabine and tenofovir alafenamide, for initial treatment of HIV-1 infection: A randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet HIV 2017, 4, e154–e160.

22. Gallant, J.; Lazzarin, A.; Mills, A.; Orkin, C.; Podzamczer, D.; Tebas, P.; Girard, P.-M.; Brar, I.; Daar, E.S.; Wohl, D.; et al. Bictegravir, emtricitabine, and tenofovir alafenamide versus dolutegravir, abacavir, and lamivudine for initial treatment of HIV-1 infection (GS-US-380-1489): A double-blind, multicentre, phase 3, randomised controlled non-inferiority trial. Lancet 2017, 390, 2063–2072.

23. DeJesus, E.; Berger, D.; Markowitz, M.; Cohen, C.; Hawkins, T.; Ruane, P.; Elion, R.; Farthing, C.; Zhong, L.; Cheng, A.K.; et al. Antiviral Activity, Pharmacokinetics, and Dose Response of the HIV-1 Integrase Inhibitor GS-9137 (JTK-303) in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Patients. JAIDS J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 2006, 43, 1–5.

24. Sulkowski, M.S.; Thomas, D.L.; Chaisson, R.E.; Moore, R.D. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. JAMA 2000, 283, 74–80.

25. Tsiodras, S.; Mantzoros, C.; Hammer, S.; Samore, M. Effects of Protease Inhibitors on Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Lipodystrophy. Arch. Intern. Med. 2000, 160, 2050–2056.

26. Sulkowski, M.S. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral thearpy that includes HIV-1 protease inhibitors. Clin. Infect. Dis. 2004, 38 (Suppl. 2), S90–S97.

27. Torti, C.; Lapadula, G.; Antinori, A.; Quirino, T.; Maserati, R.; Castelnuovo, F.; Maggiolo, F.; De Luca, A.; Paraninfo, G.; Antonucci, F.; et al. Hyperbilirubinemia during Atazanavir Treatment in 2404 Patients in the Italian Atazanavir Expanded Access Program and MASTER Cohorts. Infection 2009, 37, 244–249.

28. Currier, J.; Lazzarin, A.; Sloan, L.; Clumeck, N.; Slims, J.; Mccarty, D.; Steel, H.; Kleim, J.-P.; Bonny, T.; Millard, J. Antiviral activity and safety of aplaviroc with lamivudine/zidovudine in HIV-infected, therapy-naive patients: The ASCENT (CCR102881) study. Antivir. Ther. 2008, 13, 297–306.

29. Nichols, W.G.; Steel, H.M.; Bonny, T.; Adkison, K.; Curtis, L.; Millard, J.; Kabeya, K.; Clumeck, N. Hepatotoxicity Observed in Clinical Trials of Aplaviroc (GW873140). Antimicrob. Agents Chemother. 2007, 52, 858–865.

30. FDA. Office Director Memo: NDA#22-128 Medical Review. 2007. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2007/022128s000_MedR.pdf

31. Ayoub, A.; Alston, S.; Goodrich, J.; Heera, J.; Hoepelman, A.I.M.; Lalezari, J.; McHale, M.; Nelson, M.; Van Der Ryst, E.; Mayer, H. Hepatic safety and tolerability in the maraviroc clinical development program. AIDS 2010, 24, 2743–2750.

32. Cooper, D.A.; Heera, J.; Heera, J.; Goodrich, J.; Tawadrous, M.; Saag, M.; DeJesus, E.; Clumeck, N.; Walmsley, S.; Ting, N.; et al. Maraviroc versus efavirenz, both in combination with zidovudine-lamivudine, for the treatment of antiretroviral-naïve subjects with CCR5-tropic HIV-1 infection. J. Infect. Dis. 2010, 201, 803–813.

33. Sierra-Madero, J.; Di Perri, G.; Wood, R.; Saag, M.; Frank, I.; Craig, C.; Burnside, R.; McCracken, J.; Pontani, D.; Goodrich, J.; et al. Efficacy and safety of maraviroc versus efavirenz, both with zidovudine/lamivudine: 96-week results from the MERIT study. HIV Clin. Trials 2010, 11, 125–132.

34. Yapali, S. (2020). What hepatologists need to know about COVID-19?. In Hepatology Forum (Vol. 1, No. 2, p. 41). Kare Publishing.

35. Lan, J., Ge, J., Yu, J., Shan, S., Zhou, H., Fan, S., ... & Wang, X. (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. Nature, 581(7807), 215-220.

36. Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., ... & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature, 426(6965), 450-454.

37. Chai, X., Hu, L., Zhang, Y., Han, W., Lu, Z., Ke, A., ... & Lan, F. (2020). Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *biorxiv*.

38. Zhang, C., Shi, L., & Wang, F. S. (2020). Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The lancet Gastroenterology & hepatology*, *5*(5), 428-430.

39. Yamazaki, S., Suzuki, T., Sayama, M., Nakada, T. A., Igari, H., & Ishii, I. (2021).

Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID- Journal of Infection and Chemotherapy, 27(2), 390-392.

40. Aleem, A., Mahadevaiah, G., Shariff, N., & Kothadia, J. P. (2021, July). Hepatic manifestations of COVID-19 and effect of remdesivir on liver function in patients with

COVID-19 illness. In Baylor University Medical Center Proceedings (Vol. 34, No. 4,

pp. 473-477). Taylor & Francis.

41. Russo, F. P., Burra, P., & Zanetto, A. (2022). COVID-19 and liver disease: where are we now?. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 19(5), 277-278.