Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler II

Editör:
Doç. Dr. Dilek ATİK

DUVAR

Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler II

Editör:

Doç. Dr. Dilek ATİK

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

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: ARALIK 2022
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN:978-625-8261-62-2

© 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

Diş Hekimliğinde Sonlu Eleman Analizi **9**
Ali Rıza TUNÇDEMİR, Hakan Yasin GÖNDER, İbrahim Burak YÜKSEL

Endodontide Kullanılan Biyoaktif Materyaller **19**
İhsan Furkan ERTUĞRUL, Samet TOSUN

Yara Bakımında Debritman Çeşitleri **27**
İlhan ECE

Mikroalg Mucizesi Spirulina: Kullanım Alanları **41**
Tülin BALTA, İlkay BURAN

Terminal Dönemde Bakım Uygulamaları **65**
İlyas KÜÇÜK, Abdullah DADAK, Hacer KABAKOĞLU ,
Berna HAMAMCI

Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Bazı Amino Asitler **75**
İnci SÖĞÜTLÜ, Handan MERT, Nihat MERT

Bulbus Oculi Anatomisi ve Klinikte Görülen Bazı Hastalıkları **97**
Kenan ÖZTÜRK, Ahmet DURSUN

Vena Renalıs Sınıstra'nın Tuzaklanması: Nutcracker Sendromu **111**
Keziban KARACAN

Aterosklerozda Ürotensin II'nin Etkileri **119**
Leyla BAHAR

Telosit Hücrelerinin Yapı ve Fonksiyonel Özellikleri **133**
Leyla BAHAR

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün
Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Rolü **145**
Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU

Gabapentinoidler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu **159**
Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU, Hasan Raci YANANLI

Diş Hekimliğinde Ultrasonografi Kullanımı **175**
Nusrettin DOĞAN, Güldane MAĞAT, Mehmet AKYÜZ

Covid-19 ve Sitokinler **195**
Mehmet Ali KARASELEK, Serkan KÜÇÇÜKTÜRK

Diş Sürmesi **209**
Melek Belevcikli

Adezyonu Etkileyen Klinik Faktörler **225**
Berfin GÜNDOĞAN, Melek ÇAM

Gıdalarda Mikroplastik Varlığı ve Muhtemel Sağlık Etkileri **239**
Melek Nur ACAR, Mukaddes KILIÇ BAYRAKTAR

Senkoplu Çocuğa Güncel Yaklaşım **255**
Melih Timuçin DOĞAN

Çocukluk Çağında Sık Görülen
Göğüs Deformiteleri ve Kardiyak Etkileri **263**
Melih Timuçin DOĞAN

Kış Çayı: Ihlamur (*Tilia* Sp.) **269**
Seçil KARAHÜSEYİN, Merve NENNİ

Soğuk Algınlığında Kuşburnu *(Rosa Canina)* Kullanımı ve Mineral Analizi **277**
Merve NENNİ, Seçil KARAHÜSEYİN

Bir Duyu Organı Olarak: Deri **285**
Metin VARLI

Elektrik ve Yıldırım Çarpması Etkileri ve Yanıkları **305**
Metin VARLI

Adli Hemşirelik ve Çalışma Alanları **317**
Muazzez ŞAHBAZ, Züleyha SEKİ

JAK/STAT Sinyal Yolağı ve Kolorektal Kanserdeki Rolleri **327**
Seda KESKİN, Eda AÇIKGÖZ, Mustafa ÇAKIR

Kolorektal Poliplerde Yeni Endoskopik Sınıflamalar **347**
Mustafa Sami BOSTAN

Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Ultrasonun Rolü ve Önemi **357**
Nazan KOÇAK TOPBAŞ, Fethi ATIL, Esra CENGİZ YANARDAĞ, Ayse ÖZCAN KÜÇÜK, Ayse Tuğba ERTÜRK AVUNDUK, Melis YILMAZ

D Vitamini ve Periodontitis Üzerine Etkileri **369**
Nichal SALI, Hakan ÖZDEMİR

Göç Olgusu içinde Hasta Hakları: Kavram Analizi **383**
Vahide KORKMAZ, Nilüfer DEMİRSOY

Farmakolojide Proteomik ve Genomiklerin Önemi **413**
Nur AKMAN

Ciprofloksasin'in Nörolojik Sistemler Üzerindeki Etkisi **421**
Nur AKMAN

Türkiyede ve Dünyada Getat Uygulamaları **433**
Nuran AKINCI EKİNCİ

Palyatif Bakımda Hasta ve Yakınlarına
Verilen Psikososyal Destek Hizmetlerinin Önemi **447**
Ayşe Saba YALÇIN, Nurhan BİNGÖL

Yaşamsal Bulguları Doğru Ölçmenin Hasta Bakımı ve Psikolojisine
Etkilerinin Değerlendirilmesi **461**
Nurhan BİNGÖL, Ayşe Saba YALÇIN

Eklenmiş Şeker ve Besin Bağımlılığı **475**
Nursel ŞAHİN

Yeni Çıkan Malpraktis Yasasına Güncel Bakış **485**
Nusret AYAZ, Muhammed Emin PARLAK

Yeni Hormonlar **499**
Oğuzhan KAVRIK

Antianginal Tedavide Yeni Trendler **517**
Osman KUKULA

Ortodontide Dijital Yenilikler **525**
Soukrie Sekertzi (Şükriye Şekerci)

Erkek İnfertilitesinde Değiştirilebilir Faktörler **541**
Oya KAVLAK

Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Polisaj Prosedürleri **561**
Öykü PEKER, Behiye BOLGÜL

Aort Diseksiyonu Tanı ve Tedavisi **573**
Özgür ALTINBAŞ, Serhat GÜZEL, Mehmet DOĞAN, Işık Betil KUTLU

Pandemi Sürecinde Üniversite Öğrencilerinde
Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler Üzerine Bir Araştırma **591**
Ayşegül DEMİR SARIİPEK, Pınar KURT

Kanama Bozuklukları ve Hemşirelik Yönetimi **609**
Halil İbrahim TUNA, Pınar TUNÇ TUNA

Beyin Ölümü ve Donör Bakımı **623**
Rabia SARI KÜÇÜK

Sıvı Elektrolit Bozuklukları ve Tedavisi **635**
Rabia SARI KÜÇÜK

Covid-19 Pandemi Süreci Kadının Cinsel Yaşamını Etkiledi mi? **649**
Sakine YILMAZ

Doğum Sonu Duygusal Bozukluklar ve Hemşirelik **663**
Saliha YURTÇİÇEK EREN

Meme Kanseri ve Heterojenitesi **681**
Seçil YILMAZ, Medine DOĞAN SARIKAYA, Elif YAŞAR, Nilhan MUTLU

Kanser Hastalığında MLPA Testlerinin Yeri ve Önemi **699**
Seda KILIÇ ERCİYAS, Jamila BAYRAMOVA

Depresyon Tedavisinde Bazı Besin Takviyelerinin Rolü **709**
Seda Nur TEKDEMİR, Seniha ÇUKUROVALI SOYKURT

***Trichomonas vaginalis* İzolatlarının Genetik Çeşitliliği** **725**
Selahattin AYDEMİR

Ankilozan Spondilit ve Hemşirelik **737**
Uğur TAKTUK, Figen OKÇİN

Sağlık Kurumlarında Cinsiyet Eşitsizliği **753**
Arzu OKUTAN, Duygu KÜRKLÜ ARPAÇAY, Aysel BAŞER

Arteriovenöz Fistüller Ve Kanıta Dayalı Bakım Uygulamaları **769**
Cansu KOŞAR ŞAHİN, Hatice CEYLAN,

Kalp Tümörleri **787**
Baran ŞİMŞEK

Pandemi ve Sağlık Okuryazarlığının Önemi **813**
Esra VERİM

Kedilerde Ksilazin/Ketamin Anestesinin Kardiovasküler Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri ve Atipamezol ile Geri Dönüşümünün Karşılaştırılması **823**
Murat Kibar

Diş Hekimliğinde Sonlu Eleman Analizi

Ali Rıza TUNÇDEMİR[1], Hakan Yasin GÖNDER[2]

İbrahim Burak YÜKSEL[3]

1 Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
ORCID: 0000-0002-6114-3369

2 Dr. Öğr. Üyesi, Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
ORCID: 0000-0003-4209-5346

3 Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
ORCID: 0000-0001-6465-401X

Mühendislik alanındaki zorluklardan olan kompleks karmaşık elastisite ve yapısal analiz problemlerini çözme ihtiyacından dolayı 1940' ların başında ilk olarak bilim insanları A. Hrennikoff (1941) ve R. Courant (1942)'ın katkılarıyla ''Sonlu Eleman Analizi (SEA)'' keşfedilmiştir (Rao, 2017). SEA maddenin veya bir modelin bazı materyal kabiliyetlerini anlayabilmek için yapay olarak strese altına girmesini veya analizini bilgisayar yardımıyla sağlayan bir yöntemdir (Hammond & Whitty, 2015). İlk zamanlarda bu teknik sadece mühendislik alanında sıklıkla kullanılırken (Thresher ve Saito 1973), 1970'li yıllardan bu yana diş hekimliğinde de uygulanmaya başlamıştır (Farah ve Craig 1974). SEA mekanik sistemleri taklit etmek suretiyle bir nesne içerisindeki gerilimleri tahmin ederken bilgisayar arayüzüne gereksinim duyan teorik bir tekniktir. Gelişen teknolojik imkanlar sayesinde günümüzde birçok mühendislik alanın içine girmiş biyomekanikten nükleer teknolojiye kadar yapısal analiz, ısı transferi, akışkanların akışı, kütle transferi, elektromanyetik potansiyel gibi analizlerde kullanılmaktadır (Szabó & Babuška, 2021). Ayrıca diş hekimliği alanında kullanılan malzemelerin fiziki kuvvetler karşısındaki dayanım kabiliyetlerini bilmek ve mekanik özelliklerine göre uygun endikasyonla uygun materyalin kullanımı başarılı bir tedavinin majör faktörlerindendir (Craig & Powers, 2002). Biyolojik dokuların ve organların fiziki kuvvetler etkisinde nasıl davrandığını ve stres analizini belirlemek pahalı ve zordur. Bazı durumlarda bu verileri elde etmek imkansız bile olabilir (Magne, 2007). Bu sebeple, canlı dokuları taklit edebilen modellerde stres analizi araştırmalarının yapılması gerekli olabilir. Nesnelerin üzerine etki eden kuvvetlerin yoğunlaştığı bölgeleri görebilmek ve nesneleri maruz kalabileceği kuvvetlere karşı daha güçlü ve daha mukavemetli hale getirmek ve bu amaçla ideal tasarımın ne olması gerektiğininin tespitinde çeşitli stres analizi yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (Çalıkoğlu, 1992).

Kuvvet, gerilme (stres), gerinim(strain), temel stres(Pirincipal Stresss), esneklik modülü (Young Modülü), Poisson Oranı, Von Mises Stresi, Hook Yasası, Yorulma Dayanımı (Akma Dayanımı- Yield Stress) SEA'de kullanılan temel mekanik kavramlardır (Aktı & Kaya, 2020).

Kuvvet; nesnelerin biçimini, hareket yönünü ve hareketini değiştirebilen etki olarak tanımlanmaktadır. Kuvvet yönü ve büyüklüğü kuvvet türünün özellikleridir. Uluslarası Birimler Sistemi (SI) da kuvvetin birimi Newton (N)'dur (Sakaguchi & Powers, 2012).

Bir madde kuvvet altındayken , bu gerilime karşılık olarak bir gerilim ortaya çıkar. Madde içindeki bu tepki, üzerine gelen dış kuvvete büyüklük olarak eşit ve ters yöndedir. (Gerilme:Stres) S veya σ ile gösterilir. Gerilimin değeri kuvvet biriminin (N) alan birimine bölünmesiyle bulunur. SI birimlerinde Pascal (1 Pa = 1 N / m – = 1 MN / mm-) olarak ifade edilir (Sakaguchi & Powers, 2012).

Sıkışma, çekme ve makaslama olmak üzere 3 tip gerilim vardır. (Şekil 1)Bir maddeyi sıkıştırmaya ya da kısaltmaya çalışan ve aynı doğrultuda 2 farklı kuvvetin oluşturduğu gerilme tipi sıkışma gerilmesidir (Compressive Stress). Çekme gerilimi (Tension Stress) ise aynı doğrultuda ama zıt yöndeki kuvvetlerin cisimleri esnetmesine ya da gerilmesine sebebiyet veren gerilim tipidir. Makaslama gerilimi (Shear Stress) ide farklı düzlemde ve zıt yöndeki birbirine paralel iki kuvvetin cismin üzerinde etkilediği zıt yöndeki kaymaya zorlayan gerilim tipidir.

Şekil 1: Uygulanan kuvvete göre cisimlerde meydana gelen gerilim çeşitleri

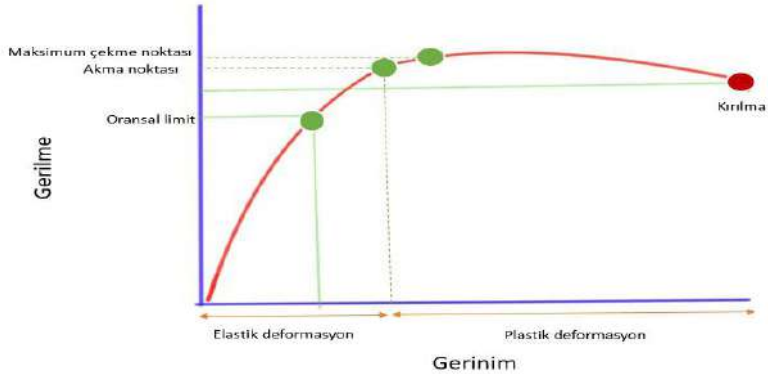
Gerinim (Strain) ise kuvvet uygulanması neticesinde bir cisimde meydana gelen boyutsal değişimin, cismin kuvvet uygulanmadan önceki orijinal boyutlarına oranına verilen addır.

Gerinim= Boyuttaki Değişim / Orijinal Boyut

Mevcut gerilmelerin sadece dik olarak hareketini sağlayan ve kayma gerilmesinin olası herhangi bir düzlemde etkilemediği gerilmelere 'Temel Stres' olarak adlandırılır (Sung et al., 2003).

Bir materyalin esneklik ölçüsü, eş zamanlı olarak elasitisite modülü ya da Young modülü olarak da isimlendirilir. Young modülü, elastik aralık içindeki bir malzemenin sertliğini simgeler. Elastik aralık içindeki maddede meydana gelen deformasyon elastik deformasyon olarak adlandırılırken bu olay geri dönüşümlüdür. Materyalin ulaşabileceği maksimum direnç noktasına kadar olan kuvvetlerde geri dönüşebilen madde maksimum direnç noktası aşıldığında

streslere dayanamaz ve plastik deformasyona uğrar. Bu durum materyal bütünlüğünde geri dönüşümsüz kalıcı deformasyona sebebiyet verir. (Şekil 2)



Şekil 2: Stress-Strain Eğrisi (AKBAŞ, AKBULUT, & BELLİ, 2021)

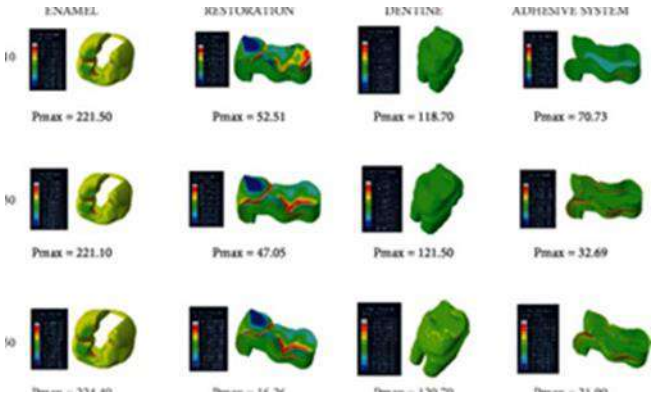
SEA yapılırken 3 aşama göz önüne alınır bunlar; pre-processing (işlem öncesi aşama), processing (işlem aşaması) ve post-processing (işlem sonrası) aşamadır. İşlem öncesi aşamada (Pre-processing) analizi yapılan geometrik model eldesi sağlanır (Gao, Xu, Ding, & biomedicine, 2006). Biyolojik yapılardan geometrik model eldesi oldukça zor bir süreçtir. Dokunun ihtiva ettiği karmaşık şekiller, farklı malzemeler ve bu malzemelerin kompozisyonu sürecin zorluğunun parçalarıdır. Geometrik model eldesi oldukça önemli bir aşamadır çünkü doğru sonuçlar elde etmek için geometrik modelin kusursuz olması elzemdir (AKBAŞ et al., 2021). İki boyutlu geometrik modeller için yapının fotoğraf, radyografi ya da tomografi kesit verileri kullanılmalıdır. Bu aşamada bir radyoloji uzmanından yardım alınabilir. SEA yapılırken biyolojik yapıların geometrik modellemesinde sıklıkla CAD (Computer Aided Design) software yazılımlarına ihtiyaç duyulur.

Model eldesinden sonra ayrışma (discretization) işlemi yani düğüm noktalarıyla bağlantılı birkaç parçaya bölme işlemi yapılır (Saxena & Chandak, 2016). SEA , ağ olarak isimlendirilen düğümler ve elemanlarla karmaşık bir sistem yapılır. Elemanların birbirleriyle bağlandığı noktalara düğüm denir. Düğümlerin birleşimiyle oluşan yapıya ağ(mesh) denir. Fazla kuvvete maruz kalan bölgelerde düğümler sık olarak dizayn edilirken az strese maruz kalan bölgelerde daha seyrek yerleşebilir. Ağ oluşturma işlemi otomatik ya da manuel olarak yapılabilmektedir. İki boyutlu modeller manuel olarak yapıldığında daha güzel sonuçlar verirken, üç boyutlu modellerde sıklıkla otomatik ağ oluşumu tercih edilir (AKBAŞ et al., 2021).

Processing aşaması bilgisayar software yazılımının hesaplama işlemini yaptığı aşamadır. Kuvvet aktarımı sonrası oluşan denklemlerin oluşup, çözümlendiği aşamadır.

Post-processing aşaması ise çözümlenen denklemlerin şematize edildiği, şekil ve renkli grafiklerin oluşmasıyla görsel olarak verilerin elde edildiği evredir.

Diş hekimliğinde SEA yapılırken genellikle model oluşturulurken 2 boyut ya da 3 boyut kullanılır. Modellemede hangisinin seçileceğine dokunun karmaşıklığı, malzemenin özellikleri, analiz şekli ve bulguların uygulanabilirliği göz önüne alınır.İki boyutlu modelleme için üçgen ya da dörtgen şekildeki elemanlar seçilirken üç boyutlu modellemede dört, beş ya da altı yüzlü elemanlar seçilmektedir (Gokhale, 2008). Göz önüne alınması gereken en önemli kriter ise modelin dokuyu gerçeğe oldukça yakın bir biçimde simülasyonunu sağlamaktır. Üç boyutlu modeller daha maliyetlidir ve daha fazla zaman gerektirir. İlave teknolojiler detayların daha net aktarımı aktarımı için gerekli olabilir fakat analiz sonuçlarına stres dağılımlarını gerçeğe uygun aktaracağından pozitif yönde ciddi bir katkı sağlar (AKBAŞ et al., 2021).



Şekil 3: Diş hekimliği alanında dizayn edilmiş SEA model örnekleri (Yasin Gönder, Mohammadi, Harmankaya, Burak Yüksel, & Seda Gültekin, 2022).

SEA yöntemi, geometrik olarak düzensiz ve heterojen yapı özelliklerinin katı maddelere uygulanabilme avantajına sahip gelişmiş bir sayısal stres analizi tekniğidir. Klasik matematiksel analizler ağız boşluğu ve dişler gibi kompleks biyolojik dokularda yetersiz kalmaktadır. SEA bu gibi durumlarda uygulanabilme avantajı sağlar (Soares et al., 2012).

SEA'nın etik hususları elimine etmesi, kolaylıkla tekrarlanabilir olması, deneysel çalışmalarla elde edilemeyen verileri sağlaması, düşük işletme maliyetinin yanısıra özellikle diş hekimliği alanında ve medikal alanda kişiye özel stres analizi eldesine imkan sağlaması avantajlarıdır (Magne, 2007). Öte yandan analizlerin yapımında uzman kişi gereksinimi, klinik durumun tamamen stimüle edilememesi, deneysel yöntemlerle destekleme ihtiyacı, modellemede dokuların izotropik ve homojen olarak kabul edilmesi, pahalı olması gibi bazı dezavantajları da vardır (Desai Shrikar & Shinde Harshada, 2012).

1970 li yılların başında diş hekimliği alanında kullanılmaya başlanmış ve birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan literatür taramasında sabit protetik restorasyonlarda, implant cerrahisinde, ortodonti alanında, bölümlü protezlerde, restoratif diş hekimliğinde SEA ile ilgili çalışmalara rastlanmıştır. SEA'nın birçok araştırmacı tarafından fotoelastik ve diğer yöntemlere kıyasla çok daha avantajlı olduğu belirtilmiştir (Eskitaşcıoğlu, 1991).

KAYNAKÇA

1. Akbaş, M., Akbulut, M. B. & Belli, S. Sonlu Elemanlar Stres Analizi ve Endodontide Kullanımı . European J of Res. in Dentistry , 2021:5 (2) : 99-108 .
2. Aktı A, Kaya DI. Finite Element Analysis and Application in Dental Implantology. Int J Innov Sci Res Technol. 2020;5(2): 423-7.
3. Craig R, Powers J. Restorative dental materials 11th ed. St. Louis: Mosby. 2002: 238-92.
4. Çalıkoğlu S. Bölümlü Protezler, 2. Baskı, İstanbul Üniv. Basımevi, İstanbul. 1992.
5. Desai SR, Shinde HH. Finite Element Analysis: Basics And Its Applications In Dentistry. Indian J Dent Sci.2012; 4(1):60-5.
6. Eskitaşcıoğlu G., 1991, Doğal ve Protetik Restorasyonlu Dişlerde Farklı Sentrik Kontak Tiplerinde Oluşan Fonksiyonel Gerilmelerin Structural Analysis Program ile İncelenmesi; Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
7. Gao J, Xu W, Ding Z. 3D finite element mesh generation of complicated tooth model based on CT slices. Comput Methods Programs Biomed. 2006; 82(2): 97-105.
8. Gokhale N, Deshpande S, Bedekar S, Thite A. Practical finite element analysis: Finite to infinite; 2008.
9. Gonder H Y, Mohammadi R, Harmankaya A, Yuksel I B, and Gultekin D S. "Investigation of the Effects of Adhesive Materials of Different Types and Thicknesses on Dental Tissue Stress Via Fem Analysis." BioMed Research International 2022 (2022/07/23 2022): 8493909.
10. Hammond D, Whitty J. Finite element analysis and dentistry. Fac Dent J. 2015; 6(3): 134-9.
11. Magne P. Efficient 3D finite element analysis of dental restorative procedures using micro-CT data. Dent Mater.2007; 23(5): 539-48.
12. Rao, S. S. The finite element method in engineering: Butterworth-heinemann. (2017).
13. Sakaguchi RL, Powers JM. Craig's restorative dental materials-e-book: Elsevier Health Sciences; 2012.
14. Saxena A, Chandak M. Finite Element Analysis (FEA) as a Decisive Tool for Study of Force Distribution in Dentistry. Sch J Dent Sci. 2016.
15. Soares CJ, Versluis A, Valdivia A et al. Finite element analysis in dentistry-Improving the quality of oral health care. Moratal D. Finite

element analysis-from biomedical applications to industrial developments. Rijeka: In Tech Croatia. 2012: 25-56.
16. Sung SJ, Baik HS, Moon YS, Yu HS, Cho YS. A comparative evaluation of different compensating curves in the lingual and labial techniques using 3D FEM. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003; 123(4): 441-50.
17. Szabó, B., & Babuška, I. Finite Element Analysis: Method, Verification and Validation (2021).

Endodontide Kullanılan Biyoaktif Materyaller

İhsan Furkan ERTUĞRUL[1], Samet TOSUN[2]

1 Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0001-7583-6679

2 Doç.Dr., Pamukkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ORCID: 0000-0003-3277-197X

Gün geçtikçe gelişen biyoaktif materyaller; birçok endodontik tedavide özellikle kurtarıcı bir malzeme olarak kullanılmaktadır. Piyasaya çıktığı günden itibaren klinisyenlerin dikkatini çeken ve günümüz modern endodontisinin vazgeçilmez malzemelerinden olan biyoaktif materyallerin kullanımı her geçen gün daha da yaygınlaşmaktadır. Endodontik tedavilerin başarısını da oldukça artırdığı bilinen biyoaktif materyallerin gelecekte daha da yaygın olarak kullanılacağı tahmin edilmektedir.

Günümüzde biyoaktif olarak kabul görmüş mineral trioksit agrega (MTA), kalsiyum silikat bazlı simanlar ve kök kanal dolgu malzemeleri; drekt, indrekt pulpa kaplaması, pulpotomi, apeksifikasyon, rejeneratif endodonti, perforasyonların tamiri, kök kanallarının doldurulması, retrograt dolgularda çeşitli restoratif ve endodontik tedavi prosedürleri için yaygın olarak kullanılmaktadır (1-3).

1) MİNERAL TRİOKSİT AGREGAT (MTA)

Piyasaya sunulan ilk ticari kalsiyum slikat esaslı malzeme gri MTA'dır. Gri MTA kalsiyum, silika ve bizmut oksitten oluşuyordu (2). Birçok çalışma gri MTA'nın dişlerde renk değişikliğine yol açtığını bildirmiştir (4-6). Bu dezavantajın üstesinden gelmek için; alüminyum, magnezyum ve demir oksitlerin indirgenmesiyle beyaz MTA (bMTA) geliştirilmiştir. Demir oksit'in indirgenmesi, gri MTA'nın gri renginden sorumlu olan alüminoferrit fazının ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanmıştır (5).

MTA'nın ticari olarak piyasaya sürülmeden önce kullanımları ile ilgili rivayetlerin bulunmasına rağmen ilk olarak 1993'te tanıtılmış ve piyasaya sürülmüş bir üründür (7). Bu malzemenin formülü sıradan Portland çimentosuna dayanmaktadır. Ana bileşenler olarak bizmut oksit ve kalsiyum sülfata ek olarak trikalsiyum silikat, trikalsiyum alüminat, dikalsiyum silikat ve tetrakalsiyum alüminoferrit vardır (8-10).

Genel olarak, MTA'nın birkaç dezavantajı vardı;

i. Uzun sertleşme süresi
ii. Dişte renk değişikliği oluşturması
iii. Manipülasyonunun zor olması

Bu dezavantajlardan dolayı yeni biyoaktif ve biyouyumlu malzemeler geliştirilmeye başlanmıştır. 2011 yılında ilk olarak "Biodentine" piyasaya sürülmüş ve o dönemde MTA'dan sonra en fazla kullanılan biyoaktif malzeme olmuştur.

2) BİODENTİNE

Biodentin (Septodont, Saint Maur des Fosses, Fransa), ilk olarak "dentin replasmanı" veya "dentin onarımı" materyali olarak tanıtılan ve MTA'nın bazı dezavantajlarının üstesinden geldiği iddia edilen bir biyoaktif malzemedir (11).

Biodentine malzemesi toz ve likit olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Biodentine'in toz içeriğini yüksek oranda saflaştırılmış trikalsiyum silikat (%80.1), doldurucu madde olarak kalsiyum karbonat (%14.9) ve zirkonyum oksit (radyoopasite sağlayan) oluşturur. Likit kısmı ise kalsiyum klorür (sertleşme hızlandırıcı olarak kullanılır) ve suda çözünür bir polimer oluşturur (12,13). Biodentine, MTA gibi kalsiyum alüminat, kalsiyum sülfat veya bizmut oksit içermez. Biodentine'de bizmut oksitin olmaması, özellikleri açısından önemlidir; MTA'da bulunan bizmut oksidin sertleşmeyi geciktirdiği (14), biyouyumluluğu olumsuz etkilediği (15) ve renk bozulmasına neden olduğu (16) bilinmektedir.

3) BİYOSERAMİKLER

Son on yılda, genellikle "biyoseramik" olarak adlandırılan kalsiyum silikat bazlı, biyoaktif kök kanal dolgu malzemeleri piyasaya sürülmüş ve özellikleri çinko oksit-öjenol ve epoksi reçine bazlı kök kanal dolgu malzemeleri ile kapsamlı bir şekilde karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda biyoaktif materyal olarak tanıtılan biyoseramiklerin çinko oksit-öjenol ve rezin bazlı kök kanal dolgularına göre biyouyumlulukları anlamlı şekilde daha iyi bulunmuştur (17,18).

Biyoseramiklerin diğer kök kanal dolgu patları ile kıyaslandığında biyouyumluluklarının yanı sıra antimikrobiyal aktivite ve biyoaktivite bakımından da daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (19,20). Bununla birlikte yapılan çalışmalar biyoseramiklerin boyutsal stabilitelerinin oldukça kararlı olduğunu bildirmiştir. Bazı çalışmalar biyoseramiklerin sertleştikten sonra herhangi bir büzülmeye uğramadığını iddia ederken bazı çalışmalar ise sertleşmeden sonra hafif bir hacimsel artışın olduğunu belirtmişlerdir (21,17). Sertleşmeden sonra hacimsel olarak çok hafif artışların olması, materyalin kök kanallarına adaptasyonunu artırırken mikro ve nano sızıntıları da azaltmaktadır.

BC Sealer

EndoSequence BC Sealer (Brasseler, Savannah, GA, USA) biyoseramik; kalsiyum fosfat ve silikat bazlı bir kapatıcıdır. Alkali pH'ı, yüksek oranda kalsiyum iyonu salınımına ve uygun akış kapasitesine sahiptir (21). Ayrıca diğer endodontik dolgu patlarına göre üstün biyouyumluluk ve osteojenik farklılaşma yeteneği göstermiştir (22,23). BC Sealer ayrıca yüksek pH'ı ve kalsiyum hidroksit salma kabiliyeti nedeniyle *Enterococcus faecalis*'e karşı potansiyel bir antibakteriyel etkiye sahiptir.

BioRoot RCS

BioRoot RCS (Septodont, Saint Maur-des-Fossés, Fransa) esas olarak trikalsiyum silikat ve kalsiyum klorür içeren ve bir sıvı ile karıştırılması gereken zirkonyum oksit

tozundan oluşur. BioRoot RCS ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda epoksi reçine bazlı ve kalsiyum silikat bazlı kök kanal dolgu materyallerine göre, BioRoot RCS'nin çok daha yüksek biyouyumluluğa sahip olduğu bildirilmiştir (23,24).

Endoseal MTA

Endoseal MTA (Maruchi, Wonju, Kore) ile yapılmış olan çalışmalarda malzemenin tatmin edici biyouyumluluğunun olduğu bildirilmiştir (25,26). Ayrıca kök kanallarını doldurmada yüksek adaptasyon ve düşük büzülmeye de sahip olması bu biyoaktif materyali oldukça değerli kılmıştır (27,28).

ProRoot MTA

ProRoot MTA (Dentsply Tulsa Dental Specialties, Johnson City, TN, ABD) benzer şekilde yüksek biyouyumluluğa sahip yeni nesil biyoaktif kök kanal dolgu patlarından biridir (29).

Biyoseramikler olarak da adlandırılan bu dört yeni geliştirilmiş biyoaktif kök kanal patının biyouyumluluğu, sitotoksisitesi ve osteojenik potansiyeli her ne kadar birçok çalışmada başarılı olarak bulunmuşsa da araştırmalar halen devam etmektedir.

SONUÇ

MTA ile başlayan biyoaktif materyallerin serüveni günümüz endodonti tedavilerinde sıklıkla kullanılan materyaller olarak devam etmektedir. Bundan 10 yıl önce tedavi edilemez denilen dişlerin başarılı şekilde tedavi edilmeleri hem biyoaktif materyallerin hem de kullanılan enstrümanların gelişimi ile mümkün olmaktadır. Biyoaktif materyaller belki de son yıllarda endodontik tedavinin başarısını artıran en önemli faktördür. MTA ile piyasalara giren biyoaktif materyaller daha sonra Biodentin ve sonrasında biyoseramikler gibi birçok ürünle hekimlerin kullanımına sunulmuştur ve günümüzde geniş bir ürün yelpazesine sahiptir. İşlem sırasında oluşabilecek komplikasyonları da tolere edebilecek kapasitedeki bu materyaller belki de ileride konvansiyonel kanal tedavilerinde bile rutin olarak kullanımları gündeme gelebilecektir. Gelecek yıllarda, biyoaktif materyallerin gelişim süreçleri ile birlikte belki de günümüzde rutin olarak kullanılan materyallerin kullanımları son bulacak ve tedavi prosedürleri değişecektir.

KAYNAKLAR

1. Malkondu, Ö., Karapinar Kazandağ, M., & Kazazoğlu, E. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *BioMed research international*, 2014, 160951.
2. Kaur, M., Singh, H., Dhillon, J. S., Batra, M., & Saini, M. (2017). MTA versus Biodentine: review of literature with a comparative analysis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, *11*(8), ZG01.
3. Torabinejad, M., Parirokh, M., & Dummer, P. M. (2018). Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview–part II: other clinical applications and complications. *International endodontic journal*, *51*(3), 284-317.
4. Felman, D., & Parashos, P. (2013). Coronal tooth discoloration and white mineral trioxide aggregate. *Journal of endodontics*, *39*(4), 484-487.
5. Marciano, M. A., Costa, R. M., Camilleri, J., Mondelli, R. F. L., Guimarães, B. M., & Duarte, M. A. H. (2014). Assessment of color stability of white mineral trioxide aggregate angelus and bismuth oxide in contact with tooth structure. *Journal of Endodontics*, *40*(8), 1235-1240.
6. Kahler, B., Chugal, N., & Lin, L. M. (2017). Alkaline materials and regenerative endodontics: a review. *Materials*, *10*(12), 1389.
7. Lee, S. J., Monsef, M., & Torabinejad, M. (1993). Sealing ability of a mineral trioxide aggregate for repair of lateral root perforations. *Journal of endodontics*, *19*(11), 541-544.
8. Funteas, U. R., Wallace, J. A., & Fochtman, F. W. (2003). A comparative analysis of mineral trioxide aggregate and Portland cement. *Australian Endodontic Journal*, *29*(1), 43-44.
9. Song, J. S., Mante, F. K., Romanow, W. J., & Kim, S. (2006). Chemical analysis of powder and set forms of Portland cement, gray ProRoot MTA, white ProRoot MTA, and gray MTA-Angelus. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *102*(6), 809-815.
10. Roberts, H. W., Toth, J. M., Berzins, D. W., & Charlton, D. G. (2008). Mineral trioxide aggregate material use in endodontic treatment: a review of the literature. *Dental materials*, *24*(2), 149-164.
11. Katge, F. A., & Patil, D. P. (2017). Comparative analysis of 2 calcium silicate–based cements (Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate) as direct pulp-capping agent in young permanent molars: a split mouth study. *Journal of endodontics*, *43*(4), 507-513.

12. Al-Hiyasat, A. S., Ahmad, D. M., & Khader, Y. S. (2021). The effect of different calcium silicate-based pulp capping materials on tooth discoloration: An in vitro study. *BMC Oral Health*, *21*(1), 1-10.
13. Nagas, E., Ertan, A., Eymirli, A., Uyanik, O., & Cehreli, Z. C. (2021). Tooth discoloration induced by different calcium silicate–based cements: A two-year spectrophotometric and photographic evaluation in vitro. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, *45*(2), 112-116.
14. Katge, F. A., & Patil, D. P. (2017). Comparative analysis of 2 calcium silicate–based cements (Biodentine and Mineral Trioxide Aggregate) as direct pulp-capping agent in young permanent molars: a split mouth study. *Journal of endodontics*, *43*(4), 507-513.
15. Kaup, M., Schäfer, E., & Dammaschke, T. (2015). An in vitro study of different material properties of Biodentine compared to ProRoot MTA. *Head & face medicine*, *11*(1), 1-8.
16. Berger, T., Baratz, A. Z., & Gutmann, J. L. (2014). In vitro investigations into the etiology of mineral trioxide tooth staining. *Journal of Conservative Dentistry: JCD*, *17*(6), 526.
17. Almeida, L. H. S., Moraes, R. R., Morgental, R. D., & Pappen, F. G. (2017). Are premixed calcium silicate–based endodontic sealers comparable to conventional materials? A systematic review of in vitro studies. *Journal of endodontics*, *43*(4), 527-535.
18. Lim, M., Jung, C., Shin, D. H., Cho, Y. B., & Song, M. (2020). Calcium silicate-based root canal sealers: a literature review. *Restorative Dentistry & Endodontics*, *45*(3).
19. Collado-González, M., García-Bernal, D., Oñate-Sánchez, R. E., Ortolani-Seltenerich, P. S., Lozano, A., Forner, L., ... & Rodríguez-Lozano, F. J. (2017). Biocompatibility of three new calcium silicate-based endodontic sealers on human periodontal ligament stem cells. *International Endodontic Journal*, *50*(9), 875-884.
20. Camps, J., Jeanneau, C., El Ayachi, I., Laurent, P., & About, I. (2015). Bioactivity of a calcium silicate–based endodontic cement (BioRoot RCS): interactions with human periodontal ligament cells in vitro. *Journal of endodontics*, *41*(9), 1469-1473.
21. Zhou, H. M., Shen, Y., Zheng, W., Li, L. I., Zheng, Y. F., & Haapasalo, M. (2013). Physical properties of 5 root canal sealers. *Journal of endodontics*, *39*(10), 1281-1286.
22. Giacomino, C. M., Wealleans, J. A., Kuhn, N., & Diogenes, A. (2019). Comparative biocompatibility and osteogenic potential of two bioceramic sealers. *Journal of endodontics*, *45*(1), 51-56.

23. Alsubait, S. A., Al Ajlan, R., Mitwalli, H., Aburaisi, N., Mahmood, A., Muthurangan, M., ... & Anil, S. (2018). Cytotoxicity of different concentrations of three root canal sealers on human mesenchymal stem cells. *Biomolecules*, *8*(3), 68.
24. Dimitrova-Nakov, S., Uzunoglu, E., Ardila-Osorio, H., Baudry, A., Richard, G., Kellermann, O., & Goldberg, M. (2015). In vitro bioactivity of Bioroot™ RCS, via A4 mouse pulpal stem cells. *Dental Materials*, *31*(11), 1290-1297.
25. da Silva, E. J. N. L., Zaia, A. A., & Peters, O. A. (2017). Cytocompatibility of calcium silicate-based sealers in a three-dimensional cell culture model. *Clinical oral investigations*, *21*(5), 1531-1536.
26. Lim, E. S., Park, Y. B., Kwon, Y. S., Shon, W. J., Lee, K. W., & Min, K. S. (2015). Physical properties and biocompatibility of an injectable calcium-silicate-based root canal sealer: in vitro and in vivo study. *BMC oral health*, *15*(1), 1-7.
27. Kim, J. A., Hwang, Y. C., Rosa, V., Yu, M. K., Lee, K. W., & Min, K. S. (2018). Root canal filling quality of a premixed calcium silicate endodontic sealer applied using gutta-percha cone-mediated ultrasonic activation. *Journal of endodontics*, *44*(1), 133-138.
28. Kim, S., Kim, S., Park, J. W., Jung, I. Y., & Shin, S. J. (2017). Comparison of the percentage of voids in the canal filling of a calcium silicate-based sealer and gutta percha cones using two obturation techniques. *Materials*, *10*(10), 1170.
29. Lee, J. K., Kwak, S. W., Ha, J. H., Lee, W., & Kim, H. C. (2017). Physicochemical properties of epoxy resin-based and bioceramic-based root canal sealers. *Bioinorganic chemistry and applications*, *2017*.

Yara Bakımında Debritman Çeşitleri

İlhan ECE[1]

1 Genel Cerrahi A.D. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0002-6966-7036

GİRİŞ

Debritman, yara üzeri ve çevresindeki canlılığını kaybetmiş veya kontamine olmuş dokuların ve yabancı maddelerin uzaklaştırılması işlemidir. Debritman terimi ilk kez Desault tarafından kullanılmış olup yaradaki yabancı maddeleri de içeren debrisin cerrahi olarak eksize edilmesi şeklinde tariflenmiştir (1). Yaradaki nekrotik dokuların mikroorganizma üremesi için uygun bir kültür ortamı sağladığı ve normal yara iyileşme sürecine engel teşkil eden fiziksel bir bariyer oluşturduğu günümüzde kabul edilen bir gerçektir. Debritman yaradaki mikroorganizma yükünü azaltır, enfeksiyonun önlenmesi ve kontrolünü sağlar. Ayrıca yara zemininin ve canlı dokunun görülebilmesine olanak verir (2). Cerrahi ve cerrahi olmayan birçok debritman şekli tanımlanmış olmasına rağmen özellikle kronik yaralarda bakım maliyetlerini artırmadan yara iyileşmesini hızlandıracak ve en önemlisi hastaya en az acı verecek yöntemin belirlenmesi ciddi bir tecrübe gerektirir. Günümüzde en sık kullanılan yöntemler; otolitik, kimyasal, mekanik, cerrahi (keskin), ve biyolojik debritmandır. Her debritman yönteminin kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır (Tablo 1) (3).

Otolitik, kimyasal ve cerrahi yöntemler selektif, mekanik debritman ise non-selektif debritman yöntemleri olarak kabul edilir. Teorik olarak, selektif yöntemler ile sadece nektorik dokular temizlenirken non-selektif yöntemlerde canlı dokularda zarar görür. Fakat pratik uygulamada selektif yöntemler de canlı doku hasarı oluşturabilir.

Tablo 1: Debritman yöntemlerinin karşılaştırılması

Debritman yöntemi	**Avantaj**	**Dezavantaj**
Otolitik	✓ Kolay uygulama ✓ Doğal ✓ Selektif ✓ Ağrısız ✓ Minimal debris varlığında çok etkilidir.	✓ Süreç yavaş ilerler ✓ İnfekte yarada kullanılmaz.
Kimyasal	✓ Kolay uygulama ✓ Selektif ✓ Ağrısız ✓ Diğer metodların kontrendike olduğu enfekte olmamış yaralarda yararlı	✓ Çevre dokuda irritasyona neden olabilir. ✓ Süreç yavaş ilerler ✓ Enzimler doku pH'sı veya diğer topikal ajanlarla inaktive olabilir

		✓ Uygulama öncesi yara üzerindeki skarın kaldırılması gerekir
Mekanik	✓ Kolay uygulama ✓ Otolitik ve kimyasal debritmandan daha hızlı ✓ Nekrotik doku ve fazla miktarda eksuda bulnan yaralarda etkili	✓ Selektif değil ✓ Canlı dokulara da zarar verebilir ✓ Çevre doku hasarına yol açabilir
Cerrahi (Keskin)	✓ Hızlı sonuç ✓ Selektif ✓ Fazla miktarda nekroz ve skarın bulunduğu ülsere yaralarda yararlı	✓ Deneyimli klinisyen gerektirir ✓ Ağrı ve kanamaya neden olabilir. ✓ Analjezi gerektirir
Biyolojik	✓ Yüksek oranda selektif ✓ Magotlar antimikrobiyal etkili ajanlar üretir	✓ Seçilmiş vakalarda kullanılabilir

1. OTOLİTİK DEBRİTMAN

Otolitik debritman yara örtüleri ile nemli bir ortam oluşturulan doğal ve en seçici debritman yöntemidir. Bu yöntemde yara içindeki nekrotik dokunun yok edilmesi için vücudun endojen enzimleri kullanılır. Nemli bir yarada fagositik hücreler ve proteolitik enzimler nekrotik dokuyu yumuşatıp likefiye eder, ardında makrofajlar bu eksudayı yok ederler. Pansumanın ıslanıp yaranın kuruması otolitik debritmanı durdurur (4). Bu nedenle yara, dışarı sıvı kaçışını engelleyen bir örtü ile örtülür. Ayrıca oluşan eksudanın pansuman değişimleri sırasında uzaklaştırılması da yara iyileşmesine katkıda bulunur. Bu yöntem, enfekte dokularda kullanılmamalıdır çünkü yara örtüleri enfeksiyonun yayılımını hızlandırabilir. Pansuman değişiminde yarada biriken sıvının rengi kontrol edilmeli, koku, ağrı ve inflamasyon varlığında otolitik debritman sonlandırılmalıdır. Yaranın nemli tutulduğu durumlarda %50 oranında daha hızlı iyileştiği gösterilmiştir (3). Keratinositler hayatta kalacakları besin maddelerini almak ve göç etmek için canlı dokulara ihtiyaç duyarlar. Hava ile direkt temas eden kuru yaralarda, yara kenarları, yara zeminindeki kollajen matriks ve çevre

dokular kurur. Bu nedenle yaranın kuruması, keratinositlerin kurumuş kabuk altında çok daha yavaş hareket etmelerine dolayısıyla yara iyileşmesinin olumsuz etkilenmesine neden olur (5). Buna karşın nemli yara yüzeyi keratinositlerin kolay hareket etmesine olanak tanıyan büyüme faktörleri ile dolu bir matriks oluşmasını sağlar (6).

Sonuçta yaranın nemli tutulması otolitik debritman kadar yara iyileşme sürecinde de etkilidir. Bu nedenle yaranın nemli kalmasını sağlayan bir çok yara örtüsü geliştirilmiştir.

1.1. ***Hidrokolloidler*** toz veya macun şeklinde piyasada mevcuttur. Oksijen, su ve su buharını geçirmezler. Bu tür örtüler az miktarda sıvı bulunan ve derin olmayan yaralar için tavsiye edilir. Pansuman 3-5 gün arasında veya sıvı kaçağı olduğunda değiştirilmelidir.

1.2. ***Hidrojeller*** gaz spançlara emdirilmiş, jel veya küçük kağıt levhalar şeklinde bulunurlar. Su ve gliserin bazlıdırlar fazla nemi emebilmelerine rağmen

1.3. nadiren yarada maserasyona neden olabilirler. Her gün değiştirilmelidirler.

1.4. ***Köpük örtüler*** hidrofilik poliüretan sodyum akrilat köpükten oluşan süngere benzeyen ağır eksudalı ve derin yaralarda kullanıma uygun dolgu maddeleridir. Yarada nemli bir ortam oluşturdukları gibi ısı yalıtımıda sağlarlar. Yaradaki eksudanın durumuna göre 3-7 günde değiştirilmelidir.

1.5. ***Aljinatlar*** doğal deniz yosunundan üretilir, ped ve şerit şeklinde bulunurlar. Ağır eksudalı yaralarda çok etkilidir, kendi ağırlıklarının 20 katı kadar sıvı emebilirler. Bu özellikleri yaranın kurumasına neden olabilir. Hemostatik özellikleri de vardır. Yara zemininde yeşil bir renk oluştururlar ve kendilerine özgü bir kokusu vardır. Eksudanın miktarına göre yaranın tamamen kuruması engellenecek şekilde 12 saat ile 3 gün arasında değiştirilmeleri gerekir. Yaradaki eksuda miktarı azaldığında başka örtülere geçilir.

1.6. ***Transparan filmler*** yapışkan bir membrandan oluşur. Şu geçirmez özelliktedir fakat su buharı ve oksijeni geçirirler. Bakteriyel kontaminasyon engelleyen bariyer görevi görürler. Eksudatif olmayan yüzeyel yaralar için uygundur, derin yaralarda kullanılmazlar. 3-7 günde veya pansuman ıslandığında değiştirilmelidir.

2. KİMYASAL (ENZİMATİK) DEBRİTMAN

Kimyasal debritman yaradaki nekrotik dokuların uzaklaştırılmasında eksojen proteolitik enzimlerin topikal olarak kullanılmasıdır. Fibrinolitik, proteolitik enzimler ve kollajenazlar en sık kullanılan enzimatik debritman ajanlarıdır. Canlı dokulara da zarar verdikleri için sadece nekrotik alana uygulanmalıdır (6). Çok güvenli ve etkili olmalarına rağmen yanık hastalarında bakteriyemi nedeni olabildikleri akıldan çıkarılmamalıdır (7). Cerrahiyi tolere edemeyen veya uzun süreli koruma gereken hastalarda tercih edilen iyi bir alternatiftir. Buna rağmen hiçbir zaman cerrahi veya mekanik debritman kadar etkili değildir (8). Kimyasal ajanlar uygulanmadan önce yara izotonik serum ile yıkanmalı, enzimlerin nekroz içine penetrasyonunu engelleyecek skar dokuları temizlenmelidir (9). Enzimatik pomadın etki edebilmesi için uygulama sonrası yaranın nemliliği korunacak şekilde örtülmelidir. Nekrotik doku lizisi ile ortaya çıkan artıkların bakteri üremesi için uygun ortam oluşturduğu ve topikal antibiyotiklerin tedaviye eklenmesi gerekebileceği konusunda dikkatli olunmalıdır. Kollajenaz, papain-üre kombinasyonu, streptokinaz, tripsin, fibrinolizin gibi bir çok proteolitik enzim klinik uygulamada kullanılmasına rağmen çok azı bulunmaktadır.

2.1. ***Kollajenaz:*** Tüm proteazlar gibi Clostridium histolyticum'dan izole edilmiş, insan dokularının pH değerine uygun olarak pH 6-8 arasında etkili bir enzimdir (10). Kollajenaz ölü dokuyu yumuşak doku yatağında tutan majör komponent olan kollajeni yıkarak etki gösterir. Kollajen çözündüğünde nekrotik doku ayrılır ve epitelizasyon için gerekli olan granülasyon başlar. Bazı ağır metaller ve gümüş sülfadiazin gibi ilaçlar enzim aktivitesini bozar. Kollajenaz kullanılacak yaraların temizliğinde asidik solusyonların ve metal iyonlarının kullanımı sakıncalıdır. Yara temizliği hidrojen peroksit, sodyum hipoklorit ve izotonik serum fizyolojik ile yapılabilir. Kollajenazın, fibrinolizin ve streptokinaz ile benzer etkinliğe sahip olduğu kontrollü randomize çalışmalarla gösterilmiştir (11,12). Kullanım aralığı günde bir defadır.

2.2. ***Papain-Üre kombinasyonu:*** Papaya meyvesi halka arasında asırlardır yaraları iyileştirmek amacıyla kullanılmıştır. 1879 yılında bitki içerisindeki proteinaz izole edilerek papain adı verilmiştir. Papain çok geniş pH aralığında etkili olması ile diğer proteolitik enzimlerden ayrılır (pH: 3-12). Papain tek başına kullanıldığındaçok düşük etkinliğe sahiptir. Bu nedenle nekrotik debris içinde papain aktivatörlerini ortaya çıkaran üre ile birlikte kullanılır (3). Ayrıca üre cansız dokudaki proteinleri proteolize uygun hale getirir çünkü papain kollajene karşı etkisizdir. Hidrofilik, enzimatik olmayan üre ile kombinasyon

papainin etkinliği en az iki kat arttırır (13). Debritman amacıyla günde 1-2 defa kullanılır.

2.3. ***Fibrinolizin:*** Fibrinolizin fibrini yıkar, fibrinojeni ve bazı koagülasyon faktörlerini (Faktör 1, 5 ve 7) inaktive eder. Ayrıca yara zeminindeki kan damarlarını genişletir. Yaradaki fibrinin yıkılması makrofaj göçünü hızlandırarak nekrotik dokunun fagozitozunu sağlar. Fibrin yıkım ürünleri makrofajlardan büyüme faktörleri salınımı uyarır. Fibrinolizin suda çözünmez fakat tuz çözeltilerinde çözünür. Fibrin yıkım ürünleride emilemediği için yaranın pansumandan sonra irrige edilmesi gerekir (14). Teorik olarak eksuda içinde fibrinöz materyalle beraber nükleoproteinlerde bulunduğu için sığır pankreasından elde edilen Deoksiribonükleaz ile beraber kullanımı önerilir. Literatürde geniş çalışmalar bulunmamasına rağmen yapılan randomize kontrollü bir çalışmada fibrinolizin/DNaz kombinasyonunun kronik bacak ülserlerinde sadece fibrinolizin kullanımına üstünlüğü saptanmamıştır (15).

2.4. ***Streptokinaz/Streptodornaz:*** Streptokinaz β-hemolitik streptokoklardan elde edilen plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive eden bir enzimdir. En sık kullanım alanı akut koronor trombozda fibrinin eritilmesidir. Streptodornaz ile kombinasyonu kronik yaraların debritmanında kullanılmasını sağlamıştır. Streptodornaz da β-hemolitik streptokoklardan elde edilir ve nükleoproteinleri eritir, canlı hücrelere etki etmez.

2.5. ***Tripsin:*** Tripsin sadece ölü dokulara etki eden düşük etkinlikte bir endopeptidazdır. Epitelizasyonu hızlandırdığı, kan akımını artırdığı ve dokudaki ödemi azalttığı yönünde dar kapsamlı çalışmalar mevcuttur.

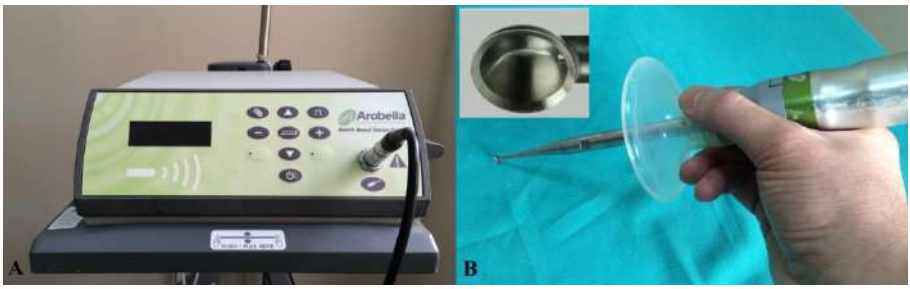
3. MEKANİK DEBRİTMAN

Mekanik debritman yaraya kuvvet uygulanarak nekrotik dokuların temizlenmesidir. Oldukça ağrılı bir işlem olduğu için hastanın işlem öncesi premedikasyonu gerekir. Nekrotik dokuların yaradan uzaklaştırılmasında oldukça etkili ve hızlı bir yöntem olmasına rağmen canlı dokuların zarar görmesine neden olabilir. Bu nedenle seçici olmayan debritman sınıflamasına dahil edilir. Islak-kuru pansuman, basınçlı sıvı irrigasyonu (hidroterapi), negatif basınçlı yara örtüleri en sık kullanılan mekanik debritman yöntemleridir.

3.1. ***Islak-kuru pansuman:*** Yaranın ıslak gazlı bez ile kapatılıp, kuruduğunda gazlı beze yapışan nekrotik debrisle beraber alınması esasına dayanır. Bazı hastalarda ağrılı bir işlem olabilir ve öncesinde analjezi gerektirir.

Sağlıklı granülasyon dokusunun zarar görmesi ve ciltte maserasyon en önemli problemdir. Buna rağmen klinikte kolay uygulanabilirliği ve ek malzemelere ihtiyaç duyulmaması nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Günde en az 3 defa pansuman yapılmalıdır. Gazlı bezi ıslatmak amacıyla kullanılacak ideal solusyon serum fizyolojik olmalıdır. Povidon iyot, sodyum hipoklorit, hidrojen peroksit ve asetik asit gibi antiseptikler denenmiş ancak yara iyileşmesi için gerekli hücrelere ciddi zarar verdikleri kanıtlanmıştır (16). Bu antisepitkler enfekte yaralarda kar zarar ilişkisi göz önünde bulundurularak kullanılabilir.

3.2. ***Basınçlı sıvı ile irrigasyon:*** Bu yöntemde yara basınçlı serum fizyolojik ile irrige edilerek nekrotik dokular uzaklaştırılır. Aynı amaçla jakuzi benzeri küvetler üretilmiş ve kullanıma sunulmuştur. Ancak bu yöntem ateş, venöz yetmezlik ve inkontinansı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. Birçok hastanın ortak kullandığı küvetlerde çapraz enfeksiyon riski de mevcuttur. Basınçlı sıvı ile irrigasyon için düşük ve yüksek basınç sağlayan çeşitli cihazlar mevcuttur. Düşük basınç nekrotik dokuları uzaklaştırmada yetersiz kalabilirken, yüksek basınç ile canlı dokulara zarar vermek kaçınılmazdır. Bu yüzden en etkili basınç değeri 8 psi olarak önerilmiştir (16). Belli aralıklarla basınçlı sıvı veren sistemler etkili debritman yanında granülasyon dokusu oluşumunu hızlandırırlar (17).



Resim 1: Ultrasonik yara bakım cihazları (A) uç kısmında bulunan küret ile cerrahi debritman ve küretin içinden sevkedilen tazyikli sıvı ile mekanik debritman yapabilmektedir.

3.3. ***Negatif basınçlı yara örtüleri:*** Son 10 içinde akut ve kronik yaraların yönetiminde popüler hale gelen bir debritman ve yara bakım yöntemidir. Yara üzerine örtülen geniş porları ile yüksek sıvı absorbe etme kabiliyetine sahip sünger ve bu sünger üzerine yapıştırılarak hava almayı engelleyen naylon ve devamlı yada aralıklı negatif basınç oluşturan bir motordan oluşur (VAC® (Kinetic Concepts,Inc. [KCI], San Antonio, TX)). Yaraya uygulanan negatif basınçla elde edilen eksuda cihaza bağlı kutuda birikir. Negatif basınçlı sistemler intertisyel ödemi azaltır, lokal sirkülasyonu artırır, yaradaki sıvıyı uzaklaştırır,

fibroblast, endotel hücreleri ve vasküler düz kasların proliferasyonunu uyarır. Ayrıca dokudaki bakteriyel yükü günler içerisinde azaltmaktadır (18).

4. CERRAHİ (KESKİN) DEBRİTMAN

Yara üzerindeki nekrotik dokuların canlı dokuya ulaşıncaya kadar makas, bistüri, küret gibi keskin aletlerle eksize edilmesidir. Geniş nekrotik doku alanlarının ve kemiklerin çıkarılmasında en hızlı ve etkili debritman türüdür (19). Nekrotik dokuların yanında canlı dokularında çıkarıldığı seçici olmayan bir debritman yöntemidir. Cerrahi debritmanda ana amaç mükerrer debritman ve anestezi ihtiyacını ortadan kaldırmak için ilk seansta en az canlı doku hasarı ile en fazla nekrotik dokunun debride edilmesidir (Resim 1). Ağrılı bir yöntem olduğu için lokal anestezi veya geniş doku rezeksiyonu gereken durumlarda genel anestezi altında uygulanır (19). Deneyim bu yöntemin etkinliğinde büyük rol oynar. Cerrahi anatominin iyi bilinmesi nekrotik doku altındaki canlı organ ve damarlara ait komplikasyonları en aza indirir. Bazı ülkelerde cerrahi debritman uygulamaları yara bakım hemşireleri tarafından yapılabilirken ülkemizde cerrahlar tarafından gerçekleştirilir. Genellikle selülit, nekrozitan fasit gibi yaygın doku hasarının olduğu, nekrotik dokunun acilen temizlenmesi gereken septik hastalarda endikedir (20). Yara tabanındaki dokulardan veya kemikten enfeksiyon şüphesi ile örnek alınmasına olanak tanır (12). Kanamalı bir işlem olduğu için pıhtılaşma bozukluğu olan hastalarda dikkatli hemostaz sağlanmalıdır. Son yıllarda ucunda bulunan küret ve küret tabanındaki delikten ses dalgaları ile tavyikli su püskürten ultrasonik cihazlarda üretilmiştir (Resim 2). Bu cihazlar ile küçük ve yüzeyel yaraların debritmanında oldukça iyi sonuç almak mümkündür.

Resim 2: Sol perianal bölgeden başlayarak ayağa kadar uzanan fasiit (A) nedeniyle agresif cerrahi debritman uygulanan (B) hasta.

5. BİYOLOJİK DEBRİTMAN (LARVAL TERAPİ)

Larval terapi, biyoterapi, biyocerrahi olarak adlandırılan Phaenicia (Lucilia) sericata sinek larvalarının steril olarak hazırlanıp yaranın üzerine yerleştirilmesi ile uygulanan yöntemdir. Uzun yıllardan beri kullanılan larval terapi 2004 yılından itibaren FDA tarafından doktorların reçete edebileceği medikal ürün olarak onaylanmıştır. Magotların yara üzerinde 3 önemli etkisi vardır: debritman, antibakteriyel etki, yara iyileşmesini hızlandırma. Larvalar salgıladıkları enzimler ile nekrotik dokuyu parçalar ve bu artıkları kendilerine besin olarak kullanıp sindirirler. Ayrıca sekresyonlar yara iyileşmesini hıslandıran fibroblastlar proliferasyonunu uyarır. Cansız bakteri artıklarını besin olarak kullanırlar. Larva sekresyonları birçok bakteri gibi metisiline dirençli stafilokok aures'uda öldürebilir. Bu yüzden larval terapi iyileşmeyen ve bir çok antibiyotiğe dirençli enfekte kronik yaraların bakımında diğer yöntemlere iyi bir alternatiftir (21). Larval terapi tüm yaş gruplarında immobil hastalarda ve gebelerde güvenle kullanılabilir. Sistemik antibiyotik kullanımından etkilenmediği için ikili tedaviye olanak sağlar. Ancak ölü kemikleri sindiremediği için osteomiyelitte etkisizdir. Hızlı ilerleyen enfeksiyonu durduramaz ve yaranın kan akımı zayıf ise etki gösteremez (21). Yumurta, soya ve sinek alerjisi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Larva sekresyonları canlı deriye zarar verebilir, fakat canlı deri

üzerindeki larva hareketini hastalar kolaylıkla hissederler. Bu konu ile birlikte larvaların ağrıya neden olmayacağı konusunda hastalara bilgi verilmelidir.

Sonuç olarak; yara üzerindeki ölü dokuların ve enfekte materyalin temizlenmesi yara iyileşmesinde kilit role sahiptir. Yara iyileşmesini hızlandırmak için hasta ve yaranın özelliğine göre uygun olan debritman yöntemi seçilerek yara yabancı maddelerden hızla arındırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Dolynchuk K. Debridement. In: Krasner D, Sibbald G, editors. Chronic wound care. HMP Communications; 2001;385-389.
2. Singhal A, Reis ED, Kerstein MD. Options for nonsurgical debridement of necrotic wounds. Adv Skin Wound Care. 2001;14(2):96-100.
3. Fabella AF (2006). Debridement and wound bed preparation. Dermatologic Therapy. Vol. 19, 317–325.
4. Geronemus RG, Robins P. The effect of two new dressings on epidermal wound healing. J Dermatol Surg Oncol 1982:8: 850–852
5. Woodley DT, Chen JD, Kim JP et al. Re-epithelialization;human keratinocyte locomotion. Dermatol Clin 1993:11:641–646.
6. Nemeth AI, Eaglstein WH. Wound dressings and local treatment in leg ulcers: diagnosis and treatment. In: Westerhof W, ed. Leg ulcers: diagnosis and treatment. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 325–333.
7. Maklebust J. Using wound care products to promote a healing environment. Crit Care Nurs Clin North Am 1996;8:141-58.
8. Alvarez OM, Fernandez-Obregon A, Rogers RS, Bergamo L, Masso J, Black M. Chemical debridement of pressure ulcers: a prospective, randomized comparative trial of collagenase and papain/urea formulations. Wounds 2000;12(2):15-25.
9. Sieggreen MY, Maklebust J. Debridement: choices and challenges. Adv Wound Care 1997;10(2):32-71
10. Köhnlein HE. [Local reconstructive possibilities following infections of the lower leg and foot]. Langenbecks Arch Chir 1986:369:637-40.
11. Van Scheid TW, Weiss JM. Types of enzymes on the market.In: Westerhof W, Vanscheidt W, eds. Proteolytic enzymes and wound healing. New York: Springer-Verlag, 1994: 59– 72.
12. Pullen R, Popp R, Volkers P, et al. Prospective randomized double-blind study of the wound – debriding effects of collagenase and fibrinolysin/deoxyribonuclease in pressure ulcers. Age Ageing 2002: 31: 126–130.
13. Shapira E, Giladi A, Neiman Z. Use of water-insoluble papain for debridement of burn eschar and necrotic tissue. Plast Reconstruct Surg 1973: 52: 279–281.
14. Hellgren L, Vincent J. Debridement: an essential step in wound healing. In: Westerhof W, ed. Leg ulcers: diagnosis and treatment. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1993: 305–312.

15. Falabella AF, Carson P, Eaglstein WH, Falanga V. The safety and efficacy of Elase in the treatment of chronic ulcers of the lower extremity. J Am Acad Dermatol 1998: 39: 737–740.
16. Bergstrom N, Bennett MA, Carlson CE, et al. Treatment of Pressure Ulcers. Clinical Practice Guideline, No. 15. AHCPR Publication No. 95-0652. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; December 1994.
17. Loehne HB. Pulsatile lavage with concurrent suction. In: Sussman C, Bates-Jensen BM, editors. Wound Care: A Collaborative Practice Manual for Physical Therapists and Nurses. Gaithersburg, MD: Aspen Publishers, Inc 1998. p 389-403.
18. Morykwas MJ, Argenta LC, Shelton-Brown EI, McGuirt W. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment: animal studies and basic foundation. Ann Plast Surg 1997:38: 553–562.
19. Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden. Advances in Skin& Wound Care 2004:17, 2; 66–75.
20. Cervo FA, Cruz AC, Posillico JA. Pressure ulcers. Analysis of guidelines for treatment and management. Geriatrics 2000;55(3):55-60
21. Drisdelle R. Maggot debridement therapy: a living cure. Nursing 2003:33 (6); 17.

Mikroalg Mucizesi Spirulina: Kullanım Alanları

Tülin BALTA[1], İlkay BURAN[2]

1 Diyetisyen, Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Diyetetik Bölümü

2 Dr.Öğr. Üyesi, https://orcid.org/0000-0001-5089-1284

Sucul ekosistemin en temel parçası olan mikroalgler (Aydın, 2009; Spolaore, 2006), küresel birincil üretkenliğin % 40'ına kadar katkıda bulunan ökaryotik tek hücreli bitkilerdir (Moreno, 2008). Karbon silisyum döngüsüne göre, küresel fotosentetik fiksasyonuna sağladıkları % 20-25'lik oran için de ekolojik olarak önemli bir konumu kapsar (Şişman, 2017). Pigmentler, lipidler, karotenoidler, omega-3 yağ asitleri, polisakkaritler, vitaminler ve diğer ince kimyasalların mükemmel kaynaklarıdır ve nutrasötikler ve gıda takviyeleri olarak kullanımları için artan bir talep vardır (Kevin, 2018).

Sudaki besin ağlarının tabanında bulunurlar, kısa üretim sürelerine sahiptirler (bazı türler için ikiye katlanma süresi 5-8 saattir) ve ılıman ortamlardan aşırı ortamlara (soğuk ortamlar ve hidrotermal menfezler) kadar hemen hemen tüm biyotopları kolonize etmişlerdir. Deniz ilaçları keşfindeki avantajları, çeşitli biyoteknoloji sektörlerinde (gıda, enerji, sağlık, çevre ve biyomalzemeler) olası uygulamalarla çeşitli bileşiklerin üretimini tetikleyebilen metabolik plastisiteleridir (Lauritano, 2016; Romano, 2017).

Alglerdeki organizmalar, ökaryotik ve prokaryotik üyeler (McFadden, 2001; Barkia, 2019) dahil olmak üzere hayat ağacı boyunca dağılmış çeşitli mikro ve makroskopik formlar içerir (Falkowski, 2004) ve bu da algleri gezegendeki genetik olarak en çeşitli organizmalar grubu yapar. Yaklaşık 50.000 çeşit mikroalg türü, açık denizlerde ve tuz içermeyen sularda yaşamlarını sürdürmektedir (Richmond, 2004). Binlerce yıldır insanlar tarafından gıda olarak kullanılan (Milledge, 2011) ve çeşitli türlerince temel gıda bileşeni açısından zengindir (Becker, 2004). Diğer canlı kaynaklara nazaran özellikle doymamış yağ asidi (PUFA), gamma linoleik asit (GLA), allofikosiyanin, miksoksantofil, c-fikosiyanin ve zeaksantin gibi pigment maddeleri açısından önemli bir değere sahiptir (Koru, 2003).

Mikroalglerin gelişip büyümesinde, ışık (Zhu, 2015; Mata, 2010; Singh, 2011) sıcaklık (Gülüm, 2015; Medeiros, 2015), fotoperiyot (Xu, 2014),nütrient (Xu, 2014; Becker, 2007; Miao, 2004), karbondioksit (Hariskos, 2014; Kobayashi, 1992), oksijen (Yeh, 2010), pH, tuzluluk (Wang, 2012; Suali, 2012) ve toksik kimyasallar gibi abiyotik faktörler etkilidir (Huber, 2016; Mitra, 2012).Üretimi etkileyen diğer faktörler ise biyolojik olarak mikrobiyal açıdan patojenler ve diğer alg türlerinin varlığıdır (Huber, 2006; Mitra, 2012). Bununla birlikte başlangıç yoğunluğu ne kadar yüksek olursa büyümenin o kadar iyi durumda olması hedeflenir (Kim, 2013). Fakat artan mikroalg yoğunluğu ışık geçirgenliğinin azaltır ve böylelikle oto-inhibitörleri birikir ve fotosentezde azalma meydana gelir (Chen, 2011). İşletmede kullanılan karıştırma sistemi (Chisti, 2007), hasat sıklığı ve seyreltme düzeyi (Kim, 2013; Abreu,2012) de biyokütleki ürün verimini etkiler (Huber, 2006; Mitra, 2012).

Yüzyıllar boyunca insan beslenmesinde yer almış olan mikroalglerin besin kaynağı olarak tercih edilmesi yeni değildir. Asya'da Nostoc mikroalgleri tercih edilirken Afrika'da bazı kabilelerce Spiruluna kullanılmıştır (Chacon-Lee, 2010). Günümüzde ise mikroalg biyokütlesi gıdalarda sağlık derecesini artırma amaçlı kullanılır (Hudson, 2008). Çok farklı kullanım alanları olsa da besin olarak tüketilmeleri 2000 yıl önce kıtlık sonucu Çinlilerin mikroalgleri tüketmeleriyle başlar (Sarıgül, 2018). 1950'den günümüze taşınan laboratuvar yetiştiriciliği ise Cohn'un çalışmalarıyla (Cohn, 1850) başlamıştır ve ticari amaçlı kullanımı ise çok eskiye dayanmamaktadır (Lavens, 1996; Borowitzka, 2013). Bilinen 200.000'den fazla alg türünden elde edilmesi kolay olmasına rağmen yalnızca 200 kadarı ticari kullanımda yerini almıştır (Sasa, 2020).

İnsanın gereksinim duyduğu organik ve inorganik maddeleri (protein, karbonhidrat, yağ asitleri, vitamin, mineral, pigmentler) hücre içinde biriktirmeleri, biyoaktif bileşenlerce zengin olmaları mikroalgleri iyi bir besin kaynağı haline getirmiştir. Böylelikle sağlık, kozmetik, ilaç sektörlerinde kullanılabilmektedir (Naz, 2006). Gelecekte kullanılabilecek alternatiflerden sürdürülebilir bir protein kaynağı olarak görülen mikroalglerin üretiminin güvenliğine dair henüz bilinmeyen noktalar halen durumunu korumaktadır (Spiegel, 2013). Ticari olarak Isochrysis, Chaetoceros, Chlorella, Dunaliella, ve Spirulina en yaygın kullanılan algler arasındadır (Sankaran, 2018).

Makro Besin Ögeleri İçeriği

Bazı alglerin kuru ağırlığındaki protein içerik yüzdesi bitkisel ve hayvansal kaynak açısından iyi seviyededir. Üstelik Arthrospira maxima gibi türlerde biyokütlelerinin %70'i civarında protein içeriği söz konusudur. Böylelikle iyi bir protein kaynağı olarak kabul edilebilir (Becker, 2007). Esansiyel amionasitlerce zengin olan algler pek çok kaynağa göre daha iyi bir protein kaynağıdır. Euglena gracilis dışındaki GRAS algleri Tablo 1'deki gibi esansiyel aminoasitlerin hepsini içermektedir (Torres-Tiji, 2020).

Bir kısım alg türleri ise fazla miktarda eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asiti (DHA) bünyelerinde depolayabildiklerinden dolayı yağ asiti üretimi için tercih olabilir. Hayvansal bazlı yağlara nazaran yüksek oranda n-3 yağ asidi içeren algler morina balığı karaciğer yağı ile kıyaslandığında Isochrysis galbana ve Phaeodactylum tricornutum iki kattan fazla EPA, Crytthecodinium cohnii 6 kat ve üzerinde DHA üretebilmektedir (Adarme, 2012). Diğer doğal biyoaktif bileşen kaynaklarıyla kıyaslandığında mikroalglerin büyük biyoçeşitlilik, kurak topraklarda ve sınırlı tatlı su tüketimi ile büyüme olasılığı ve metabolizmalarının esnekliği gibi birçok avantaja sahiptir. Spesifik moleküller üretmeye yönelik uyarlanabilirler ve mikroalgler tüm bu özellikleri

dolayısıyla protein, lipit ve fitokimyasal kaynağı olarak gelecek için umut verici gıdalardan biri sayılabilir (Patrizia, 2022; Buono, 2014).

Tablo 1. GRAS Alglerin Aminoasit İçerikleri (Torres-Tiji, 2020; Muslu, 2020)

Alg Türü	Arthrospira platensis	Chlamydomonas reinhardtii	Auxenochlorella protothecoides	Chlorella vulgaris	Dunaliella bardawil	Euglena gracilis
Alanin	9,5	8,8	6,2	7,9	7,3	15,8
Arjinin	7,3	7,2	13,4	6,4	7,3	3,4
Aspartik Asit	11,8	9,7	7,1	9	10,4	7,1
Sistein	0,9	-	1,6	1,4	1,2	0,2
Glutamik asit	10,3	11,3	10,3	11,6	12,7	9,5
Glisin	5,7	5,7	5,5	5,8	5,5	7
Histidin	2,2	2,3	3	2	1,8	2,2
İzolösin	6,7	4,4	3,7	3,8	4,2	0,2
Lösin	9,8	9,8	5,6	8,8	11	3,7
Lizin	4,8	6,6	4,9	8,4	7	4,9
Metionin	2,5	2,7	2,1	2,2	2,3	0
Fenilalanin	5,3	5,6	5,5	5	5,8	0,9
Prolin	4,2	5,6	5,6	4,8	3,3	0
Serin	5,1	4,3	5,1	4,1	5,4	10,6
Treonin	6,2	5,1	4,9	4,8	5,4	4,5
Triptofan	0,3	2,8	0,5	2,1	0,7	1,7
Tirozin	5,3	4,3	4,7	3,4	3,7	0,7
Valin	7,1	6,5	5,2	5,5	5,8	8

Mikroalglerin Gıdalar Üzerinde Kullanımı

Gıdalara eklenen mikroalgler geniş kitlelerce kabul görebilir ve düzenli tüketimi ile nüfusun ihtiyacı olan biyoaktif bileşenleri karşılamaya destek olabilir. Mikroalg bazlı protein gruplarının kullanımına dair henüz aktif atılımlar oluşmamıştır (Jeon, 2006) fakat amaca yönelik ekim üretimleri yaklaşık 60 yıldır yapılmaktadır (Buona, 2014). Günümüzde mikroalgler birçok gıda formülasyonuna dahil edilmektedir. Bunların çoğu mikroalgi bir pazarlama stratejisi veya renklendirici madde olarak kullanır. Bununla birlikte, Spirulina ve türevleri gıda sanayiinde gelişim grafiği yüksek olan faydalı bileşenlere sahip fonksiyonel gıdalardan biridir (Lafarga, 2020; Viviane, 2022). Son yıllarda, mikroalgler, antioksidan, antienflamatuar, antikanser ve antimikrobiyal özelliklere sahip farklı bir biyoaktif tıbbi ürün ve gıda içerikli bileşen olma özelliğiyle nutrasötik ve farmakolojik alanda büyük bir öneme sahiptir (Zorita, 2020). Biyoaktif bileşenlerce zengin içeriğinden kaynaklı süt ve süt ürünlerinde sıklıkla tercih edilir ve laktik asit bakterilerini desteklemesiyle (Gupta, 2017)

probiyotik bakteri sayısını artırır (Jeon, 2006). Yapılan benzer fermente süt çalışmalarında probiyotik içerikli süt ürününe eklenen Spirulina platensis, depolama boyunca starter bakteri sayısının sabit kalmasına yardımcı olmuştur (Mocanu, 2013). Spirulina platensis eklenmiş Kareish peynirinde ise protein, β-karoten ve antioksidan miktarında artış gözlenmiştir (Darwish, 2017). Ayrıca ayran üretiminde probiyotik nitelikte bakterilerin canlılık sayısında artişla birlikte besin kalitesini destekleyen etkileri bulunmaktadır (Çeleklia, 2019).

Kabul edilebilirlik oranının yüksekliği, taşıma ve muhafazasının kolaylığı, gıda endüstrisinde farklı ürün gruplarında tercih edilebilirliği, yapı ve görsel olarak ürünleri iyileştirmesi açısından mikroalg bazlı ürünler yayğınlaşmaktadır. Örneğin Chlorella vulgaris içerikli üretilen kurabiyelerde renk düzenleyici, besinsel ve antioksidan açıdan zenginleştirici gıda bileşeni olarak kullanılmaktadır (Gouveia, 2007). Isochrysis galbana ise genellikle bisküvilerde omega-3 yağ asidi miktarının artmasını sağlamak amacıyla ilave edilmiştir (Gouveia, 2008). Yine kurabiyelerde Haematococcus pluvialis kullanıldığında antioksidan kapasitesinin artmasıyla birlikte glisemik indekste düşüş saptanmıştır (Mofasser, 2017). Dunaliella ve Spirulina türündeki mikroalgler de protein ilavesi olarak tahıllarda kullanıldığı bildirilmiştir (Ak, 2016) Spirulina ilave edilen ekmeklerdeki protein ve elzem aminoasit içeriği eklenmemiş olana göre daha yüksektir (Figueira, 2011). Chlorella vulgaris ve Arthrospira maxima ilave edilen makarnalar için de olumlu sonuçlar bildirilmiştir (Fradique, 2010; Fradique, 2017).

Mikroalglerin besinlere ilavesi olumlu etkiler oluşturmasına rağmen istenmeyen özellikleri de olmaktadır; bazı ürünlerin renginin değişmesi ve aromadaki farklılıklar olması durumunda balığa benzer koku gibi sebeplerle kalitede düşüş yaşanabilmektedir (Gouveia, 2006).

Kızıl Deniz'de 5 farklı kırmızı alg türünün (Corallma, Hypnea, Jania, Gracilaria ve Laurencia) toksik metal içeriğinin incelendiği bir çalışmada Jania ve Hypnea türünde mangan ve çinko birikiminin deneye alınan diğer alglere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu bilgilere göre beslenme amaçlı, gübre hazırlığı ve kozmetikte metal yükü dolayısıyla bu iki türden uzak durulması tavsiye edilmiştir (Ali, 2019). İspanya'da pazarlanıyor olan 73 farklı üründeki ağır metal içeri incelendiğinde alüminyum başlıca toksik metal olarak belirlenmiştir. Asya kökenli ürünlerde alüminyum seviyeleri yüksek olurken, Avrupa kökenli ürünlerin civa seviyeleri yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bilgilere ek olarak günlük deniz yosunu tüketimi 5 g altında olan bireyler için risk taşımadığı bildirilmiştir (Paz, 2019).

En yüksek alüminyum miktarı Asya menşeii ürünlerde olurken, Avrupa menşeii olanlarda en yüksek civa seviyeleri tespit edilmiştir. Fakat günde 5 g

tüketilecek susuz deniz yosunu yetişkinler için önemli bir risk taşımadığı bildirilmiştir (Paz, 2019). İnsanlar için kanserojen olan maddelerden biri de arseniktir ve biyolojik metabolitleri de olası kanserojen sınıfı olarak tanımlanır. Denizlerde bulunan organizmaların yaklaşık 50 tür farklı arsenik biriktirme şekli vardır. Arseniği metillenmiş (organik) formlara dönüştürerek zararını engelleyen bir yapı stratejisi geliştirmeleri nedeniyle kanserojen olan etki nedeniyle arseniğin birikme şekli ve miktarına bağlıdır (Francesconi, 2010; Ma, 2018).

Alerji, alg tüketimi sonrası karşımıza çıkabilecek bir sorundur ve Spirulina tabletinin tüketiminin anaflaksi geliştirdiği bir vaka bildirilmiştir (Le, 2014). Buna karşın Chlorella protothecoides'ten kurutulmuş ve öğütülmüş bir protein preparatı olan tüm algalin proteini'nin sıçanlardaki beslenme çalışmalarında gıda alerjilerine neden olma olasılığının düşük olduğu gösterilmiştir (Szabo, 2013). Batı Pasifik'te deniz sebzesi olarak yenen Gracilaria (Rhodophyta) ve Caulerpa (Chlorophyta) türünün toksik birkaç türünün neden olduğu ölümler kayda geçmiştir. Bu nedenle alglerin güvenilirliği satış öncesinde güvenilirlikleri tespit edilmesi önemlidir (Cheney, 2016; Gaillande, 2017).

Mikroalglerin Kullanımı

Kullanılan geleneksel kaynaklara nazaran, algler uygun koşullar sağlandığında bir gün içinde ağırlıklarının 2-3 kat üstüne çıkabilmeleri, üretim süreçlerinin kolay ve ekonomik olması, yan etkilerinin nispeten bulunmaması nedeniyle besin kaynağı olarak önemli bir gelecek teşkil etmektedir (Alçay, 2017). Mikroalglerin üretimi verimli topraklara gereksinim duymadan yeni bir tarım üretim sistemine kaynak olarak gösterilmektedir. Atıksuların temizlenmesi, ağır metallerin ayrılması, biyo izleme materyali, ekolojik açıdan toksikolojik testler, çözünür malzeme olması gibi farklı kullanım alanlarına sahiptir (Şişman, 2017; Şişman, 2018). Mikroalglerin üretiminde canlı organizma olan ve olmayan durumlar ve üretim tesisi gibi etkenler sorumludur (Elcik, 2017). Mikroalg türlerinin seçiminin, üretimi yapılan ürünün kullanım amacına göre yapılması önemli bir noktadır. Genel olarak, gıda amaçlı üretilecek olan mikroalglerin, organik madde içeriği olarak yüksek olması, arıtmada kullanılacaksa, temiz bölgelerden alınması (Rashid, 2014; Elcik, 2017); biyoyakıt üretimi içinde yüksek yağ içeriği olan türlerden tercih edilmesi doğru olacaktır (Rashid, 2014, Rawat, 2013).

Popüler Bir Mikroalg: Spirulina Platensis

Spirulina mikroalgi (Spirulina platensis, Spirulina maxima, Spirulina fusiformis)', yüksek kaliteli protein (kuru ağırlıkta %60-70), demir, gama-linolenik yağ asidi, karotenoidler, B1 ve B2 vitaminleri dahil olmak üzere bazı

makro ve mikro besinler açısından değerli bir ek besin kaynağı olarak kabul edilir (Mazo, 2004) ve ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından ideal gıda ve süper gıda olarak belirlenmiştir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), spirulinayı yüksek oranda sindirilebilir bir protein ürünü olarak adlandırdı ve ABD uzay ajansı, onu astronotlar için bir besin takviyesi olarak kullandı. Bu nedenle spirulina, "geleceğin yiyeceği" unvanını dünyadaki diğer yiyeceklerden daha fazla hak ettiği ifade edilmektedir (Carlson, 2011; Haojuar, 2022).

Çok sayıda tıbbi ürün, fonksiyonel gıda ve besin takviyesi formülasyonunda kendine yer bulan spirulina besin değeri bileşimi nedeniyle önemlidir. Bu konuda süt ürünleri, atıştırmalıklar kurabiyeler ve makarna gibi günlük yaşamda gerekli olan bazı gıda ürünü formülasyonları ile yeni fonksiyonel ürünlere ışık tutmaya çalışmaktadır (Nawal, 2022).

Spirulina platensis, en fazla kültürü yapılan, kozmetikte, tıpta, insan ve hayvan gıdası olarak çeşitli sanayi alanlarında yaygın olarak kullanılan Cyanophyceae (Mavi-yeşil Algler) sınıfından ipliksi, spiral şekilli bir prokaryotik organizmadır (Koru, 2002). Fonksiyonel kullanım alanları dolayısıyla özellikle mikroalglerden Spirulina'nın Türkiye'de üretim potansiyeli artmıştır (Kılıç, 2006) ve besinlere ilave ya da besleme çalışmalarında kullanılmaktadır (Yamada, 1994).

Üretim maliyeti düşüktür ve kültür teknolojisi testinden geçen Spirulina'nın hücre duvarındaki % 86'lık sindirilebilir polisakkarit olan mikoprotein, insanların sindirimine elverişlidir (Li, 1997). Bu özelliğinden dolayı mide ameliyatlarından sonra ilk besin olarak verilmesi halinde komplikasyonların görülmediği belirlenmiştir (Fedkovic, 1993). Bağışıklık destekleyici olarak tercih edilebildiği gibi birçok alanda renklendirici olarak kullanılmaktadır (Li, 1997).

Spirulina, biyoremediasyon, nitrifikasyon ve karbon dioksit (CO_2) fiksasyonu için yararlı, sürdürülebilir ve çevre dostu bir mikroalg olarak önerilen mikroskobik ve filamentli bir siyanobakteridir. Spirulina (Arthrospira) yüksek protein içeriğine ve besin değerine sahiptir (Alçay, 2017; Simpore, 2006; Abdel-Daim, 2014). Ayrıca % 62 amino asit içeriğine sahiptir ve vitamin A, B1, B2, B12, karetonidler ve ksantofil olmak üzere fitopigmentler bakımından zengin bir doğal kaynaktır (Richmond, 1986). Spirulina, iyi miktarda güçlü bir nütrasötik içerik olan γ-linolenik asit (GLA) içerir (Sajilata, 2008). Aynı zamanda iyi bir fikobiliprotein'' kaynağıdır dolayısıyla antitümör ve antikanser mekanizmalarda kullanılır (Hu, 2004).

Spirulina Platensis'in Kullanım Seçenekleri ve Faydaları

Spirulina toz, sıvı, yağ, tablet veya kapsül şeklinde üretilebilir ve şekerleme, atıştırmalık ve hamur işi üretimi de dahil olmak üzere birçok gıda endüstrisinde

kullanılır. Spirulina sağlık açısından büyük önem kazanan meyve suları gibi fonksiyonel içeceklerin üretiminde kullanılmasının yanı sıra süt ürünleri, makarna, yağ türevleri ve besin maddelerinin üretiminde de kullanılmaktadır (el-Beltagi, 2020; Manjula, 2021; Aljobair, 2021). Spirulina, gıda endüstrisinde renklendirici olarak kullanılmasının yanı sıra insan beslenmesi, hayvan yemi ve balık yemi alanlarında geniş bir kullanım alanına sahiptir (Shahidi, 2016; Bleakley, 2017;Tavakoli, 2019).

Spirulina platensis'te bulunan mavi renkli protein pigmenti olan fikosiyanin yüksek antioksidan içeriği sayesinde gıdaların fonskiyonelliğini artıracağı düşünülmektedir (Akoğlu, 2011). Spirulina'nın potansiyel olumlu etkileri direkt ya da ekstraksiyon yolla indirekt şekilde kullanılmaktadır (Karasulu, 2001). İçeriğindeki antikanserojen içerik olan β-karotenin deri ve mide kanser tedavilerinde kullanılmıştır (Fedkovic,1993).

20 gram Spirulina günlük ihtiyaç duyulan B12 vitamininin tamamını karşılarken, %70 oranında B1(Tiamin), %50 B2 (Riboflavin), %12 B3 (Niasin) ihtiyacını da karşılar. Aynı zamanda düşük kalorili bir gıda olması obezite tedavisi için bir seçenek oluşturmaktadır (Fox, 1996). Aynı zamanda karşıladığı demir ve B12 seviyeleri dolayısıyla anemi tedavisinde de tercih edilebilmektedir (Yılmaz, 2011). 10 gram Spirulina ise günlük manganez ihtiyacının %25'ini, krom ihtiyacının %21'ini, selenyum ihtiyacının da %14'ünü karşılamaktadır (Jr, 1998; Rayman, 2000). Radyasyonu azalttığı (Seshadri, 1992) ve kolesterolü (Richmond, 1992) düşürücü etkisi bildirilmiştir.

Spirulina T lenfosit hücrelerinin fonksiyonlarını artırarak savunma mekanizmasını aktifler ve bu özelliği Spirulina'nın kanser ve AIDS hastalıklarının tedavi sistemlerinde kullanılmaktadır (Fox, 1996). Besinlerin su bileşiminde bulunan nitrat, fosfat, amonyum gibi tuzlar olduğu için su kirliliğinin engellemesinde kullanılır (Yıldız, 2001).

Tavuk yemlerine eklenen %5'lik güvenli aralıktaki Spirulina'nın tavukların canlı ağırlığını artırıp besleyici bir içerik olduğu belirlenmiştir (Becker, 1981). Sentetik ve kanserojen pigment maddelerine karşılık koruyucu özellikteki doğal bir renklendirici olan Spirulina'nın tavuk ve balık yemlerinde kullanıldığı bilinmektedir (Challem, 1981).

Spirulina, ekmek, kefir (Nascimento, 2022), yoğurt (Nourmohammadi, 2020), peynir (Ashraf, 2020) ve sağlığa faydalı diğer gıdalara ilave edilerek yeni trend ürünler arasında yer alır.

Yılmaz (2021) tarafından yürütülen bir çalışmada Spirulina platensis protein ekstraktlarından yapılan ekmekte reolojik parametrelerin biyoaktif özelliklerinin geliştiği tespit edilmiştir Spirulina ilaveli grissinilerin, sade grissiniden duyusal

olarak farksız olduğu ve leziz tüketilebileceği, fiziksel analizler sonucunda da daha kırılgan ve gevrek olduğu tespit edilmiştir (Kınay, 2021).

Spirulina platensis'ten elde edilen pigment fikosiyanin kurabiyelerde kullanımı, oluşan üründe protein ve lif oranını artırır (Singh, 2015). Batista tarafından yapılan bir çalışmada da (2017) "Spirulina platensis, Chlorella vulgaris, Tetraselmis suecica ve Phaeodactylum tricornutum" birleşimi elde edilen kurabiyelerin antioksidan ve protein oranını artırdığı bildirilmiştir.

Spirulina platensis ilave edilmiş kefir içeceğinde protein, elzem amino asit, vitamin, mineral içeriği ile sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada sağlıklı ya da diyabet, obezite, hiperglisemi gibi çeşitli hastalık tanıları olan bireyler için hastalığın tedavisine yardımcı olabilecek fonksiyonel bir besindir (Prates, 2022; Nascimento, 2022).

Peynir üretiminde mikroalg kullanılması ile besinsel içeriğin zenginleştirilmesinin yanı sıra teknofonksiyonel özelliklerin de geliştirilebileceği tespit edilmiştir (Ersan, 2020). Spirulina'nın yoğurtta kullanımı ile ağızda tad hissinde artış, tekstürel yapıda iyileşme, fermantasyon süresinde azalma gözlenmiştir (Barkallah, 2017; Altuntaş, 2021). Ayrıca Spirulina platensis eklentili beyaz çikolatalar; kontrol grubuna göre daha zengin mineral içeriğine sahiptir (Özbal, 2021).

Biyoremediasyon bağlamında, Spirulina, ağır metaller (Şeker, 2008; Fang, 2011) ve fenol (Dotto, 2013) gibi toksik bazlı içeriklerden arındırması kapsamında örnek kabul edilir. Ayrıca, mikroalgler ve siyanobakteriler içinde Spirulina, büyük oranda CO_2 fiksasyon ile maksimum biyomateryal verimliliği (Singh, 2016) ve kentsel atık sularda idrardan nitratın uzaklaştırılması için önerilmiştir (Coppens, 2016). Doğa dostu Spirulina, verimi yüksek topraklara ihtiyaç duymaz, çabuk büyüme eğiliminde olup kilogram başına daha az su alır (Kiran, 2015).

Uygun fiyat endeksi ve yarayışlı olması nedeniyle Spirulina, et prosesi ve niteliği yönünden proteince zenginleştirmek amacıyla hayvan beslemede kullanılmıştır (Holman, 2013). İnsanlarda Protein Enerji Yetersiz Beslenmesi (PEM) ve Protein Enerjisi İsrafını (PEW) önlemek için takip edilen sürecin olması tavsiye edilmiştir (Kiran, 2015).

Öte yandan Spirulina, hipolipidemik (Serban, 2016), hipoglisemik (Uma, 1999) ve antihipertansif (Duran, 2007) özelliklere sahiptir. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, Spirulina'nın lipoprotein lipaz aktivitesini (Iwata, 1990) ve insülinin pankreas salgısını (Muthuraman, 2009) arttırdığı ifade edilmiştir. İkinci etki olarak, Spirulina'dan izole edilen fikosiyanin ile tedavi edilen farelerde kolesterol, trigliseritler ve malondialdehitte (MDA) bir azalma ve serum toplam antioksidan kapasitesinde yükselme olduğu bildirilmiştir (Ou, 2013). Öte yandan,

Spirulina tarafından saflaştırılmış bir antihipertansif peptidin oral yoldan verilmesiyle gastrointestinal proteazlar tarafından in vitro sindirime dirençli olduğu, spontan hipertansif sıçanlarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncını düşürdüğü bildirilmiştir (Lu, 2010). Ayrıca Spirulina, fenolik fitokimyasallar (Machu, 2015; Jensen 2015) ve phycobiliprotein C phycocyanin (Riss, 2007) dahil olmak üzere antioksidan ve anti-inflamatuar aktivitelere sahip birçok faydalı gıda bileşenidir.

Spirulina "karbon tetraklorür (CCl4)'' toksisitesine karşı koruyucu olabilir (Kepekçi, 2013). Deneysel kolit (asetik asit ile indüklenen) (Abdel-Daim, 2015), artrit (Freund's adjuvan ile indüklenen) (Barakat, 2015) ve kollajen ile indüklenen (Kumar, 2009) sıçan modellerinde Spirulina'nın antioksidan aktivitesi, anti-inflamatuar etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Spirulina, NF-kB aktivitesini azaltarak proinflamatuar gen ekspresyonlarını baskıladığı belirtilmiştir (Kim, 2013).

Güvenlik ve Kabul Edilebilirlik

Spirulina tüketimiyle ilişkili rapor edilen yan etkiler uykusuzluk ve belirsiz veya olası olmayan nedensellik ile mide problemleridir (Marles, 2011) ve 1 ay boyunca günde 3 g tüketimin ardından bir rabdomiyoliz vakası dahil olmak üzere birkaç ciddi yan etki vakası bildirilmiştir (Mazokopakis, 2008).

Akademik araştırmalarda Spirulina tabletlerinin neden olduğu anafilaksi vakaları bildirilmiştir (Le, 2014; Kraigher, 2008). Bazı vakalarda ise çok bileşenli nutrasötikleri (organik acı biber, etilsülfonilmetan ve algler, Aphanizomenon flos-aquae ve Spirulina veya Ginseng, Ginkgo biloba ve Spirulina) Spirulina ile tüketenlerde anafilaksi yaşadığı belirtilmiştir (Lee, 2004). Spirulina (Savranoğlu, 2013). Bu tür durumlarda fenolik fitokimyasallar (Peluso, 2015; Werba, 2015) için potansiyel gıda-ilaç reaksiyonları takip edilip izlenmelidir. Bu nedenle, Spirulina özellikle immünosupresan, antihipertansif ve tedavi gören hastalarda dikkatli alınmalıdır (Peluso, 2015). Ayrıca; Bebek maması formülleri, nar suları, bisküviler, atıştırmalıklar, makarnalar, dondurmalar, yoğurt ve asidofilus sütleri gibi Spirulina içeren ürünlerin genel kabul edilebilirliğini araştıran çalışmalar mevcuttur (Morsy, 2014; Fradique, 2010; Özyurt, 2015; Lemes, 012). Tayland, Japonya, Tayvan, Meksika'da ki modern ticari çiftliklerde yüzlerce spirulina örneğinde çok düşük oranda koliforma rastlanmıştır (Gershwin, 2008).

Sonuç

Günümüzde insan popülasyonunun artması ile besin takviyeleride zenginleştirilerek yeni trend fonksiyonel ürünlere eğilim artmaktadır. Alternatif tıp kaynağı ifadesiyle bilinen Spirulina anti-oksidan, anti-viral, anti-kanser, anti-

inflamatuvar ve anti-mikrobiyal özellikleri obezite, diyabet, hiperglisemi ve koroner kalp damar hastalıklarında faydaları görülmektedir. Güvenlik ve kabul edilebilirlik yönlerini göz önünde bulundurarak Spirulina antioksidan ve immünomodülatör fonksiyonel bir gıda olabilir. Kullanım çeşitliliği oldukça yüksek olmakla birlikte kullanılan ürünün fiziksel ve duyusal özelliklerini geliştirmektedir. Spirulina pek çok fonksiyonel besinin yapısında bulunup hastalıklardan koruyucu etkinlik göstererek gelecekte çok daha fazla çeşitte kullanım sahası sağlayabilir.

Kaynakça

1. Abdel-Daim, M.M. (2014) Pharmacodynamic Interaction of Spirulina platensis with Erythromycin in Egyptian Baladi Bucks (Capra hircus). Small Ruminant Research, 120, 234-241.
2. Abreu A.P., Fernandes B., Vicente A.A., Teixeira J., Dragone G. (2012). Mixotrophic cultivation of Chlorella vulgaris using industrial dairy waste as organic carbon source, Bioresour. Technol., 118, 61-66, 2012. 30. Bruton T., Lyons H., Lerat Y., Stanley M., Rasmussen M.B., A review of the potential of marine algae as a source of biofuel in Ireland, Sustainable Energy Ireland, 1-88.
3. Adarme-Vega, T. C., Lim, D. K., Timmins, M., Vernen, F., Li, Y., & Schenk, P. M. (2012). Microalgal biofactories: a promising approach towards sustainable omega-3 fatty acid production. Microbial cell factories, 11(1), 96.
4. Ak B, Avşaroğlu E, Işık O, Özyurt G, Kafkas E, Etyemez M, Uslu, L. (2016). "Nutritional and physicochemical characteristics of bread enriched with microalgae Spirulina platensis". International Journal of Engineering Research and Application 6:30–8.
5. Ak B, Avşaroğlu E, Işık O, Özyurt G, Kafkas E, Etyemez M, Uslu, L. (2016). "Nutritional and physicochemical characteristics of bread enriched with microalgae Spirulina platensis". International Journal of Engineering Research and Application 6:30–8.
6. Akoğlu A. Çakmakçı M.L.. (2011). Siyanobakterilerden Elde Edilen Fikosiyaninin Kullanım Alanları
7. Alçay AÜ, Bostan K, Dinçel E, Varlık C, (2017). Alglerin insan gıdası olarak kullanımı, Aydın Gastronomy, 1(1): 47-59.
8. Aljobair M.O., Albaridi N.A., Alkuraieef A.N., AlKehayez N.M. (2021). Physicochemical properties, nutritional value, and sensory attributes of a nectar developed using date palm puree and spirulina. Int. J. Food Prop.24:845–858.
9. Altuntaş S., (2021). Yoğurtta Zenginleştirme Olanaklarının Teknolojik Yönü ve Güncel Gelişmeler. Issue 22, 230 - 238,
10. Ankesh Ahirwar, Khushboo Kesharwani, Rahul Deka at all. (2022). Microalgal drugs: A promising therapeutic reserve for the future.
11. Ashraf Gaber Mohamed, Baraka Abo El-Yazeed Abd El-Salam, Walid Abd El-Motaal Gafour. (2020). Quality Characteristics of Processed Cheese Fortified with Spirulina Powder.
12. Aydin, G.S., Kocatas, A., Buyukisik, B. (2009). Effects of light and temperature on the growth rate ofpotentially harmful marine diatom:

Thalassiosira allenii Takano (Bacillariophyceae), African Journalof Biotechnology 8 (19): 4983–4990
13. Batista, A.P., Niccolai, A., Fradinho, P., Fragoso, S., Bursic, I., Rodolfi, L., Biondi, N., Tredici,M. R., Sousa, I., Raymundo, A. (2017). "Microalgae biomass as an alternative ingredient in cookies: sensory, physical and chemical properties, antioxidant activity and in vitro digestibility". Algal Research 26:161–71.
14. Becker E., Ventkateraman L. V. (1981). Biotechnology and Exploitation of AlgaeThe Indian Approach- Edited by R.D. Fox, All Indian Coordinated Project on Algae Dep. of Science and Tech., India.
15. Becker E.W., (2007). Micro-algae as a source of protein, Biotechnol. Adv., 25 (2), 207-210.
16. Becker W, (2004). Microalgae in human and animal nutrition. In: Richmond A, editor. Handbook of microalgal culture. Biotechnology and applied phycology. Oxford, U.K. Blackwell Science: 312–51.
17. Bleakley S., Hayes M. (2017). Algal Proteins: Extraction, Application, and Challenges Concerning Production. Rev. Foods.6:33.
18. Borowitzka M.A., Moheimani N.R., (2013). Algae for Biofuels and Energy, India, Cilt 5, Springer, 978-94-007-5479-9.
19. Buket Özbal, Abuzer Çelekli, Didem Gün, Hüseyin Bozkurt. (2022). Effect of Arthrospira platensis incorporation on nutritional and sensory attributes of white chocolate. International Journal of Gastronomy and Food Science. Volume 28, June 2022.
20. Carlson S. (2011). Spirulina platensis (Conventional and Organic), Spirulina, Organic Spirulina, or Arthrospira Platensis. Division of Biotechnology and Gras Notice Review, Office of Food Additive Safety-CFSAN; Dauphin Island, AL, USA. p. 36.
21. Chacon-Lee TL, Gonzalez-Marino GE, (2010). Microalgae for healthy foodspossibilities and challenges, Compr. Rev. Food Sci. Food Saf, 9: 655-675.
22. Challem J.J. (1981). Spirulina:What It Is. The HealthBenefits It Can Give You. Keats Publishing Inc., New Canaan, CT.
23. Chen C.-Y., Yeh K.-L., Aisyah R., Lee D.-J., Chang J.- S. (2011). Cultivation, photobioreactor design and harvesting of microalgae for biodiesel production: A critical review, Bioresour. Technol., 102 (1), 71-81.
24. Chisti Y. (2007). Biodiesel from microalgae, Biotechnol. Adv., 294-306.
25. Cohn F., (1850). Zur naturgeschichte des protococcus pluvialis kützing, Nova Acta Academia Leopoldensis Caroliensis, 22, 607.

26. Coppens J., Lindeboom R., Muys M., et al. (2016). Nitrification and microalgae cultivation for two-stage biological nutrient valorization from source separated urine. Bioresource Technology. 211:41–50.
27. Çeleklia, A., Alslibib, Z. A., Bozkurt, H. (2019). “Influence of incorporated Spirulina platensis on the growth of microflora and physicochemical properties of ayran as a functional food”. Algal Research 44 (2019) 101710.
28. Darwish, A. (2017). “Physicochemical properties, bioactive compounds and antioxidant activity of kareish cheese fortified with Spirulina platensis”. World Journal of Dairy & Food Sciences 12 (2): 71-78.
29. Denise da Fontoura Prates, Marjana Radünz, Rodrigo Gomes, Jéssica Lima de Menezes, Wilma Aparecida Spinosa, Jorge Alberto Vieira Costa, Elza Ioko Ida, Eliezer Avila Gandra. (2022). Development, fermentation, and storage of kefir with extract of pineapple residues and Spirulina sp.
30. Dotto G. L., Gonçalves J. O., Cadaval T. R. S., Pinto L. A. A. (2013). Biosorption of phenol onto bionanoparticles from Spirulinasp. LEB 18. Journal of Colloid and Interface Science. 407:450–456.
31. El-Beltagi H.S., Dhawi F., Ashoush I.S., Ramadan K. (2020). Antioxidant, anti-cancer and ameliorative activities of Spirulina platensis and pomegranate juice against hepatic damage induced by CCl4. Not. Bot. Horti Agrobot. Cluj-Napoca. 48:1941–1956.
32. Elcik, H, Çakmakcı, M (2017). Mikroalg üretimi ve mikroalglerden biyoyakıt eldesi Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University 32:3 795-820.
33. Elias E.Mazokopakis Christos M.Karefilakis Athanasios N.Tsartsalis Anastasios N.Milkas Emmanuel S.Ganotakis.(2008). Acute rhabdomyolysis caused by Spirulina (Arthrospira platensis). Phytomedicine
34. Falkowski P.G., Barber R.T., Smetacek V.V. (1998). "Biogeochemical controls and feedbacks on ocean primary production". Science 281: 200–207.
35. Falkowski PG, Katz ME, Knoll AH, Quigg A, Raven JA, Schofield O, Taylor FJR, (2004). The evolution of modern eukaryotic phytoplankton, Sci, 305: 354– 360.
36. Fang L., Zhou C., Cai P., (2011). Binding characteristics of copper and cadmium by cyanobacterium Spirulina platensis. Journal of Hazardous Materials.190(1–3):810–815.
37. Fedkovic Y., Astre C., Pinguet F., Gerber, M., Ychou M., and Pujol H. (1993). Spiruline et cancer. In:Doumenge, F., DurandChastel, H.,

Toulemont, A., eds. Spiruline algue de vie. Musée Océanographique. Bulletin de l´Institut Océanographique Monaco. Numéro spécial 12:117-120.
38. Figueira, F.D.S., Crizel, T.D.M., Silva, C.R., Sallas-Mellado, M.D.L.M.S. (2011). "Elaboration of gluten-free bread enriched with the microalgae Spirulina platensis". Brazilian Journal of Food Technology 14:308–16.
39. Fox D.R. (1996). Spirulina: Production and Potential, 232 p., Edisud-France.
40. Fradique, M., Batista, A., Nunes, M., Gouveia, L., Bandarra, N., Raymundo, A. (2010). "Incorporation of Chlorella vulgaris and Spirulina maxima biomass on pasta products. Part 1: preparation and evaluation". Journal of the Science of Food and Agriculture 90:1656–64.
41. Fradique, M., Batista, A.P., Nunes, M.C., Gouveia, L., Bandarra, N.M., Raymundo, A. (2017). "Isochrysis galbana and Diacronema vlkianum biomass incorporation in pasta products as PUFA's source". LWT - Food Science and Technology 50:312–9, 2013. [64] El-Baz, F.K., Abdo, S.M.,
42. Gershwin M.E. ve Belay A.. (2008). Spirulina in Human Nutrition and Health. s312
43. Gouveia, L., Batista, A.P., Miranda, A., Empis, J., Raymundo, A. (2007). "Chlorella vulgaris biomass used as coloring source in traditional butter cookies". Innovative Food Science & Emerging Technologies 8:433–6.
44. Gouveia, L., Coutinho, C., Mendonça, E., Batista, A.P., Sousa, I., Bandarra, N.M.,Raymundo, A. (2008). "Functional biscuits with PUFA-&3 from Isochrysis galbana". Journal of the Science of Food Agriculture 88:891–6.
45. Gouveia, L., Raymundo, A., Batista, A.P., Sousa, I., Empis, J. (2006). "Chlorella vulgaris and Haematococcus pluvialis biomass as colouring and antioxidant in food emulsions". European Food Research and Technology 222:362–7.
46. Gupta, S., Gupta, C., Garg, A.P., Prakash, D. (2017). "Probiotic efficiency of blue green algae on probiotics microorganisms". Journal of Microbiology and Experimentation, 4(4): 00120.
47. Gülüm M., Bilgin A., Çakmak A. (2015). Comparison of optimum reaction parameters of corn oil biodiesels produced by using sodium hydroxide (NaOH) and potassium hydroxide (KOH), Journal of the Faculty of Engineering and Architecture of Gazi University, 30 (3), 503-51.
48. Hariskos I., Posten C., (2014). Biorefinery of microalgae - opportunities and constraints for different production scenarios, Biotechnol. J., 9 (6), 739-752.

49. Holman B. W. B., Malau-Aduli A. E. O. (2013). Spirulina as a livestock supplement and animal feed. Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition. 97(4):615–623.
50. Hu QH, (2004). Industrial production of microalgal cell-mass and secondary products mayor industrial species. Arthrospira (Spirulina) platensis sp. In: Richmond A, editor. Handbook of microalgal culture. Biotechnology and applied phycology. Oxford, U.K. Blackwell Science: 254–72.
51. Huber G.W., Iborra S., Corma A., (2006). Synthesis of transportation fuels from biomass: Chemistry, catalysts, and engineering, Chem. Rev.
52. Hudson E, (2008). Trend watch: Spirulina—healthy, green, versatile.
53. Ines Barkia, Nazamid Saari,Department of Food Science, Universiti Putra Malaysia, Selangor. (2019). Microalgae for High-Value Products Towards Human Health and Nutrition. Department of Molecular Biosciences, UTEX Culture Collection of Algae, University of Texas at Austin.
54. Iwata K., Inayama T., Kato T. (1990). Effects of spirulina platensis on plasma lipoprotein lipase activity in fructose-induced hyperlipidemic rats. Journal of Nutritional Science and Vitaminology. 36(2):165–171. doi: 10.3177/jnsv.36.165.
55. Iyer Uma M., Sophia A., Mani Uliyar V. (1999). Glycemic and lipemic responses of selected Spirulina supplemented rice-based recipes in normal subjects. International Journal of Diabetes in Developing Countries. 19:17–22.
56. İlhan E., Büyükizci A., Ermiş E. (2020). Mavi-Yeşil Alg Spirulina platensis'in Buğday Ekmeğinde Kimyasal, Duyusal ve Antifungal Etkisi.
57. Jensen G. S., Attridge V. L., Beaman J. L., Guthrie J., Ehmann A., Benson K. F.(2015). Antioxidant and anti-inflammatory properties of an aqueous cyanophyta extract derived from arthrospira platensis: contribution to bioactivities by the non-phycocyanin aqueous fraction. Journal of Medicinal Food. 18(5):535–541.
58. Jeon, J.K. (2006). "Effect of Chlorella addition on the quality of processed cheese" Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition 35:373–7.
59. Jr G.F.C., Gray W.P. (1998). Chemopreventive agents: selenium. Pharmacol. Ther. 79, 179-192.
60. Karasulu, H.Y., Dalay M. C., Şanal E., ve Güneri T. (2001). Spirulina platensis (Cyanophyta) ile Hazırlanan Tablet ve Kapsüllerin in vitro Kalite Kontrol Çalışmaları. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi 18(1): s.249-256

61. Kevin A. Martínez Andrade, Chiara Lauritano, Giovanna Romano, Adrianna Ianora. (2018). Marine Microalgae with Anti-Cancer Properties. Department of Integrative Marine Ecology, Stazione Zoologica Anton Dohrn, 80121.
62. Kılıç C., Göksan T., Ak İ., Gökpınar Ş. (2006). İki farklı Spirulina platensis suşunun büyüme özelliklerinin karşılaştırılması. Su Ürünleri Dergisi.
63. Kınay A.G., Duyar H.A. (2021). Grissini Üretiminde Gıda Takviyesi Olarak Deniz Yosunu (Spirulina) Kullanılmasının Duyusal ve Fiziksel Değerlendirilmesi.
64. Kim S., Park J.-e., Cho Y.-B., Hwang S.-J., (2013). Growth rate, organic carbon and nutrient removal rates of Chlorella sorokiniana in autotrophic, heterotrophic and mixotrophic conditions, Bioresour. Technol., 144, 8-13.
65. Kobayashi M., Kakizono T., Yamaguchi K., Nishio N., Nagai S. (1992). Growth and astaxanthin formation of Haematococcus pluvialis in heterotrophic and mixotrophic conditions, J. Ferment. Bioeng., 74 (1), 17-20.
66. Koru E., Cirik S. (2003). Spirulina platensis (Cyanophyceae) Mikroalg'inin Büyümesine ve Bazı Biyokimyasal Özelliklerine Sıcaklığın Etkisi. Ege Üniversitesi Su Ürünleri Dergisi 20(3-4): s419-422
67. Koru E., Cirik S., (2002). Biochemical Composition of Spirulina Biomass In Open-Air System, 1st.International Congress on the Chemistry of Natural Products 16-19.
68. Kumar N., Singh S., Patro N., Patro I. (2009). Evaluation of protective efficacy of Spirulina platensis against collagen-induced arthritis in rats.
69. Lauritano, C.; Andersen, J.H.; Hansen, E.; Albrigtsen, M.; Escalera, L.; Esposito, F.; Helland, K.; Hanssen, K.Ø.; Romano, G.; Ianora, A. (2016). Bioactivity screening of microalgae for antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, anti-diabetes and antibacterial activities. Front. Mar. Sci. 3, 1–12.
70. Lavens P., Sorgeloos P. (1996). Manual on the production and use of live food for aquaculture, FAO Fisheries, 361, 1-295.
71. Lemes A. C., Takeuchi K. P., de Carvalho J. C. M., Danesi E. D. G. (2012). Fresh pasta production enriched with Spirulina platensis biomass. Brazilian Archives of Biology and Technology.55(5):741–750.
72. Li D. M., Qi Y. Z. (1997). Spirulina Industry in Chine: Present status and future prospects . Journal of applied Phycology, 9:25-28.
73. Lu J., Ren D.-F., Xue Y.-L., Sawano Y., Miyakawa T., Tanokura M. (2010). Isolation of an antihypertensive peptide from alcalase digest

of Spirulina platensis. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 58(12):7166–7171.
74. Machu L., Misurcova L., Ambrozova J. V., et al. (2015). Phenolic content and antioxidant capacity in algal food products. Molecules. 20(1):1118–1133.
75. Manjula R., Vijayavahini R., Lakshmi T.S. (2021). Formulation and quality evaluation of spirulina incorporated ready to serve (RTS) functional beverage. Int. J. Multidiscip. Res. Arts Sci. Commer. 1:29–35.
76. Marles R.J., Barrett M.L., Barnes J., Chavez M.L., Gardiner P., Ko R. (2011). United States Pharmacopeia Safety Evaluation of Spirulina
77. Mata T.M., Martins A.A., Caetano N.S. (2010). Microalgae for biodiesel production and other applications: A review, Renewable Sustainable Energy Rev., 14 (1), 217-232.
78. McFadden, G. (2001). I. Primary and secondary endosymbiosis and the origin of plastids. J. Phycol. 37, 951–959.
79. Medeiros D.L., Sales E.A., Kiperstok A. (2015). Energy production from microalgae biomass: carbon footprint and energy balance, J. Cleaner Prod., 96, 493-500.
80. Miao X., Wu Q. (2004). High yield bio-oil production from fast pyrolysis by metabolic controlling of Chlorella protothecoides, J. Biotechnol., 110 (1), 85-93.
81. Milledge JJ, (2011). Commercial application of microalgae other than as biofuels: a brief review, Rev. Environ. Sci. Biotechnol, 10: 31–41.
82. Mitra D., van Leeuwen J., Lamsal B. (2012). Heterotrophic/mixotrophic cultivation of oleaginous Chlorella vulgaris on industrial co-products, Algal Res., 1 (1), 40-48.
83. Mocanu G., Botez E., Nistor O. V., Andronoiu D. G., Vlăsceanu G. (2013). Influence of Spirulina platensis biomass over some starter culture of lactic bacteria. Journal of Agroalimentary Processes and Technologies. 19(4):474–479.
84. Mofasser Hossain, A.K.M., Brennan, M.A., Mason, S.L., Guo, X., Zeng, X.A., Brennan, C.S. (2017). "The effect of astaxanthin-rich microalgae 'Haematococcus pluvialis' and wholemeal flours incorporation in improving the physical and functional properties of cookies". Foods (2017) 6:57–67.
85. Mohamed Barkallah, Mouna Dammak, Ibtihel Louati, Faiez Hentati, Bilel Hadrich, Tahar Mechichi, Mohamed Ali Ayadi, Imen Fendri, Hamadi Attia, Slim Abdelkafi. (2017). Effect of Spirulina platensis fortification on physicochemical, textural, antioxidant and sensory properties of yogurt

during fermentation and storage. LWT, Volume 84, October 2017, Pages 323-330.
86. Mohamed M. Abdel-Daim, Sameh M. Farouk, Fedekar F. Madkour, Samar S. Azab. (2015). Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Spirulina platensis in comparison to Dunaliella salina in acetic acid-induced rat experimental colitis.
87. Morsy O. M., Sharoba A. M., EL-Desouky A. I., Bahlol H. E. M., Abd El Mawla E. M. (2014). Production and evaluation of some extruded food products using spirulina algae. Annals of Agricultural Science, Moshtohor.;52(4):329–342.
88. Muslu M., Gökçay G.F. (2020). Sağlığın Desteklenmesi ve Sürdürülebilir Beslenme için Alternatif Bir Kaynak: Alg (Yosunlar.
89. Muthuraman P., Senthilkumar R., Srikumar K. (2009). Alterations in beta-islets of Langerhans in alloxan-induced diabetic rats by marine Spirulina platensis. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. 24(6):1253–1256.
90. Nawal K. Z. AlFadhly, Nawfal Alhelfi, Ammar B. Altemimi, Deepak Kumar Verma, Francesco Cacciola, Arunaksharan Narayanankutty. (2022). Trends and Technological Advancements in the Possible Food Applications of Spirulina and Their Health Benefits: A Review.
91. Naz, M., Gökçek, K. (2006). Fotobiyoreaktörler: Fototropik Mikroorganizmalar için Alternatif Üretim Sistemleri. Ulusal Su Günleri 6-8 Ekim 2006, İzmir.
92. Niloufar Nourmohammadi , Sabihe Soleimanian-Zad , Hajar Shekarchizadeh. (2020). Effect of Spirulina (Arthrospira platensis) microencapsulated in alginate and whey protein concentrate addition on physicochemical and organoleptic properties of functional stirred yoğurt.
93. Oliver Kraigher MD,Yonit Wohl MD,Andrea Gat MD,Sarah Brenner MD. (2007). A mixed immunoblistering disorder exhibiting features of bullous pemphigoid and pemphigus foliaceus associated with Spirulina algae intake.
94. Ou Y., Lin L., Yang X., Pan Q., Cheng X. (2013). Antidiabetic potential of phycocyanin: effects on KKAy mice. Pharmaceutical Biology. 51(5):539–544.
95. Özyurt G., Uslu L. Yuvka I. Gökdoğan S. (2015). Evaluation of the Cooking Quality Characteristics of Pasta Enriched with Spirulina Platensis.

96. Patrizia Calella, Mirella Di Dio, Giuseppe Cerullo at all. (2022). Antioxidant, immunomodulatory, and anti-inflammatory effects of Spirulina in disease conditions: a systematic review.
97. Peluso I., Romanelli L., Palmery M. (2014). Interactions between prebiotics, probiotics, polyunsaturated fatty acids and polyphenols: diet or supplementation for metabolic syndrome prevention? International Journal of Food Sciences and Nutrition. 65(3):259–267.
98. Rashid N., Ur Rehman M.S., Sadiq M., Mahmood T., Han J.-I. (2014). Current status, issues and developments in microalgae derived biodiesel production, Renewable Sustainable Energy Rev.,760-778.
99. Rawat I., Ranjith Kumar R., Mutanda T., Bux F. (2013). Biodiesel from microalgae: A critical evaluation from laboratory to large scale production, Appl. Energy, 103, 444-467.
100. Rayman M.P. (2000). The importance of selenium to human health. Lancet 356, 233-241.
101. Remziye Aysun Kepekçi, Sait Polat, Ahmet Çelik, Nuray Bayat, Saadet Demirörs Saygıdeğer. (2013). Protective effect of Spirulina platensis enriched in phenolic compounds against hepatotoxicity induced by CCl_4. Food Chemistry, Volume 141, Issue 3, 1 December 2013, Pages 1972-1979.
102. Renata Quartieri Nascimento, Kricelle Mosquera Deamici, Pedro Paulo Lordelo GuimarãesTavares, Roberta Barretode Andrade, Lucas CardosoGuimarães, Jorge Alberto VieiraCosta, Karina TeixeiraMagalhães-Guedes, Janice Izabel Druzian, Carolina Oliveirade Souza. (2022). Improving water kefir nutritional quality via addition of viable Spirulina biomass.
103. Richmond A, (1986). Microalgae of economic potential. In: Richmond A, editor. CRC Handbook of microalgal mass culture. Boca Raton: CRC Press. p 199–243.
104. Richmond A, (2004). Handbook of microalgal Culture: biotechnology and applied phycology. Blackwell Science Ltd., USA.
105. Richmond A., (1992). Micro-algal Biotechnology, Spirulina, Cambridge University Press, Cambridge.
106. Riss J., Décordé K., Sutra T., et al. (2007). Phycobiliprotein C-phycocyanin from Spirulina platensis is powerfully responsible for reducing oxidative stress and NADPH oxidase expression induced by an atherogenic diet in hamsters. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 55(19):7962–7967.

107. Romano, G.; Costantini, M.; Sansone, C.; Lauritano, C.; Ruocco, N.; Ianora, A. (2017). Marine microorganisms as a promising and sustainable source of bioactive molecules. Mar. Environ. Res. 128, 58–69.
108. Saioa Gómez-Zorita, Jenifer Trepiana, Maitane González-Arceo, Leixuri Aguirre, Iñaki Milton-Laskibar, Marcela González, Itziar Eseberri, Alfredo Fernández-Quintela, María P. Portillo. (2020). Anti-Obesity Effects of Microalgae.
109. Sajilata MG, Singhal RS, Kamat MY, (2008). Fractionation of lipids and purification of g-linolenic acid (GLA) from Spirulina platensis, Food Chem, 109: 580– 586.
110. Sankaran, R., Show, P.L., Cheng, Y.S., Tao, Y., Ao, X., Nguyen T.D.P., Quyen, D.V. (2018). "Integration process for protein extraction from microalgae using liquid biphasic electric flotation (LBEF) system". Molecular Biotechnology, 60: 749-776.
111. Sarıgül,T. (2018). Çevreci Fabrikalar:Mikroalgler.
112. Sasa, A., Şentürk, F., Üstündağ, Y., Erem, F, (2020)."Alglerin Gıda veya Gıda Bileşeni Olarak Kullanımı ve Sağlık Üzerine Etkileri". 2(2):97-110.
113. Savranoğlu S., Tumer TB. (2013). Inhibitory Effects of Spirulina platensis on Carcinogen-Activating Cytochrome P450 Isozymes and Potential for Drug Interactions. International journal of toxicology.
114. Serban M.-C., Sahebkar A., Dragan S., et al. (2016). A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations. Clinical Nutrition. 35(4):842–851.
115. Seshadri, C.V. (1992). Some Experiences in Spirulina Feding to Village Children, C.V. and N. Jeeji Bai(eds.) Spirulina, ETTA Nat. Symp. MCRC, Madras-INDIA.
116. Shahidi F., Alasalvar C. (2016). Handbook of Functional Beverages and Human Health. Volume 11. CRC Press; Boca Raton, FL.
117. Silvia Buono, Antonio Luca Langellotti, Anna Martello, Francesca Rinna, Vincenzo Fogliano, (2014), Functional ingredients from microalgae.
118. Simpore J., Kabore F., Zongo F. (2006). Nutrition rehabilitation of undernourished children utilizing Spiruline and Misola. Nutrition Journal, 5, Article number: 3.
119. Singh A., Nigam P.S., Murphy J.D. (2011). Mechanism and challenges in commercialisation of algal biofuels, Bioresour. Technol., 102 (1), 26-34.

120. Singh S. K., Rahman A., Dixit K., Nath A., Sundaram S. (2016). Evaluation of promising algal strains for sustainable exploitation coupled with CO2 fixation. Environmental Technology. 37(5):613–622.
121. Singh, P., Singh, R., Jha, A., Rasane, P., Gautam, A.K. (2015). "Optimization of a process for high fibre and high protein biscuit". Journal of Food Science and Technology 52:1394–403.
122. Siva Kiran R. R., Madhu G. M. (2015). Satyanarayana S. V. Spirulina in combating Protein Energy Malnutrition (PEM) and Protein Energy Wasting (PEW)—a review. Journal of Nutrition Research.
123. Spiegel, M., Noordam, M.Y., Fels-Klerx, H.J. (2013). "Safety of novel protein sources (insects, microalgae, seaweed, duckweed, and rapeseed) and legislative aspects for their application in food and feed production". Compr Rev Food Sci Food Saf. 12:662–78.
124. Spolaore P, Joannis-Cassan C, Duran E, Isambert A, (2006). Commercial applications of microalgae, J Biosci Bioeng, 101: 87–97.
125. Suali E., Sarbatly R. (2012). Conversion of microalgae to biofuel, Renewable Sustainable Energy Rev., 16 (6), 4316-4342.
126. Şeker A., Shahwan T., Eroğlu A. E., Yilmaz S., Demirel Z., Dalay M. C. (2008). Equilibrium, thermodynamic and kinetic studies for the biosorption of aqueous lead(II), cadmium(II) and nickel(II) ions on Spirulina platensis. Journal of Hazardous Materials. 154(1–3):973–980.
127. Şişman Aydın, G, (2017). Bioremediation Approach to Wastewater Recovery : Example of Microalgae.2nd International Water and Health Congress. 13-17 Şubat, Antalya.371-372
128. Şişman Aydın, G. (2018). Fitoplankton Yağ İçeriğinde Evsel Atıksu Beslemesinin Etkilerinin Araştırılması E.Ü. Bilimsel Araştırma Projesi. Proje No:14-SÜF-030. 71sayfa.
129. Tavakoli M., Habibi Najafi M.B., Mohebbi M. (2019). Effect of The Milk Fat Content and Starter Culture Selection on Proteolysis and Antioxidant Activity of Probiotic Yogurt. Heliyon.5:e01204.
130. Thuy-My Le, André C. Knulst, Heike Röckmann. (2014). Anaphylaxis to Spirulina confirmed by skin prick test with ingredients of Spirulina tablets. Food and Chemical Toxicology. Volume 74, December 2014, Pages 309-310
131. Tomas Lafarga, Jose M Fernandez-Sevilla, Cynthia González-López, Francisco Gabriel Acién-Fernández. (2020). Spirulina for the food and functional food industries. Food Research International 137(4):109356
132. Torres-Duran P. V., Ferreira-Hermosillo A., Juarez-Oropeza M. A. (2017). Antihyperlipemic and antihypertensive effects of Spirulina

maxima in an open sample of mexican population: a preliminary report. Lipids in Health and Disease. 6, article no. 3.
133. V K Mazo, I V Gmoshinskiĭ, I S Zilova, (2004). Microalgae Spirulina in human nutrition. 73(1):45-53.
134. Viviane Priscila Barros de Medeiros , Whyara Karoline Almeida da Costa [1], Ruthchelly Tavares da Silva at all. (2022). Microalgae as source of functional ingredients in new-generation foods: challenges, technological effects, biological activity, and regulatory issues
135. Volume 15, Issues 6–7, Pages 525-527
136. Waleed Barakat, Shimaa M. Elshazly, Amr A. A. Mahmoud. (2015). Spirulina platensis Lacks Antitumor Effect against Solid Ehrlich Carcinoma in Female Mice.
137. Wang H., Xiong H., Hui Z., Zeng X. (2012). Mixotrophic cultivation of Chlorella pyrenoidosa with diluted primary piggery wastewater to produce lipids, Bioresour. Technol., 104, 215-220.
138. Xu M., Bernards M., Hu Z., (2014). Algae-facilitated chemical phosphorus removal during high-density Chlorella emersonii cultivation in a membrane bioreactor, Bioresour. Technol., 153, 383-387.
139. Yamada T. (1994). Cyanobacteria and Algae/ Recombinent Microbes for Industrial and Agricultural Applications, Marcel Dekker. Inc, 701-712.
140. Yasin Torres-Tiji, Francis J Fields, Stephen P Mayfield. (2020). Microalgae as a future food source.
141. Yeh K.-L., Chang J.-S., Chen W.-m. (2010). Effect of light supply and carbon source on cell growth and cellular composition of a newly isolated microalga Chlorella vulgaris ESP-31, Eng. Life Sci., 10 (3), 201-208.
142. Yıldız G. (2001). Spirulina Sp. (Cyanophyceae) Kültürü Üzerine Araştırmalar.Yüksek Lisans Tez. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir.
143. Yılmaz H.K., Duru M.D., (2011). Syanobakteri Spirulina platensis'in Besin Kimyası ve Mikrobiyolojisi.
144. Yılmaz M. (2021). Spirulina platensis protein ekstraktları ile zenginleştirilmiş buğday unundan üretilen hamur ve ekmeğin reolojik ve bazı biyoaktif özelliklerinin araştırılması.
145. Zhu J., Rong J., Zong B. 2013. Factors in mass cultivation of microalgae for biodiesel, Chin. J. Catal.,34 , 80-100.

Terminal Dönemde Bakım Uygulamaları

İlyas KÜÇÜK[1], Abdullah DADAK[2],

Hacer KABAKOĞLU[3] , Berna HAMAMCI[4]

1 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-9768-3770

2 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-6490-9235

3 Öğr. Gör., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0002-6191-5867

4 Dr. Öğr. Üyesi., Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,
ORCID ID: 0000-0003-3411-2935

GİRİŞ

Bireylerin yaşamsal fonksiyonlarının belirli bir süre zarfında sona ermesinin beklenildiği süreç terminal dönem olarak adlandırılır (1). Bireyin hayatının son günleri, son ayları terminal dönemdir. Terminal dönem hasta ve yakınları tarafından ölüm kaygı ve stresinin yoğun bir şekilde yaşandığı fizyolojik, psikolojik ve sosyal yönden birçok sorunla baş etme durumunda kalınan; hastaların bakımını üstlenen sağlık profesyonellerinin olumlu veya olumsuz durumların yaşandığı zorlu bir süreçtir (2,3). Terminal dönemdeki tedavi ve bakımda amaç; hastalığın tedavisinin mümkün olmadığı ama hastanın yaşamının son döneminde yaşam kalitesinin artırılması ve hastaya iyi bir ölüm sağlanmasıdır. Terminal dönemdeki bireyler bu aşamada yaşamış oldukları problemlerle başa çıkabilmek ve ihtiyaçlarını giderebilmek için yardıma gereksinim duymaktadırlar. Bu evrede bireylerin ihtiyaçlarını karşılamayı ve kişilere daha iyi bir yaşam kalitesi sağlamayı hedefleyen uygulamalara yaşam sonu bakım denmektedir. Bu dönemdeki birey ve yakınları ile sağlık profesyonellerinin etkili ve güzel bir iletişim kurması terminal dönemde tedavi ve bakım veren sağlık profesyonellerinin varlığı açısından büyük önem arz etmektedir (4).

1- Ölüm

Kişilerin fiziksel ve mental anlamda yaşadıkları son evresidir. Tüm bireyler ölümden kaçılamayacağını bilir fakat ne zaman ve ne şekilde gerçekleşeceğini bilemez. Bu sebeple ölüm bazı kimseler için korkutucu, bazıları içinde acı bir gerçek olarak karşımıza çıkar.

Ölümün karşısında yaşanan çaresizlik, korku ve stres bireyleri yalnızlığa iter. Bireylerin çoğunluğunun ölüme karşı tepkisi kaçınma şeklinde olduğu gözlenmektedir. Yetişkinlerde ölüm stresi kendini 5 farklı şekilde ortaya çıkarır.

1. Bireylerin fiziksel değişimleriyle yaşadığı stres,
2. Yaşamın sonuna yaklaşmanın ve hastalığın ileri evresinde olduğunun biliciyle ilgili anksiyete,
3. Yaşadığı ağrı ile ilişkili anksiyete,
4. Ölümle birlikte meydana gelen stres,
5. Zihinsel süreç ve düşüncelerle yaşadığı anksiyete.

Ölüm, bireylerin yaşamlarındaki en büyük kayıp duygusudur. Kişilerin ölüm duygusuna vermiş oldukları tepkiler; devam edecekleri, tamamlanmamış hayallerin ve zamansız veya acele alınan ayrılık kararlarının izlerine göre farklılık gösterir (5).

Genel olarak ölümün tanımı; kalple birlikte solunum durması (kardiyopulmoner arrest) olarak tanımlanır. Bu tanımlama genel olarak beyin

ölümü için yetersiz kalmaktadır. Beyin ölümü üç başlık altında sınıflandırılır. Bunlar korteks beyin ölümü, beyin sapı ölümü ve tüm beyin ölümüdür.

Korteks beyin ölümü; hastada solunum devam etmekte, vücut sıcaklığı ve arteriyel kan basıncı normal seviyelerdedir. Ancak hastanın bilişsel işlevleri ve sözlü sorulara cevap verebilme yetenekleri kaybolmuştur.

Beyin sapı ölümü; kalbin durması ve bunun sonucunda meydana gelen dolaşım yetersizliğine bağlı olarak tüm beyin ölümünün gerçekleştiği sınıflandırmadır. Beyin sapı ölümünde beynin daha üst kısımlarında elektriksel aktivite olsa dahi hasta ölü olarak kabul edilir.

Tüm beyin ölümü; beynin bütün fonksiyonlarını geri dönüşümsüz olarak kaybolmuştur. Dolaşım ve solunum işlevleri bittikten dakikalar sonra tüm beyin ölümü gerçekleşir. Ölümün gerçek ölçütü olarak kabul görmektedir.

Kesin Ölüm Belirtileri

• Bilincin tam ve sürekli olarak kaybolması,
• Spontan solunumun bulunmaması,
• Faringeal ve trakeal reflekslerin yokluğu,,
• Beyin ölümünde pupiller orta hatta, yuvarlak veya oval, dilate (4-9 mm), parlak ışığa tepki yoktur,
• Faringeal ve trakeal reflekslerin kaybolması,
• Beyin sapı reflekslerinin tamamen kaybolması,
• Ağrılı uyaranlara serebral-motor cevap alınamaması,
• Vestibulo-oküler refleks yokluğu (6).

2- Ölüme Verilen Tepkiler

Kübler-Ross ölüme verilen tepkileri beş dönem olarak tanımlamaktadır. Bunlar; inkar, öfke, pazarlık, depresyon ve kabullenme dönemleridir. Ancak keder yaşayan bireyler bu dönemleri belirli sırada veya sürede yaşamayabilirler.

2.1. İnkâr: Bireyler bu dönemde sanki hiçbir şey olmamış gibi davranır ve ölüm gerçekliğine inanmayı ve oluşan bu durumu anlamayı reddederler. Kişiler bu dönemde verilen bilgileri algılamak istemeyebilirler. Hayatının sonuna yaklaştığını öğrenen bireylerin ilk tepkisi genellikle inkârla; “bu doğru olamaz” şeklinde yaşanmaktadır. Hastalar yapılan tetkik ve taramalarda bir sorun olduğunu ya da karıştığını düşünürler.

İnkâr, yaşamı tehdit eden hastalık tanısının kişiler üzerindeki korkunç etkisini azaltır ve bu duruma uyum sağlamak için birey ve yakınlarına zaman kazandırır. İnkâr bireylerde, acı veren gerçekle baş edebilmeleri için başvurulan sağlıklı bir yoldur. Bireylerin henüz hastalığının tam tanısının konulmadığını söylemesi, tanı ve tedavi işlemleri hakkında hiç kimse ile konuşmak istememesi, hastalığına dair sorular sormaması inkâr yaşadığının bir göstergesidir. Bu dönemde hastanın yaşadığı inkâr duygusuna saygı duyulmalı ancak bu durum ile baş başa kalmasına izin verilmemelidir. Eğer inkâr hastanın tedavisini engelliyor ya da durumunun kötüleşmesine sebep oluyorsa, hastanın yeni baş etme yöntemleri geliştirmesine yardımcı olunmalı ve psikiyatrik destek alması sağlanmalıdır. Bireylerle güvene dayalı bir ilişki kurulmalı ve onlara gerçekle yüzleşecek cesarete erişmesi konusunda destek sağlanmalıdır. Bu süreçte yapılması gereken en önemli şey, bireyin bu konu hakkında konuşması için uygun ortam hazırlamaktır. Bu dönemde bireyin desteklenmesi kadar aile üyelerinin de desteklenmesi gerekmektedir. Çünkü birey bu durumla başa çıkabilecek güce eriştiğinde bile aile üyelerinde inkâr devam edebilmektedir.

2.2. Öfke: İnkâr döneminin bittiği ve hastanın yaşamını tehdit eden bir hastalığa sahip olduğu gerçeğini kabul etmesiyle birlikte öfke dönemi başlar. Birey, daha yapacak çok şey varken ölmesini haksızlık olarak görmektedir. Bu dönemde birey kendisine "neden ben" sorusunu sorar. Öfke döneminde ortaya çıkan bu gerçeğe karşın kişiler direnç gösterir ve eşine, ailesine, sağlık personeline veya duruma karşı yoğun öfke duyabilir. Bu süreçte kişilerde ortaya çıkan öfke bastırılmaya çalışılırsa strese bağlı hastalıklar ve depresyon gibi psikiyatrik sorunlar ortaya çıkabilir.

Bu dönem kişiler arası ilişkilerin bozulması açısından sağlık ekibi ve aile için baş edilmesi güç bir süreçtir. Hasta ortada herhangi bir neden yokken bile öfkelenir. Çevresi tarafından dikkati üzerine çekmek için sesini yükseltir, öfkesini açıkça dile getirir, pek çok istekte bulunur ve sürekli yaşadığı durumlardan şikayetçi olur. Böylece etrafına "ben ölmedim hayattayım" mesajını vermeye çalışır. Etrafta eğlenen yaşamını mutlulukla devam ettiren insanlara karşı öfke hisseder. Bu dönemde dikkat edilmesi gereken konu; hastanın öfkesini sağlık ekibi ve diğer aile üyeleri tarafından kişiselleştirilmemeli ve öfkeye karşılık verilmemelidir. Bu dönemde hasta bireyin öfke yaşamasının normal olduğu kabul edilmeli, hasta ve ailesine karşın empati yapılmalı ve aile fertlerinin de hastaya karşı empati kurmalarına yardımcı olunmalıdır.

2.3. Pazarlık: Bu dönem haftalarca hatta aylarca sürebilir. Kişiler kendi içerisinde Tanrı ile pazarlık içerisine girerler. Pazarlık, hastanın yaşam süresini

uzatmak için bir tür anlaşma yapmasıdır. Keder yaşayan veya yaşamın sonuna yaklaşan bireyler korkutucu sonuçtan kendilerini kurtarmak adına kendilerine, Tanrı'ya veya sevdikleri kişilere söz verirler. "Evet, ama, vb." şeklinde başlayan pazarlığa girme ifadeleri gerçekte bir erteleme çabasıdır. Hastalar geçmiş yaşantılarında yapmış oldukları iyi davranışlardan dolayı, ödüllendirilebilecekleri konusunda beklenti içerisindedirler.

Hastaların çoğu yaşamının uzadığı günleri Tanrı'ya adayacaklarına dair söz verirler. Genellikle bireylerin isteği yaşam süresinin uzaması ve ağrısız geçirilecek birkaç gündür. Bu dönemde hastanın konuşmaya teşvik edilmesi ve dini açıdan yapmak istediği uygulama ve ibadetlere destek sağlanması hastaya yardımcı olmaktadır. Bu dönemde hastanın önceki yaşantısında yapmış olduğu davranış ve tutumları eleştirilmemeli, "keşke, neden vb." şeklindeki ifade ve yargılamalardan kaçınılmalıdır. Sağlık profesyonelleri bu dönemde hastayı rahatlatacak konuşmalar yapmalı, suçluluk duygularını azaltmak için kişilere destek sağlamalıdır.

2.4. Depresyon: Birey pazarlık döneminin yaşam süresine bir katkı sağlamadığını gördükten sonra depresyon dönemini yaşamaya başlar. Depresyon döneminin iki farklı yönü vardır. Bunlardan birincisi; bireyin yakınlarına verdiği maddi ve manevi güçlükler ile bunlara bağlı olarak gelişen suçluluk duygusudur. Aynı zamanda bu bireyin fonksiyonelliğini kaybettiğini düşündüğü reaktif depresyon dönemidir. İkinci yönü ise; bireyde ölüme karşı hazırlığın meydana getirdiği depresyondur. Bazı bireyler bu dönemi yalnızlık yaşayarak geçirirler. Bazen kendilerini ilişkilerden ve yaşamdan geri çekmeye çalışırlar. Reaktif depresyon diğerine göre daha kolay baş edilebilir bir süreçtir. Bu depresyon döneminde, yaşamın olumlu ve güzel yönlerine bakmaları için hastalara cesaret verilmeli ve hastalar desteklenmelidir. Hazırlayıcı depresyonda ise geçmiş kayıplar değil, ölümle birlikte yaşanacak olan kayıpların oluşturduğu endişe ön plandadır. Birey sevdiği her şeyi ve herkesi kaybedecektir. Bu durumda üzüntüsünü ifade etmesi konusunda kişilerle iletişime geçilmesi ve onların konuşmaya teşvik edilmesi durumla başa çıkmasını kolaylaştıracaktır. Hastayı neşelendirmeye çalışmak reaktif depresyonda yarar sağlarken, hazırlayıcı depresyonda yararlı olmayacaktır. Hastanın yaşamış olduğu bu dönem bireylerin yakınlarına açıklanmalı ve bu dönemde bireylere yaklaşım konusunda yakınlarına destek sağlanmalıdır. Aile üyeleriyle geçirilecek vakit bu dönemde çok önemli bir faktördür.

2.5. Kabullenme: Terminal dönemdeki birey, diğer evreleri yardım alarak sağlıklı bir şekilde atlatır ve kabullenme dönemine girer. Kişi artık yaşayacak

olduğu kaybı yaşamına aktarır ve kabullenir. Birey bu dönemde yorgun ve bitkindir. Uyku süreleri uzamış, yalnız kalma isteği artmıştır. Kabullenme döneminde hastaların yoğun sıkıntılar azalmış, ailesinin yardım ve desteğine kişiler daha çok ihtiyaç duymaya başlamıştır. Bireyler çevresiyle olan iletişimi azaltır. Kişiler sözlü iletişimi çok az kurarlar, bu süreçte hasta ile geçirilen sessiz zamanlar çok kıymetlidir. Hasta ölümünden sonra yapılması gerekenleri sıralar ve son isteklerini söyler (5,8,9,10,13).

3.Terminal Dönemde Bakım

3.1. Bireysel Öz Bakım: Terminal dönemdeki bireyler kendi bakımlarını tek başına yapamayabilirler. Bakımdan sorumlu olan sağlık profesyonelleri ve aile üyeleri kişilerin ihtiyaç duyduğu gereksinimlere yardımcı olmalıdırlar.

• Ağız, burun ve göz bakımı uygulanır,

• Ağız ve burunda sekresyon varlığı kontrol edilir, gereksinim duyulduğunda temizlenir,

• Dudak kenarlarında oluşabilecek çatlakları engellemek için dudaklara nemlendirici sürülür,

• Hastanın takma dişleri varsa çıkarılır ve temizliği sağlanır,

• Banyo ihtiyaçları doğrultusunda tam vücut banyosu yada ihtiyaç duyulan bölgelerde yatak içi banyo yaptırılır,

• Öz benliğini desteklemek için kişisel görünüşleri açısından bakım uygulamaları (Sakal kesilmesi, tırnak kesilmesi vb.) yapılır,

• Gerekli olduğu takdirde kişilerin mahremiyetine dikkat ederek perine bakımı uygulanır.

3.2. Ağrılı Bireyde Bakım: Terminal dönemdeki hastaların tamamına yakınında özellikle de kanser olan hastalarda görülen bir semptomdur. Hastaların birçoğu ölümden ziyade ağrıdan korkarlar.

• Hekim tarafından order edilen analjeziklerin kullanımının sağlanması ve uygulanması,

• Analjeziklerin yanı sıra ağrının kontrolünde hastalarla iş birliğinin sağlanması ve dikkatlerinin farklı yöne çekilmesi,

• Ağrı kontrolünde temel amaç; ağrının hafifletilmesi, ortadan kaldırılmasıdır.

3.3. Yorgunluğu Olan Bireyde Bakım: Terminal dönemde görülen hastalarda en rahatsız edici belirtilerden biride güçsüzlük ve yorgunluktur. Kanser ve diğer kronik hastalıkları olan bireylerde ortaya çıkan bu bulguların nedeni, doku oksijenlenmesinin azalmasıdır. Yorgunluğun fiziksel nedeni, ağrı,

enfeksiyonlar ve uykusuzluk olarak karşımıza çıkmaktadır. Psikolojik faktörler ise anksiyete ve depresyondur.

• Bu dönemde bireylerin dinlenmesi sağlanmalı,
• Rahat edebilecekleri pozisyon verilmeli,
• Temel ihtiyaçlarının karşılanmasına yardımcı olunmalı.

3.4. Bulantı ve Kusması Olan Bireyde Bakım: Bulantı ve kusma terminal dönemde bireylerinde görülen önemli bir sorundur. Genellikle yemeklerden sonra şikayetler artar.

• Bulantı ve kusması olan bireylere hekim istemine göre antiemetikler verilmeli,
• Ağız bakımı uygulanmalı,
• Bireyler iştahsızlık durumunda yemek yemeye zorlanmamalı,
• Hasta yutma sorunu yaşamıyorsa az miktarda sevdiği gıdalar verilmeli,
• Yaşanacak kusma sonrası bireylere öz bakım uygulaması yapılmalı,
• Disfaji (yutma güçlüğü) gibi sorunlarla karşılaşıldığında bireyler oral olarak beslenmeye zorlanmamalı, parenteral beslenmeye geçilmeli.
• Terminal dönemdeki bireylerde iştahsızlık ve sıvı tüketim azaldığından, aldığı-çıkardığı takibi yapılmalı ve gerekirse IV sıvı takviyesi yapılması.

3.5. Konstipasyon, Diyare, İdrar İnkontinansı, Distansiyonu Olan Bireyde Bakım:

• İnkontinans durumunda hastaya kateter takılmalı,
• Emici alt bezleri kullanılmalı,
• Konstipe olan hastaya laksatifler verilmeli,
• Distansiyonu olan bireyde gaz giderici uygulamalar yapılmalı,
• Diyare olan bireyler sıvı kaybı açısından takip edilmeli ve kaybolan mineraller takviye edilmeli.

3.6. Hareket Kısıtlılığı Durumunda Bakım: Terminal dönemin sonuna yaklaştıkça bireylerde hastalığın şiddetine ve güçsüzlüğe bağlı olarak hareket kabiliyetlerinde azalma görülür. Bu durumda kaslarda güçsüzlüğü beraberinde getirir.

• Hastalara mümkün olduğunca yardım ve destek sağlanarak hareket ettirilmeli,
• Hastalarda hareket kısıtlılığına bağlı olarak meydana gelebilecek bası yaralarını korumak amacıyla sık sık pozisyon verilmeli, gerekli olduğu durumda havalı yatak kullanılmalı,

• Hastalara egzersiz yaptırılmalı, aile üyeleri yatak içi egzersizler konusunda bilgilendirilmeli ve uygulamaları konusunda desteklenmeli,

• Bireylerin yatakla temas eden bölgelerine venöz dönüşü artırmak amacıyla masaj yapılmalı.

3.7. Solunum Sıkıntısı Olan Bireyde Bakım: Terminal dönemdeki bireylerin yaklaşık yarısına yakınında görülen ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyen faktörlerin başında solunum sıkıntısı gelmektedir.

• Hastaya gerektiğinde oksijen tedavisi uygulanmalı,

• Hastaya oturur ya da yarı oturur pozisyon verilmeli,

• Hasta ve yakınları nefes egzersizleri konusunda bilgilendirilmeli ve uygulamaları desteklenmeli,

• Solunum yollarında sekresyon varlığı yakın takip edilmeli ve gerekli olduğu durumlarda hasta aspire edilmeli,

• Gerekirse solunan hava nemlendirilmeli,

• Hekim istemine göre bronkodilatör ilaçların kullanımı sağlanmalı.

• Hastanın solunum yollarında sekresyonu azaltmak için gerekli olduğu durumlarda tapotman uygulanmalı (10,11,12,13).

KAYNAKLAR

1 Can R, Tambağ H, Öztürk M, Kaykunoğlu M, Erenoğlu R, Gümüşoğlu F. (2020). Yoğun Bakım Hemşirelerinin Ötenazi, Ölüm Ve Ölümcül Hastaya Karşı Tutumları. *Lokman Hekim Dergisi*; 10(2): 190-200.

2 Ortaöz UK. Yoğun Bakım Hemşirelerinin Terminal Dönemdeki Hastaların Bakımına Yönelik Tutum ve Davranışları. Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Adıyaman: Adıyaman Üniversitesi, 2022.

3 Filiz NY, Dikmen Y. Yaşam Sonu Bakım Uygulamalarında Hasta Savunuculuğu. *Journal of Human Rhythm* 2017; 3(2): 95-100.

4 Yıldız H, Dereli E. Terminal Dönemde İletişim. *Academic Studies on Natural and Health Sciences* 2019; 655.

5 Bülbül G. (2020). Terminal Dönemde Olan Yaşlıda Destek Bakım ve Ölüm Kavramı. Yaşlıda Destek ve Bakım. Akademisyen Kitabevi. Sy: 463-482. Ankara.

6 Haupt WF, Rudolf J.European brain death codes: acomparison of national guidelines. J Neurol 1999;246(6):432-7. Review.

7 Sabancı, P. A., Karasu, A., Karadereler, S., & Barlas, O. (2008). Beyin Ölümü Tanısı. *Journal of Nervous System Surgery*, *1*(2), 81-85.

8 Olgun, N. (2010). Ölüm Ve Ölümü Yaklaşan Hastaya Bakım. Karadakovan, A., Eti Aslan, F. (Ed.), Dahili ve cerrahi hastalıklarda bakım içinde (s. 277-291). Adana: Nobel Kitabevi.

9 Albayrak, S., Aşık, E. (2014). Terminal Dönemde Hasta. Hasta Ve Yaşlı Psikolojisi İçinde (s. 114-117). Ankara: Vize Yayıncılık.

10 Demir, Y. (2011). Ölüm Ve Ölümü Yaklaşan Hastanın Bakımı. Akça Ay, F. (Ed.), Sağlık uygulamalarında temel kavramlar ve beceriler içinde (s. 698-720). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

11 Sucaklı, M. H. (2013). Ölmekte Olan Hasta Ve Yaşam Sonu Bakım. *TJFMPC*, *7*(3), 52-57.

12 Olgun, Ş., & Van Giersbergen, M. Y. (2018). Kanıta Dayalı Uygulamalar: Yaşam Sonu Dönemde Yetişkin Bireyin Hemşirelik Bakımı. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, *34*(3), 179-191.

13 Küçük, İ., Dadak, A. Hamamcı, B. & Açıkgöz, G. (2019). Hatay Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Manevi Destek Algılarının Değerlendirilmesi. *Journal of Social and Humanities Sciences Research, 6*(46), 3920-3925.

Takviye Edici Gıdalarda Kullanılan Bazı Amino Asitler

İnci SÖĞÜTLÜ[1] , Handan MERT[2] ,

Nihat MERT[3]

1 Sorumlu Yazar Adres: Tarım ve Orman Bakanlığı Çankaya/Ankara
Dr, incidoganbiyo@hotmail.com, ORCİD: 0000-0002-9957-4738)

2 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, hmert@yyu.edu.tr ORCİD: 0000 0001 7185 3316

3 Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, nmert@yyu.edu.tr ORCİD: 0000 0001 9827 7996

Takviye edici gıdalar "Normal beslenmeyi takviye etmek amacıyla, vitamin, mineral, protein, karbonhidrat, lif, yağ asidi, aminoasit gibi besin öğelerinin veya bunların dışında besleyici veya fizyolojik etkileri bulunan bitki, bitkisel ve hayvansal kaynaklı maddeler, biyoaktif maddeler ve benzeri maddelerin konsantre veya ekstraktlarının tek başına veya karışımlarının kapsül, tablet, pastil, tek kullanımlık toz paket, sıvı ampul, damlalıklı şişe ve diğer benzeri sıvı veya toz formlarda hazırlanarak günlük alım dozu belirlenmiş ürünler" olarak tanımlanır (1).

Takviye edici gıdalarda kullanılan etken maddelerin risk değerlendirmesi ve günlük tüketim miktarları, her ülkenin kurum ve kuruluşları kendi ve uluslararası mevzuatı çerçevesinde belirlenir. Avrupa Birliği'ne üye ülkeler tarafından kurulan ve gıdaların güvenilirliği için tavsiye kararları veren Avrupa Birliği Gıda Otoritesi (EFSA), Amerika'da Gıda ve İlaç Dairesi(FDA), Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO), Avrupa İlaç Ajansı (EMA) başta olmak üzere ilgili kurum ve kuruluşlar tarafından gıda ve takviye edici gıdalarda kullanılan vitamin ve mineraller de dahil olmak üzere diğer maddelerin üst limitleri belirlenir. Belirlenen limitler risk değerlendirmeleri, günlük alım miktarı, tolere edilebilir üst limit çalışmaları ve bilimsel literatürlerle desteklenir (2).

Takviye edici gıda yasalarının Avrupa Birliği ülkelerinde uyumlaştırılması amacıyla EFSA tarafından 2002/46 EC Direktifi yayınlanmıştır. Bu direktifte; takviye edici gıdanın tanımı, etiketleme kuralları ve takviye edici gıdalarda kullanılabilecek vitaminler, mineraller ve bunların alt formları yer almaktadır. EFSA tarafından "günlük alım miktarı" belirtilmemekte olup "güvenilir üst limit" ve risk değerlendirilmesi yapılmaktadır. EFSA'nın üst limit çalışmaları devam etmekle beraber Avrupa Birliği'nde yer alan üye ülkeler, kendi ülke mevzuatlarında günlük alım dozuna yer vermektedir (1,3).

FDA ise "1994 Yılı 103-417 Sayılı Takviye Edici Gıdalar ve Eğitim Kanunu" ile takviye edici gıdalara ilişkin mevzuatını belirlemektedir. FDA, takviye edici gıda maddeleri ve sağlık beyanlarını değerlendirmekte, değerlendirme raporlarını internet sayfasında yayımlamaktadır. Bu kanunda bahsi geçen mineral maddelerin, Birleşik Devletler Farmakopesi (USP)'nde yer alması ve bileşenlerine uygulanabilecek parçalanma ve çözünme standartlarının karşılanması gerekmektedir (USP standartlarının olmadığı diyet takviyeleri hariç).

Amino asitler; temelde karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O) ve azot (N) atomlarından oluşan, karbon iskeletinin bir ucunda amin ($-NH_2$) ve bir ucunda karboksilik asit (-COOH) bulunan, bir fonksiyonel grup içeren organik bileşiklerdir. Amino asitler birçok vücut fonksiyonunda, hücre yapısında,

besinlerin sindirimde taşınmasında ve depolanmasında büyük bir rol oynar. İnsan vücudu tarafından kullanılan ve protein sentezine katılan 20 amino asit bulunur. Bunların bir kısmı organizma tarafından sentezlenirken (esansiyel olmayan amino asitler) bir kısmı da sentezlenemez ve gıda ile dışarıdan alınması gerekir (esansiyel amino asitler). Amino asitler "L" ve "D" izomerleri şeklinde bulunur. Doğal olanlar "L" formundadır ve metabolizmada, protein yapısımında "L" formu kullanılır. Amino asitlerin adının önünde "L" veya "D" formu olduğu belirtilmiyorsa, "L" formu olarak kabul edilir (4 ,5).

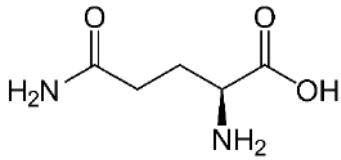
İnsan vücudunda 100 g kadar serbest aminoasit vardır. Bunun yaklaşık yarısını glutamik asit ve glisin oluştururken, % 10' unu da esansiyel aminoasitler oluşturur. Glutamik asit ve glisin, azotlu bileşiklerin metabolizmasında hem amino grubu vericisi hem de taşıyıcısıdır. Canlı organizmada azot dengesi çok önemlidir ve dengeli beslenen kişilerde azot dengesi vardır. Büyüme çağında, hastalıktan iyileşme ve hamilelik döneminde pozitif azot dengesi gözlenir. Dengesiz ve yetersiz beslenme durumunda yıkım sentezden fazla olduğu için negatif azot dengesi görülür. Dışarıdan alınan azottan (N) daha fazla azot (N) vücuttan idrar, ter veya dışkı yoluyla atılır (4)

Gıdalar ve takviye edici gıdalarda amino asit alımının hem olumlu hem de olumsuz yanları bulunmaktadır. Azot dengesinin bozulmaması için amino asitlerin dikkatli tüketilmesi gerekmektedir. Örneğin; lizin ve arginin, kanda ortak bir taşıma sistemini paylaştıkları için birbirinin antagonistidir ve aşırı lizin alımı, arginin metabolizmasını engelleyebilir (6)

Takviye edici gıdalarda kullanılan amino asitler, mineral maddelerle birleşerek "şelat" oluştururlar. Bunlardan bazıları; kalsiyum bisglisinat, kalsiyum L-lizinat, kalsiyum L-treonat, magnezyum bisglisinat, ferroz bisglisinat, bakır L-aspartat, bakır lizin kompleksi, çinko L-aspartat, çinko L-lizinat, manganez L-aspartat, manganez bisglisinattır. Takviye edici gıdalarda kullanılan bazı amino asitlerde de sodyum, potasyum ya da HCl tuzları bulunur (2).

Bu bölümde esansiyel veya esansiyel olmayan amino asitlerin takviye edici gıda olarak kullanımından bahsedilmiş olup, bu amino asitlerden glutamin, glutamik asit, lizin, arjinin, tirozin, triptofan, sistein, metiyonin, prolin amino asitleri anlatılmıştır.

Glutamin:



Glutamin ($C_5H_{10}N_2O_3$), esansiyel olmayan bir amino asittir. Metabolizma ve enerji üretiminde yer alan glutamin, birçok biyokimyasal reaksiyon için azot içeren yapılara katılır. Plazmada ve dokularda glutamin konsantrasyonu diğer amino asitlerden 10 ila 100 kat fazla olduğundan vücutta en çok bulunan amino asit olarak kabul edilir (7).

Glutamin, ameliyat öncesi ve sonrası hastalar için klinik beslenme takviyesinin bir bileşeni olarak ve aynı zamanda sporcuların bağışıklık fonksiyonlarının geri kazanılmasında rutin kullanılmaktadır (8).

AESAN, glutamin miktarını günlük maksimum 5 g/gün olmak üzere; Norveç Gıda Otoritesi ise 10 yaş ve üstü yetişkinlerde 16500 mg/gün glutamin alımının olumsuz sağlık etkisinin olmadığını belirtmiştir (9, 10). İsviçre ve Türkiye'de yetişkinler için maksimum 10 g/gün glutamine izin verilmektedir (11, 12)

Glutamin içeren gıda ve takviye edici gıdalar için EFSA'ya glikojenik amino asit olması, sinir sitemini desteklemesi (GABA öncüsü), kas ve karaciğerdeki karbonhidrat depolarını yenilemesi, bağışıklık sistemini güçlendirmesi, glutatyon, pürinler, amino şekerlerin yapısında yer almasıyla ilgili yapılan sağlık beyanları başvuruları Tablo-1 de yer almaktadır.

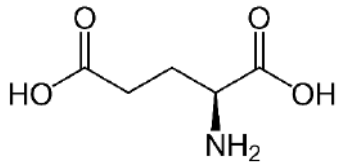
Tablo-1: Takviye edici gıdalarda kullanılan glutamin için EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvuruları (13)

Glutamin günlük alım miktarı	Sağlıkla ilişkisi	Önerilen ifadeler
Glutamin Kullanım koşulları: - Tüketim miktarı: 50 mg Üst limit: 900 mg. - Ürün porsiyon başına en az 5 gram glutamin içermelidir.	Glikojen yenilenmesini desteklemek	Glutamin, yoğun egzersiz sonrasında kas glikojen yenilenmesini destekleyebilir.
L-Glutamin sağlıklı yetişkinler için günde en az 5 g glutamin	Stresli koşullarda sağlıklı gastrointestinal sistem ve bağışıklık fonksiyonlarını korur. Sağlıklı bir bağışıklık sistemini destekler: Tedavi edilen sporcular arasında enfeksiyonlarda azalma,	Glutamin sağlıklı bir sindirim sistemini destekler ve doğal savunmayı güçlendirmeye katkıda bulunur

	mekanizma nötrofillerle bağlantılı olabilir	
L-Glutamin Kullanım koşulları: - Tüketim miktarı: 1000 miligram (mg) - Diğer durum: Özellikle serin gibi diğer amino asitler ve B12, B1, B2 ve B6 vitaminleri ile kombinasyon halinde	Sinir sistemi üzerindeki etkisi: Sinir sisteminin daha iyi çalışması ve beyin/glutatyon bileşeni, pürinler, amino şekerler, GABA'nın öncüsü (g-amino bütirik asit)	Glutamin, sinir sisteminin ve beynin sağlıklı çalışmasına katkıda bulunur.
Glutamin Kullanım koşulları: 50 - 900 mg/kg/gün	Kas fonksiyonu Egzersiz sırasında azalan kan glutamin düzeylerini artırır.	İskelet kası vücuttaki en büyük glutamin deposunu temsil eder. Kas dokusu önemli bir glutamin kaynağıdır. Yüksek yoğunluklu egzersiz plazma glutamin düzeylerini düşürür. Anaerobik antrenman glutamin havuzunu tüketebilir. Uzun süreli maraton koşusu gibi egzersizler glutamini azaltır. Yoğun egzersiz sırasında takviye glutamin seviyelerini koruyabilir. Egzersiz sonrası kan glutamin seviyelerini geri yükler Antrenman sonrası optimal sağlığın korunmasına yardımcı olur. Yoğun egzersiz sonrası sporcuların sağlıklı kalmasına yardımcı olur. Kan glutamin seviyelerini optimize eder yoğun egzersizde kas adaptasyonunu artırmaya yardımcı olur. Düşük glutamin seviyeleri yoğun koşullara adaptif yanıtı azaltır.

		Egzersiz glikojen depolamasını artırmaya yardımcı olur. Karbonhidrat depolamasını artırmaya yardımcı olur.
Glutamin Kullanım koşulları; - Günde en az 100 mg	Ruh sağlığı	Glutatyon, pürinler, amino şekerler, GABA'nın (g-amino bütirik asit) öncüsüdür/zihinsel veya fiziksel efor koşullarında konsantrasyonu ve zihinsel performansı destekler. Yaşlanan yetişkinlerde işleyen bellek ve beyin performansının korunmasına yardımcı olur. Beyin de dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi aracılığıyla sağlıklı sinir fonksiyonunda önemli bir rol oynar.
Glutamin ve glutamin peptidi Kullanım koşulları: -Günde min.5 gr glutamin	Metabolik stres/protein sentezi/bağırsak geçirgenliği/karbonhidrat metabolizması. Bağırsak protein sentezine katkıda bulunur. Bağırsak hücrelerinin geçirgenliğini azaltır. Kas ve karaciğerdeki karbonhidrat depolarını yeniler.	Diyetle ekstra glutamin temini, metabolik stres sonrasında plazma glutamin seviyelerini eski haline getirir/bağırsak protein sentezine katkıda bulunur/bağırsak hücrelerinin geçirgenliğini azaltmaya yardımcı olur/kas ve karaciğerdeki karbonhidrat depolarının yenilenmesine yardımcı olur.
Glutamin Kullanım koşulları: - 225 mg; düşük (1500 mg) terapötik dozun %15'i - Günde en az 100 mg	Akıl sağlığı.	Zihinsel veya fiziksel efor koşulları altında konsantrasyonu ve zihinsel performansı destekler. Yaşlanan yetişkinlerde çalışma belleği ve beyin performansının korunmasına yardımcı olur.
Glutamin Kullanım koşulları: - Günde iki kez 170,2 mg	Glutamin kas metabolizmasını geliştirir.	Glutamin vücut metabolizmasını geliştirir.

Glutamik asit

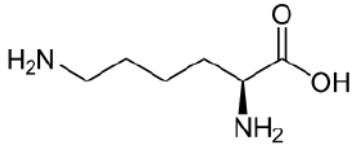


Glutamik asit ($C_5H_9NO_4$), kimyasal adı L-α-amino glutarik asit, L-2-amino pentandioeik asit olan, hem gıda katkı maddesi (E-620) hem de takviye edici gıdalarda etken madde olarak kullanılan esansiyel olmayan bir amino asittir.

Glutamik asit, merkezi sinir sistemi içinde ana uyarıcı nörotransmitterdir ve onun ürünü olan GABA, ana inhibitör nörotransmiter olarak görev yapmaktadır. Glutatyon ve poliglutamatlanmış folat kofaktörleri gibi anahtar moleküllerin sentezi için de glutamik asit gereklidir.

Norveç Gıda Güvenliği Bilimsel Komitesi tarafından 10-14 yaş arası çocuklarda, 14-18 yaş arası ve üzeri yetişkinlerde 5500 mg/gün glutamik asit dozlarının takviye edici gıda olarak kullanılması, olumsuz yan etkilere yol açma ihtimalinin düşük olduğunu belirtilmiştir (10). İspanya Gıda Otoritesinde, glutamik asit için günlük kullanım için güvenlik açısından 1 g/gün belirtilmiştir (9).

Lizin



Lizin, kimyasal formülü $C_6H_{14}N_2O_2$ olan aminobütil yan zinciri içeren dibazik yapılı esansiyel amino asitlerden biridir. Lizinin yapısında bulunan ε-amino grubu sayesinde hücre ve vücut proteinlerinde birçok görevi bulunmaktadır. Hücre yapısında mitokondride bulunan karnitin uzun zincirli yağ asitlerinin taşınmasında gerekli olup, karaciğer ve böbrekte lizin ve metioninden sentezlenir. Ayrıca kollajen ve elastin yapısında da lizin ve hidroksilizin bulunmaktadır.

Lizin içeren takviye edici gıdaların, Herpes Simpleks Virüsü (HSV) enfeksiyonlarını engellemeyi desteklediği, özellikle yüksek lizin, düşük arginin diyeti ile birlikte kullanıldığında HSV enfeksiyonlarının tekrarlama oranını azaltmada yardımcı olabileceğine dair birçok çalışma bulunmaktadır (14). Osteoporoz ve anjina pektoris tedavilerini desteklemek için lizin kullanımıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Norveç Gıda Otoritesine (15) göre 10-18 yaş kullanıcı grubu için 2750 mg/gün, 18 yaş ve üzeri yetişkinler için 3000 mg/gün maksimum günlük alım miktarı önerilmektedir. ABD'de gıda ve gıda takviyelerinden alınan ortalama

toplam lizin alımı 5,3 g/gün olup 1988–1994 yılları arasında yetişkin kadınlarda lizinin 3,4-4,6 g/gün arasında ve yetişkin erkeklerde ise 4,7-7,5 g/gün arasında değiştiği belirtilmiştir (16). İspanya Gıda Otoritesi 2250 mg/gün günlük alım miktarını önermektedir (9). Türkiye'de yetişkin günlük maksimum miktar 500 mg/gün iken 4-10 yaş kullanıcı grubu için 250 mg/gündür (12). İsviçre Federasyonu ise lizin için maksimun 1800 mg/gün yetişkin dozunu belirlemiştir (11).

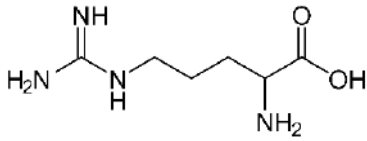
Lizin içeren gıda ve takviye edici gıdalar için EFSA ya yapılan bazı sağlık beyanları; bağışıklık sistemi işlevleri, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını desteklemesi, vücut dokularını desteklemesi, metabolizma hızını artırması, kemik yapısını desteklemesi Tablo-3 de yer almaktadır (17).

Tablo-3: Takviye edici gıdalarda kullanılan lizin için EFSAya yapılan sağlık beyanı başvuruları (17)

Gıda veya gıda bileşeni	Sağlıkla ilişkisi	Önerilen ifade
Lizin (50-500 mg, genel olarak yetersiz hayvansal protein alımı olan gruplar için)	Bağışıklık sistemi işlevleri için; Lizin, bağışıklık sisteminin düzgün çalışması için, enfeksiyonlardan korunmak için gerekli olan antikorların üretilmesine yardımcı olması için gereklidir.	Lizin bağışıklık sistemi fonksiyonlarını destekler.
Lizin (500-850 mg/gün, genel olarak yetersiz hayvansal protein alımı olan gruplar için)	Kardiyovasküler sistem fonksiyonları için; Lizin, yağları serbest bırakmaya yardımcı olarak uygun kan dolaşımına katkıda bulunur. Kan damarlarının duvarlarında birikir.	Lizin, kardiyovasküler sistem fonksiyonlarını destekler.
Lizin (50-500 mg, genel olarak yetersiz hayvansal protein alımı olan gruplar için)	Vücut dokularının sentezi için; Lizin vücuttaki proteinlerin (kollajen, dişler, kemikler ve kaslar) sentezi için gereklidir. Kaslarda, kemiklerde ve dişlerde kalsiyumun emilimini, etkisini ve korunmasını artırır.	Vücut/vücut dokularını (kollajen, dişler, kemikler ve kaslar) vücut fonksiyonunun bakımı için gerekli proteinlerin sentezi için gerekli olan esansiyel amino asit. Optimum kas, kemik ve dişler için gerekli olan kalsiyumun emilimini, etkisini ve fiksasyonunu artırır.
Lizin	Metabolizmayı artırmak için;	Karaciğer fonksiyonunu iyileştirir.

(50-500 mg, genel olarak yetersiz hayvansal protein alımı olan gruplar için)	Lizin, uygun karaciğer fonksiyonu ve yağ asitlerini taşımak ve enerjiye dönüştürmek için gerekli olan karnitin üretmek için gereklidir. Lizin, uygun bir vücut metabolizmasını destekleyerek doğal olarak iştahı canlandırmaya yardımcı olur. Çok az lizin varsa diyet, iştahsızlık oluşabilir.	İştahı doğal bir şekilde uyarır.
L-Lizin 126 mg; (Günlük doz FAO/WHO/UNU 1985 raporu tarafından önerilen 12 mg/kg'dır. Ortalama 70 kg olan bir kişi için bu değer 840 mg'a eşittir. Önerilen günlük dozun %15'i 126 mg'dır.)	Kemikler	Lizin, kemiklerin normal yapısının gelişmesine ve korunmasına katkıda bulunur.
Lizin (50-500 mg, genel olarak yetersiz hayvansal protein alımı olan gruplar için	Vücut dokuları Düşük protein alımı olan kişilerde protein kullanımını artırır Veya vücudun dokularındaki (kollajen, dişler, kemikler ve kaslar) proteinlerin sentezi için gereklidir. Kaslarda, kemiklerde ve dişlerde kalsiyumun emilimini, etkisini ve korunmasını artırır.	Lizin, vücut/vücut dokuları/vücut fonksiyonunun korunması için gerekli olan esansiyel bir amino asittir. Lizin ilavesi tahıl protein kalitesini artırır
Kullanım koşulları: 126 mg; (Günlük doz, 1985 FAO/WHO/UNU raporu tarafından önerilen 12 mg/kg'dır. Bu, ortalama 70 kg'lık bir kişi için 840 mg'a eşittir. Önerilen günlük dozun %15'i 126 mg'dır.)	Kemikler	Lizin, kemiklerin normal yapısının gelişmesine ve korunmasına katkıda bulunabilir.
Esansiyel amino asitler: 25 mg lizin klorür	Kolesterol seviyelerini düşürür	Kolesterol seviyelerini düşürür

Arjinin



Arginin ($C_6H_{14}N_4O_2$), hayvansal ve bitkisel kökenli yiyeceklerde bulunur. Arginin, (S) -2-amino-5-guanidinopentanoik asit ve (S) -2-amino-5 [(aminoiminometil) amino] pentanoik asit olarak da bilinir.

Arjinin, kalp ve dolaşım hastalıklarını önlemeye ve tedavi etmeye yardımcı olabilir, yorgunlukla mücadele edebilir ve bağışıklık sistemini uyarabilir. Aynı zamanda nitrik oksit üretiminde, kan damarlarını rahatlatmada, angina ve diğer kardiyovasküler problemleri tedavi etmede ve erektil disfonksiyonda takviye edici gıda olarak kullanılabilir (18). Arjinin, üre siklusunda ve azotlu atıkların detoksifikasyonunda da önemli bir aracıdır (19).

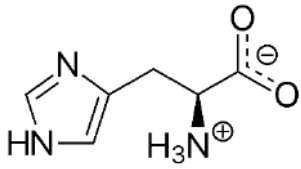
takviye edici gıdalarda arjinin için İspanya Gıda Otoritesi tarafından maksimum günlük alım miktarı 3000 mg/gün (9) ve Norveç Gıda Otoritesi üst limit 6800 mg/gün olarak önermektedir (20). Türkiye'de yetişkin için günlük maksimum miktar 5 g/gün iken 4-10 yaş kullanıcı grubu için 1250 mg/gün'dür. İsviçre Federasyonu yetişkinler için bu miktarı 2500 mg/gün olarak açıklamıştır (11, 12).

Takviye edici gıdalarda kullanılan arjinin için EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvurusu fiziksel performans içerikli olup Tablo-3'te yer almaktadır (19).

Tablo-3: Takviye edici gıdalarda kullanılan arjinin için EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvuruları (19)

Arjinin, günlük alım miktarı	**Sağlıkla ilişkisi**	**Önerilen ifadeler**
Arginin hidroklorür	Fiziksel performans ve kondisyon	Kaslar için güç. Nitrik oksit üretimini arttırır
Günlük dozda 1000-3000 mg L-arginin hidroklorür (= 830-2490 mg L-arginin) içeren takviye edici gıdalarda.		

Histidin

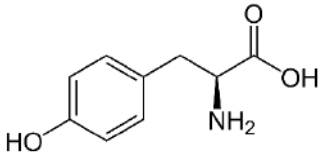


Histidin, kimyasal formülü "$C_6H_9N_3O_2$" olan imidazol yan zinciri içeren esansiyel bir amino asittir. İmidazol halkası proton tamponlama, metal iyon şelatlama ve antioksidan özelliklerden sorumludur ve metalloproteinlerle beraber koordine edici bir liganttır. Metal ile aktive olan enzimler ve metalloproteinlerin histidin kalıntıları, bu bileşikler tarafından metal bağlanmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (21). Histidin; kobalt(II), nikel(II), bakır(II), çinko(II) kadmiyum(II) ve demir(II) gibi farklı metal iyonlarını şelatlayarak düzenlenmesini ve atımını sağlar (22).

Histidin içeren takviye edici gıdalar yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında oluşan hidrojen iyonlarını tamponlar. Beyindeki artan histamin sentezi nedeniyle, yorgunluğu iyileştirebilen hücre içi karnosin konsantrasyonunu artıran çalışmalar yapılmaktadır (23).

10 yaş ve üzeri yetişkinlerde kullanılan histidin içeren takviye edici gıdalar için Norveç Gıda Otoritesi tarafından günlük alım miktarı 550-600 mg/gün olarak belirlenirken (24), İtalya ve İspanya günlük maksimum 1.12 g histidin miktarını tavsiye etmiştir (25). İsviçre Federasyonu, yetişkinler için 600 mg/gün önerirken Türkiye'de 200 mg/gün maksimum tüketim miktarı olarak belirlenmiştir (11, 12).

Tirozin



Tirozin, molekül formülü $C_9H_{11}NO_3$ olan yan zincirinde amit fonksiyonel grubu bulunduran ve ayrıca benzen halkası içeren, polar özelikte ketojenik, esansiyel olmayan bir α amino asit olup, birçok proteinin yapısında bulunur.

Tirozinden, tiroid hormonları olan tiroksin ve triiyodotironin ile adrenal medulladan salınan adrenalin ve noradrenalin hormonları metabolizmada üretilir. Ayrıca DOPA-DOPAMİN gibi nörotransmiterler de tirozin metabolitidir.

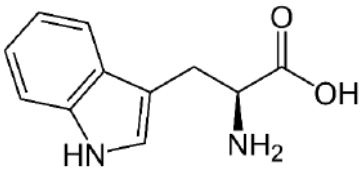
Norveç Gıda Otoritesi tarafından 10 yaş ve üzeri yetişkinlerde 2000 mg/gün tirozin dozunun sağlık üzerinde olumsuz etki riski oluşturduğu belirtilmiştir. AESAN tarafından tirozin+fenilalanin toplamı 1900 mg/gün üst limit belirlenmektedir (9). Türkiye'de etikette "Tirozin metabolizma bozukluğu olan kişiler tarafından kullanılmamalıdır" uyarısı ile 1000 mg/gün'e kadar takviye edici gıdalarda kullanımına izin verilmektedir. İsviçre Federasyonu tarafından "fenil alanin ve tirozin toplam miktarları 1500 mg/gün'ü aşmayacak" şekilde izin verilmektedir (11, 12).

Avrupa Birliği Gıda Otoritesine yapılan başvurularda bilişsel ve zihinsel performans üzerine sağlık beyanı yapılması talep edilmektedir (Tablo-4), (26).

Tablo-4 : Takviye edici gıdalarda kullanılan tirozin için EFS'ya yapılan sağlık beyanı başvuruları (26).

Tirozin, günlük alım miktarı	**Sağlıkla ilişkisi**	**Önerilen ifadeler**
Tirozin Günlük tirozin dozu: 500 mg/gün (yetişkinler)	Çevresel olarak olumsuz koşullara maruz kalma sırasında bilişsel performansın desteklenmesine yardımcı olur. Açıklama sağlandı Bilişsel ve zihinsel performans: Tirozin, özellikle yüksek gereksinimlerin arttığı durumlarda fiziksel ve zihinsel aktiviteyi sürdürmek için gereklidir.	Tirozin, çevresel olarak olumsuz koşullara maruz kalma sırasında zihinsel odaklanma ve performansın korunmasına yardımcı olur. Tirozin, çevresel olarak olumsuz koşullara maruz kalma sırasında zihinsel yorgunluğu sınırlar.
Tirozin Kullanım Koşulları: 4 mg/gün	Bilişsel işlev/Zihinsel sağlık. Bilişsel ve zihinsel performans: Özellikle yüksek gereksinimlerin olduğu durumlarda fiziksel ve zihinsel aktiviteyi sürdürmek için tirozin gereklidir.	Geçici stres durumlarında fiziksel ve zihinsel konsantrasyonun korunmasına yardımcı olur.
Tirozin (Kullanım Koşulları; Diyet kaynaklarından veya Takviye edici gıdalardan)	Enerji üretiminde yer alır, Odaklanmayı/dikkati geliştirir	Enerji sağlar

Triptofan :



Triptofan ($C_{11}H_{12}N_2O_2$), yapısında indol halkası içeren, vücut tarafından sentezlenemeyen ve diyetle tüketilmesi gereken bir amino asittir. Triptofandaki indol halkası parçalanarak L-kinurenin, kinurenik ve kinolinik asitler ile nikotinamid adenin dinükleotidi (NAD(+)) gibi hücre tepkisi adaptörleri üreten "kinürenin şantı"nı oluşturur. Gıdalarla alınan triptofanın bir kısmıda nörotransmitter olan 5-hidroksi triptofan (5-HTP)'a ve ardından serotonin

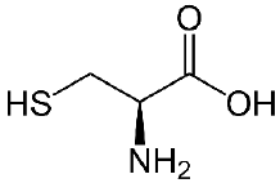
hormonuna dönüşür. Serbest triptofan beyin hücrelerine serotonin oluşturmak üzere girer (27).

Triptofan yoğun egzersiz sırasında ağrı toleransını arttırmada serotonin üretimini yükseltmeyi desteklemek, uykusuzluk, depresyon, mevsimsel duygu bozukluğu, adet öncesi ağrıları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, yorgunluğu hafifletmek için takviye edici gıda olarak kullanılmaktadır (28, 29).

Bazı takviyelerde triptofan etikette ayrı olarak yazılmayıp, niasinin altında listelenebilir. Niasin, niasin eşdeğerleri (NE) cinsinden ölçülür. 60 mg L-triptofan, 1 mg niasine eşdeğerdir (18).

Norveç Gıda Otoritesi tarafından 18 yaş ve üzeri yetişkinler için 450 mg/gün üst limitin olumsuz sağlık etki riski oluşturabileceği belirtilmiştir (30). Triptofan takviyeleri yetişkinler tarafından 16 hafta boyunca günlük 60 mg dozlarda kullanıldığı belirtilmiştir. İspanya Gıda Otoritesi günlük maksimum 300 mg/gün (protein hidrolizi ile elde edilen triptofan) takviye edici gıdalarda izin vermekle beraber etiket üzerinde "Antidepresanlarla tedavi gören kişiler için önerilmez" ifadesi zorunlu etiket uyarısı olarak yer almasını talep etmektedir(9). İsviçre Federasyonu 240 mg/gün maksimum limit belirlerken, Türkiyede bu limit 500 mg/gündür (11, 12).

Sistein:



Sistein ($C_3H_7NO_2S$), yan zincirinde tiol grubu (-SH) formunda kükürt içeren esansiyel olmayan bir amino asittir. Yapısındaki -SH grubu, amino asitin yüksek reaktif kapasitesinden sorumlu olup birçok biyolojik fonksiyonlarda yer alır. Sistein, proteinlerin üçüncül yapılarının katlanmasında ve dengelenmesinde rol alır. Biyolojik aktiviteleri destekleyen bir tür kovalent bağ ile disülfit köprüleri oluşturur.

FDA ve Norveç Gıda Otoriteleri tarafından sisteinin, takviye edici gıdalarda 10 mg/gün olarak kullanılması önerilir (31). İspanya Gıda Otoritesi tarafından takviye edici gıdalarda sistein için günlük maksimum alım miktarı 300 mg/gün olarak belirtilmiştir (9). İsviçre Federasyonu, sistein ve metiyoninin birlikte kullanımını 900 mg/gün miktarını geçmeyecek şekilde açıklamaktadır. Türkiye'de üst limit 300 mg/gün dür (11, 12).

Sisteinin asetillenmiş formu olan N-Asetil Sistein (NAC) bazı ülkelerde takviye edici gıdalarda etken madde olarak kullanılırken bazı ülkelerde ilaç etken

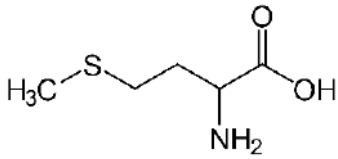
maddesi olarak değerlendirilmektedir. NAC molekülündeki sülfhidril grubu (-SH) doğrudan reaktif oksijen türlerini (ROS) temizler (32).

EFSA'ya yapılan bazı sağlık beyanı başvurularında, sistein ve sistin için deri, saç, tırnak ve kolajen oluşumuna yardımcı olduğunu içeren beyanlar bulunmaktadır (Tablo-5).

Tablo-5 : Takviye edici gıdalarda kullanılan Sistein için EFSA ya yapılan sağlık beyanı başvuruları (33)

Sistein / Sistin günlük alım miktarı	Sağlıkla ilişkisi	Önerilen ifadeler
Sistin/Sistein Kullanım koşulları: -Minimum 137 mg/gün (Günlük doz, 1985 FAO/WHO/UNU raporunda tavsiye edilen 13 mg/kg'dır. Bu, ortalama 70 kg'lık bir kişi için 910 mg'a eşittir.	Epidermik doku	Kükürt içeren amino asitler saç, tırnak ve derinin sağlıklı yapısının korunmasına katkıda bulunabilir.
L-Sistein Kullanım koşulları: 100 – 300 mg /gün	Protein yapısını stabilize ederek sağlıklı saç, tırnaklar ve kolajen oluşumuna yardımcı olur.	Direnci artırır ve saç ve tırnakların büyümesini uyarır. Saç ve tırnakları canlandırıcı ajan.

Metiyonin:



Kimyasal formülü $C_5H_{11}NO_2S$ olan metiyonin, S-metil tiyoeter yan zinciri içerir ve insanlar için esansiyel amino asitlerdendir. Metiyonin üç basamakta homosisteine dönüştürülebilir ve ilk aşamada S- Adenosil Metiyonin vücütta fosfotidilkolin ve DNA sentezine ek olarak histon metilasyonu da dahil olmak üzere 60'tan fazla metilasyon reaksiyonuna katılan bir metil donörüdür (34). Metiyonin, fazla tüketilmesi durumunda en zararlı amino asitlerden biri haline geldiği kabul edilir (35).

Norveç Gıda Otoritesi metiyonin dozunu takviye edici gıdalarda 210 mg/gün olarak önermektedir(36). Kanada Sağlık Birimi (Health Canada) yetişkinler için günlük 108,5-1000 mg arasında bir doz önerirken, "Sağlığın korunmasında bir faktör" ve "Karaciğer fonksiyonunu desteklemeye yardımcı olur" ifadelerinin kullanımına izin vermektedir (37). İsviçre Federasyonu tarafından da sistein ve

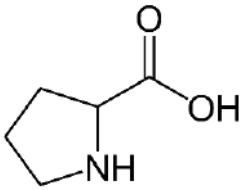
metiyoninin birlikte kullanımını 900 mg/gün'ü geçmeyecek şekilde açıklamaktadır. Türkiyede üst limit 300 mg/gün'dür (11, 12).

EFSA'da metiyoninin hem "L" formu hem de "DL" formu için sağlık beyanı başvuruları bulunmakta olup bu beyanlar saç, tırnak, deri sağlığını içerir (Tablo-

Tablo-6: Takviye edici gıdalarda kullanılan metiyonin için EFSA'ya yapılan sağlık beyanı başvuruları (33).

L-Metiyonin günlük alım miktarı	Sağlıkla ilişkisi	Önerilen ifadeler
L-Metiyonin	epidermik doku	Kükürt içeren amino asitler saç, tırnak ve derinin sağlıklı yapısının korunmasına katkıda bulunabilir.
L-Metiyonin Kullanım koşulları: 50 - 150 mg/gün	Kükürt sağlayıcı olarak saç sağlığı	Saç büyümesini uyarır. Saç dökülmesini ve yıpranmasını durdurur.
DL-Metionin ve L-sistin kükürt amino asitleri Kullanım koşulları: - 3 ay boyunca günde her amino asitten 125 mg. Yetişkinler için	Saç ve tırnak direnci ve büyümesi	Saç ve tırnak direncini artırın ve büyümelerini teşvik edin

Prolin:



Prolin "$C_5H_9NO_2$", -NH amino grubu içermemesine rağmen proteinlerin biyosentezinde kullanılan organik bir asittir. Prolin başlıca hidroksiprolin üretimi, gen ekspresyonu ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesi, hücrelerde besin ve büyüme faktörü sinyalleşmesini entegre etme, prolin-5-karboksilat, süperoksit anyonu ve hücresel redoks reaksiyonları yoluyla prolin sinyali ile oksidanları uzaklaştırmak, poliaminler glutamat ve protein sentezi, memelilerde arginin sentezi gibi biyokimyasal aktivitelerde görevlidir. Prolin ve hidroksi prolin vücutta en fazla bulunan ve protein yapısındaki kolajen bileşiminin üçte birini oluşturur. Kolajen eklemlerin ve tendonların düzgün çalışması için önemlidir. (38).

Norveç Gıda Otoritesince 10 yaş ve üzeri kullanıcı grubunda L-prolinin 1800 mg/gün'e kadar gıda takviyesi olarak kullanımı uygun bulunmuştur (39). İspanya Tüketici İşleri, Gıda Güvenliği ve Beslenme Ajansı (AECOSAN) önerilen

maksimum günlük miktarı belirtmemiştir (40). İsviçre ve Türkiye'de yetişkinler için 1000 mg/gün izin verilmektedir (11, 12).

LİTERATÜRLER

1-Directive 2002/46/EC on the approximation of the laws of the member states relating to food supplements.

2- Mert N, Mert H, Söğütlü, İ, İrak, K, Mis, L, (2018). Makro Elementler Ve Takviye Edici Gıdalar. Geleceğin Dünyasında Bilimsel Ve Mesleki Çalışmalar Sağlık Ve Spor Bilimleri , 79-106, Bursa: Ekin Basım Yayın Dağıtım.

3- Regulatıon (EC) No 1925/2006 Of The European Parlıament And Of The Councıl of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods.

4- Mert N, (1996). Veteriner Klinik Biyokimya ,UÜ Güçl.Vakfı Yayın No:12

5- Wu G, (2009). Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids 37(1), 1-17.

6- Luiking YC , Deutz NEP, (2007). Biomarkers of arginine and lysine excess. J Nutr, 6:1662-1668

7- Cruzat VF, Newsholme P, (2017). An introduction to glutamine metabolism. In Glutamine; CRC Press: Boca Raton, FL, (1–18), USA

8- Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, Curi R, Newsholme P (2018). Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. Nutrients 10, 1564; doi:10.3390/nu10111564

9- AESAN (2012). Report of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN)on the condition for use of certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements – 1. The Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN), Spain.

10- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-glutamine and Lglutamic acid. Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-215-4, Oslo, Norway.

11-Swiss Ordonnance on dietary supplements https://www.admin.ch/opc/fr/classified-compilation/20143410/index.html.

12-Takviye Edici Gıdalar Kısıtlı Maddeler Listesi(2022). Son Güncelleme Tarihi: 11/11/2022
https://www.tarimorman.gov.tr

13- EFSA Journal (2011); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-glutamine and growth or maintenance of muscle mass (ID 719, 722, 3185), faster restoration of muscle glycogen stores after strenuous exercise (ID 434, 699, 701, 723, 1569), skeletal muscle tissue repair (ID 721), maintenance of normal neurological function (ID 662,

700), increased attention (ID 700, 1570), improvement of working memory (ID 700, 1570), maintenance of defence against pathogenic gastro-intestinal microorganisms (ID 452), gut protein synthesis (ID 701), decreasing gut permeability (ID 701), and stimulating immunological responses (ID 1568) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2225.

14- Milman N, Scheibel J, Jessen O (1980). Lysine prophylaxis in recurrent Herpes simplex labialis: a double-blind, controlled crossover study. Acta Derm Venereol;60:85-87.

15- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-lysine Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 987-82-8259-252-9, Oslo, Norway.

16- IOM (2005). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids, Institute of Medicine, Washington DC.

17- EFSA Journal (2011). EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-lysine andimmune defence against herpes virus(ID 453), maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations (ID 454, 4669), increase in appetite leading to an increase in energy intake (ID 610), contribution to normal protein synthesis(ID609, 1612), maintenance of normal bone (ID 663, 1915), and increase incalcium absorption leading to an increase in calcium retention (ID 609, 1612)pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(4):2063. [21pp.].doi:10.2903/j.efsa.2011.2063.

18-National Library of Medicine (2022). https://medlineplus.gov/druginfo/natural/875.html

19- EFSA Journal (2011). Suggested citation: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-arginine and “immune system functions” (ID 455, 1713), growth or maintenance of muscle mass (ID 456, 1712, 4681), normal red blood cell formation (ID 456, 664, 1443, 1712), maintenance of normal blood pressure (ID 664, 1443), improvement of endothelium-dependent vasodilation (ID664, 1443, 4680), “physical performance and condition” (ID1820), “système nerveux”(ID608), maintenance of normal erectile function (ID649, 4682), contribution to normal spermatogenesis (ID 650, 4682), “function of the intestinal tract”

(ID 740),and maintenance of normal ammonia clearance (ID 4683) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal2011;9(4):2051.

20- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-arginine and arginine alpha-ketoglutarate. Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-197-3, Oslo, Norway

21- Nair, NG, Perry G, Smith, MA, Reddy VP, (2010). NMR studies of zinc, copper, and iron binding to histidine, the principal metal ion complexing site of amyloid-β peptide. J. Alzheimers Dis, 20, 57–66.

22- Morris, PJ, Bruce MR, (1970). Stereoselective formation of cobalt(II), nickel(II) and zinc(II) chelates of histidine. J. Inorg. Nucl. Chem., 32, 2891–2897.

23- Moro J, Tome D, Schmidely P, Demersay TC, Marniche DA (2020). Histidine: A Systematic Review on Metabolism and Physiological Effects in Human and Different Animal Species. Nutrients, 12(5): 1414.

24- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-histidine Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety

25- AESAN (2013). Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the use conditions for certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements -2. The Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN), Spain.

26- EFSA Journal (2011). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-tyrosine and contribution to normal synthesis of catecholamines (ID 1928), increased attention (ID 440, 1672, 1930), and contribution to normal muscle function (ID 1929) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2011;9(6):2270. [16 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2011.2270.

27-Palego L, Betti L, Rossi A, Giannaccini G, (2016). Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans. J Amino Acids,;2016:8952520. doi: 10.1155/2016/8952520.

28- Sidransky H, (2002). Tryptophan: Biochemical and Health Implications. CRC Press; Boca Raton, FL.

29- Young SN, (1996). Behavioral effects of dietary neurotransmitter precursors: Basic and clinical aspects. Neurosci Biobehav Rev. ;20:313–23.
30- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-tryptophan. Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety. ISBN: 978-82-8259-193-5, Oslo, Norway.
31- VKM (2015). Risk assessment of “other substances” – L-cysteine and L-cystine. Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-175-1, Oslo, Norway.
32- Salamon S, Kramar B, Marolt TP, Poljsak B, Milisav I (2019). Review Medical and Dietary Uses of N-Acetylcysteine. Antioxidants 28;8(5):111. doi: 10.3390/antiox8050111.
33- EFSA Journal (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to L-cysteine and L-methionine alone or in combination and maintenance of normal hair (ID 597, 4224, 4297, 4685, 4686), maintenance of normal nails (ID 597, 4224, 4685), maintenance of normal skin (ID 665, 666, 1916), contribution to normal collagen formation (ID 4685) and contribution to normal glutathione formation (ID 1745) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010;8(10):1795. [17 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2010.1795.
34- Brosnan JT, Brosnan ME, (2006). The sulfur-containing amino acids: an overview. J Nutr. 136:1636S–1640S. doi: 10.1093/jn/136.6.1636S.
35- Harper AE, Benevenga NJ, Wohlhueter RM (1970). Effects of ingestion of disproportionate amounts of amino acids. Physiol Rev. ;50:428–558. doi: 10.1152/physrev.1970.50.3.428
36- VKM (2016). Risk assessment of "other substances" – L-methionine. Statement of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-247-5, Oslo, Norway
37- Health Canada. webprod.hc-sc.gc.ca/nhpid-bdipsn/atReq.do?atid=l.methionine&lang=eng
38- Guoyao W, Bazer FW, Burghardt RC, Johnson GA, Kim SW, Knabe DA, Li P, Li X, McKnight JR, Satterfield MC, and Spencer TE (2011). Proline and hydroxyproline metabolism: implications for animal and human nutrition. Amino Acids, 40(4): 1053–1063.
39- VKM. (2016). Risk assessment of "other substances" – L-proline Opinion of the Panel on Nutrition, dietetic products, Novel Food an Allergy of the

Norwegian Scientific Committee for Food Safety, ISBN: 978-82-8259-250-5, Oslo, Norway
40- Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition (AECOSAN) on the conditions of use of certain substances to be used in food supplements-4

Bulbus Oculi Anatomisi ve Klinikte Görülen Bazı Hastalıkları

Kenan ÖZTÜRK[1], Ahmet DURSUN[2]

1 Dr ,Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı
ORCID-ID: 0000-0002-5552-8684

2 Doç. Dr., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Ana Bilim Dalı
ORCID-ID: 0000-0003-4568-8761

GİRİŞ

Orbita içinde yerleşmiş olan bulbus oculi, orbita tarafından korunmaktadır. Küre şeklinde olan bulbus oculi'nin sadece ön yüzü dışarıyla temas halindedir. Anteroposterior çapı erişkinde 21-26 mm arasında değişir. Bulbus oculi'nin ağırlığı ortalama 7-9 gr, hacmi ortalama 7 cc kadardır. (Toprak ve Akın, 1998).

Bulbus oculi'ler, palpebrae superior ve inferior ile dış etkenlerden korunurlar. Palpebrae superior ve inferior'un kırpma refleksi sayesinde bulbus oculi'ler dış etkenlerden korunurlar. Palpebrae'lerden başka apparatus lacrimalis, conjunctiva ve cilia'lar gözün yardımcı organlarını oluştururlar (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring, 2008)

Bulbus oculi'lerin içerisinde yer aldığı orbitanın duvarlarını 7 adet kemik oluşturur. Üst duvarını, os sphenoidale'nin az bir kısmı ile os frontale'nin pars orbitalis'i oluşturur. Medial duvarını, maxilla, os ethmoidale, os lacrimale ve os sphenoidale oluşturur. Alt duvarın küçük bir kısmını os zygomaticum ve os palatinum yaparken büyük kısmını maxilla'nın lamina orbitalis'i yapar. Dış duvarını ise os zygomaticum ve os sphenoidale'nin ala major'u oluşturur (Standring, 2008). Göz küresi 3 tabakadan oluşur. Bunlar:

a.) Tunica fibrosa (externa) bulbi

b.) Tunica vasculosa (media) bulbi (tractus uvealis)

c.) Tunica interna bulbi (sensoria=nervosa)'dir.

Tunica fibrosa bulbi'yi cornea ve sclera oluşturur.

Tunica vasculosa bulbi'yi choroidea, corpus ciliare ve iris oluşturur.

Tunica interna bulbi ise retina diye bilinen ışığa hassas tabakasıdır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Gözün beslenmesi; aa. ciliares posteriores breves, aa. ciliares posteriores longae, aa. ciliares anteriores ve a. centralis retinae tarafından sağlanır. Choroidea'nın dış yüzündeki venlere vv. ciliares adı verilir. Bu venler göz küresinde birbirleriyle birleşerek v. vorticosa'ları oluşturur. Tüm venler v. ophtalmica'ya açılır. N. ciliaris'ler n. nasociliaris'in dallarıdır ve ggl. ciliare'den ayrılırlar. Göz kasları ise; m. levator palpebrae superioris, m. obliquus superior, m. obliquus inferior, m. rectus superior, m. rectus inferior, m. rectus medialis, m. rectus lateralis'tir (Arıncı ve Elhan, 2006).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göz Küresi (Bulbus oculi)

Küre şeklinde olan bulbus oculi 2,5 cm'lik bir çapa ve 7 gr kadar bir ağırlığa sahiptir. Yüzün üst yarısında, fossa cranii anterior'un inferiorunda ve fossa cranii media'nın ise anterior'unda orbita içerisinde bilateral olarak bulunur. Cornea,

bulbus oculi'nin 1/6'lık şeffaf ön bölümünü oluştururken, şeffaf olmayan 5/6'lık arka kısmını ise sclera oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Göz küresinin 3 tabakalı bir yapısı vardır:

a) Tunica fibrosa (externa) bulbi

b) Tunica vasculosa (media) bulbi (tractus uvealis)

c) Tunica interna bulbi (sensoria=nervosa) (Arıncı ve Elhan, 2006).

a) Tunica fibrosa bulbi: Cornea ve sclera olmak üzere iki kısımdan meydana gelir.

Sclera: Bulbus oculi'nin 5/6 lık arka beyaz kısmını oluşturur. Bulbus oculi'nin hacim ve şeklinin korunmasını sağlayan sert ve sağlam bir yapıya sahiptir. Sclera'nın yapısı, elastik lifler, kollajen ve fibroblastlardan oluşmuştur. Sclera'nın iç yüzü kahverengi, dış yüzü ise beyaz renklidir. Bulbus oculi'nin kasları sclera'nın ön bölümüne tutunur. Sclera'nın arka kısmını n. opticus'a ait lifler deler. Liflerin deldiği bu bölge scleranın en zayıf yeridir ve lamina cribrosa sclerae adını alır. Diğerlerine göre daha büyük olan bu bölgedeki deliklerden birinden a.v. centralis retinae geçer. Ek olarak v. vorticosa'ların geçtiği 4-5 adet daha büyük delik bulunur. Scleranın dışını Tenon kapsülü (vagina bulbi) çevreler. Vagina bulbi ile sclera arasında spatium episclerale denilen bir aralık yer alır. Bu aralık gözün orbita içerisinde rahat hareket etmesini sağlar (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Sclera'nın cornea ile birleşen kısmı iki yaprak halindedir ve bu yapraklar arasına cornea'nın ince kenarı girer. Çatal şeklindeki bu yapının iç tarafında m. ciliaris'in tutunduğu reticulum trabeculare (ligamentum pectinatum) bulunur. Bu yapı camera anterior'u sinus venosus sclerae'den (schlemm kanalı) ayırır. Ligamentum pectinatum'un lifleri arasında kalan aralığa spatia anguli iridocornealis (fontana aralığı) denilir. Bu aralıklar schlemm kanalını camera anterior'a bağlar. Camera anterior'da bulunan sıvı villi pectinati tarafından emilir ve bu aralıktan geçerek sinus venosus sclerae'ye (schlemm kanalı) boşalır (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Cornea: Bulbus oculi'nin 1/6'lık ön kısmında yer alan, saat camı şeklindeki şeffaf bölümdür. Cornea'nın dışındaki ince kenarına limbus corneae denilir. Cornea'da kan ve lenf damarları yer almaz. Beslenmesi doku sıvısı aracılığı ile olur. Ayrıca gözyaşı içerisinde ve havada yer alan oksijen ile beslenir. Cornea ışığı kıran bir yapıdır. Cornea'nın ön tarafı gözyaşı tarafından sürekli ıslak tutulur (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

b) Tunica vasculosa bulbi: Choroidea, corpus ciliare ve iris olmak üzere 3 bölümden oluşur (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Choroidea: Choroidea, bulbus oculi'nin arka tarafını tamamen kaplar (Murphy ve Pollock, 1993). Pars optica retinae'yı ve sclera'nın iç yüzünü

dışarıdan örter (Ganong, 1995). Vasküler, ince ve koyu kahverengi renkte bir dokudur. Bulbus oculi'nin arka kısmının yaklaşık 5/6'sını oluşturur. Arkada n. opticus ile sonlandığı kısımda sclera'ya sıkıca yapışmıştır (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Corpus ciliare: Orta katmandaki ora serrata'dan iris'in lateral kenarına kadar uzanır (Arıncı ve Elhan, 2006). Anterior yüzü camera anterior bulbi'ye, posterior yüzü ise lens'e bakar (Sancak ve Cumhur, 1999). Humor aquoeus üretimi ve akomodasyon fonksiyonu vardır (Fawcett, 1994). Tunica vasculosa bulbi'nin en kalın bölümü corpus ciliare'dir. Corpus ciliare'nin asıl yapısını bağ dokusu ve m. ciliaris oluşturur.

Corpus ciliare'nin büyük bölümünü m. ciliaris oluşturur (Arıncı ve Elhan, 2006). Corpus ciliare'nin epiteli humor aquoeus'un camera posterior bulbi'ye salgılanmasını sağlar (April, 1997).

İris: Kişiler arasında renginin farklı olması nedeniyle gökkuşağı anlamına gelen iris adı veri verilmiştir (Arıncı ve Elhan, 2006). İris 0,4–0,6 mm kalınlığa ve 11–14 mm çapa sahiptir (Gökmen, 2003). Tunica vasculosa bulbi nin en önde yer alan bölümü olup cornea ve lens arasında bulunur (Arıncı ve Elhan, 2006). İris'in ortasında pupilla adı verilen açıklık yer alır. Pupilla'nın çapı 1-8 mm arasında değişmekle birlikte ilaçların etkisi ile daha fazla genişleyebilme kapasitesine sahiptir (Arıncı ve Elhan, 2006). Pupilla ışık refleksi ile göze gelen ışık miktarı ayarlanır (O'dwyer ve Akova, 2010).

c) Tunica nervosa (İnterna) Bulbi:

Bulbus oculi'nin retina adı ile de bilinen ve ışığa hassas olan en iç tabakasıdır. Bu tabaka kendi içinde, stratum pigmentosum ve stratum nervosum olmak üzere iki tabakadan oluşur (Arıncı ve Elhan, 2006). Dışta yer alan stratum pigmentosum, corpus ciliare ile iris'in posterior yüzlerinde de devam eden tunica vasculosa'nın iç yüzünde yer alır (Stenkamp ve Cameron, 2002). Stratum nervosum ise discus nervi optici'den ora serrata'ya kadar stratum pigmentosum'un iç yüzünde uzanır. Ora serrata'nın arkasında kalan bölüme pars optica retinae, ora serrata'nın önünde kalan parçaya ise pars caeca retinae denilir (Arıncı ve Elhan, 2006). Retina'nın pars caeca retinae denilen bu bölümü ışığa duyarlı değildir. Işığa duyarlı olmayan bu bölümü, corpus ciliare (pars ciliaris retina) ve iris'in arka yüzüne doğru devam eden (pars iridica retina) stratum pigmentosum oluşturur (Murphy ve Pollock, 1993).

Retina yumuşak ve şeffaf bir yapıya olup içerdiği rodopsin'den dolayı morumsu renkte görülür. Retina'nın posteriorunda 2-4 mm'lik çapa sahip sarı pigmentli oval şekilli alana macula lutea denilir. macula lutea'nın ortasındaki çukurluğa ise fovea centralis denilir. Bunun da orta noktasında foveola denilen

ve sadece koni hücrelerinin bulunduğu alan yer alır. Burası ışığın en iyi alındığı bölgedir. Bu alanın birkaç mm nazal tarafında n. opticus'un bağlandığı yerde discus nervi optici yer alır ve bunun da orta noktasındaki çukur bölgeye ise excavatio disci adı verilir. Bu noktadan a.v. centralis retinae geçer ve burası kör nokta olarak bilinir (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

2.2. Işığı kıran yapılar:

Işık cornea, humor aqueus, lens ve corpus vitreum tarafından kırılarak geçer ve bu yapılar sayesinde ışığın macula lutea'ya düşmesi sağlanır. Fibrae zonulares ve m. ciliaris'ler ise lens'in kalınlığını ayarlayarak ışığın kırılmasında dolaylı olarak rol oynarlar.

Cornea: Anlatıldı.

Humor aqueus: Camera anterior ve camera posterioru dolduran berrak bir sıvıdır. Proc. ciliaris'ler tarafından salgılanırlar. Önce camera posterioru doldurur. Sonra pupilla'dan geçerek camera anterioru doldurur. İridokorneal açıdaki fontana aralıklarından geçer. Sinus venosus sclera'dan (Schlem kanalı'ndan) geri emilir.

Lens: Lens, içerisinde damar ve sinir içermeyen yaklaşık 9 mm çapa sahip ince kenarlı bir mercek şeklindedir. Lens, önde iris ve arkada corpus vitreum arasında yer alır. Capsula lentis adı verilen bir kapsül ile çevrelenmiştir. Lensi kenarlarından fibrae zonulares adı verilen lifler proc. ciliaris'e bağlarlar.

Corpus vitreum: Işığı kıran yapıların en büyüğüdür. Lensin arkasında bulunan boşluğa camera vitrea denir. Corpus vitreum bu boşluğu dolduran sıvıdır. Corpus vitreum, lensi destekler ve retinayı yerinde tutar. Humor vitreus'un etrafını saran zara, membrana hyaloidea denir. Corpus vitreumda kan damarı bulunmaz. Embriyonal dönemde corpus vitreum içinde canalis hyaloideus (Cloquet kanalı) yer alır ve bu kanal doğumdan sonra kaybolur (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.3. Bulbus oculi'nin damar ve sinirleri:

Beslenmesi aa. ciliares posteriores breves ve longae, aa. ciliares anteriores ve a. centralis retinae tarafından sağlanır. Choroidea'nın dış yüzündeki venlere vv. ciliares adı verilir. Bu venler göz küresinde birbirleriyle birleşerek v. vorticosa'ları oluşturur. Tüm venler v. ophtalmica'ya açılır. N. ciliaris'ler n. nasociliaris'in dallarıdır ve ggl. ciliare'den ayrılırlar.

2.4. Gözün yardımcı oluşumları:

Göz kasları, fascialar, kaşlar, göz kapakları, konjunktiva ve gözyaşı bezleridir.

Göz kasları: M. orbitalis (muller kası): sempatik sistemden uyarılır ve fissura orbitalis inferior'u kapatır.

M. levator palpebrae superioris: Sfenoid kemiğin ala minor'undan başlar, üst göz kapağında sonlanır. Bu kasın fonksiyonu üst göz kapağını yukarı kaldırmaktır. N. oculomotorius'dan inerve olur.

M. obliquus superior: Sfenoid kemiğin korpusundan başlar, trochlea'da yön değiştirir ve m. rectus superior'un altından geçerek sclera'da sonlanır. Fonksiyonu gözü aşağı dışa baktırmaktır. N. trochlearis tarafından uyarılır.

M. obliquus inferior: Orbita tabanının ön kısmında bulunur. Sclera'da sonlanır. Fonksiyonu gözü yukarı dışa baktırmaktır. N. oculomotorius tarafından uyarılır.

M. rectus superior: Anulus tendineus communis'den (Zinn halkası) başlar, sclera'da sonlanır. N. oculomotorius tarafından uyarılır.

M. rectus inferior: Anulus tendineus communis'den başlar, sclera'da sonlanır. N. oculomotorius tarafından uyarılır.

M. rectus medialis: Anulus tendineus communis'den başlar, sclera'da sonlanır. N. oculomotorius tarafından uyarılır.

M. rectus lateralis: Anulus tendineus communis'den başlar, sclera'da sonlanır. N. abducens tarafından uyarılır.

Supercilium (Kaş): Orbita'nın üst kenarına paralel şekilde olan kıllara supercilium denir. Altında bulunan m. orbicularis oculi, m. corrugator supercilii ve m. frontalis'in lifleri buraya tutunur. Alından gelen terin göze inmesini engellerler (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Palpebrae (Göz kapakları): Üst ve alt olmak üzere 2 tane olup bulbus oculi'nin önünde bulunur ve kapandığında gözü korurlar. Açık kaldıklarında aralarında bulunan boşluğa fissura palpebralis denir. Göz kapağının tabakaları önden arkaya doğru cilt, subkutan doku, mimik kasları, septum orbitale, tarsus ve konjunctiva şeklinde sıralanır (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Conjunctiva: Her iki göz kapağının iç yüzünü ve sclera'nın ön yüzünü örten müköz bir membrandır. Göz kapaklarının iç yüzünü örten konjunktiva'ya tunica conjunctiva palpebrarum denirken sclera'nın ön yüzünü örten konjunktiva'ya ise tunica conjunctiva bulbi denir. Konjunctiva iltihabına konjunktivit denir (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

Apparatus lacrimalis: Gözyaşının üretilmesi ve boşaltılması için gerekli olan kanal veya yapıların oluşturduğu sistemdir.

Glandula lacrimalis: Orbita'nin üst dış bölgesinde yerleşir. Ductus excretorius denilen yaklaşık 12 adet kanalı bulunur.

Canaliculi lacrimales: Göz kapaklarının medialinde punctum lacrimale olarak başlar. Saccus lacrimalis'e açılan iki tane kanaldır.

Saccus lacrimalis: Ductus nasolacrimalis'in genişlemiş olan üst ucudur.

Ductus nasolacrimalis: Saccus lacrimalisten aşağı doğru uzanır. Meatus nasi inferior'a açılır. (Arıncı ve Elhan, 2006; Standring S, 2008).

2.5. N. Opticus ve Görme Yolları:

N. opticus'u oluşturan lifler pars optica retina'daki multipolar ganglion hücrelerinin uzantılarıdır. n. opticus kafa boşluğuna canalis opticus'dan geçerek girer. Nervus opticus yaklaşık 4 cm'lik bir uzunluğa sahiptir. N. opticus'ta 1.200.000 kadar lif bulunur. Bunun da yaklaşık %53 ü chiasma opticum'da çaprazlaşır.

Retinadaki fotoreseptörler 1. nöron, bipolar hücreler 2. nöron, multipolar ganglion hücreleri 3. nöron ve corpus geniculatum laterale'den çıkıp kortikal görme merkezine giden nöronlar ise 4. nöron'u oluştururlar (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.5.1. Görme ile ilgili refleksler:

Direkt ve indirekt (Konsensual) ışık refleksleri: Göze (retina'ya) gelen ışık n. opticus, chiasma opticum ve tractus opticus aracılığı ile sekonder görme merkezine (corpus geniculatum laterale) ulaşır. Tractus opticus'dan ayrılan liflerin bir kısmı colliculus superior'un yakınında bulunan nuc. pretectalis'de sinaps yaparlar. Nuc. pretectalis'deki nöronların aksonları n. oculomotorius'un her iki taraftaki parasimpatik çekirdeği olan Edinger-Westphal'e (nuc. oculomotorius accessorius) bağlanırlar. Edinger-Westphal'den çıkan sinir lifleri, n. oculomotorius içerisinde seyrederek orbita'da bulunan ggl. ciliare'de nöron değiştirir. Postganglionik lifler n. ciliaris brevis adı altında göz küresine girer ve m. sphincter pupillae'yi uyarırlar. Bir tarafın nuc. pretectalis'inin her iki tarafın Edinger-Westphal çekirdeğini uyarması nedeniyle, ışık tek göze gelmesine rağmen her iki göz pupillası da refleks alarak daralır. Işığın geldiği göz direkt olarak, diğeri ise indirekt olarak daralır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Akomodasyon refleksi: Gözün yaklaşan bir cismi görmeye yönelik oluşturduğu yanıttır; Gözler yaklaşan objeye odaklanabilmek için m. rectus medialis'in kontraksiyonu ile mediale bakar (konverjans), m. sphincter pupilla'nın etkisiyle pupillalar daralır (myosis), m. ciliaris'in etkisi ile de lensin kalınlığı (dolayısı ile kırma gücü) artar. Tüm bu olayların amacı; görüntünün retina üzerine net bir şekilde düşürülmesidir.

Retina üzerine gelen görüntü n. opticus, chiasma opticum, tractus opticus, corpus geniculatum laterale ve radiatio optica aracılığı ile primer görme merkezine ulaşır. Buradan fasciculus longitudinalis superior aracılığı ile frontal görme sahasına gider. Frontal görme sahasından çıkan lifler, capsula interna'dan

geçerek mesencephalon'daki m. rectus medialis'in her iki taraftaki motor çekirdeğine bağlanır ve bu kaslara kontraksiyon yaptırır. Frontal görme alanından (korteks) gelen bir kısım lifler her iki tarafın parasimpatik çekirdeğine (Edinger-Westphal) bağlantı kurarak n. oculomotorius içerisinde preganglionik lifler olarak orbita'ya girer. Orbita'da ggl. ciliare'de sinaps yaptıktan sonra, postganglionik lifler n. ciliaris brevis'lerle göz küresine girer ve m. ciliaris'e kontraksiyon yaptırır. Bu nedenle de göz merceği kalınlaşır. Aynı zamanda m. sphincter pupilla'yı da uyarır ve pupilla'yı daraltır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Kornea refleksi: Göz kapakları cornea veya conjunctiva'ya dokunulduğunda hemen kapanır. Cornea veya conjunctiva'nın dokunma duyusunu n. trigeminus'un dalı olan n. ophthalmicus (alt göz kapağını n. maxillaris alır) alarak nuc. principalis nervi trigemini'de sonlanır. Fasciculus longitudinalis medialis içindeki ara nöronlarla n. facialis'in motor çekirdeği olan nuc. nervi facialis ve parasempatik çekirdeği olan nuc. lacrimalis'e bağlanır. Sonuçta göz kapakları kapanır ve gözyaşı salgılanır (Arıncı ve Elhan, 2006).

Gövde refleksi: Herhangi bir şeyi okurken veya uçan bir cismi takip ederken göz, baş ve boynun isteğimiz dışındaki hareketlerinde ve kolların yukarı kaldırılarak ışığın göze girmesini engellemek de olduğu gibi ışık n. opticus, chiasma opticum ve tr. opticus aracılığıyla colliculus superiora gelir. Buradan tr. tectospinalis ve tr. tectobulbaris aracılığıyla medulla spinalis ön boynuz motor hücreleri ve kranial sinirlerin motor çekirdeklerine bağlantı kurarak korunma hareketleri yaptırır.

Deri ile ilgili pupilla refleksi: Yanık gibi çok ağrılı bir uyaranda pupilla genişler. Derinin uyarılmasıyla afferent lifler medulla spinalis'in T1-2 segmentindeki simpatik merkezi uyarır. Buradan çıkan pregangliyonik simpatik lifler (ramus albus) ggl. cervicale superiusa gider. Nöron değiştirdikten sonra postgangliyonik lifler olarak plexus caroticus internusa ve sonra da n. ciliaris longus aracılığıyla iris'teki m. dilatator pupulla'ya giderek pupilla'yı genişletir (Arıncı ve Elhan, 2006).

2.6. Klinikte Görülen Bazı Göz Hastalıkları:

2.6.1. Konjonktivit:

Conjunctivanın inflamasyonudur. Klinik bulguları kanlanma, kemozis (conjunctiva dokusu içinde ve altında sıvı toplanması), papiller oluşumlar, foliküler oluşumlar sayılablir. Tanısında sitoloji ve kültür kullanılır (O'dwyer ve Akova, 2010).

2.6.2. Keratit:

Cornea'nın iltihaplanmasıdır. Cornea'nın iltihaplanması enfeksiyona bağlı olabildiği gibi, enfeksiyon kaynaklı olmayadabilir. Enfeksiyon kaynaklı olmayan keratitler, kontakt lenslerin uzun süre kullanımına ya da göze kaçan bir yabancı cisme bağlı olabilir (Bulut, M. ve ark. 2019)

2.6.3. Katarakt:

Lensin saydamlığını progresif olarak kaybetmesidir. Tedavi edilebilen körlük durumlarının başında yer alır. Tedavide cerrahi yöntem tek seçenektir (O'dwyer ve Akova, 2010).

2.6.4. Ekzoftalmus:

Orbita iç hacminin artmasıyla globun öne doğru yer değiştirmesi veya boyutunun artması sonucu gelişir. En sık nedenleri arasında Graves hastalığı sayılabilir (Bilgili, 2009).

2.6.5. Enoftalmus:

Globun arkaya doğru yer değiştirmesidir. Periorbital radyoterapiye sekonder, skleroderma enoftalmus gelişimine neden olabilir (O'dwyer ve Akova, 2010).

2.6.6. Üveit:

Üveit tüm dünyada görme kaybına neden olabilen bir grup intraoküler inflamatuar hastalığa verilen genel bir isimdir. Klinik bulguları ağrı, fotofobi, göz sulanmasıdır. Bazı hastalıklara eşlik edebilir. Tedavisinde ise eşlik ettiği hastalıkla birlikte tedavi planlanmalıdır (Türkçü, 2013)

2.6.7. Blefaritis:

Göz kapaklarının sık görülen bilateral kronik enflamasyonudur. Göz kapaklarında kaşınma, yanma ve batma hissi olur. Tedavisinde kapak hijyenini sağlamaya yönelik uygulamalar yapılır. Sıcak pansuman ve topikal antibakteriyel ajanlar kullanılabilir (Mathers, 1991).

2.6.8. Hordeolum:

Meibomian bezlerinin enfeksiyonu sonucu oluşur. Kapakta lokalize şişme, kızarıklık oluşur. Tedavide sıcak pansuman ve topikal antibiyotikler kullanılır (O'dwyer ve Akova, 2010).

3. SONUÇ

Bulbus oculi'ler, görme fonksiyonu ile görevli orbita boşluğunda yağ tabakası içerisinde yerleşmiş bir çift organdır. Normalde 2,5 cm çapındadır. Bulbus oculi, orbita'nın kemik kenarları tarafından çevrelenmektedir.

Bulbus oculi'nin 3 tabakalı bir yapısı vardır:

a.) Tunica fibrosa (externa) bulbi

b.) Tunica vasculosa (media) bulbi (tractus uvealis)

c.) Tunica interna bulbi (sensoria=nervosa) (Arıncı ve Elhan, 2006).

Göz hastalıkların muayenesinde oftalmoskopi tercih edilir. Oftalmoskop pille çalışan, ince bir lensi olan el feneri benzeri bir alettir. Oftalmoskop kullanarak hekim n. opticus hastalıklarını, damar anomalilerini ve retinadaki değişiklikleri araştırabilir (Standring, 2008)

Klinikte görülen bazı göz hastalıkları; konjonktivit, keratit, katarakt, ekzoftalmus, enoftalmus, üveit, blefaritis ve hordeolum olarak sayılabilir (O'dwyer ve Akova , 2010). Göz tutulumu bazı sistemik hastalıklarda da görülebilir. Sistemik romatizmal hastalığa oküler inflamasyon sıklıkla eşlik eder. Romatizmal hastalıklara eşlik eden üveit görme kaybı ve körlüğe yol açabilir.

Pediatrik romatizmal hastalıklar çocuklukta üveite yol açarlar. Romatoid artrit ve göz tutulumu olan erişkinlerde %22.4 olguda oküler komplikasyon görülmektedir. Bunlardan en sık olanı keratokonjunktivitis sicca'dır. Diğer lezyonlar ise episcleritis, scleritis, korneanın marjinal incelmesi, iridosiklit ve periferal vaskülarizasyonlu stromal korneal opasitelerdir. (Coşkun ve Akal, 2009). SLE de 110 olgu ile yapılan çalışmada göz tutulumu olarak % 19 kuru göz, %9 retinal yumuşak eksuda, %6.6 retinal kanama, %7.1 optik nöropati veya atrofi mevcuttu (Yücel, 2002). İBH'da majör göz tutulumları episklerit, sklerit, üveit olarak sıralayabiliriz (Öztürk ve Kav, 2013).

Romatizmal hastalıklarda göz tutulumu, oldukça sık olup sistemik hastalığın ilk belirtisi olabileceği gibi romatizmal hastalığın ortaya çıkışından ve tanısının konmasından sonra gelişebilir. Romatizmal hastalıklarda en sık görülen göz problemleri kuru göz, üveit ve sklerittir (Akova, 2002).

Görme ile ilgili refleksler kliniklerde kullanılmaktadır. direkt-endirekt ışık refleksi, akomodasyon refleksi, kornea refleksi, gövde refleksi, pupilla refleksi bunlardan bazılarıdır. Bu refleksler beyin sapı ve beyin korteksi ile ilgili bilgiler verebilir.

4. KAYNAKLAR

1. Akova, Y.A. (2002). Romatizmal Hastalıklarda Göz Tutulumu. *J Immunol Rheumatol*, 2, 38-42.
2. April, W.E. (1997). Clinical Anatomy. 3rd Edn, Egypt, *Williams&Wilkins A Waverly Company*, 523-556.
3. Arıncı, K., Elhan, A. (2006). Duyu organları. İçinde: Anatomi 2. Cilt. 4. Baskı. *Güneş Kitabevi,* Ankara, 354-369.
4. Bilgili, Y. (2009). Pediatrik Yaş Grubunda Glob Yerleşiminin BT ve MRG ile Değerlendirilmesi. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *11*, 14-16.
5. Bulut, M., Bilen, A., Çınar, Ş.Ş., Karadağ, A.S. (2019). Mikrobiyal keratit olgularının demografik, laboratuvar ve klinik bulguları. *Cukurova Medical Journal*, 44, 891-897.
6. Coşkun, M., Akal, A. (2009). Osteoporoz ve romatizmal hastalıklarda göz bulguları Ocular findings in osteoporosis and rheumatismal diseases. *Dicle Tıp Derg/Dicle Med J*, 36, 329-332.
7. Fawcett, D.W. (1994). Bloom and Fawcett. A Textbook of Histology. 12th Edn, New York, *Chapman & Hall,* 872-918.
8. Ganong, W.F. (1995). Rewiev of Medical Physiology. 7th Edn, USA, *A Simon&Schuster Company,* 133-153.
9. Gövsa Gökmen, F. (2003). Sistematik Anatomi. İzmir, *Güven Kitabevi,* 794-892.
10. Mathers, W.D., Shields, W.J., Sachdev, M.S., Petroll, W.M., Jester, J.V. (1991). Meibomian gland dysfunction in chronic blepharitis. *Cornea*, *10*, 277-285.
11. Murphy, C.J., Pollock, R.V.S. (1993). The Eye. In: Anatomy of the dog. 3rd Edn, Philadelphia, *WB Sanders Co*, 1009-1057.
12. O'dwyer, P.A., Akova, Y.A. (2010). Temel Göz Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara, *Güneş Tıp Kitabevleri.*
13. Öztürk, Ö., Kav, T. (2013). İnflamatuar bağırsak hastalıklarında oküler tutulum. *Güncel Gastroenteroloji,* 17, 377-381.
14. Sancak, B., Cumhur, M. (1999). Fonksiyonel Anatomi: Baş-Boyun ve İç Organlar. Ankara, *Metu Press*, 77-84.
15. Standring, S. (2008) Gray's Anatomy : The Anatomical Basis of Clinical Practice. 40th. Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier, 564.
16. Stenkamp, D.L., Cameron, D.A. (2002). Cellular pattern formation in the retina: Retinal regeneration as a model system. *Molecular Vision,* 8, 280-293.

17. Toprak, M., Akın, S.M. (1998). Anatomi Ders Kitabı. İstanbul, *İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi*, 608-640.
18. Türkcü, F.M., Yüksel, H., Cingü, A.K., Çinar, Y., Şahin, M., Özkurt, Z., Murat, M., Şahin, A., Çaça, İ. (2013). Güneydoğu Anadolu bölgesindeki yetişkin üveit hastalarının demografik ve etiyolojik özellikleri. *Dicle Tıp Dergisi*, *40*, 605-610.
19. Yücel, A.A. (2002). Sistemik Lupus Eritematozustaki Göz Bulguları 110 Olgunun İncelenmesi. *T. Oft. Gaz,* 32, 527-531.

Vena Renalıs Sınıstra'nın Tuzaklanması: Nutcracker Sendromu

Keziban KARACAN[1]

1 Doç..Dr., Sakarya University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Korucuk Campus
ORCID: 0000-0001-8861-1647

Nutcracker Sendromu (Fındıkkıran Sendromu) en sık olarak aorta abdominalis ile arteria mesenterica superior arasında, vena renalis sinistra (LRV)'nin sıkışması anlamına gelir. Ekstrinsik kompresyon nedeniyle vena renalis sinistra'dan, vena cava inferior'a (IVC) engellenmiş venöz dönüş oluşur.

Nutcracker Sendromu nadir görülen bir durum olduğu düşünülmektedir ve teşhisi zor olabilir. Ayrıca tipik klinik özelliklerin olmaması tanı için yüksek şüpheyi ve dikkati gerektirmektedir. Teşhisin doğrulanması için noninvaziv bir görüntülemeyi invaziv bir görüntülemeye tercih etmek gerekir.

Nutcracker Sendromu'nun yaygınlığı ya da popülasyonlardaki oranı tam olarak bilinmemektedir. Ancak sendromun sıklığının kadınlarda daha yüksek olduğu bazı kaynaklarda vurgulanmaktadır. Literatürde sendromdan etkilenen kişilerin, çocuklar ve ergenlerden, orta yaşlı ve yaşlı insanlara kadar değiştiği açıkça görülmektedir (1). Semptomatik hastaların çoğu, 20 li ya da 30 lu yaşlarda olup, orta yaşlı kadınlarda ikinci bir Nutcracker Sendromu zirvesi görülür (2). Nutcracker Sendromu kalıtsal bir sendrom olmamasına rağmen, kardeşlerde tesadüfi vakalar bildirilmiştir (3). Puberte döneminde vücut boyundaki hızlı artış ve vertebral korpusların olgunlaşması arteria mesenterica superior ile aorta abdominalis arasındaki açının azalmasına neden olur. Ayrıca düşük vücut kitle indeksinin, Nutcracker Sendromu (4) ile pozitif korelasyon gösterdiği de bilinmektedir.

Nutcracker Sendrom'lu hastaların klinik özellikleri değişkenlik gösterebilmektedir. Semptomlar oldukça değişken olup asemptomatik hematüri ile ciddi pelvik konjesyon arasında geniş bir skalada dağılım gösterir. Bazı hastalarda şiddetli ve kalıcı semptomlar vardır. Semptomlar fiziksel aktivite ile şiddetlenir (1). Semptomlar mikroskopik veya makroskopik hematüri, proteinüri, yan veya yaygın karın ağrısı, varikosel, disparoni, dismenoreyi içerir (5-7). Hipotansiyon, senkop ve taşikardi gibi otonomik disfonksiyon semptomları da görülebilir ancak nadirdir (8). Nutcracker Sendromu ile ilişkili Henoch-Schönlein purpurası, IgA nefropatisi, membranöz nefropati, nefrolitiazis ve idiyopatik hiperkalsiüri de literatürde bildirilmiştir (9).

Hematüri en sık görülen semptom olup böbrek forniksinde varisler ile toplayıcı sistem arasındaki ince duvarlı septumun yırtılmasına neden olan yüksek venöz basınca bağlıdır. Hematüri, mikrohematüri ile makrohematüri arasında değişir (8). Nutcracker Sendrom'lu çocuklarda izole hematüri sıklığı %33,3 olarak bildirilmiştir. Mikrohematürinin görülme oranı, makrohematüriden oldukça fazladır (4/1) (10).

Ortostatik proteinüri, Nutcracker Sendromu'nda görülen diğer bir yaygın semptomdur. Proteinüri hafif veya fazla olabilir. Ortostatik proteinürinin oluş mekanizması belirsizliğini korumakta olup ergenlik döneminde daha sık

görülmektedir. Renal hemodinamiğindeki değişiklikler için norepinefrin ve anjiyotensin II düzeylerinin yükselmesi olası nedenler olarak düşünülmektedir (11).

Venöz hipertansiyona bağlı olarak yan ağrısı veya karın ağrısı görülebilir (1).

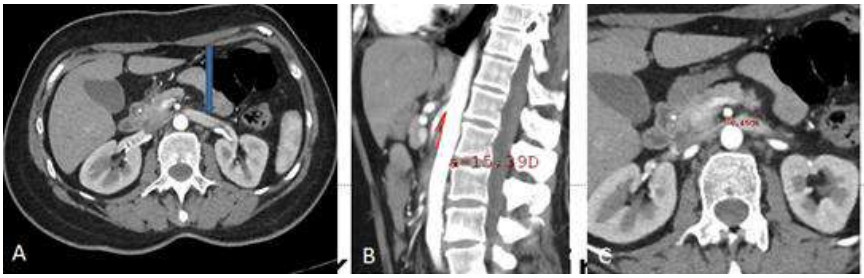
Varikosel erkeklerin %5,5-9,5'ini etkiler ve genellikle sol tarafta görülür. Yüksek vena renalis sinistra basıncına sekonder bu damara açılan gonadal venler dilate olur ve varikosel-pelvik konjesyon gelişebilir. Pelvik ve abdominal Doppler ultrasonografi veya venografide kollateral damarlar gösterilebilir (5). Bizimde klinikte rastladığımız bir Nutcracker Sendromu olgusunun sunumu ile devam edelim.

OLGU SUNUMU

45 yaşında kadın hasta 2 yıldır hipertansiyon şikayeti ve aktivite sonrası oluşan sol yan ağrısı şikayeti ile başvurdu. Hastanın hipertansiyonu ve sol yan ağrısı, son 2 yıl boyunca, tedavi olmaksızın 130-150/90-100 mmHg arasında dalgalanan kan basıncıyla sıklıkla aynı anda meydana geldi. Medikal tedaviye yanıt alınamayan düzensiz hipertansiyon ataklarının araştırılması için çeşitli tetkikler yapıldı.

Hastanın ailesel hipertansiyon öyküsü veya özel ilaç öyküsü yoktu. Tiroid fonksiyonu, kortizol, prolaktin ve adrenokortikotropik hormon değerleri normaldi. Adrenaller ve hipofiz bezinin radyolojik incelemelerinde anormallik saptanmadı. Renal arterde darlık görülmedi. Yukarıdaki ikincil hipertansiyonla ilişkili incelemelerin hiçbiri önemli anormallikler göstermedi. Bu bulgular, hipertansiyonun gözlemlenen anormal vena renalis sinistra anatomisi ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Ayırıcı tanıya yönelik yapılan BT anjiyografi görüntülemesinde vena renalis sinistra, aorta abdominalis ile arteria mesenterica superior geçiş seviyesinde basılanma ve sonrasında hilum renalis seviyesine kadar vena renalis'te dilatasyon saptandı. Ayrıca hastanın aorta abdominalis ile arteria mesenterica superior arasındaki açı ve aorta abdominalis ile arteria mesenterica superior mesafe değerleri de azalmıştı (Şekil 1). Görüntüleme bulguları Nutcracker Sendromu ile uyumlu idi.



Şekil 1. Abdominal BT anjiyografi görüntüsü. A. Dilate sol renal veni gösteren aksiyel kesit (mavi ok). B. Sagittal kesitte aorta-mezenterik açı ölçümü C. Aksiyel kesitte aorta-mezenterik mesafe ölçümü.

Ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografide sıklıkla görülen vena renalis sinistra'nın asemptomatik dilatasyonu, normal varyant bulgusu olarak kabul edilmiştir (12). Nutcracker Sendromu dilate vena renalis sinistra olmadan da oluşabilir. Dilate vena renalis sinistra'da normal akım da olabilir (5). Bu nedenle öncelik klinik muayene de olmalıdır. Klinik özelliklerin varlığı tanıya temel oluşturur. Makroskopik veya mikroskobik hematüri ve proteinüri varlığı mutlaka araştırılmalıdır. İdrar tahlili, idrar kültürü ve böbreklerin görüntülenmesi yapılmalıdır. Nutcracker Sendromu'nu teşhis etmek için farklı radyolojik metodlar kullanılabilir. Doppler ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA), manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ve retrograd venografi Nutcracker Sendromu tanısında kullanılan yöntemlerdendir.

Doppler ultrasonografi Nutcracker Sendromu şüphesi olan hastalarda öncelikli görüntüleme yöntemi olarak tercih edilebilir. Vena renalis sinistra'nın uzunluğu ortalama 6- 10 cm ve çapı 4-5 mm'dir (1). Vena renalis sinistra ve Vena cava inferior arasındaki normal basınç gradiyenti 1 mmHg veya daha düşüktür. Vena renalis sinistra ile Vena cava inferior arasındaki basınç gradiyenti 3 mmHg'den fazla ise Nutcracker Sendromu açısından oldukça anlamlıdır. Normal vena testicularis/vena ovarica'nın çapı yaklaşık 3 mm'dir (13). Normalde arteria mesenterica superior (SMA), pankreas boynunun arkasından birinci lumbal omur seviyesinden çıkar ve aorta abdominalis'ten çıktığı açı oldukça değişkenlik gösterir. Sağlıklı bireylerde arteria mesenterica superior açısı ortalama 51 ± 25º ve arteria mesenterica superior ile aort abdominalis arası ortalama mesafe 16 ± 6 mm'dir. Çocuklarda ortalama arteria mesenterica superior açıları erkeklerde 45,8 ± 18,2º, kızlarda 45,3 ± 21,6º'dir. Çocuklarda ortalama arteria mesenterica superior ile aort abdominalis arası mesafe erkeklerde 11.5 ± 5.3 mm, kızlarda 11.5 ± 4.5 mm'dir (14).

BTA ve MRA anatominin görselleştirilmesini sağlamakla kalmayıp aynı zamanda renal ven ile ilişkili testiküler-ovarian ven dilatasyonları ile birlikte vena renalis sinistra'nın kompresyon noktasını ve/veya prestenotik dilatasyonunu da

gösterebilir (15). Gaga bulgusu, vena renalis sinistra'nın aortomesenterik kısımda ani olarak üçgen şeklinde daralmasıdır. Bu bulgu çeşitli BT parametreleri arasında en yararlı bulgu olabilir, çünkü %91.7 duyarlılık ve %88.9 özgüllük göstermektedir (16). MRA bulgusu BT bulgularına benzer ancak MRA, BT ye göre daha az radyasyon, retrograd venografiye göre de daha az invaziv olma avantajlarına sahiptir.

Retrograd venografi Nutcracker Sendromu tanısında altın standarttır. Kontrastın böbrek ve üreter çevresindeki venöz kollaterallerden adrenal ve gonadal venlere geri akışı ve renal vende kontrast birikmesini gösterilebilir (17). Retrograd venografi en bilgilendirici yöntemdir. Ancak invaziv olması ve radyasyon maruziyeti nedenleri ile şiddetli semptomları olmayan hastalarda yaygın olarak kullanılmaz.

Nutcracker Sendromu bir spektral hastalık tipidir ve vena renalis sinistra kompresyonunun derecelerini, vena renalis sinistra hipertansiyonunu ve kollaterallerin gelişimiyle ilgili kompansatuar aşamayı yansıtan şiddet ve semptomlara göre değişir (5). Nutcracker Sendromu 'nun tedavi yönetimi, klinik tabloya ve vena renalis sinistra hipertansiyonunun şiddetine bağlıdır. Tedavi seçenekleri sürveyanstan nefrektomiye kadar değişmektedir. Hafif ve tolere edilebilir semptomlar konservatif olarak izlenebilir. Bununla birlikte, ciddi semptomları ve böbrek fonksiyon bozukluğu saptanan hastalarda cerrahi tedavi gerekebilir (17).

Çocukluk döneminde fiziksel gelişimle kendiliğinden düzelme mümkündür. 18 yaşından küçük hastalarda 2 yıl gözlem en iyi seçenektir. Hematürisi olan hastaların yüzde yetmiş beşi bu süre içinde tam rezolüsyona sahiptir. Anjiyotensin inhibitörleri, özellikle ciddi ve uzun süreli ortostatik proteinürisi olan hastalarda tercih edilebilir (1).

Şiddetli semptomları olan hastalarda tedavi için cerrahi prosedürler kullanılır. Nefropeksi, intravasküler ve ekstravasküler stent implantasyonu, LRV veya SMA'nın transpozisyonu, renal ototransplantasyon ve nefrektomi cerrahi prosedürlerdir.

Sonuç olarak; Nutcracker Sendromu, bir spektral hastalık türüdür ve şiddeti ya da semptomları değişir. Tanıdan önce normal anatomideki varyasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Klinik özelliklerin varlığı tanıya temel oluşturur. Nutcracker Sendromu 'nun tedavi yönetimi de klinik tabloya ve vena renalis sinistra hipertansiyonunun şiddetine bağlıdır.

Teşekkür: Görüntülerin sağlanması konusunda destek ve yardımlarından dolayı Doç.Dr.Alper KARACAN'a teşekkür ediyorum.

KAYNAKLAR

1.Kurklinsky, A. K., & Rooke, T. W. (2010). Nutcracker phenomenon and nutcracker syndrome. In Mayo Clinic Proceedings Vol. 85, No.6, pp. 552-559.

2. Rudloff, U., Holmes, R. J., Prem, J. T., Faust, G. R., Moldwin, R., & Siegel, D. (2006). Mesoaortic compression of the left renal vein (nutcracker syndrome): case reports and review of the literature. Annals of vascular surgery, 20(1), 120-129.

3. Matsukura, H., Arai, M., & Miyawaki, T. (2005). Nutcracker phenomenon in two siblings of a Japanese family. Pediatric Nephrology, 20(2), 237-238.

4. Ozkurt, H., Cenker, M. M., Bas, N., Erturk, S. M., & Basak, M. (2007). Measurement of the distance and angle between the aorta and superior mesenteric artery: normal values in different BMI categories. Surgical and Radiologic Anatomy, 29(7), 595-599.

5. Takebayashi, S., Ueki, T., Ikeda, N., & Fujikawa, A. (1999). Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on retrograde left renal venography. The Journal of Urology, 162(1), 274-275.

6. Alaygut, D., Bayram, M., Soylu, A., Cakmakcı, H., Türkmen, M., & Kavukcu, S. (2013). Clinical course of children with nutcracker syndrome. Urology, 82(3), 686-690.

7. del Canto Peruyera, P., Lorenzo, F. V., Vazquez, M. J. V. V., Salgado, A. A., Santiago, M. V., Velasco, M. B., & Fernandez, L. J. A. (2014). Recurrent hematuria caused by nutcracker syndrome. Annals of vascular surgery, 28(4), 1036-e15.

8. Daily, R., Matteo, J., Loper, T., & Northup, M. (2012). Nutcracker syndrome: symptoms of syncope and hypotension improved following endovascular stenting. Vascular, 20(6), 337-341.

9. Altugan, F. Ş., Ekim, M., Fitöz, S., Özçakar, Z. B., Burgu, B., Yalçınkaya, F., & Soygür, T. (2010). Nutcracker syndrome with urolithiasis. Journal of Pediatric Urology, 6(5), 519-521.

10. Shin, J. I., Park, J. M., Lee, J. S., & Kim, M. J. (2007). Effect of renal Doppler ultrasound on the detection of nutcracker syndrome in children with hematuria. European journal of pediatrics, 166(5), 399-404.

11. Mazzoni, M. B., Kottanatu, L., Simonetti, G. D., Ragazzi, M., Bianchetti, M. G., Fossali, E. F., & Milani, G. P. (2011). Renal vein obstruction and

orthostatic proteinuria: a review. Nephrology Dialysis Transplantation, 26(2), 562-565.
12. Wang, L., Yi, L., Yang, L., Liu, Z., Rao, J., Liu, L., & Yang, J. (2009). Diagnosis and surgical treatment of nutcracker syndrome: a single-center experience. Urology, 73(4), 871-876.
13. Park, S. J., Lim, J. W., Ko, Y. T., Lee, D. H., Yoon, Y., Oh, J. H., ... & Huh, C. Y. (2004). Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography. American journal of roentgenology, 182(3), 683-688.
14. Arthurs, O. J., & Set, P. A. K. (2013). Response to letter by Park & Shin—Re: Comment on: Nutcracker and SMA syndrome: What is the normal SMA angle in children?[Eur J Radiol 81 (2012) e854–e861]. European Journal of Radiology, 82(6), 1035.
15. Bhanji, A., Malcolm, P., & Karim, M. (2010). Nutcracker syndrome and radiographic evaluation of loin pain and hematuria. American journal of kidney diseases, 55(6), 1142-1145.
16. Kim, K. W., Cho, J. Y., Kim, S. H., Yoon, J. H., Kim, D. S., Chung, J. W., & Park, J. H. (2011). Diagnostic value of computed tomographic findings of nutcracker syndrome: correlation with renal venography and renocaval pressure gradients. European journal of radiology, 80(3), 648-654.
17. Shin, J. I., Baek, S. Y., Kim, M. J., & Lee, J. S. (2007). Follow-up and treatment of nutcracker syndrome. Ann Vasc Surg. 2007; 21:402.

Aterosklerozda Ürotensin II'nin Etkileri

Leyla BAHAR[1]

1 Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü,Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Ana Bilim Dalı
ORCID: 0000 0002 6910 6167

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, her yıl yaklaşık 7,2 milyon ölüme yol açan kardiyovasküler hastalıkların (KVH) en yaygın nedenlerinden biridir ve Amerikan Kalp Derneği, ateroskleroz prevalansının 2030 yılına kadar %18 oranında artacağını bildirmiştir (Benjamin,2018). Ateroskleroz, geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri tarafından yönlendirilen kronik inflamatuar vasküler bir hastalıktır (Kong,2022). Aterosklerozun genetik ve çevresel faktörler de dahil olmak üzere birçok faktörden kaynaklandığı düşünülmektedir. Miyokard enfarktüsü ve inme gibi aterosklerotik hastalıkların dünya çapında mortalitesi yüksektir. İnsanlarda, klinik komplikasyonların gelişmesi birkaç on yıl alır. Aterosklerozun patogenezinde rol oynayan hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi, bilinen birçok risk faktörü vardır; bununla birlikte, genel olarak aterosklerozun patogenezinde; bu risk faktörleri yanısıra arteriyel duvar hücrelerinin etkileşimi ile başlatılan vasküler kronik enflamasyon olduğuna inanılmaktadır. Son 30 yılda, aterosklerozun patogenezinin altında yatan moleküler mekanizmalar, genetiği değiştirilmiş hayvanlar kullanılarak kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır ve statinler gibi lipid azaltıcı ilaçların, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi için en etkili yol olduğu belirtilmiştir (Fan, 2022).

Aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olduğu hipotezi ilk olarak 1999 yılında Russell Ross tarafından dolaşımdaki monositlerin gelişen yağlı çizgiye sızdığı gözlemlerine dayanarak önerilmiştir. Aterosklerozda inflamasyonun başlamasında rol oynayan antijenler ancak yakın zamanda aydınlatılmaya başlanmıştır. Klonal soy izleme ve klinik deneyler ile birlikte genom çapında ilişkilendirme, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık mekanizmalarının aterosklerozu destekleyebileceğini veya bastırabileceğini belirlemiştir (Ross,1999; Wolf, 2019). Çeşitli lipoproteinler, koroner arterler de dahil olmak üzere sağlıklı damar sistemini korumak için birlikte uyumlu bir şekilde çalışır. Bununla birlikte, uzun süreli dislipidemide, lipoproteinler sağlıklı lipid metabolizmasını sürdürmekte başarısız olur, bu da sürekli yüksek kolesterol ve trigliserit seviyelerine ve aterosklerotik plakta lipidlerin hızlandırılmış birikmesine neden olarak aterosklerozu şiddetlendirir (Lu Y,2022).

Pek çok kanıt, aterosklerozda rol oynayan potansiyel ana antijenlerin, damar duvarında oluşan oksitlenmiş LDL (oxLDL) tarafından veya hücreler apoptotik ölüme uğradığında üretilen neoepitopları içerdiğini göstermektedir (Miller,2011). Lipoproteinlerin, özellikle LDL'nin infiltrasyonu, ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. LDL sıklıkla (tümör nekroz faktörü α (TNF-α) gibi inflamatuar faktörler tarafından teşvik edilen) transsitoz yoluyla vasküler duvarın subendotelyumuna girer ve burada birikir. LDL daha sonra vasküler düz kas hücreleri (SMC'ler), monositler ve endotelyal hücreler tarafından indüklenen

oksidatif modifikasyona uğrar ve okside LDL (ox-LDL) oluşumu ile sonuçlanır (Brea,2012). Son zamanlarda, kan dolaşımında oksitlenmiş LDL ölçülebilir ve plazmada oksitlenmiş LDL, kardiyovasküler hastalıkların iyi bilinen bir risk belirtecidir. Oksitlenmiş LDL aracılı makrofaj köpük hücre oluşumu muhtemelen oksitlenmiş LDL reseptörlerinin aşağı regülasyonunun olmamasına atfedilir, ancak hücrelerden yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) veya apolipoprotein A1 aracılı kolesterol akışı da muhtemelen oksitlenmiş LDL tarafından desteklenir. Oksitlenmiş LDL'nin neden olduğu makrofaj kolesterol birikiminin tek taraflı olarak ilerlememesinin nedeni bu olabilir. Bununla birlikte, HDL'nin bu tür bir baskılayıcı etkisi, oksitlenmiş HDL işlevsiz olabileceğinden, HDL inflamatuar veya oksidatif modifikasyona uğradığında inhibe edilebilir. Kalan lipoproteinler, LDL'nin aksine oksidatif modifikasyon olmaksızın makrofajlar tarafından alınabilir ve kalan lipoproteinler, oksitlenmiş LDL'ye benzer birçok aterojenik etki sergiler. Ancak, oksitlenmiş kalıntı lipoproteinler, köpük hücrelerinin etkili bir malzemesi olarak işlev görmezler (Yoshida,2010).

Yeni kanıtlar, trigliserit açısından zengin kalıntıların lipoproteinler, apolipoprotein (Apo) CIII'nin zararlı etkileri ile vurgulanan aterojenez gelişimini desteklemektedir (Bornfeldt, 2021). Enflamasyon ve ateroskleroz arasındaki ilişki göz önüne alındığında, aterosklerozun enflamatuvar bir bakış açısıyla tedavisi daha etkili bir anti-aterosklerotik modalite gibi görünmektedir (Libby,2021). Bu nedenle, ateroskleroz tedavisinde, proinflamatuar sitokinlerin inhibe edilmesi, temel inflamatuar sinyal yolaklarının bloke edilmesi ve inflamatuar çözünürlüğün desteklenmesi dahil olmak üzere, inflamasyonun modülasyonu için çekici terapötik stratejilerden oluşan bir protokol önerilmiştir (Soehnlein,2021). Aterosklerotik plaklar, damar hücreleri ve bağışıklık hücrelerinden oluşan karmaşık yapılardır. Vasküler endotel hücreleri; endotel bariyer bütünlüğü, dolaşım, dokular ve vasküler homeostaz arasındaki sıvı dengesinin korunmasında anahtar rol oynar. Çalışmalar, endotel disfonksiyonu, endotel faktörlerinin seviyelerinde yükselme, koroner arter hastalığı ve aterosklerozun gelişimiyle yoğunlaşması arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Shao, 2020). Endotel hasarı, aterosklerotik plak oluşumundan önceki ilk adım olarak kabul edilir. Endotel hücrelerinin önemli bir işlevi, vaskülatürde yapışmayı önlemektir. Endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, metabolik sendrom, sigara içme ve fiziksel hareketsizlik gibi durumlar tarafından indüklenir ve endotel hücrelerinin yaşlanması ve apoptozisi ile sonuçlanır. Anormal veya hasarlı endotel, geçirgenliği arttırılmış adezyon molekülleri gibi inflamatuar faktörlerin ekspresyonunu arttırır, bu da intimaya nüfuz eden artan sayıda lipid partikülü ve sub-intima içinde ardışık lipid birikimi ile sonuçlanır. Lipoproteinler, ya transsitoz yoluyla ya da boşluk bağlantıları ve diğer süreçler

yoluyla subintimal boşluğa ve subendotelyuma girmeye devam eder (Rajendran,2013).

ATEROSKLEROZDA MAKROFAJLAR VE KÖPÜK HÜCRELERİ

Aterosklerozda makrofajlar, hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu için önemlidir. Monositler, vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve infiltre hücreler tarafından üretilen kemotaktik faktörlere, sitokinlere ve makrofaj büyüme faktörlerine, periferik kandan arteriyel intimaya göç ederek ve aterosklerotik lezyonlarda makrofajlara farklılaşarak yanıt verir. Çeşitli kemotaktik faktörlerin monosit göçünü indüklediği bilinmesine rağmen, monosit kemoatraktan protein-1, aterosklerotik lezyonlara göçün en önemli ve güçlü indükleyicisidir. Makrofaj koloni uyarıcı faktör, monosit/makrofaj farklılaşması ve çoğalması ve bu lezyonlarda makrofajların hayatta kalması için çok önemlidir. Küçük bir makrofaj popülasyonu, özellikle erken aşamada aterosklerotik lezyonların kendisinde çoğalabilir. Makrofajlar çeşitli reseptörleri, özellikle çöpçü reseptörleri ifade eder ve okside edilmiş düşük yoğunluklu lipoprotein, beta-çok düşük yoğunluklu lipoprotein ve/veya enzimatik olarak bozulmuş düşük yoğunluklu lipoprotein dahil olmak üzere modifiye edilmiş lipoproteinleri alır. Bu hücreler sitoplazmada kolesterol esterleri biriktirir ve bu da lezyon gelişiminde köpük hücre oluşumuna yol açar. Çeşitli çöpçü reseptörler arasında, sınıf A tip I ve tip II makrofaj çöpçü reseptörleri (MSR-A I,II), okside düşük yoğunluklu lipoproteinin makrofajlar tarafından alınmasında en önemli rolü oynar. Ek olarak, makrofajlar ve makrofajdan türetilen köpük hücreler, seroid ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) üretir ve bu maddeleri sitoplazmalarında biriktirir. Hücre dışı olarak üretilen AGE'ler, MSR-AI, II dahil olmak üzere AGE'ler için reseptörler aracılığıyla makrofajlar tarafından alınır. Köpük hücrelerinin çoğu apoptoz nedeniyle lokoda ölür ve bazı köpük hücreleri lezyonlardan periferik kana kaçar. Makrofajlar ayrıca çeşitli enzimlerin, aktivatörlerin, inhibitörlerin ve biyoaktif aracıların üretimi yoluyla plak yırtılması, kan pıhtılaşması ve fibrinolizin indüklenmesinde çok yönlü roller oynarlar. Ateroskleroz gelişimi sırasında, makrofajlar vasküler endotelyal hücreler, medial düz kas hücreleri ve infiltre inflamatuar hücreler, özellikle T hücreleri ve dendritik hücreler ile etkileşime girer. İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan ateroskleroz çalışmalarında toplanan verilere göre, aterosklerozun patogenezinde ve ilerlemesinde makrofajların çok işlevli rollerine odaklanılmaktadır (Takahashi K,2002).

Köpük hücreler, aterosklerozun başlatılmasında ve hızlandırılmasında önemli rol oynayan bir grup patojenik hücredir. Şimdiye kadar, monositlerden/makrofajlardan bir dönüşüm, VSMC'lerden bir dönüşüm ve diğer

hücre tiplerinden bir türev şeklinde deneylere ve klinik araştırmalara dayalı olarak köpük hücre oluşumu hakkında üç teori önerilmiştir (Jing,2022). Arter duvarında makrofaj birikiminin uzun süredir kronik enflamasyonun ana tetikleyicisi olarak görülmesine rağmen, makrofaj köpük hücrelerinin oluşumunu ve bunların aterom içinde tutulmasını düzenleyen mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir (Randolph,2014). Geciktirilmiş köpük hücreleri, adventisya anjiyojenezini ve nekrotik havuzların oluşmasını kolaylaştırarak ateroskleroz alevlenmesine yol açar ve bu durum plak instabilitesi ile sonuçlanır. Aterosklerotik plaktaki inflamasyon, diğer çözümlenen enflamatuar durumların aksine, büyük ölçüde hareketsiz hale gelen ve hiperlipidemi ile plakta hapsolan bol miktarda kolesterolle tıkanmış makrofajlar nedeniyle kolayca çözülemez (Moore,2013; Chinetti-Gbaguidi, 2015). CD146, lipit alımı sırasında çöpçü reseptörü CD36'nın içselleştirilmesini sağlayarak makrofaj aktivasyonunu tetikler. oxLDL'ye yanıt olarak makrofajlar, CCL19 ve CCL21 kemokinlerine doğru azalmış göç kapasitesi gösterir; bu kapasite, CD146 bloke edilerek geri yüklenebilir. Makrofajik CD146'nın genetik olarak silinmesi veya CD146'nın bir antikorla hedeflenmesi, lipid yüklü makrofajların aterosklerotik plakları bırakmasına neden olarak yüksek yağlı diyetle beslenen ApoE-/- farelerde çok daha az karmaşık plakların gelişimine sebep olmuştur. Luo ve ark.nın yaptığı bu çalışma ile CD146'nın, arter duvarındaki makrofajları yakalayan yeni bir yakalama sinyali ve ateroskleroz tedavisinde umut verici bir terapötik hedef olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Luo, 2017).

Ayrıca makrofaj fenotipi, polarizasyonlarını, eferositozlarını, çoğalmalarını ve apoptozlarını etkileyen çeşitli uyaranlardan etkilenir. Lezyonlardaki makrofajların heterojenliği son zamanlarda tek hücre dizileme teknikleriyle ele alınmıştır (Farahi,2021). Aterosklerozda lezyonel makrofaj birikiminde lokal proliferasyon hakimdir. Monosit alımı, yerleşik Aterosklerozda lezyonel makrofaj birikimini tam olarak açıklayamaz ve lezyonel makrofaja dolaşımdaki monositlerin sürekli alımı yoluyla ya da başka bazı işlemler yoluyla yenilenebilir. Makrofajlar, farklı uyaranlara yanıt olarak işlevsel fenotiplerini polarize edebilir ve yeniden programlayabilir ve böylece doku homeostazı ve iltihaplanma ile ilgili farklı işlevler sergileyebilir (Park, 2021).

Aterosklerotik plaklarda en çok bulunan T hücreleri Th1 hücreleri ve hafıza CD4+ T hücreleridir. Makrofaja yönelik bağışıklık tepkisi, hem M1/Th1 hem de M2/Th2 tepkilerini içerir. Lezyonlardaki Th1 ve Th2 hücreleri, M1 ve M2 makrofaj fenotiplerinin dengelenmesini etkileyen makrofaj polarize edici faktörlerin serbest kalmasını sağlar (Bartlett ve ark., 2019).

Aterosklerotik plaklar içindeki karmaşık çevresel uyaranlar in vivo olarak monosit türevli makrofajları etkilediğinden, sinyal karışmasının inflamatuar

yanıtlar üzerindeki etkilerini incelemek lezyondaki makrofaj aktivasyonunu ve terapötik müdahalelerin gelişimini anlamak için yardımcı olabilir. Aterosklerotik plaklarda makrofaj ölümünün terapötik inhibisyonunu zorlaştıran bir diğer husus, hücre ölüm mekanizmaları arasındaki karışmadır (Nikoletopoulou ve diğerleri, 2013). Farklı hücre ölümü türleri arasında dengeli bir etkileşim vardır, bu nedenle bir ölüm türünü bloke etmek, hücreleri başka bir ölüm yolunu başlatmaya teşvik edebilir. Örneğin, pancaspase inhibitörü zVAD tarafından kaspazların inhibisyonu, apoptozu destekler ancak kolaylaştırabilir. Birkaç ana farklı hücre ölümü türlerinin aracıları tanımlanmıştır ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Chen, 2018). Programlanmış hücre çıkarılması, CD47'nin hücre yüzeyi ifadesi gibi anti-fagositik "beni yeme" sinyalleri ile engellenebilir. Fare model çalışmaları, CD47-bloke edici antikorların uygulanmasının intraplak efferositoz etkinliğini arttırdığını ve Aterosklerozu inhibe ettiğini göstermiştir (Kojima, 2016). Apoptotik köpük hücrelerinin kusurlu fagositozunun, ilerlemiş ateroskleroz gibi kronik ve çözümlenemeyen enflamatuar hastalıkların ilerlemesini destekleyen çeşitli sonuçları vardır (Wang,2020). Makrofajların yerel proliferasyonunun inhibisyonu, kolesterol düşürücü yanıt olarak plak regresyonunda anahtardır. Böylece, Makrofaj proliferasyonu baskın sonuç belirleyicisi ve plak regresyonunun indüksiyonu için bir hedef olarak tanımlanmıştır (Härdtner, 2020). HDL nanoparçacıkları, aterosklerotik makrofajların hedeflenmesinde kullanılır. Tang ve ark.nın çalışmasında, plak proliferasyonunu inhibe etmek için nanopartikül bazlı simvastatin iletimi kullanıldı. Bu, oral statin tedavisi ile kombine edildiğinde plak iltihabının hızlı bir şekilde azalmasıyla sonuçlandı. Bu nedenle, nanoterapi ile plak makrofaj proliferasyonunu farmakolojik olarak inhibe etmek, plak inflamasyonunu etkili bir şekilde baskılayabilir ve aterosklerozu azaltabilir (Tang, 2015).

ATEROSKLEROZ ve ÜROTENSİN II

Ürotensin-II, nörohormon benzeri aktiviteye sahip bir polipeptit ligandıdır. Ürotensin reseptörü (UTR) olarak da bilinen G-protein-bağlı reseptör 14 (GPR14) yoluyla aşağı sinyal yollarına aracılık eder. Ürotensin-II, memelilerde kardiyovasküler yeniden şekillenmeyi, kardiyak fibrozisi ve kardiyomiyosit hipertrofisini teşvik eden en güçlü endojen vazokonstriktördür. Ayrıca nörosekretuar etkiler, insülin direnci, ateroskleroz, böbrek hastalığı ve kanserojen etkiler dahil olmak üzere diğer fizyolojik ve patolojik faaliyetlerde yer alır. Ayrıca, inflamatuar hastalıkların gelişmesine yol açan inflamatuar yaralanma sürecinde önemli bir oyuncudur. Ürotensin-II/UTR ekspresyonu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu, kemokinlerin aktivasyonunu ve inflamatuar sitokinlerin inflamatuar yaralanma bölgelerinde salınımını destekleyen

monositlerin ve makrofajların birikimini uyarır. Bu nedenle, ürotensin-II, tedavi seçenekleri ve ilişkili hastalıkların yönetimi için önemli bir terapötik hedef olarak ortaya çıkıyor (Rex, 2022).

Hipertansiyon, ateroskleroz için iyi bilinen bir risk faktörüdür, ancak yüksek kan basıncını aterosklerozun ilerlemesine bağlayan moleküler mekanizmalar belirsizliğini koruyor. Bugüne kadar tanımlanmış en güçlü endojen vazokonstriktör peptid olan insan ürotensin II (U-II) ve reseptörü (UT reseptörü), esansiyel hipertansiyon etiyolojisinde rol oynar. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda, önkol brakiyal artere infüze edilen U-II'nin vazokonstriksiyona neden olduğu gösterilmiştir. Son çalışmalar, esansiyel hipertansiyon, diabetes mellitus, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek plazma U-II konsantrasyonlarını göstermiştir. U-II, aterosklerotik insan koroner arterlerinin endotel hücrelerinde, makrofajlarda, makrofaj türevli köpük hücrelerinde ve miyointimal ve medial vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC'ler) eksprese edilir. UT reseptörleri, insan koroner arterlerinin, torasik aortun ve kardiyak miyositlerin VSMC'lerinde bulunur. Lenfositler, U-II'nin en aktif üreticileridir, oysa monositler ve makrofajlar, köpük hücreleri, lenfositler ve trombositlerde nispeten az reseptör ekspresyonu ile UT reseptörlerini eksprese eden ana hücre tipleridir. U-II, insan monosit türevli makrofajlarda asil-koenzim A: kolesterol açiltransferaz-1'in yukarı regülasyonu yoluyla köpük hücre oluşumunu hızlandırır. İnsan endotel hücrelerinde U-II, hücre proliferasyonunu destekler ve tip 1 kollajen ekspresyonunu yukarı doğru düzenler. U-II ayrıca insan VSMC'lerinde nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1'i aktive eder ve oksitlenmiş düşük yoğunluklu lipoprotein, lisofosfatidilkolin, reaktif oksijen türleri veya serotonin ile kombine edildiğinde gözlemlenen sinerjistik etkilerle VSMC proliferasyonunu uyarır. Bu bulgular, U-II'nin ateroskleroz gelişimini hızlandırmada kilit rol oynadığını ve böylece koroner arter hastalığına yol açtığını göstermektedir (Watanabe T,2006).

Ürotensin II, UT reseptörü ile etkileşimi sayesinde insanlarda ve çeşitli hayvan modellerinde güçlü bir vazoaktif peptittir. Son çalışmalar, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı olan hastalarda plazma U-II düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir. U-II, endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde ve aterosklerotik insan koroner arterlerinin infiltre makrofajlarında eksprese edilir. UT reseptörü ekspresyonu, inflamatuar uyaranlarla yukarı regüle edilir. UT reseptörünün U-II tarafından aktivasyonu, endotelyal ve düz kas hücresi proliferasyonunu ve monosit kemotaksisini uyarır. Bu nedenle, birincil vazoaktif etkisine ek olarak, bu gözlemler, aterosklerozun başlaması ve/veya ilerlemesinde U-II ve UT reseptörünün bir rolü olduğunu düşündürür (Loirand G,2008).

Vazoaktif peptit ürotensin-II (U-II) en iyi in vivo olarak periferik vasküler ve kardiyak kasılma fonksiyonunu düzenleme yeteneği ile bilinir ve son invitro çalışmalar, düz kas indükleyerek vasküler yeniden şekillenmenin kontrolünde peptitin bir rolü olduğunu öne sürmüştür. proliferasyon ve fibroblast aracılı kollajen birikimi. Bu nedenle U-II ateroskleroz etiyolojisinde rol oynayabilir(Hassan GS,2005).

Ürotensin-II (U-II), pleiotropik etkileri olan vazoaktif bir faktördür. U-II, aktivitesini UT olarak adlandırılan bir G-protein-bağlı reseptöre bağlanarak gösterir. U-II ve reseptörü, kardiyovasküler sistemde yüksek oranda eksprese edilir. Çeşitli etiyolojilere sahip kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda artan U-II plazma seviyeleri bildirilmiştir. Bousette ve diğerleri, U-II ve UT ekspresyonunun hem klinik hem de deneysel kalp yetmezliği ve aterosklerozda yükseldiğini göstermişlerdir. U-II, fibroblast kollajen sentezini artırarak kardiyak fibrozise neden olur. Ek olarak, U-II, kardiyomiyosit hipertrofisini ve artmış vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu indükler. Seçici bir U-II blokeri olan SB-611812 kullanılarak U-II antagonizminin, karotid arter anjiyoplastinin sıçan restenoz modelinde neointimal kalınlaşmayı azalttığı ve lümen çapını arttırdığı gösterilmiştir; bu bulgular, U-II'nin kardiyovasküler disfonksiyon ve yeniden şekillenmede önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Bousette N,2006).

U-II, G protein-bağlı reseptör-ürotensin reseptörünün endojen bir peptit agonistidir. U-II'nin kan şekeri üzerindeki etkileri hakkında birçok çelişkili bulgu vardır. Bu çalışma, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde U-II'nin glikoz metabolizması üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Erkek C57BL/6J fareleri, %45 yüksek yağlı diyet veya yemek diyeti ile beslendi ve in vivo çalışma için intraperitoneal olarak U-II uygulandı. U-II'nin glukoz ve yağ asidi metabolizmasının yanı sıra mitokondriyal solunum fonksiyonu üzerindeki etkilerini belirlemek için iskelet kası C2C12 hücreleri kullanıldı. Bu çalışmada, kronik U-II uygulamasının (7 günden fazla) yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde glukoz toleransını iyileştirdiğini bulduk. Ek olarak, kronik U-II uygulaması, kan lipid seviyelerinde önemli bir değişiklik olmaksızın, kilo alımını ve viseral, deri altı ve kahverengi yağ dokusu dahil olmak üzere yağ dokusu ağırlığını azaltmıştır. Bunlara, iskelet kasında mitokondriyal termojenez geni Ucp3'ün artan mRNA ekspresyonu eşlik etti. Ayrıca, U-II ile in vitro tedavi, artan aerobik solunum ile C2C12 hücrelerinde doğrudan glikoz ve serbest yağ asidi tüketimini arttırdı. Birlikte ele alındığında, kronik U-II stimülasyonu, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde glikoz toleransında iyileşmeye yol açar ve bu etki, yağ dokusu ağırlıklarındaki azalma ve iskelet kasında enerji substrat kullanımındaki artışla yakından ilişkili olabilir (Chen X,2019).

Bugüne kadarki çalışmalar, tanımlanmış en güçlü vazokonstriktör peptit olan ürotensin II'nin insan makrofaj köpük hücre oluşumunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu potansiyalize ettiğini ve karotis aterosklerotik plakları olan hipertansif hastaların plazmasında düzeylerinin arttığını göstermiştir. Bu çalışmada, apolipoprotein E-nakavt farelerde ürotensin II'nin ateroskleroz üzerindeki arttırıcı etkisini ve bunun bir ürotensin II reseptör seçici antagonisti olan 4-aminokinolin tarafından baskılanmasını araştırdık. Sonuç: Sonuçlarımız, artan plazma U-II seviyesinin, okside düşük yoğunluklu lipoprotein ve reaktif oksijen türlerinin üretimini ve artan CD36, çöpçü reseptör sınıf A ve açil-CoA:kolesterol açiltransferaz-1 ekspresyonu yoluyla makrofaj köpük hücre oluşumunu uyardığına dair ilk kanıtı sağlar. apolipoprotein E eksikliği olan farelerde ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur. Ürotensin II reseptör antagonizması, ateroskleroza karşı umut verici bir terapötik strateji olabilir (Shiraishi,2008).

U-II, nörohormon benzeri aktiviteye sahip bir polipeptit molekülüdür. UII'nin, insanlar da dahil olmak üzere balıklardan memelilere kadar farklı hayvan türlerinin sayısız organlarında yaygın olarak dağıldığı doğrulanmıştır. UII reseptörü, aynı zamanda UT olarak da bilinen yetim G-proteinine bağlı reseptör 14'tür. UII ve UT'nin doku dağılımı oldukça tutarlıdır ve ekspresyonları otokrin ve parakrin mekanizmalar tarafından düzenlenebilir. Vücutta UII, vazokonstriktör ve vazodilatör etkiler, hücre proliferasyonu, pro-fibroz, nöroendokrin aktivite, insülin direnci ve kanserojen ve inflamatuar etkiler gibi sadece son yıllarda fark edilen birçok fizyolojik ve patofizyolojik aktiviteye sahiptir. Aslında, UII, inflamatuar yaralanma sürecinde yer alır ve inflamatuar hastalıkların başlangıcında ve gelişiminde kilit bir rol oynar.

SONUÇLAR

Ateroskleroz inflamasyon kaynaklı bir hastalıktır, Aterosklerozun patogenezinde ve inflamasyonun tüm aşamalarda kontrol edilmesinde makrofajlar merkezi bir rol oynar. Lezyonlarda monositlerin pro- veya antiinflamatuar makrofajlara farklılaşmasını ve bu hücrelerin aterosklerotik plak başlangıcını ve ilerlemesini nasıl etkilediğini anlamak, aterosklerotik sürecin yönetilmesinde potansiyel öneme sahiptir.

U-II’nin, koroner arter, karotid arter ve aortadaki aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonu artmıştır. U-II‘nin artmış ekpresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II’nin koroner vazokonstriksiyona ve miyokardiyal iskemiye yol açtığı da bildirilmiştir. Urotensin II (UII), ateroskleroz oluşumunda yer alır, ancak aterosklerotik plakların stabilitesindeki rolü bilinmemektedir. Son

çalışmalar, UII ekspresyonunun, plak stabilitesi ve instabilite ile ilgili mekanizmaları modüle etme kabiliyeti ile ilgili olabilecek Akut Koroner Sendrom'da aşağı regüle edildiğini göstermiştir. İmmünohistokimyasal boyamalar, makrofajların ve matris metaloproteinaz-9'un U-II grubunda önemli ölçüde arttığını ortaya koydu. Sonuç olarak, UII'nin, kolesterol yüksek diyetle beslenen tavşanlarda aterosklerotik lezyonların gelişimini desteklediği ve aterosklerotik plakları istikrarsızlaştırdığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, otokrin UII'nin makrofaj kaynaklı köpük hücre birikimini artırarak ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynadığını göstererek, U-II'nin aterosklerotik süreçteki önemli rolü aydınlatılmaya devam edilecektir.

REFERANSLAR

1. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. (2013). The vascular endothelium and human diseases. Int J Biol Sci, 9:1057-1069.
2. Brea D, Roquer J, Serena J, Segura T, Castillo J (2012). Oxidative stress markers are associated to vascular recurrence in non-cardioembolic stroke patients nontreated with statins. BMC Neurol, 12:65.
3. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. (2018). Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation, 137:e67-e492.
4. Bornfeldt, K. E., Linton, M. F., Fisher, E. A. & Guyton, J. R. JCL roundtable: lipids and inflammation in atherosclerosis. J. Clin. Lipido. 15, 3–17 (2021).
5. Bousette N, Giaid A. Urotensin-II and cardiovascular diseases. Curr Hypertens Rep. 2006 Dec;8(6):479-83. doi: 10.1007/s11906-006-0026-7.
6. Chen X, Yin L, Jia WH, Wang NQ, Xu CY, Hou BY, Li N, Zhang L, Qiang GF, Yang XY, Du GH. (2019). Chronic Urotensin-II Administration Improves Whole-Body Glucose Tolerance in High-Fat Diet-Fed Mice. Front Endocrinol (Lausanne). 12;10:453. doi: 10.3389/fendo.2019.00453.
7. Chen, Q., Kang, J., and Fu, C. (2018). The independence of and Associations Among Apoptosis, Autophagy, and Necrosis. Signal. Transduct Target. Ther. 3 (1), 18–11. doi:10.1038/s41392-018-0018-5
8. Chinetti-Gbaguidi G, Colin S, Staels B. (2015). Macrophage subsets in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol* 12:10–17.
9. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: Known and unknown. Pathol Int. 2022 Mar;72(3):151-160. doi: 10.1111/pin.13202.
10. Farahi L, Sinha SK, Lusis AJ. Roles of Macrophages in Atherogenesis. Front Pharmacol. 2021 Nov 26;12:785220. doi: 10.3389/fphar.2021.785220.
11. Härdtner, C., Kornemann, J., Krebs, K., Ehlert, C. A., Jander, A., Zou, J., et al. (2020). Inhibition of Macrophage Proliferation Dominates Plaque Regression in Response to Cholesterol Lowering. Basic Res. Cardiol. 115 (6), 78–19
12. Hassan GS, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Expression of urotensin-II in human coronary atherosclerosis. Peptides. 2005 Dec;26(12):2464-72. doi: 10.1016/j.peptides.2005.05.028.

13. Jing L, Shu-Xu D, Yong-Xin R. (2022). A review: Pathological and molecular biological study on atherosclerosis. Clin Chim Acta. 1;531:217-222. doi: 10.1016/j.cca.2022.04.012.
14. Kojima, Y., Volkmer, J. P., McKenna, K., Civelek, M., Lusis, A. J., Miller, C. L., et al. (2016). CD47-blocking Antibodies Restore Phagocytosis and Prevent Atherosclerosis. Nature 536 (7614), 86–90. doi:10.1038/nature18935
15. Kong P, Cui ZY, Huang XF, Zhang DD, Guo RJ, Han M. (2022). Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. Signal Transduct Target Ther. 22;7(1):131. doi: 10.1038/s41392-022-00955-7.
16. Libby, P. (2021). Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. Clin. Chem. 67, 131–142
17. Loirand G, Rolli-Derkinderen M, Pacaud P. (2008). Urotensin II and atherosclerosis. Peptides. 29(5):778-82. doi: 10.1016/j.peptides.2007.08.024.
18. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, Liu G, Wang Q, Tian K, Lim KS, Charles CJ, Zhang J, Tang J. (2022). The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. Aging Dis. 1;13(2):491-520. doi: 10.14336/AD.2021.0929.
19. Luo Y, Duan H, Qian Y, Feng L, Wu Z, Wang F, Feng J, Yang D, Qin Z, Yan X. (2017). Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis. Cell Res. 27(3):352-372. doi: 10.1038/cr.2017.8.
20. Miller, Y. I. et al. (2011). Oxidation-specific epitopes are danger-associated molecular patterns recognized by pattern recognition receptors of innate immunity. Circ. Res. 108, 235–248
21. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. (2013). Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol* **13**:709–721.
22. Moriya, J. (2019). Critical Roles of Inflammation in Atherosclerosis. J. Cardiol. 73 (1), 22–27.
23. Park, S. H. (2021). Regulation of Macrophage Activation and Differentiation in Atherosclerosis. J. Lipid Atheroscler. 10, 251–267. doi:10.12997/ jla.2021.10.3.251
24. Randolph GJ. (2014). Mechanisms that regulate macrophage burden in atherosclerosis. *Circ Res* 114:1757–1771.
25. Rex DAB, Suchitha GP, Palollathil A, Kanichery A, Prasad TSK, Dagamajalu S. (2022). The network map of urotensin-II mediated

signaling pathway in physiological and pathological conditions. J Cell Commun Signal. 16. doi: 10.1007/s12079-022-00672-4.
26. Ross, R. (1999). Atherosclerosis–an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115–126.
27. Shao, C., Wang, J., Tian, J. & Tang, Y. D. (2020). Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice. Adv. Exp. Med. Biol. 1177, 1–36.
28. Shiraishi Y, Watanabe T, Suguro T, Nagashima M, Kato R, Hongo S, Itabe H, Miyazaki A, Hirano T, Adachi M. (2008). Chronic urotensin II infusion enhances macrophage foam cell formation and atherosclerosis in apolipoprotein E-knockout mice. J Hypertens. 26(10):1955-65.
29. Soehnlein, O. & Libby, P. (2021). Targeting inflammation in atherosclerosis - from experimental insights to the clinic. Nat. Rev. Drug Discov. 20, 589–610.
30. Sun SL, Liu LM. (2019). Urotensin II: an inflammatory cytokine. J Endocrinol. 1:JOE-18-0505.R2. doi: 10.1530/JOE-18-0505.
31. Takahashi K, Takeya M, Sakashita N. (2002). Multifunctional roles of macrophages in the development and progression of atherosclerosis in humans and experimental animals. Med Electron Microsc. 35(4):179-203. doi: 10.1007/s007950200023.
32. Tang, J., Lobatto, M. E., Hassing, L., Van Der Staay, S., Van Rijs, S. M., Calcagno, C., et al. (2015). Inhibiting Macrophage Proliferation Suppresses Atherosclerotic Plaque Inflammation. Sci. Adv. 1 (3), e1400223. doi:10.1126/sciadv.1400223
33. Wang, L., Li, H., Tang, Y., and Yao, P. (2020). Potential Mechanisms and Effects of Efferocytosis in Atherosclerosis. Front. Endocrinol. (Lausanne)11, 585285. doi:10.3389/fendo.2020.585285
34. Watanabe T, Kanome T, Miyazaki A, Katagiri T. (2006). Human urotensin II as a link between hypertension and coronary artery disease. Hypertens Res. 29(6): 375-87.
35. Wolf, D. & Ley, K. (2019). Immunity and Inflammation in Atherosclerosis. Circ. Res. 124, 315–327.
36. Yoshida H. (2010). Front line of oxidized lipoproteins: role of oxidized lipoproteins in atherogenesis and cardiovascular disease risk]. Rinsho Byori. 58(6):622-30. Japanese. PMID: 20662275.

Telosit Hücrelerinin Yapı ve Fonksiyonel Özellikleri

Leyla BAHAR[1]

1 Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Ana Bilim Dalı
ORCID: 0000 0002 6910 6167

GİRİŞ

Telositler, Popescu'nun grubu tarafından 2010 yılında bildirilen yeni bir stromal hücre türüdür. Herhangi bir dokunun hücre dışı matriksinde her yerde dağılan Telositler, doğrudan homo- ve heteroselüler bağlantılar veya hücre dışı veziküler (EV'ler) salınımı ile hücreler arası iletişimde yer alan telopodlu hücreler olarak kabul edilmiştir. Keşifleri dünya çapında birçok araştırma grubunun ilgisini uyandıran telositler, birçok araştırmacı tarafından potansiyel olarak yenileyici hücreler olarak kabul edilmektedir (Cretoiu,2016; Bei,2016). Telositleri diğer "klasik" stromal hücrelerden ayıran benzersiz özellik, aşırı uzun ve ince telopodlarıdır (Tps). Elektron mikroskobu ile kanıtlandığı gibi, Telositler hemen hemen tüm doku ve organlarda yaygın olarak dağılmıştır. Telositler, üç boyutlu bir interstisyel ağ oluşturmaya katkıda bulunur ve homosellüler/heterosellüler kavşaklar veya dökülen veziküller yoluyla hücreler arası iletişimde aktif düzenleyiciler olarak rol oynar. İlginç bir şekilde, artan kanıtlar, Telositlerin rejeneratif tıpta potansiyel rolünü göstermektedir. Kalbin bir miktar sınırlı endojen rejeneratif kapasitesi olmasına rağmen, kardiyak rejeneratif ve onarım yanıtı, yaralanma üzerine kardiyomiyosit kaybını telafi etmek için yetersizdir. Kardiyomiyosit yenilenmesini ve onarımını artırmaya yönelik yeni stratejilerin geliştirilmesi kalp hastalıklarının tedavisi için büyük önem taşımaktadır (Bei,2016). Telositler, ayırt edici bir morfoloji ile karakterize edilen, telopodlar ve küçük hücre gövdesine sahip, çok sayıda organın stromasında lokalize bir hücre popülasyonudur. Bir tür yeni mezenkimal hücre olan telositlerin, anjiyogenezi teşvik etmede ve endometriyal interstisyel hücrelerin ve enflamatuar hücrelerin aktivitesini arttırmada çok önemli olduğu öne sürülmüştür. Yukarıdaki roller göz önüne alındığında, telositler, endometriozisin olası patogenezi olarak da kabul edilebilir (Xu,2022). Birçok araştırmacı, telositlerin yerel mikro çevrenin düzenlenmesi, miyojenik kasılma mekanizması, biyoelektrik sinyalleme, immünomodülasyon ve kan akışının düzenlenmesindeki rollerine işaret etmektedir. Ek olarak, önceki araştırmalar, telositlerin seks hormonu seviye sensörleri olarak hareket edebileceğini ve hamileliğin sürdürülmesi ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Preeklampsi, endometriozis ve ovaryan yetmezlik gibi patolojik durumlarda bu hücrelerin morfolojisi ve sayısı değiştiğinden, belirtilen durumların tedavisine katkıda bulunma şansları vardır. Telositlerin kök hücreler ve anjiyogenez üzerindeki etkisi birçok organda kanıtlanmıştır ve dişi üreme sisteminin rejeneratif tıbbında faydalı olabilir. Meme kanseri hücrelerinin proliferasyon oranı ile telositler gibi stromal hücreler arasında yakın zamanda bulunan bir bağlantı, meme bezi neoplazmalarının tedavisi için ileriye doğru bir adım olabilir (Janas,2022).

Telositler, diğer stromal hücrelere histolojik benzerlikleri nedeniyle uzun süredir gözden kaçan interstisyel hücrelerdir. 'ler, farklı immünohistokimyasal, ultrayapısal ve moleküler özelliklerine göre stromal hücrelerden ayrılabilir. İşlevsel olarak, Telositler doku yenilenmesi, mekanik destek ve bağışıklık modülasyonunda yer alır. Bu hücreler ayrıca komşu hücrelerle doğrudan etkileşimleri yoluyla veya hücre dışı veziküller yoluyla parakrin sinyal iletimi yoluyla sinyal iletimine dahil olurlar. Telositler, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, hepatik fibroz, sedef hastalığı ve sistemik skleroz gibi çeşitli enflamatuar ve fibrotik durumlarda hasar görür. Telositlerin hasarlı dokuya nakli, doku rejenerasyonunu destekleyebilir. Bu nedenle, ya transplantasyon yoluyla ya da yeni ilaçlar kullanarak hayatta kalmalarını ve büyümelerini teşvik ederek doku Telositlerini arttırmak, gelecekte yeni terapötik stratejiyi temsil edebilir (Ahmed,2022). Telosit araştırmasındaki ilerlemeler, aynı yerde bir arada bulunabilen heterojen bir telosit popülasyonu için düşündüren farklı alt tiplerin tanımlanmasına yol açmıştır. Ancak, Telositlerin işlevleri hala belirsizdir ve sinyal alımı ve hücre dışı veziküller yoluyla veya doğrudan hücreler arası temas yoluyla bilgi iletimi dahil olmak üzere çeşitli koşullara bağlı çok yönlü bir fenomen olarak kabul edilebilir (Cretoiu,2016).

Kardiyak interstisyel hücreler arasında, yakın zamanda açıklanan telositler çok uzun ve ince uzantılarından oluşan destekleyici bir üç boyutlu ağ oluşturma konusunda benzersiz bir yetenek sergilerler. Kardiyak Telositler, kardiyomiyositler, kök/ progenitör hücreler, mikrodamarlar, sinir uçları, fibroblastlar ve bağışıklık hücreleri gibi çoklu hücre tipleri ile hücreler arası sinyalleşmede giderek daha fazla önemli düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir ve böylece kardiyak stromal kompartmanı doğum sonrası yaşamda; kalbi çalıştırabilen ve kardiyak homeostazın geliştirilmesi veya sürdürülmesini sağlayan entegre bir sisteme dönüştürmektedir.

Telositler ve komşu hücreler arasındaki doğrudan hücreler arası iletişimin yanı sıra, farklı Telosit salınan hücre dışı veziküller (EV'ler), yani eksozomlar, ektozomlar ve multivesiküler kargolar, kardiyak Telositler ve kardiyomiyositler veya varsayılan kardiyomiyosit progenitörleri arasında parakrin moleküler sinyal alışverişi için mekik görevi görebilir (Marini,2017). Telopodlar tipik olarak çoğu organın stromal boşluğunda karmaşık ağlar halinde organize oldukları ve burada özel hücreden hücreye bağlantılar veya hücre dışı veziküller saçarak komşu hücrelerle iletişim kurdukları bilinmektedir. Bu nedenle, Telositler genellikle hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda işlevlerini keşfetmeye çalışan giderek artan sayıda çalışma ile yerel doku homeostazının korunmasına yardımcı olan destekleyici hücreler olarak kabul edilirler. Özellikle, Telositler bağırsak, iskelet kası, kalp, akciğer ve cilt dahil olmak üzere farklı organlardaki kök hücre (SC)

nişlerinin bir parçası gibi görünmektedir. Gerçekten de artan kanıtlar, dokuda yerleşik SC'lerin aktivitesinin düzenlenmesinde ve SC niş mikroçevresinin şekillendirilmesinde Telositlerin olası bir etkisine işaret eder, böylece doku yenilenmesine ve onarımına katkıda bulunabilirler (Rosa, 2021). Bu telepodlar, podom adı verilen genişlemiş kısımlara (genellikle mitokondri, endoplazmik retikulum ve kaveola içerir) ve podomer adı verilen çok ince parçalara sahiptir (ışık mikroskobunun çözme gücünün altında). Genel olarak Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM), çeşitli konformasyonlara sahip telepodların varlığını ortaya çıkardı: (a) podomlara karşılık gelen topuzlu uzun, düzleştirilmiş düzensiz örtüler (şerit benzeri bölümler) ve (b) düzensiz genişlemeler nedeniyle düzensiz kalibreli boru şeklindeki yapılar (podomerler) -podomlar. Ayrıca, bazen telopodlarla doğrudan temas kuran Telositler tarafından salınan çok sayıda hücre dışı vezikül ve eksozom da gösterilmiştir. Telopodların yapışık kavşaklar yoluyla birbirleriyle iletişim kurduğu ve miyositlerin arasına sıkıştırılmış veya sinir uçlarından yakın mesafede (0.01um) telopodlar da gözlenmiştir. Bu veriler, Telositlerin hücreler arası sinyalleşmedeki ve iletişimdeki rolünün/rollerinin bilinmesiyle, nöromodülasyonun yanı sıra yapısal yeniden şekillenme gibi patolojilerin anlaşılması için yararlı olabilir *(*Quaye,2022). Bugüne kadar, telositlerin oynadığı olası hücre sinyal rolleri tam olarak açıklanmamıştır. Bununla birlikte, bağırsakta subepitelyal telositlerin, bağırsak kök hücrelerinin çoğalmasını sürdürmek için önemli bir Wnt sinyalleri kaynağı olarak tanımlandığı bilinmektedir (Shoshkes,2018). Telositlerin ve telopodlarının belirlenmesi için ışık ve floresans mikroskopisi, elektron tomografi, TEM (transmission elektron mikroskopi), SEM (scanning elektron mikroskopi) ve hücre kültürü gibi farklı yöntemlerden faydalanılmaktadır (Gherghiceanu ve Popescu, 2011).

TELOSİTLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

İnterstisyel hücreler, kök hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını artırmak için kök hücre ortamında bulunurlar ve bunların naklinin etkinliğini artırmak için önemlidirler. Telositler hem doku organ bütünlüğünün korunmasında hem de başta kanser olmak üzere birçok hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Telopodları aracılığıyla 3B ağ yapısını oluşturmak için homo- veya heteroselüler temaslar kurarlar ve vasküler, sinir ve endokrin sistemlere dökülen vezikülleri tomurcuklayarak bir yan yana ve/veya parakrin birleşme yoluyla sinyal molekülleri iletirler. Bu etkileşim sırasında organellerle birlikte mRNA, mikroRNA, uzun kodlayıcı olmayan RNA ve genomik DNA aktarılır. Telositlerin özellikleri ve doku organ mikroçevresindeki rollerini yanısıra aynı

zamanda Telositler tarafından epigenetik bilginin taşınmasında rol oynayan faktörler araştırılmaya devam edilmektedir (Babadag,2022).

Telositler ve bunların Tps'leri, homo ve heteroselüler bağlantılarla birbirine bağlanır ve farklı hücre türleri arasında iletişim kurmak için geniş bir ağ oluşturmaktadır. Bu hücrelerin tanınmasında immünohistokimyasal analizler ve elektron mikroskobik yöntemler kullanılmaktadır (Delibas,2020). Abd-Elhafeez ve ark. nın çalışmasında; Tps, bağışıklık hücreleri, progenitör kök hücreler, düz kas hücreleri ve diğer interstisyel hücreler ile yakın temas göstermiştir. Melatonin, Telositler sayısında, Tps uzunluğunda ve salgı veziküllerinin sayısında ve çapında önemli bir artışa neden olmuştur. Ayrıca, melatonin ile tedavi edilen grup, Tps'den yoğun bir salgı vezikül salınımı şeklinde abartılı salgı aktivitesi ve ayrıca TPS'nin kan ve lenfatik kılcal damarlar, sinir uçları ve Schwann hücreleri ile temasında artış gösterdiği izlenmiştir. Hücreler arası bağlantılarla birlikte Tps'nin uzunluğu ve dallanmaları ve dökülen veziküllerin veya eksozomların salınması, hücreler arası sinyalleşme ve koordinasyonda Telositlerlerin önemli bir rolünü üstlendiğini göstermiştir. Dağılımlarına ve morfolojilerine dayanarak, Telositlerlerin farklı konumlarının farklı rollerle ilişkilendirilip ilişkilendirilemeyeceğinin araştırılması önemli bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır (Abd-Elhafeez,2016).

Telositler diğer stromal hücrelere göre ayırt edilebilir farklı fiziksel özellikler gösterirler. Bu özellikler arasında, telopodlara sahip olmaları ve oval şekilli çekirdeklerinin çok az sitoplazma ile çevrili olması yer alır. Hücre gövdesinden çıkan telopodların sayısı dokular arasında farklılık göstermekle birlikte, iki boyutlu bir doku kesiti için tipik olarak izlenen iki-üç sitoplazmik uzantı yer almaktadır. Telopodlarının sayısı, telositlerin şeklini belirlemektedir. Hücre gövdesi, uzantı sayısıyla ilgili olarak iğ biçimli, armut, üçgen veya stellat şeklinde tanımlanmaktadır (Kucybala,2017). Konumsal görünümleri, telopod sayısına bağlı, farklı sayıda köşelere sahip olduğu için çok yüzlü olmaktadır. Elektron mikroskobuyla yapılan ölçümlere göre ortalama hücre gövde boyutları 9,39± 3,26 µm'dir. Hücre hacminin yaklaşık '%25 'ini çekirdek doldurur ve çekirdek zarına bağlı heterokromatin özellikte kümeler yer almaktadır. Telosit sitoplazması hücre gövdesinin yaklaşık % 5-I0'unu kaplayan mitokondriyonlar bakımından zengindir. Bunlar, perinüklear sitoplazma ve sitoplazmik uzantıların geniş bölgelerinde yer alır. Granüllü ve granülsüz endoplazmik retikulum ve hücre iskeletinin elemanları ile birlikte az miktarda golgi aygıtı içermektedir. Hücre çevresinde, oldukça ince veya kesintili bir bazal lamina, hücre membranı ve birçok kaveol bulunmaktadır ve sitoplazma hacminin yaklaşık %2-3'ünü kaplarlar (Popescu,2010). Tek bir elektron mikroskobik ultrastrükrürel kesit incelendiğinde, kesit alanına ve açısına bağlı olarak yaklaşık 2-3 telopod

görülebilir (Popescu,2011). Çünkü telopodlara ait üç boyutlu kıvrımlar, iki boyutlu ince kesitlerde tam uzunluklarında görüntü elde edilmesine imkân vermemektedir. Hücre kültüründe telopodların tam uzunluklarının ölçülmesi mümkündür. Elektron mikroskobik görüntülerinde ise telopodların uzunlukları onbinlerce mikrometre ölçülmüştür. Telopodların kalınlık olarak ölçümlerinde; genellikle elektron mikroskobunda 0,10± 0,05 µm ışık mikroskobunun çözünürlük gücünde 0,2 µm'nin altında olarak tespit edilmiştir (Faussone-Pellegrini,1977).

Telositlerin Moleküler Belirteçleri memeli vücudundaki organ ve dokularda çeşitli immünohistolojik belirteçlerle gösterilmiştir ve sıklıkla kullanılan belirteçler CD34, c-Kit (CDI17), α-smooth muscle actin (α-SMA), Vimentin, Platelet-derived growth factor receptor alfa ve beta (PDGFR αveβ)'dır (Tablo l). c-Kit, hematopoetik kök hücrelerde ve multipotent progenitör hücrelerde ifade edilmektedir. CD34'ün, erken hematopoezde rol alan hücre yüzey işaretleyicisi olduğu, bu nedenle CD34 ve/veya c-Kit'i eksprese eden telositlerin hematopoetik kökenli olduğu düşünülmektedir (Delibas,2020;Vannucchi,2013). Telositlerin eksprese ettiği gen belirteçleri dokudan dokuya farklılık gösterdiği gibi, aynı dokudaki farklı telosit hücreleri arasında da farklı oldukları bildirilmiştir (Hinescu,2006). Tek hücreli RNA-sekansı veya sekans RNA Floresan in situ hibridizasyonu (RNA FISH) teknolojileri bu konuda fayda sağlayacaktır (Shah,2017).

Telositlerler, akciğerler de dahil olmak üzere birçok organda bulunan yeni ve farklı bir interstisyel hücre tipini temsil ettiği için, son yıllarda, Telositler mikroRNA profillerine, gen özelliklerine ve proteom imzalarına göre karakterize edilmiştir. Ayrıca, ultrastrüktürel 3D konfigürasyon, FIB-SEM teknolojisinin yardımıyla daha da aydınlatılmıştır. Telositler, komşu hücrelerle homo- ve heteroselüler temaslar yoluyla iletişim kurabilir ve ayrıca hücre dışı vezikül salımı yoluyla diğer hücreleri etkilemek için genetik bilgi ve sinyal moleküllerini aktarabilirler, ancak Akciğer Telositlerinin tam işlevi belirsizliğini korumaya devam etmektedir. Potansiyel bir terapötik strateji olarak Telositler hedeflemek için, akciğer hastalıklarının patogenezinde, Telositlerin potansiyel önemi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (Song,2016). Zhao ve ark. nın çalışması; M1 makrofajlarının varlığı kemik kaybına neden olurken, M2 makrofajları PDL'de kemik kaybını önlemeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Telositler, M1'i M2'ye kaydırma yeteneği göstermeleri, telositler tarafından salgılanan hepatosit growth faktörün (HGF) kemik kaybını azaltmada faydalı olması gerektiğini ortaya koymuştur (Zhao,2022). Telositler, diğer hücrelerle kapsamlı bağlantıları sayesinde organ dokusu yaralanması ve onarımı, işlev bozukluğu ve başarısızlığı

için hücre tedavilerine bir alternatif olarak bilinmektedir (Wang & Cretoiu, 2016; Ibba-Manneschi,2016; Bei,2016).

Hücresel tedavilerle birlikte son zamanlarda, rejeneratif tıpta sadece hücre ürünlerinin de tedavide uygulanması her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Telositlerin tanımlanmasını takiben potansiyelleriyle ilgili oldukça artan bilgi birikimimize bakıldığında yaklaşık her hücreyle etkileşimde olan bu telosit hücrelerinin ekzozom salgılarının da çok önemli bir görevi olabileceği düşünülmektedir Telosit ekzozomlarının dokuda ince yapılarını tanımlayan ve içeriklerini gösteren çalışmaların varlığı yanısıra, normal koşularda ya da hastalık durumlarında ekzozomların davranış ve içerikleriyle ilgili birçok yanıtlanmayı bekleyen sorular mevcuttur. Belki de ilerleyen dönemlerde tedavi amacına göre telosit ekzozom içeriklerinin düzenlenerek doku hücrelerinin davranışlarını kontrol etmek ve doku hasarını geriye döndürmek mümkün olabilecektir (Celikkan, 2021). Mevcut çalışmaların yanısıra, in vivo veya in vitro deneysel çalışmalar, doku hasarını azaltmak ve/veya iyileştirmek için Telositlerin doğrudan rolleri ve Telositlerden türetilen eksozomların rolleri merak uyandırmaktadır. Akut akciğer hasarını (ALI) desteklemek için yapılan çalışmada, Telositlerin intraperitoneal uygulamasının, artan VEGF-A ekspresyonunun eşlik ettiği akciğer dokusu ödeminin şiddetini azalttığı gösterilmiştir. Telositler, salınan eksozomları yoluyla da kısmen Telositlerden üretilen besinler yoluyla, epitel hücre çoğalması ve farklılaşması, PI3K p110δ ve α/δ/β inhibitörlerine hücre duyarlılığının artmasıyla hava yolu epitel hücrelerinin beslenmesi sağlanabilmiştir (Tang, 2022). İnsan kardiyak Telositleri fibroblastlar, lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri, Schwann hücreleri ve sinir hücrelerinin de izlendiği miyokardın interstisyel dokusunda bulunmuştur (Hinescu ve Popescu, 2005; Kostin ve Popescu, 2009). Cismasiu ve ark., siyah sağlıklı farelerde kardiyak telositlerin özellikle kardiyomiyositlerle diğer kas hücrelerinde de ifade edilen mikro-RNA-193'ü (miR-193) eksprese ettiklerini belirtmişlerdir(Cismasiu ,2011).

SONUÇ

Telositlerin fonksiyonel anlamda hücreler arası sinyalizasyon, kök hücre rehberliği, immün gözetim ve doku rejenerasyonu konularında kritik rol oynadıkları düşünülmektedir. Elde edilen veriler, telositlerin kısa ve uzun mesafeli hücreler arası iletişim kanalıyla doku homeostazisinin korunmasında ve hücre yenilenmesi aşamalarında rol alabildiklerini göstermektedir. Dolayısıyla, hücreler arası etkileşimi koordine eden, destekleyici ve yapısal olarak da düzenleyici hücreler olan telositlerin işlevleri dikkate alındığında, ilerleyen zamanda bu hücre grubunun hasarlı dokuların onarılmasında kök hücrelerle

yapılan tedavilere destek olarak kullanılabileceği ve çeşitli hastalıklarda doku yenilenmesini destekleyen hücreler olabileceğidüşüncesi, telositlerin önemini artırmaktadır. Hücreler ve hücrelerden elde edilen ürünlerin tedavi amaçlı kullanımına yönelik gelecek araştırmalarda, Telositlerin henüz bilinmeyen birçok özelliğinin ortaya konulma heyecanının günden güne artacağı düşünülmektedir.

Tablo 1. Telositlerin çeşitli organlardaki varlığı ve moleküler belirteçleri

Tablo 1. *Telositlerin çeşitli organlardaki varlığı ve moleküler belirteçleri*

Organ	Lokalizasyon	İlişkili hücreler	Moleküler belirteçler	Referanslar
Akciğer	Subepitelyal stroma Bronkoalveolar bağlantılar	Epitel kök hücreler	c-kit, CD34	13, 53
Kalp	Epikardiyum, endokardiyum, miyokardiyum	Sinir fibrilleri, Mastma hücresi, lenfositler, kapiller satellit hücresi	c-kit, CD34, S100	22, 33, 34
Kalp kapakçıkları	Mitral kapak, trikuspit kapak, aort kapak	Kök hücreler	c-kit, CD34, vimentin, PDGFRβ	54
Aort, kan damarları, Pulmoner ven	Tunika media, tunika adventisya, pulmoner venin miyokardiyal kolu	Arteriyoller, venüller, kılcal damarlar, sinir sonlanmaları	c-kit	55, 5
Trake ve bronşlar	Stroma	Subepitelyum, düz kas hücreleri	c-kit	57
Meninksler ve choroid pleksus	Choroid plexus interstisyumu	Ependimal hücreler, kan damarları ve kök hücreler	c-kit	58
Özofagus	Özofagal mukozanın lamina propriası, kas tabakası	Lenfosit, sinirler, kılcal damarlar	CD34, vimentin	59
Duodenum, Jejenum, Kolon	Subepitelyum Lamina propria, mukoza, submukoza, muskularis,	Bağışıklık hücreleri, kan damarları, sinir sonlanmaları, düz kas hücreleri, kök hücreler	CD34, vimentin, PDGFRα, FOXL1, GLI1, SOX6, CD90	14, 27, 3., 41, 60
Pankreas	Ekzokrin pankreas	Kan damarları, sinirler, asiner hücreler ve kanallar	c-kit, CD34, vimentin, α-SMA, S100	9
Safra kesesi	Epitel yakınında, düz kas lifleri arasındaki interstisyel alanlarda	Düz kas hücreleri ve kılcal damarlar	c-kit, CD34, vimentin	61
Tükürük bezleri	Parotis stroması, interasinar stroma, subductal stroma	Duktuslar, kan damarları, parotis bezi asini	c-kit, vimentin, α-SMA	62
Böbrek	Subkapsular alan	Makrofaj	c-kit, CD34, vimentin	63, 64
Üreter ve idrar kesesi	Lamina propriada düz kas demetleri arasında	Düz kas hücreleri, sinir sonlanmaları, kılcal damarlar	CD34/calreticulin ve PDGFRα/calreticulin	44, 63
Plasenta	Villusun mezenkimal dokusu	Kan damarları, kollajen lifler, vasküler düz kas hücreleri	c-kit, CD34, vimentin	65
Miyometriyum	Miyometriyal lifler arasında	Miyositler, sinir lifleri, kılcal damarlar	c-kit, CD34	10, 36, 66
Kemik iliği	Kemik iliği	Arteriol, kılcal damarlar	-	67
Fallop tüpü	Ampulla bölgesi, lamina propria, düz kas lifleri arasında	Epitel, kılcal damarlar	c-kit, CD34	31
Meme bezi	Meme bezi stroması	Sinir lifleri, kılcal damarlar, bağışıklık hücreleri, fibroblastlar	CD34, vimentin, CD10	68, 69
Dalak	Kırmızı pulpa	Lökosit	Vimentin, c-kit, CD34	70
Deri	Dermis	Fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve kollajen ve elastik lif demetleri	c-kit, CD34, vimentin	43, 71
Vajina	Muskuler tabaka	Düz kas hücreleri	c-kit	72
Prostat	Stroma	Kan damarları, sinirler, bağışıklık hücreleri	CD34	38

"Delibas Ö, Ünver Saraydın S. (2020).Telositlerin morfolojisi ve Fonksiyonları. Kafkas J Med SCI, 10(2): 161-170". referans alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Abd-Elhafeez HH, Mokhtar DM, Hassan AH. (2017). Effect of Melatonin on Telocytes in the Seminal Vesicle of the Soay Ram: An Immunohistochemical, Ultrastructural and Morphometrical Study. Cells Tissues Organs. 203(1):29-54. doi: 10.1159/000449500. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27802428.
2. Ahmed AM, Hussein MR. (2022). Telocytes in cutaneous biology: a reappraisal. Actas Dermosifiliogr. 1:S0001-7310(22)00908-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ad.2022.08.023. Epub ahead of print. PMID: 36332689.
3. Babadag S, Çelebi-Saltik B. (2022). A cellular regulator of the niche: telocyte. Tissue Barriers. 11:2131955. doi: 10.1080/21688370.2022.2131955. Epub ahead of print. PMID: 36218299.
4. Bei Y, Zhou Q, Sun Q, Xiao J. (2016). Telocytes in cardiac regeneration and repair. Semin Cell Dev Biol. 55:14-21. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.01.037.
5. Celikkan F.T. (2021) Güncel Fizyoloji-Histoloji-Embriyoloji Çalışmaları "Telositlerin Salgıladığı Ekzozomlar ve Özellikleri" Bölüm-8; 87-93. Aybak Yayınları.
6. Cismasiu, V.B., Radu, E., Popescu, L.M. (2011). miR-193 expression differentiates telocytes from other stromal cells. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 15(5):1071-1074.
7. Cretoiu D, Xu J, Xiao J, Cretoiu SM. (2016). Telocytes and Their Extracellular Vesicles-Evidence and Hypotheses. Int J Mol Sci. 12;17(8):1322. doi: 10.3390/ijms17081322.
8. Cretoiu SM. (2016). Immunohistochemistry of Telocytes in the Uterus and Fallopian Tubes. Adv Exp Med Biol. 913:335-357. doi: 10.1007/978-981-10-1061-3_22. PMID: 27796898.
9. Delibas Ö, Ünver Saraydın S. (2020).Telositlerin morfolojisi ve Fonksiyonları. Kafkas J Med SCI, 10(2): 161-170.
10. Delibaş Ö, Saraydın S (2020). Telositlerin Morfolojisi ve Fonksiyonları. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, 10(2), 161 - 170. 0.5505/kjms.2020.25986
11. Faussone-Pellegrini MS. (1977). Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardial portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajalk interstitial cells. Arch Ital Anat Embryol. 82(2):157-77.
12. Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2011). Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 15: 1005–1011.

13. Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu LM. (2006). Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. J Cell Mol Med. 10(1):243-57. doi: 10.1111/j.1582-4934.2006.tb00306.x. PMID: 16563237; PMCID: PMC3933117.
14. Hinescu, M.E., Popescu, L.M. (2005). Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 9: 972–975.
15. Ibba-Manneschi L, Rosa I, Manetti M. (2016). Telocytes in chronic infammatory and fbrotic diseases. Adv Exp Med Biol. 913:51–76. https://doi.org/10.1007/ 978-981-10-1061-3_4.
16. Janas P, Kucybała I, Radoń-Pokracka M, Huras H. (2018). Telocytes in the female reproductive system: An overview of up-to-date knowledge. Adv Clin Exp Med. 27(4):559-565. doi: 10.17219/acem/68845. PMID: 29533546.
17. Kostin, S., Popescu, L.M. (2009). A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). Journal of Cellular and Molecular Medicine, 13: 295–308
18. Kucybala I, Janas P, Ciuk S, Cholopiak W, Klimek-Piotrowska W, Holda MK. (2017). A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. Bratisl Lek Listy. 118(5):302-309. doi: 10.4149/BLL_2017_059.
19. Marini M, Ibba-Manneschi L, Manetti M. (2017). Cardiac Telocyte-Derived Exosomes and Their Possible Implications in Cardiovascular Pathophysiology. Adv Exp Med Biol. 998:237-254. doi: 10.1007/978-981-10-4397-0_16. PMID: 28936744.
20. Popescu LIM. (2011). The tandem: Telocytes-Stem cells. J Biol Biomed, 2(5); 83-92.
21. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS. (2010). TELOCYTES - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to TELOCYTES. J Cell Mol Med. 14(4):729-40.
22. Popescu, L.M. (2011). The tandem: Telocytes-stem cells. International Journal of Biomedical Science and Engineering, 2:83–92.

23. Quaye Mensah B. (2022). Ligamentum arteriosum and its telocytes: An ultrastructure description. Anat Rec (Hoboken). 29. doi: 10.1002/ar.25052.
24. Rosa I, Marini M, Manetti M. (2021). Telocytes: An Emerging Component of Stem Cell Niche Microenvironment. J Histochem Cytochem.

69(12):795-818. doi: 10.1369/00221554211025489. PMID: 34165348; PMCID: PMC8647634.
25. Shoshkes-Carmel M, Wang YJ, Wangensteen KJ, Tóth B, Kondo A, Massasa EE, Itzkovitz S, Kaestner KH. (2018). Subepithelial telocytes are an important source of Wnts that supports intestinal crypts. *Nature.* 557:242–246. doi: 10.1038/s41586-018-0084-4.
26. Song D, Cretoiu D, Cretoiu SM, Wang X. Telocytes and lung disease. Histol Histopathol. 2016 Dec;31(12):1303-14. doi: 10.14670/HH-11-807. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27463150.
27. Tang L, Song D, Qi R, Zhu B, Wang X. (2022). Roles of pulmonary telocytes in airway epithelia to benefit experimental acute lung injury through production of telocyte-driven mediators and exosomes. Cell Biol Toxicol. 3:1–15. doi: 10.1007/s10565-021-09670-5. Epub ahead of print. PMID: 34978009; PMCID: PMC8720540.
28. Vannucchi MG, Traini C, Manetti M, Ibba-Manneschi L, Faussone-Pellegrini MS. (2013). Telocytes express PDGFRα in the human gastrointestinal tract. J Cell Mol Med. 17(9):1099-108. doi: 10.1111/jcmm.12134.
29. Wang X, Cretoiu D. (2016). Telocytes: connecting cells. Series Title: Advances in Experimental Medicine and Biology, Volume 913, Published by Springer Singapore,2016.
30. Xu T, Zhang H, Zhu Z. (2022).Telocytes and endometriosis. Arch Gynecol Obstet. doi: 10.1007/s00404-022-06634-w. Epub ahead of print. PMID: 35668319.
31. Zhao J, Birjandi AA, Ahmed M, Redhead Y, Olea JV, Sharpe P. (2022). Telocytes regulate macrophages in periodontal disease. Elife. 4;11:e72128. doi: 10.7554/eLife.72128. PMID: 36193890; PMCID: PMC9576272.

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktörün Travma Sonrası Stres Bozukluğunda Rolü

Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU[1]

1 Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8717-4342

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), daha önce doğal afet, kaza, terör eylemi, savaş, tecavüz gibi stres faktörlerine/travmaya maruz kalan veya tanık olan kişilerde ortaya çıkan, hatırlatıcılarla karşılaşıldığında travmanın tekrarlanmasına yol açan, korku, çaresizlik, kaygı ve uyku bozukluğu gibi bulgularla kendini gösteren bir psikiyatrik durumdur[1]. TSSB ile ilgili yapılan çalışmalarda hipokampüs başta olmak üzere amigdala ve medial prefrontal korteks (mPFC) gibi beyin bölgelerinde, glutamaterjik, gama-aminobütirik asiderjik (GABAerjik), serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerde değişiklikler saptanmıştır[2]. Bu değişikliklerin gelecekte yaşanabilecek stres faktörlerine uyum sağlama ve yanıt verme becerilerinde bozukluklara zemin oluşturduğu düşünülmektedir[3]. Yaşanan travmaya yanıt olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aks da uyarılmakta, nörotransmitter ve hormon düzeyini modüle etmektedir[4]. Erken yaşta veya daha önce travmaya maruz kalma, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü, kadın olmak gibi durumlar TSSB'na yatkınlığı artırmaktadır[1]. TSSB'da ilaçlı ve ilaçsız tedavi yöntemleri eş zamanlı uygulanmaktadır. Güncel ilaçlı tedavide serotonin geri-alım inhibitörleri (SSRI), antipsikotikler, adrenerjik reseptör blokörleri ve benzodiazepinler kullanılmaktadır. Fakat güncel tedavi yöntemleri ile istenen ve hedeflenen yanıt alınamamakta, sıklıkla nüks görülmektedir[5,6].

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronların gelişimi, fonksiyonu, hayatta kalması ve belleğin oluşumunda önemli rolü üstlenen nörotrofin ailesinin memelilerde henüz bilinen dört üyesinden biri ve beyinde en yoğun olanıdır[7,8]. BDNF trombositlerde ve plazmada da bulunur, hatta kan-beyin bariyerini geçer[9,10]. Yapılan çalışmalara göre serum BDNF düzeyi ile beyin BDNF düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır[11]. BDNF apopitoz ile ilişkili proBDNF’den doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazmin aracılığıyla üretilmektedir[12,13]. Çocukluk çağında yoğun olan proBDNF’ün BDNF’e dönüşümü yaşlanma, çevresel faktörler ve stres ile birlikte artmaktadır[14,15]. BDNF tropomiyozin reseptör kinaz B (TrkB) reseptörlerine bağlanarak nöronların büyüme, gelişme ve migrasyonunu tetiklemekte, uzun-dönem potansiyalizasyonu (LTP)’na yol açarak sinaptik plastisiteyi artırmaktadır[16]. Beyinde önemli görevleri üstlenen BDNF’ün TSSB tanı ve tedavisinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir[17].

TSSB’da önemi bilinen belleğin hipokampal hücrelerde sinaptik plastisite artışı ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmiştir[13]. TrkB reseptörlerine bağlanarak etki gösteren BDNF’ün hipokampüste azalması sinaptik plastisitede beklenen artışın oluşmamasına yol açacaktır[18]. Hipokampal BDNF’ün azalması korku koşullanması ile bağlantılı olan nörogenezi de baskılamaktadır[19]. Korku koşullanması ise TSSB’da travmatik olayın hatırlatıcılarla beklenmeyen zaman

ve ortamda tekrarlanmasına olanak sağlamaktadır[20]. Yapılan çalışmalara göre BDNF'ün etkilerine aracılık eden TrkB reseptörünün ekspresyonunda artış kaygıyı azaltmakta, bellek ve öğrenme üzerine iyileştirici etki sergilemektedir[21]. Yaşanan travma sonrasında hipokampüsün hacmi azalabilir, hücresel uyarılabilirliğinde baskılanma ve LTP'da azalmaya bağlı sinaptik plastisitede beklenen artış görülmeyebilir[22,23].

TSSB'da önemi bilinen diğer beyin bölgeleri korkunun sönmesi ile ilişkilendirilen amigdala ve mPFC'dir[24,25]. Korkunun sönmemesi ise travmanın hatırlatıcılarla yeniden yaşanması, kaçınma davranışı, aşırı uyarılma gibi TSSB bulgularıyla ilişkilendirilmiştir[20]. Çocukluk çağında korku ve kötü yaşam koşullarına maruz kalanların amigdalasında hiperaktivite gözlenmiş, bunun üretimi artan BDNF ile TrkB reseptörlerinin aşırı uyarılmasına bağlı gerçekleşmiş olabileceği düşünülmüştür[26-29]. Amigdalayı baskılayan mPFC'de ise travmaya yanıt olarak BDNF gen ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir[30,31].

BDNF'ün TSSB'da rolü hem preklinik hem de klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalardan birinde travmaya maruz kalan kemirgenlerin hipokampüs, mPFC ve amigdalasında nöroprotektif etkinin baskılandığı görülmüş, bunun BDNF'de azalma ile bağlantılı olabileceği düşünülmüştür[32]. Nitekim, daha önce yapılan bir çalışmada azalan BDNF'ün kaygı-benzeri davranışlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir[33]. Stres faktörleri duyarlı hayvanların hipokampüsünde hem BDNF üretimini hem de mRNA ekspresyonunu dirençli hayvanlara göre baskılamaktadır[34,35]. Farklı koşulların sütten kesilen sıçanların hipokampal BDNF üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmada standart koşullarda tutulan sıçanların hipokampüs BDNF düzeyinin izole koşullarda tutulan sıçanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır[36]. Ayrıca, sütten kesilmeyi takiben sosyal izolasyona alınan hayvanların sosyal olarak zenginleştirilmiş ortama konulması hipokampal BDNF'de görülen azalmayı geri çevirmiştir[37,38]. Deney hayvanlarının sütten kesilmeden önce sosyal olarak zenginleştirilmiş ortama bırakılması ise sütten kesilmeyi takiben anneden ayrılma stresinin yol açabileceği kaygı-benzeri davranışları önlemiş ve amigdalada BDNF artırmıştır[39].

Deney hayvanlarıyla yapılan TSSB çalışmalarında görülen beyin BDNF düzeylerindeki düşüş klinik çalışmalarda ölçülen ve beyin BDNF düzeyini yansıtan serum BDNF düzeyleri ile örtüşmemektedir. TSSB'da serum BDNF düzeylerinin arttığını, azaldığını, hatta kontrol grubundan farksız olduğunu gösteren klinik çalışmalar bulunmaktadır[40-45]. Son bir yıl içinde travma yaşayan ve TSSB gelişen hastalarla yapılan bir çalışmada serum BDNF düzeyi sağlıklı gönüllülere göre yüksek bulunmuş, takip eden dört yıl içinde düşüşe geçmiştir[40]. Travmaya yaklaşık iki yıl önce maruz kalan TSSB hastalarının serum BDNF

düzeyleri sağlıklı gönüllülere göre düşük bulunmuştur[41]. Savaş travmasından ortalama altı yıl sonra gazilerle yapılan bir çalışmada TSSB hastalarının serum BDNF düzeyleri savaşa katıldığı halde TSSB gelişmeyen kontrol grubundan yüksek bulunmuştur[42]. İlaç tedavisi almayan TSSB hastalarının serum BDNF düzeyi travmaya maruz kaldığı halde TSSB gelişmeyenlere ve sağlıklı gönüllülere göre düşük bulunmuştur[43,44]. İlaç tedavisi almayan TSSB hastalarının yer aldığı çalışmada serum BDNF düzeyleri sağlıklı gönüllülerden farksız, kadın hastalarda sağlıklı kadın gönüllülere ve erkek hastalara göre düşük bulunmuştur[45]. İlaç tedavisi almayan TSSB hastalarının beyin-omurilik sıvısı (BOS) BDNF düzeyi sağlıklı katılımcılardan farksız bulunmuştur[46]. Travma ile BDNF arasındaki ilişki bipolar bozukluk ve majör depresif bozukluk gibi psikiyatrik hastalığı olanlarda da araştırılmış, travmaya maruz kalan bu hastalarının serum BDNF düzeyi maruz kalmayanlara göre düşük bulunmuştur[47,48].

TSSB'nun güncel ilaç tedavisinde kullanılan SSRI'nin BDNF üzerine etkilerini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Kronik SSRI kullanımının sıçan hipokampüsünde BDNF mRNA ekspresyonunu artırdığını, TSSB hastalarında serum BDNF düzeyini etkilemediğini, hatta düşük serum BDNF düzeyi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır[40,49,50]. Bir diğer çalışmada ise serum BDNF düzeyleri SSRI tedavisinden önce ve sonra ölçülmüş, tedaviden sonra bu düzeyin arttığı, fakat travmaya maruz kaldığı halde TSSB gelişmeyen gruptan farksız olduğu görülmüştür[51].

BDNF'ün TSSB ile ilişkisini araştıran gen çalışmaları da bulunmaktadır. Farelerin BDNF geninde tek nükleotid polimorfizmi olan Val66Met'in tedaviye dirençli kaygı-benzeri davranışa yol açtığı ve korku bulgusunun sönmesinde yetersiz kaldığı daha önce gösterilmiştir[52,53]. Klinik çalışmalardan birinde ise BDNF gen polimorfizminin TSSB ile ilişkili olduğu, hatta Met/Met genotipli hastalarda daha şiddetli bulgularla tezahür ettiği ve BDNF'ün daha yüksek düzeylere ulaştığı görülmüştür[54]. Trafik kazasına karışan gönüllüler ile yapılan bir çalışmada ise kazadan 6 ay sonra bazı gönüllülerde TSSB geliştiği, Val66Met polimorfizmi ve serum BDNF düzeyleri ile TSSB arasında ilişkinin saptanmadığı, fakat yaşam boyunca maruz kalınan travma sayısı ile BDNF arasında önemli bağlantı olduğu bildirilmiştir[55]. Amerika'da gazilerle yapılan bir TSSB çalışmasında Val66Met polimorfizm taraması yapılmış, taşıyıcı (heterozigot) olanlarda taşıyıcı olmayanlara göre bulguların daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir[56]. Bir başka çalışmada ise BDNF G11757 ve rs6265 polimorfizmleri ile TSSB şiddeti arasında ilişki bulunamamıştır[57].

Travmanın doğasına (savaş, tecavüz, trafik kazası vb.), maruziyet sonrası zaman dilimine, karşılaştırılan kontrol grubunun çeşitliliğine (travmaya maruz

kaldığı halde TSSB gelişmeyen veya sağlıklı gönüllü), örneklem büyüklüğüne, hasta katılımcıların ilaç kullanım durumuna göre BDNF düzeyi farklı bulunsa da, bu TSSB mekanizmasında rolünün varlığına, fakat bu rolün karmaşık olduğuna ve aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğuna işaret etmektedir.

Kaynak:

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
2. Nuss P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *11*, 165–175.
3. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(11), 769–787.
4. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*, *67*, 259–284.
5. Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., Cloitre, M., Karatzias, T., Bisson, J., Roberts, N. P., Brown, J., Barbui, C., Churchill, R., Lovell, K., McMillan, D., & Gilbody, S. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS medicine*, *17*(8), e1003262.
6. Jafarova Demirkapu, M., Doğan, F. C., Karabag, S., Yilmaz, A., Çelikkol, A., & Yananlı, H. R. (2022). Effects of acute topiramate administration on post-traumatic stress disorder in rats. *Cukurova Medical Journal, 47*, 301-309.
7. Gibon, J., & Barker, P. A. (2017). Neurotrophins and Proneurotrophins: Focus on Synaptic Activity and Plasticity in the Brain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, *23*(6), 587–604.
8. Lee, J. L., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science (New York, N.Y.)*, *304*(5672), 839–843.
9. Lommatzsch, M., Zingler, D., Schuhbaeck, K., Schloetcke, K., Zingler, C., Schuff-Werner, P., & Virchow, J. C. (2005). The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiology of aging*, *26*(1), 115–123.
10. Pan, W., Banks, W. A., Fasold, M. B., Bluth, J., & Kastin, A. J. (1998). Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology*, *37*(12), 1553–1561.

11. Karege, F., Perret, G., Bondolfi, G., Schwald, M., Bertschy, G., & Aubry, J. M. (2002). Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry research*, *109*(2), 143–148.
12. Lu B. (2003). Pro-region of neurotrophins: role in synaptic modulation. *Neuron*, *39*(5), 735–738.
13. Pang, P. T., Teng, H. K., Zaitsev, E., Woo, N. T., Sakata, K., Zhen, S., Teng, K. K., Yung, W. H., Hempstead, B. L., & Lu, B. (2004). Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science (New York, N.Y.)*, *306*(5695), 487–491.
14. Yang, J., Siao, C. J., Nagappan, G., Marinic, T., Jing, D., McGrath, K., Chen, Z. Y., Mark, W., Tessarollo, L., Lee, F. S., Lu, B., & Hempstead, B. L. (2009). Neuronal release of proBDNF. *Nature neuroscience*, *12*(2), 113–115.
15. Cao, W., Duan, J., Wang, X., Zhong, X., Hu, Z., Huang, F., Wang, H., Zhang, J., Li, F., Zhang, J., Luo, X., & Li, C. Q. (2014). Early enriched environment induces an increased conversion of proBDNF to BDNF in the adult rat's hippocampus. *Behavioural brain research*, *265*, 76–83.
16. Massa, S. M., Yang, T., Xie, Y., Shi, J., Bilgen, M., Joyce, J. N., Nehama, D., Rajadas, J., & Longo, F. M. (2010). Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *The Journal of clinical investigation*, *120*(5), 1774–1785.
17. Almeida, F. B., Barros, H. M. T., & Pinna, G. (2021). Neurosteroids and Neurotrophic Factors: What Is Their Promise as Biomarkers for Major Depression and PTSD?. *International journal of molecular sciences*, *22*(4), 1758.
18. Korte, M., Carroll, P., Wolf, E., Brem, G., Thoenen, H., & Bonhoeffer, T. (1995). Hippocampal long-term potentiation is impaired in mice lacking brain-derived neurotrophic factor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *92*(19), 8856–8860.
19. Drew, M. R., Denny, C. A., & Hen, R. (2010). Arrest of adult hippocampal neurogenesis in mice impairs single- but not multiple-trial contextual fear conditioning. *Behavioral neuroscience*, *124*(4), 446–454.
20. Green, C. R., Corsi-Travali, S., & Neumeister, A. (2013). The Role of BDNF-TrkB Signaling in the Pathogenesis of PTSD. *Journal of depression & anxiety*, *2013*(S4), 006.
21. Koponen, E., Võikar, V., Riekki, R., Saarelainen, T., Rauramaa, T., Rauvala, H., Taira, T., & Castrén, E. (2004). Transgenic mice overexpressing the full-length neurotrophin receptor trkB exhibit increased activation of the trkB-PLCgamma pathway, reduced anxiety, and

facilitated learning. *Molecular and cellular neurosciences*, *26*(1), 166–181.
22. Teicher, M. H., Anderson, C. M., & Polcari, A. (2012). Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(9), E563–E572.
23. Radahmadi, M., Hosseini, N., & Nasimi, A. (2014). Effect of chronic stress on short and long-term plasticity in dentate gyrus; study of recovery and adaptation. *Neuroscience*, *280*, 121–129.
24. Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., & Quirk, G. J. (2011). Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *36*(2), 529–538.
25. Kwapis, J. L., Jarome, T. J., & Helmstetter, F. J. (2014). The role of the medial prefrontal cortex in trace fear extinction. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *22*(1), 39–46.
26. Tottenham, N., Hare, T. A., Millner, A., Gilhooly, T., Zevin, J. D., & Casey, B. J. (2011). Elevated amygdala response to faces following early deprivation. *Developmental science*, *14*(2), 190–204.
27. Dannlowski, U., Kugel, H., Huber, F., Stuhrmann, A., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Sehlmeyer, C., Konrad, C., Baune, B. T., Arolt, V., Heindel, W., Zwitserlood, P., & Suslow, T. (2013). Childhood maltreatment is associated with an automatic negative emotion processing bias in the amygdala. *Human brain mapping*, *34*(11), 2899–2909.
28. Rattiner, L. M., Davis, M., French, C. T., & Ressler, K. J. (2004). Brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor B involvement in amygdala-dependent fear conditioning. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *24*(20), 4796–4806.
29. Pawlak, R., Magarinos, A. M., Melchor, J., McEwen, B., & Strickland, S. (2003). Tissue plasminogen activator in the amygdala is critical for stress-induced anxiety-like behavior. *Nature neuroscience*, *6*(2), 168–174.
30. Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Paré, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *23*(25), 8800–8807.
31. Bredy, T. W., Wu, H., Crego, C., Zellhoefer, J., Sun, Y. E., & Barad, M. (2007). Histone modifications around individual BDNF gene promoters in

prefrontal cortex are associated with extinction of conditioned fear. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(4), 268–276.

32. Evans, J., Sun, Y., McGregor, A., & Connor, B. (2012). Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*, *63*(8), 1315–1326.
33. Rasmusson, A. M., Shi, L., & Duman, R. (2002). Downregulation of BDNF mRNA in the hippocampal dentate gyrus after re-exposure to cues previously associated with footshock. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *27*(2), 133–142.
34. Shafia, S., Vafaei, A. A., Samaei, S. A., Bandegi, A. R., Rafiei, A., Valadan, R., Hosseini-Khah, Z., Mohammadkhani, R., & Rashidy-Pour, A. (2017). Effects of moderate treadmill exercise and fluoxetine on behavioural and cognitive deficits, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction and alternations in hippocampal BDNF and mRNA expression of apoptosis - related proteins in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of learning and memory*, *139*, 165–178.
35. Tornese, P., Sala, N., Bonini, D., Bonifacino, T., La Via, L., Milanese, M., Treccani, G., Seguini, M., Ieraci, A., Mingardi, J., Nyengaard, J. R., Calza, S., Bonanno, G., Wegener, G., Barbon, A., Popoli, M., & Musazzi, L. (2019). Chronic mild stress induces anhedonic behavior and changes in glutamate release, BDNF trafficking and dendrite morphology only in stress vulnerable rats. The rapid restorative action of ketamine. *Neurobiology of stress*, *10*, 100160.
36. Mosaferi, B., Babri, S., Mohaddes, G., Khamnei, S., & Mesgari, M. (2015). Post-weaning environmental enrichment improves BDNF response of adult male rats. *International journal of developmental neuroscience: the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, *46*, 108–114.
37. Biggio, F., Mostallino, M. C., Talani, G., Locci, V., Mostallino, R., Calandra, G., Sanna, E., & Biggio, G. (2019). Social enrichment reverses the isolation-induced deficits of neuronal plasticity in the hippocampus of male rats. *Neuropharmacology*, *151*, 45–54.
38. Menezes, J., Souto das Neves, B. H., Gonçalves, R., Benetti, F., & Mello-Carpes, P. B. (2020). Maternal deprivation impairs memory and cognitive flexibility, effect that is avoided by environmental enrichment. *Behavioural brain research*, *381*, 112468.

39. Hegde, A., Suresh, S., & Mitra, R. (2020). Early-life short-term environmental enrichment counteracts the effects of stress on anxiety-like behavior, brain-derived neurotrophic factor and nuclear translocation of glucocorticoid receptors in the basolateral amygdala. *Scientific reports*, *10*(1), 14053.
40. Hauck, S., Kapczinski, F., Roesler, R., de Moura Silveira, E., Jr, Magalhães, P. V., Kruel, L. R., Schestatsky, S. S., & Ceitlin, L. H. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor in patients with trauma psychopathology. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *34*(3), 459–462.
41. Stratta, P., Sanità, P., Bonanni, R. L., de Cataldo, S., Angelucci, A., Rossi, R., Origlia, N., Domenici, L., Carmassi, C., Piccinni, A., Dell'Osso, L., & Rossi, A. (2016). Clinical correlates of plasma brain-derived neurotrophic factor in post-traumatic stress disorder spectrum after a natural disaster. *Psychiatry research*, *244*, 165–170.
42. Wu, G. W. Y., Wolkowitz, O. M., Reus, V. I., Kang, J. I., Elnar, M., Sarwal, R., Flory, J. D., Abu-Amara, D., Hammamieh, R., Gautam, A., Doyle, F. J., 3rd, Yehuda, R., Marmar, C. R., Jett, M., Mellon, S. H., & SBPBC (2021). Serum brain-derived neurotrophic factor remains elevated after long term follow-up of combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, *134*, 105360.
43. Dell'Osso, L., Carmassi, C., Del Debbio, A., Catena Dell'Osso, M., Bianchi, C., da Pozzo, E., Origlia, N., Domenici, L., Massimetti, G., Marazziti, D., & Piccinni, A. (2009). Brain-derived neurotrophic factor plasma levels in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *33*(5), 899–902.
44. Angelucci, F., Ricci, V., Gelfo, F., Martinotti, G., Brunetti, M., Sepede, G., Signorelli, M., Aguglia, E., Pettorruso, M., Vellante, F., Di Giannantonio, M., & Caltagirone, C. (2014). BDNF serum levels in subjects developing or not post-traumatic stress disorder after trauma exposure. *Brain and cognition*, *84*(1), 118–122.
45. Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Penninx, B. W., Prickaerts, J., Oude Voshaar, R. C., & Elzinga, B. M. (2012). Gender specific associations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor in anxiety. *The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, *13*(7), 535–543.

46. Bonne, O., Gill, J. M., Luckenbaugh, D. A., Collins, C., Owens, M. J., Alesci, S., Neumeister, A., Yuan, P., Kinkead, B., Manji, H. K., Charney, D. S., & Vythilingam, M. (2011). Corticotropin-releasing factor, interleukin-6, brain-derived neurotrophic factor, insulin-like growth factor-1, and substance P in the cerebrospinal fluid of civilians with posttraumatic stress disorder before and after treatment with paroxetine. *The Journal of clinical psychiatry*, *72*(8), 1124–1128.
47. Kauer-Sant'Anna, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Bond, D. J., Lam, R. W., Young, L. T., & Yatham, L. N. (2009). Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with early- vs. late-stage bipolar disorder. *The international journal of neuropsychopharmacology*, *12*(4), 447–458.
48. Grassi-Oliveira, R., Stein, L. M., Lopes, R. P., Teixeira, A. L., & Bauer, M. E. (2008). Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report. *Biological psychiatry*, *64*(4), 281–285.
49. Nibuya, M., Morinobu, S., & Duman, R. S. (1995). Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *15*(11), 7539–7547.
50. Berger, W., Mehra, A., Lenoci, M., Metzler, T. J., Otte, C., Tarasovsky, G., Mellon, S. H., Wolkowitz, O. M., Marmar, C. R., & Neylan, T. C. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *34*(7), 1279–1284.
51. Tural, Ü., Aker, A. T., Önder, E., Sodan, H. T., Ünver, H., & Akansel, G. (2018). Neurotrophic factors and hippocampal activity in PTSD. *PloS one*, *13*(5), e0197889.
52. Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., Herrera, D. G., Toth, M., Yang, C., McEwen, B. S., Hempstead, B. L., & Lee, F. S. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science (New York, N.Y.)*, *314*(5796), 140–143.
53. Soliman, F., Glatt, C. E., Bath, K. G., Levita, L., Jones, R. M., Pattwell, S. S., Jing, D., Tottenham, N., Amso, D., Somerville, L. H., Voss, H. U., Glover, G., Ballon, D. J., Liston, C., Teslovich, T., Van Kempen, T., Lee, F. S., & Casey, B. J. (2010). A genetic variant BDNF polymorphism alters extinction learning in both mouse and human. *Science (New York, N.Y.)*, *327*(5967), 863–866.

54. Zhang, L., Benedek, D. M., Fullerton, C. S., Forsten, R. D., Naifeh, J. A., Li, X. X., Hu, X. Z., Li, H., Jia, M., Xing, G. Q., Benevides, K. N., & Ursano, R. J. (2014). PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Molecular psychiatry*, *19*(1), 8–10.
55. van den Heuvel, L., Suliman, S., Malan-Müller, S., Hemmings, S., & Seedat, S. (2016). Brain-derived neurotrophic factor Val66met polymorphism and plasma levels in road traffic accident survivors. *Anxiety, stress, and coping*, *29*(6), 616–629.
56. Pitts, B. L., Whealin, J. M., Harpaz-Rotem, I., Duman, R. S., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Pietrzak, R. H. (2019). BDNF Val66Met polymorphism and posttraumatic stress symptoms in U.S. military veterans: Protective effect of physical exercise. *Psychoneuroendocrinology*, *100*, 198–202.
57. Guo, J. C., Yang, Y. J., Zheng, J. F., Guo, M., Wang, X. D., Gao, Y. S., Fu, L. Q., Jiang, X. L., Fu, L. M., & Huang, T. (2019). Functional rs6265 polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene confers protection against neurocognitive dysfunction in posttraumatic stress disorder among Chinese patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of cellular biochemistry*, *120*(6), 10434–10443.

Gabapentinoidler ve Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Mahluga JAFAROVA DEMİRKAPU[1],

Hasan Raci YANANLI[2]

1 Doç. Dr., Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-8717-4342;

2 Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0003-4649-3632.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB), daha önce travmaya maruz kalan kişilerde ortaya çıkan ve travma hatırlatıcılarıyla karşılaşıldığında korku, çaresizlik, kaygı, uyku bozukluğu vb. bulgularla kendini gösteren bir hastalık durumdur[1]. TSSB ile yapılan çalışmalarda medial prefrontal korteks, hipokampüs, amigdala gibi beyin bölgelerinde glutamat, gama-aminobütirik asid (GABA), serotonin ve noradrenalin gibi nörotransmitter düzeyinde değişiklikler saptanmıştır[2]. Bu değişikliklerin gelecekte yaşanabilecek stres faktörlerine uyum sağlama ve yanıt verme yeteneğinde bozukluklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir[3]. Yapılan çalışmalara göre travmaya yanıt olarak uyarılan hipotalamus-hipofiz-adrenal aks nörotransmitter ve hormon düzeyinde değişiklikler yapmaktadır[4]. Daha önce travmaya maruz kalma, ailede psikiyatrik hastalık öyküsünün varlığı, kadın olma, daha önceden bilinen TSSB durumu gibi faktörler TSSB'a yatkınlığı artıran durumlar olarak tanımlanmıştır[1]. Serotonin geri-alım inhibitörleri, antipsikotikler, adrenerjik reseptör blokörleri, benzodiazepinler ile psikoterapi TSSB'nun güncel tedavisinde uygulansa da yeterli yanıt alınamadığından yeni tedavi seçeneklerine hala ihtiyaç duyulmaktadır[5,6].

Gabapentinoidler olarak bilinen gabapentin ve pregabalin, beyinde yüksek oranda bulunan ve inhibitör nörotransmitter olan GABA'nın yapısal türevleridir[7]. Gabapentin ve pregabalin yapısal olarak GABA’ya benzese de GABA düzeyini ve reseptörlerini etkilememektedir[8]. Antikonvülzan olarak kullanıma giren gabapentinoidler nöropatik ağrının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır[7,9].

Gabapentin

Gabapentin üç yaş ve üzeri çocuklarda ve yetişkin epilepsi hastalarında fokal (kısmi) nöbet, nöropatik ağrı, alkol bağımlılığı ve yoksunluğu, hıçkırık, kronik tekrarlayan öksürük, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, fibromiyalji, huzursuz bacak sendromu, menopoza bağlı vazomotor bulgular, üremi, nöropati veya maligniteye bağlı kronik kaşıntının tedavisinde kullanılmaktadır[10,11].

Gabapentinin emilimi proksimal ince bağırsaktan kolaylaştırılmış difüzyon ile gerçekleşmektedir. Bu süreç doyurulabilir ve doza bağımlı olduğundan biyoyararlanımı uygulanan dozla ters orantılı bulunmuştur. Gabapentin 900 mg/gün dozunda uygulandığında biyoyararlanımı %60 iken, 4800 mg/gün dozunda alındığında %27’dir. Proteine bağlanma oranı %3’den az olan gabapentinin dağılım hacmi 58±6 L’dir. Plazma düzeyinin yaklaşık %9-20'si beyin-omurilik sıvısı (BOS)’na geçer. Anne sütüne geçer ve plazma düzeyine yakın seviyelere ulaşır. Gabapentinin metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir. Yarılanma ömrü 1 aylık bebek-12 yaş çocuk arasında 4.7 saat iken yetişkinlerde

5-7 saat'tir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yarılanma ömrü uzamaktadır. Kreatinin klerensi 30 mL/dakika'nın altında olanlarda yarılanma ömrü yaklaşık 52 saat (yavaş salınan preparatlarda) iken anürisi olanlarda yaklaşık 132 saat'tir. Atılımı değişmemiş ilaç ve düşük miktarda (<%1) metabolit olarak idrarla gerçekleşmektedir. Böbrek fonksiyonu azalanlarda atılım da azalmaktadır[10,12].

Etki mekanizması henüz netlik kazanmayan gabapentinin kronik ağrı durumunda artan ve hiperaljeziye zemin oluşturan presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının alfa-2/delta (α2δ) alt birimleri olan α2δ-1 ve α2δ-2'yi baskıladığı bilinmektedir[13]. Ayrıca N-tipi voltaj kapılı kalsiyum kanallarını ve glutamat gibi uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını da engellemektedir[7,14]. Bu mekanizmaların gabapentinin hem antinosiseptif hem de antiepileptik etkisine aracılık ettiği düşünülmektedir[7,14]. Klinik açıdan önemli olmamakla birlikte gabapentin adenosin A1 reseptörleri ile voltaj kapılı potasyum kanallarına da etki göstermektedir[15-17].

İnsanlarda oral TDLo 2.86 mg/kg, sıçanlarda oral LD_{50} 8000 mg/kg'ın üzerinde ölçülen gabapentinin zehirlenmesinde baş dönmesi, uyuşukluk, letarji, bilinç kaybı ve ishal görülebilir. Antidot tedavisi bulunmayan gabapentin zehirlenmesinde semptomatik/destek tedavi uygulanmaktadır, gerektiğinde hemodiyaliz yapılabilir[10,18,19]:

Uzun etkili gabapentin müstahzarlarının tok karına alımı emilim hızı ve derecesini artırdığından yemeklerden sonra içilmelidir. İlaçlarla etkileşimi Tablo 1'de özetlenmiştir[20].

Gebelik planlanan kadınlarda ve gebelerde gabapentinle eş zamanlı folik asit kullanımı önerilmektedir[21,22]. Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmayan gabapentin plasentayı geçer, doğum sonrası serum düzeyi hızla düşer[23,24]. Anne sütüne geçen gabapentinin rölatif infant dozu (RID) yenidoğanlarda terapötik doz (10-15mg/kg/gün) ile karşılaştırıldığında %8.7-13 arasında bulunmuştur. RID'nun %10'un altında olması genel olarak emzirme ile uyumlu kabul edilirken %25'den fazla olduğunda emzirmekten kaçınılmalıdır[25,26]. Güncel bilgilere göre anne sütü aracılı gabapentine maruz kalan bebeklerde advers olay görülmemiştir[27]. Fakat yetersiz bilgi ve olası advers reaksiyonlar dolayısıyla bebekler uyuşukluk, gelişim geriliği ve kilo alımı açısından yakından takip edilmelidir[28,29]. Doz ayarlaması karaciğer yetmezliğinde gerekmediği halde böbrek yetmezliğinde kreatinin klerensine göre yapılmalıdır.

Ataksi, baş dönmesi, uykuya eğilim, hayatı tehdit eden solunum depresyonu, aşırı duyarlılık reaksiyonu, nöropsikiyatrik etkiler, intihara eğilim önemli yan tesirlerindendir[30-33]. Gabapentine veya müstahzar içinde bulunan herhangi bileşene karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanımından kaçınılmalıdır[10,11].

Tablo 1: Gabapentinle etkileşime giren ilaçlar ve olası etkileşim bulguları.

Olası etkileşim bulguları		Klinik açıdan önemli ilaç etkileşim kategorileri		
		C kategori	D kategori	X kategori
Merkezi Sinir Sistemi (MSS) depresyonu		– -Etilalkol – -Alizaprid – -Breksanolon – -Brimonidin (topikal) – -Bromoprid – -Kanabinoid içeren müstehzarlar – -Setirizin – -Klorfenezin karbamat – -MSS depresyonu yapan ilaçlar – -Difelikefalin – -Dimetinden (topikal) – -Doksilamin – -Esketamin – -Levetirasetam – -Lizurid – -Lofeksidin – -Metoklopramid – -Metirozin – -Minosiklin (sistemik) – -Perampanel – -Piribedil – -Pramipeksol – -Prokarbazin – -Ropinrol – -Rotigotin – -Rufinamid – -Trimeprazin	– -Blonanserin – -Buprenorfin – -Klormetiazol – -Daridoreksant – -Deksmedetomidin – -Droperidol – -Flunitrazepam – -Hidroksizin – -Lemboreksant – -Magnezyum tuzları – -Metotrimeprazin – -Opioid analjezikleri – -Oksibat tuzları – -Oksikodon – -Ropeginterferon alfa-2b – -Suvoreksant – -Zolpidem	– -Azelastin (nazal) – -Bromperidol – -Flunarizin – -Kratom – -Olopatadin (nazal) – -Orfenadrin – -Oksomemazin – -Paraldehit – -Talidomid
Diğer:	Serum düzeyinde azalma/ terapötik etkide baskılanma	– -Setirizin – -Orlistat – -Mianserin	– -Meflokin	
	Serum düzeyinde artış		– -Alüminyum hidroksit -Magnezyum tuzları	
	Elektrolit denge bozukluğu	-Desmopressin		

C kategori: tedavi yakından takip edilmelidir; D kategori: tedavi yakından takip edilmeli, gerektiğinde güncellenmelidir; X kategori: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Pregabalin

Pregabalin bir ay ve üzeri çocuklarla yetişkin epilepsi hastalarında fokal (kısmi) nöbet, nöropatik ağrı, kronik tekrarlayan öksürük, yaygın anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, fibromiyalji, huzursuz bacak sendromu, menopoza bağlı vazomotor bulgular, üremi, nöropati veya maligniteye bağlı kronik kaşıntının tedavisinde kullanılmaktadır[34].

Uzun etkili pregabalin müstahzarlarının emilimi açlıkta %30 azaldığından tok karına alımı önerilmektedir. Biyoyararlanımı %90'dan fazladır. Proteine bağlanmayan pregabalinin dağılım hacmi 0.5 L/kg'dır, metabolizması ise ihmal edilebilir düzeydedir. Yarılanma ömrü 6 yaşından küçük çocuklarda 3-4 saat, 7-17 yaş arası çocuklarda 4-6 saat, yetişkinlerde ise 6.3 saat'tir. Pregabalin %90 oranında değişmemiş ilaç olarak idrarla atılmaktadır[34,35].

Etki mekanizması henüz netlik kazanmamış olsa da presinaptik voltaj kapılı kalsiyum kanallarının α2δ-1 alt birimine bağlanarak glutamat, substans-P, noradrenalin ve kalsitonin geniyle ilişkili peptid gibi uyarıcı nörotranmitterlerin salınımı module etmektedir[36,37]. Bu mekanizmanın hem antiepileptik hem de antinosiseptif etkiye aracılık ettiği düşünülmektedir[7].

Kadınlarda oral TDLo 3 mg/kg/2 gün, sıçanlarda oral LD_{50} 5000 mg/kg'ın üzerinde ölçülen pregabalinin zehirlenmesinde ataksi, somnolans, konfüzyon, huzursuzluk, ajitasyon, öfori, afektif bozukluk, nöbet, bulanık görme, diplopi, ambliyopi, ağız kuruluğu ve kabızlık gibi bulgular görülebilir. Pregabalin zehirlenmesinde de gabapentinde olduğu gibi semptomatik/destek tedavi uygulanır, gerektiğinde hemodiyaliz yapılabilir[38-41].

Uzun etkili pregabalin müstahzarlarının biyoyararlanımı aç karına azaldığından yemeklerden sonra içilmelidir. İlaçlarla etkileşimi Tablo 2'de özetlenmiştir[20].

Pregabalinin üreme üzerine klinik açıdan önemli etkisi bulunmamaktadır. Plasentayı geçen pregabalinin gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır[42]. Anne sütüne geçer. 300 mg/gün pregabalin alan annenin bebeğinde RID yaklaşık %7 hesaplanmıştır. RID'nun %10'un altında olması genel olarak emzirme ile uyumlu kabul edildiğinden laktasyonda kullanılabilir, fakat üretici firma emziren annelerin kullanımını önermemektedir[25,26,34]. Doz ayarlaması karaciğer yetmezliğinde gerekmediği halde böbrek yetmezliğinde kreatinin klerensine göre yapılmalıdır.

Baş dönmesi, somnolans, hayatı tehdit eden solunum depresyonu, aşırı duyarlılık reaksiyonu, periferik ödem, intihara eğilim, görme bozukluğu, kilo alımı pregabalinin önemli yan tesirlerindendir[30,33,38,43-45]. Pregabaline veya müstehzar içinde bulunan herhangi bileşene karşı aşırı duyarlılık durumunda kullanımından kaçınılmalıdır[34,35].

Tablo 2: Pregabalinle etkileşime giren ilaçlar ve olası etkileşim bulguları.

Olası etkileşim bulguları		Klinik açıdan önemli ilaç etkileşim kategorileri		
		C kategori	D kategori	X kategori
MSS depresyonu		-Etilalkol -Alizaprid -Breksanolon -Brimonidin (topikal) -Bromoprid -Kanabinoid içeren müstehzarlar -Klorfenezin karbamat -MSS depresyonu yapan ilaçlar -Difelikefalin -Dimetinden (topikal) -Doksilamin -Esketamin -Lizurid -Lofeksidin -Magnezyum sülfat -Metoklopramid -Metirozin -Minosiklin (sistemik) -Perampanel -Piribedil -Pramipeksol -Prokarbazin -Ropinrol -Rotigotin -Rufinamid -Trimeprazin	-Blonanserin -Buprenorfin -Klormetiazol -Daridoreksant -Deksmedetomidin -Droperidol -Flunitrazepam -Hidroksizin -Lemboreksant -Metotrimeprazin -Opioid analjezikleri -Oksibat tuzları -Oksikodon -Ropeginterferon alfa-2b -Suvoreksant -Zolpidem	-Azelastin (nazal) -Bromperidol -Flunarizin -Kratom -Olopatadin (nazal) -Orfenadrin -Oksomemazin -Paraldehit -Talidomid
Diğer:	Yan/toksik etkide artış	-Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri		
	Serum düzeyinde/terapötik etkide azalma	-Orlistat -Mianserin	-Meflokin	
	Elektrolit denge bozukluğu	-Desmopressin		

C kategori: tedavi yakından takip edilmelidir; D kategori: tedavi yakından takip edilmeli, gerektiğinde güncellenmelidir; X kategori: bu ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır.

Gabapentin ve TSSB

Yaygın ve sosyal anksiyete bozukluğunda kullanılan gabapentinin TSSB'da etkinliği ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur[10]. TSSB ve opioid bağımlılığı öyküsü olan bir Vietnam gazisinin tedavisine eklenen ve 3 ay kullanılan gabapentinin kabus ve travma ile ilgili anıları anımsama sıklığında baskılanmaya yol açtığı bildirilmiştir[46]. Otuz TSSB hastasıyla yapılan retrospektif çalışmada gabapentinin (kombine tedavi) hastaların %77'de uyku süresini artırdığı, bazı katılımcılarda uykuya geçişi kolaylaştırdığı ve kabusların sıklığını baskıladığı görülmüştür[47]. TSSB ve majör depresyonu olan kadın hastanın tedavisine eklenen gabapentinin travma ile ilgili anıları anımsama sıklığında baskılanmaya yol açtığı, gabapentini kesince ise tekrarladığı bildirilmiştir[48]. TSSB ve Behçet hastalığı olan erkek hastanın tedavisine eklenen gabapentinin bruksizm, horlama ve uyku bozukluğu üzerine iyileştirici etki gösterdiği, gabapentini kesince baskılanan bulguların tekrarladığı bildirilmiştir[49]. Okulda zorbalık sonucu TSSB gelişen 15 yaşlı hastada gabapentinin ilk 4 ay boyunca etkili olduğu, sonrasında yetersiz kaldığı bildirilmiştir[50]. TSSB üzerine önleyici etkisinin araştırıldığı toplam 152 gönüllü ile yapılan iki randomize kontrollü klinik çalışmada gabapentin alan grubun kontrol grubundan farksız olduğu gösterilmiştir[51,52]. Toplam 146 hastanın tedavisine eklenen ve yaklaşık dört hafta kullanılan gabapentinin uykusuzluk üzerine iyileştirici etki gösterdiği ve uyku kalitesini artırdığı bildirilmiştir[53,54]. Bir diğer olgu raporunda da gabapentinin uyku bozukluğu üzerine iyileştirici etkisi görülmüştür[55].

Pregabalin ve TSSB

Yaygın ve sosyal anksiyete bozukluğunda kullanılan, panik bozuklukta etkisi saptanan pregabalinin TSSB'da da rolü araştırılmıştır[34]. Deney hayvanlarıyla yapılan bazı çalışmalarda kaygı-benzeri bulgular üzerine iyileştirici etki gösterdiği, bazılarında ise etkisiz olduğu saptanmıştır[56-58]. On TSSB hastasından oluşan olgu raporunda tedaviye eklenen pregabalinin iyileştirici etki sergilediğini bildirilmiştir[59,60]. Otuz yedi TSSB olan gazi ile yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada pregabalinin alan on sekiz hastada iyileşme gözlemlenmiştir[61].

Gabapentinoidlerin GABA benzeri etkinlik gösteriyor olması TSSB'da etkili olabileceğine işaret etse de henüz yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Daha fazla preklinik ve klinik çalışmaların yapılması hem

gabapentinoidlerin etki mekanizmasının aydınlanmasına katkıda bulunacak hem de TSSB'da etkinliği ile ilgili daha net cevap vermemizi sağlayacaktır.

Kaynak:

1. American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington DC, American Psychiatric Association.
2. Nuss P. (2015). Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. *Neuropsychiatric disease and treatment*, *11*, 165–175.
3. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(11), 769–787.
4. Charmandari, E., Tsigos, C., & Chrousos, G. (2005). Endocrinology of the stress response. *Annual review of physiology*, *67*, 259–284.
5. Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., Cloitre, M., Karatzias, T., Bisson, J., Roberts, N. P., Brown, J., Barbui, C., Churchill, R., Lovell, K., McMillan, D., & Gilbody, S. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS medicine*, *17*(8), e1003262.
6. Jafarova Demirkapu, M., Doğan, F. C., Karabag, S., Yilmaz, A., Çelikkol, A., & Yananlı, H. R. (2022). Effects of acute topiramate administration on post-traumatic stress disorder in rats. *Cukurova Medical Journal, 47*, 301-309.
7. Sills G. J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current opinion in pharmacology*, *6*(1), 108–113.
8. Patel, R., & Dickenson, A. H. (2016). Mechanisms of the gabapentinoids and α 2 δ-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacology research & perspectives*, *4*(2), e00205.
9. Cavalli, E., Mammana, S., Nicoletti, F., Bramanti, P., & Mazzon, E. (2019). The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *33*, 2058738419838383.
10. FDA Approved Drug Products: Gabapentin, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf
11. EMA Approved Drugs: Gabapentin, https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/neurontin-article-30-referral-annex-i-ii-iii_en.pdf.

12. Bockbrader, H. N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. (2010). A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical pharmacokinetics*, *49*(10), 661–669.
13. Maneuf, Y. P., Luo, Z. D., & Lee, K. (2006). alpha2delta and the mechanism of action of gabapentin in the treatment of pain. *Seminars in cell & developmental biology*, *17*(5), 565–570.
14. Kukkar, A., Bali, A., Singh, N., & Jaggi, A. S. (2013). Implications and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain. *Archives of pharmacal research*, *36*(3), 237–251.
15. Zuchora, B., Wielosz, M., & Urbańska, E. M. (2005). Adenosine A1 receptors and the anticonvulsant potential of drugs effective in the model of 3-nitropropionic acid-induced seizures in mice. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *15*(1), 85–93.
16. Martins, D. F., Prado, M. R., Daruge-Neto, E., Batisti, A. P., Emer, A. A., Mazzardo-Martins, L., Santos, A. R., & Piovezan, A. P. (2015). Caffeine prevents antihyperalgesic effect of gabapentin in an animal model of CRPS-I: evidence for the involvement of spinal adenosine A1 receptor. *Journal of the peripheral nervous system: JPNS*, *20*(4), 403–409.
17. Manville, R. W., & Abbott, G. W. (2018). Gabapentin Is a Potent Activator of KCNQ3 and KCNQ5 Potassium Channels. *Molecular pharmacology*, *94*(4), 1155–1163.
18. CaymenChem: Gabapentin, https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/10008346m.pdf
19. MedSafe NZ: Gabapentin, https://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/a/arrowgabapentincap.pdf
20. Lexicomp® Drug Interactions, https://www.uptodate.com/drug-interactions/?source=responsive_home#di-druglist
21. Borgelt, L. M., Hart, F. M., & Bainbridge, J. L. (2016). Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *International journal of women's health*, *8*, 505–517.
22. Picchietti, D. L., Hensley, J. G., Bainbridge, J. L., Lee, K. A., Manconi, M., McGregor, J. A., Silver, R. M., Trenkwalder, C., Walters, A. S., & International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) (2015). Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep medicine reviews*, *22*, 64–77.

23. Ohman, I., Vitols, S., & Tomson, T. (2005). Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*, *46*(10), 1621–1624.
24. Holmes, L. B., & Hernandez-Diaz, S. (2012). Newer anticonvulsants: lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology*, *94*(8), 599–606.
25. Anderson, P. O., & Sauberan, J. B. (2016). Modeling drug passage into human milk. *Clinical pharmacology and therapeutics*, *100*(1), 42–52.
26. Ito S. (2000). Drug therapy for breast-feeding women. *The New England journal of medicine*, *343*(2), 118–126.
27. Ohman, I., Vitols, S., & Tomson, T. (2005). Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: does a fetal accumulation occur during pregnancy? *Epilepsia*, *46*(10), 1621–1624.
28. Davanzo, R., Dal Bo, S., Bua, J., Copertino, M., Zanelli, E., & Matarazzo, L. (2013). Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Italian journal of pediatrics*, *39*, 50.
29. Veiby, G., Bjørk, M., Engelsen, B. A., & Gilhus, N. E. (2015). Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*, *28*, 57–65.
30. FDA Safety Alert. MedWatch. FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-serious-breathing-problems-seizure-and-nerve-pain-medicines-gabapentin-neurontin.
31. Fletcher, R., Butcher, H., Raw, J., & Naqvi, N. (2007). Gabapentin and hypersensitivity syndrome. *J Postgrad Med*, 53(4), 276-277.
32. Childers, M. K., & Holland, D. (1997). Psychomotor agitation following gabapentin use in brain injury. *Brain injury*, *11*(7), 537–540.
33. Ghaly, R. F., Plesca, A., Rana, S., Candido, K. D., & Knezevic, N. N. (2018). Gabapentin-related suicide: Myth or fact? *Surgical neurology international*, *9*, 210.
34. FDA Approved Drug Products: Pregabalin, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021446s036, 022488s014lbl.pdf
35. Ben-Menachem E. (2004). Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, *45 Suppl 6*, 13–18.

36. Rajappa, G. C., Vig, S., Bevanaguddaiah, Y., & Anadaswamy, T. C. (2016). Efficacy of Pregabalin as Premedication for Post-Operative Analgesia in Vaginal Hysterectomy. *Anesthesiology and pain medicine*, *6*(3), e34591.
37. Toth C. (2014). Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Therapeutic advances in drug safety*, *5*(1), 38–56.
38. Zaccara, G., Gangemi, P., Perucca, P., & Specchio, L. (2011). The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*, *52*(4), 826–836.
39. Wood, D. M., Berry, D. J., Glover, G., Eastwood, J., & Dargan, P. I. (2010). Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, *6*(4), 435–437.
40. Pfizer Medical Information: Pregabalin, https://www.pfizermedicalinformation.ca/en-ca/lyrica/overdosage#
41. CaymenChem: Pregabalin Safety Data Sheet, https://cdn.caymanchem.com/cdn/msds/13663m.pdf
42. Ohman, I., De Flon, P., & Tomson, T. (2011). Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia*, 52 (suppl 6), 249-250. Abstract p824.
43. Frey, N., Bodmer, M., Bircher, A., Rüegg, S., Jick, S. S., Meier, C. R., & Spoendlin, J. (2017). The risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, *58*(12), 2178–2185.
44. Page, R. L., 2nd, Cantu, M., Lindenfeld, J., Hergott, L. J., & Lowes, B. D. (2008). Possible heart failure exacerbation associated with pregabalin: case discussion and literature review. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md.)*, *9*(9), 922–925.
45. Cabrera, J., Emir, B., Dills, D., Murphy, T. K., Whalen, E., & Clair, A. (2012). Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. *Current medical research and opinion*, *28*(6), 1027–1037.
46. Berigan T. R. (2000). Gabapentin in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, *2*(3), 105.
47. Hamner, M. B., Brodrick, P. S., & Labbate, L. A. (2001). Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Annals of*

clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists, *13*(3), 141–146.
48. Malek-Ahmadi P. (2003). Gabapentin and posttraumatic stress disorder. *The Annals of pharmacotherapy*, *37*(5), 664–666.
49. Feng, H. M., Kuo, S. C., Chen, C. Y., & Yeh, Y. W. (2014). Nocturnal bruxism in a patient with Behçet disease and posttraumatic stress disorder successfully treated with gabapentin. *Clinical neuropharmacology*, *37*(6), 190–191.
50. Kishimoto, A., Goto, Y., & Hashimoto, K. (2014). Post-traumatic Stress Disorder Symptoms in a Female Patient Following Repeated Teasing: Treatment with Gabapentin and Lamotrigine and the Possible Role of Sensitization. *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology*, *12*(3), 240–242.
51. Stein, M. B., Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of traumatic stress*, *20*(6), 923–932.
52. Fowler, M., Garza, T. H., Slater, T. M., Maani, C. V., & McGhee, L. L. (2012). The relationship between gabapentin and pregabalin and posttraumatic stress disorder in burned servicemembers. *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*, *33*(5), 612–618.
53. Lo, H. S., Yang, C. M., Lo, H. G., Lee, C. Y., Ting, H., & Tzang, B. S. (2010). Treatment effects of gabapentin for primary insomnia. *Clinical neuropharmacology*, *33*(2), 84–90.
54. Furey, S. A., Hull, S. G., Leibowitz, M. T., Jayawardena, S., & Roth, T. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, *10*(10), 1101–1109.
55. Brannon, N., Labbate, L., & Huber, M. (2000). Gabapentin treatment for posttraumatic stress disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *45*(1), 84.
56. de Lima Silva, A., Radulski, D. R., Pereira, G. S., Acco, A., & Zanoveli, J. M. (2022). A single injection of pregabalin induces short- and long-term beneficial effects on fear memory and anxiety-like behavior in rats with

experimental type-1 diabetes mellitus. *Metabolic brain disease*, *37*(4), 1095–1110.

57. Zohar, J., Matar, M. A., Ifergane, G., Kaplan, Z., & Cohen, H. (2008). Brief post-stressor treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *18*(9), 653–666.
58. Valdivieso, D. A., Baughan, T. G. 2nd., Canavati, U. M., Rey, A. M., Trotter, C. L., Burrell, D. R., Buonora, J. E., & Ceremuga, T. E. (2018). Effects of pregabalin on neurobehavior in an adult male rat model of PTSD. *PLoS One*, 13(12), e0209494.
59. Paslakis, G., Gilles, M., & Deuschle, M. (2011). Pregabalin in the treatment of posttraumatic stress disorder: a case report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35(4), 1160-1161.
60. Pae, C. U., Marks, D. M., Han, C., Masand, P. S., & Patkar, A. A. (2009). Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *International clinical psychopharmacology*, *24*(1), 29–33.
61. Baniasadi, M., Hosseini, G., Fayyazi Bordbar, M. R., Rezaei Ardani, A., & Mostafavi Toroghi, H. (2014). Effect of pregabalin augmentation in treatment of patients with combat-related chronic posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Journal of psychiatric practice*, *20*(6), 419–427.

Diş Hekimliğinde Ultrasonografi Kullanımı

Nusrettin DOĞAN[1], Güldane MAĞAT[2],

Mehmet AKYÜZ[3]

1 Dt., Serbest Diş Hekimi, Ankara, Türkiye, ORCID: 0000-0002-8779-3167

2 Doç. Dr,. Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0003-4418-174X

3 Arş. Gör., Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, Konya, Türkiye, ORCID: 0000-0001-9405-5931

1. GİRİŞ

Ultrason ya da ultrasonografi (USG), modern tıbbın vazgeçemediği görüntüleme yöntemlerinden birisidir. İnsan kulağının işitemeyeceği kadar yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak iç organları görüntüleyen bir tanı yöntemidir. Diğer görüntüleme yöntemlerinden en önemli farkı X- ışınları kullanılmaması yani radyasyon içermemesidir. Bir başka olumlu özelliği de elde edilen görüntünün gerçek zamanlı olması yani işlem yapıldığı sırada görüntünün monitör ekranında izlenebilmesidir (Laird ve Walmsley 1991). Ultrason prensipleri ve uygulaması ilk kez Curie kardeşler tarafından 1880 yılında keşfedildi. 1937'de ise ilk kez USG görüntülemeyi kullananlar Dussik kardeşlerdir (Patel ve ark. 2014). Diş hekimliğinde tanısal USG ile ilgili ilk veriler 1963 yılında Baum ve ark tarafından bildirilmiştir (Shah ve ark. 2014).

Ultrason insan işitme eşiğinin üstündeki akustik frekanstır (20 kHz). Tıbbi uygulamada, yüksek frekanslı ses dalgaları (2.5–10 MHz) kullanılır (Kundra ve ark. 2011). USG, tendonlar, kaslar, eklemler, damarlar ve iç organlar gibi iç vücut yapılarını görüntülemek için kullanılır. Sonogram olarak da bilinen ultrasonik görüntüler, bir piezoelektrik etki üreten bir transdüser içeren malzeme taşıyan bir sondanın kullanımı yoluyla dokuya ultrason darbeleri gönderilerek üretilir. USG mantığına göre, frekans ne kadar düşükse, dokuların penetrasyonu ne kadar yüksekse, potansiyel görüntü çözünürlüğü o kadar düşüktür (Kundra ve ark. 2011).

USG, yarım yüzyılı aşkın bir süredir medikal görüntülemede kullanılmaktadır. Geleneksel radyoloji tekniklerinin kullanılmasına ek olarak, modern dental radyoloji son zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), radyonüklid görüntüleme ve USG gibi ileri görüntüleme teknikleri kullanmaya başlamıştır. Yüksek frekanslı lineer problara (7.5–12 MHz) sahip modern USG cihazları, baş ve boyun bölgelerinde çoklu düzlemlerde yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlar (Oeppen ve ark. 2010).

Akustik empedans, bir malzemenin ultrason dalgalarının yayılmasına karşı direncini tanımlamak için kullanılan bir terimdir ve malzemenin yoğunluğuna bağlıdır. Malzeme katı ise, parçacıklar daha yoğun ve sonografik dalgalar daha fazla yansıtılır. Bu nedenle, katı malzeme akışkanlardan daha az ses dalgası iletir ve daha az ultrason dalgaları sıvılardan geri yansır. Sonuç olarak, ekojenik ‘siyah’ görüntü oluşturulur. Kaslar ve kemikler sıvıdan daha fazla ses dalgası yansıtır ve "beyaz" parlak görüntüler üretirler (Abu ve ark. 2011).

1.1. Ultrason Cihazının Bölümleri ve İşlevleri

1.1.1. Prob

Ultrason cihazının inceleme sırasında vücuda temas eden en önemli kısmıdır. Prob ses dalgalarını üretip yansımalarını algılar. Basit bir benzetme yapacak olursak ultrason cihazının ağzı ve kulağı gibi görev yapar. 1880 yılında Pierre ve Jacques Curie tarafından keşfedilen ultrason probları, ses dalgalarını piezoelektrik etkisi adı verilen bir sistemle üretirler ve algılarlar. Probların içinde çok sayıda piezoelektrik kristali adı verilen quartz kristal bulunur. Elektrik akımı uygulandığında kristaller hızla şekil değiştirirler. Bu şekil değişikliği titreşime ve sonuçta ses dalgası oluşmasına yol açar. Tam tersi olarak kristallere herhangi bir ses dalgası ya da basınç ulaştığında bu kez elektrik akımı üretirler. Bu sayede aynı kristaller hem ses üretmek hem de sesi algılamak amacıyla kullanılırlar. Probun içinde ayrıca kendi ürettiği sesin oluşturduğu yansımaları ayıran bir bölüm ve üretilen ses dalgalarını odaklamaya yarayan bir de akustik lens bulunur (Walmsley 1998).

Tipik olarak bir ultrason probunda yaklaşık 300 kristal bulunur. Bu kristaller birbirlerinden bağımsız olarak ses dalgası üretir ve kendilerine ulaşan yansımaları elektrik akımına çevirirler. Sonuçta saniyede yaklaşık 30 görüntü elde edilir ve bu 30 görüntü monitörde hareketli film gibi izlenir. Bu olaya gerçek zamanlı ultrason adı verilir. Diğer görüntüleme yöntemlerinde ise sadece tek bir kare görüntü elde edilmektedir (Walmsley 1998; Plotino ve ark. 2007; Chen ve ark. 2013).

Üretilen ses dalgalarının doku içinde ilerleme hızı saniyede yaklaşık 1540 metredir ancak aynı dalgaların gücü dokunun direncine göre değişir. Probu terk eden ses dalgası vücut içinde yansıyacağı, kırılacağı ya da emilip ısıya dönüşeceği bir yere ulaşana kadar ilerler. Kırılan ses dalgası yönünü değiştirerek ilerlemeye devam eder ve sonuçta ya bir dokuya ulaşıp yansır ya da emilir. Yansıyan ses dalgası proba geri döndüğünde kristallerde oluşan elektrik akımı merkez üniteye iletilir ve görüntü olarak işlenir (Plotino ve ark. 2007; Chen ve ark. 2013).

Ses dalgasının frekansı ne kadar yüksek ise elde edilen görüntünün çözünürlüğü yani kalitesi de o derece yüksektir. Buna karşılık yüksek frekanslı ses dalgaları dokular içinde çok fazla ilerleyemez (Chen ve ark. 2013).

1.1.2. Merkezi İşleme Ünitesi (Central Processing Unit, CPU)

Prob bir ses dalgası üretip doku içine gönderdikten sonra buradan geri yansıyan ve elektrik akımına dönüştürülen sinyaller merkezi bir işleme ünitesi tarafından değerlendirilir. Dokuların yoğunluğu ve uzaklığına göre bu işlem ünitesi sinyalleri yükseltir filtre eder ve sonuçta görüntüye dönüştürür. Filtre

işlemi sinyali görüntüyü bozabilecek dış seslerden arındırmak için gereklidir. Bu olaylar tıpkı şu anda kullandığınız bilgisayar işlemesinde olduğu gibi gerçekleşir. CPU aynı zamanda ultrason cihazının ve probun gereksinim duyduğu elektrik enerjisini de sağlayan kaynaktır (Plotino ve ark. 2007).

CPU'nun bir diğer işlevi de elde edilen görüntünün kalitesini sağlamak ve bu görüntüyü çıktı ünitelerine iletmektir. Genelde CPU ünitelerinde cihazın kontrolünü sağlayan bir panel ve mouse ya da trackball bulunur. Bunların görevi hem görüntü üzerinde işaretleme hem de ölçüm yapabilmektir.

Elde edilen görüntünün kalitesi probun frekansına ve kalitesine bağlı olduğu kadar aynı zamanda CPU kapasitesi ile kullanılan yazılıma da bağlıdır. Yazılım aynı zamanda verilerin işlenmesi ve ölçüm sonucunda özellikle gebelik ultrasonografisinde bebeğin büyüme ve gelişiminin değerlendirilmesi ile ağırlığının tahmin edilmesinde de kullanılır (Plotino ve ark. 2007).

1.1.3 Çıktı Üniteleri

Ultrasonik dalgaların CPU'da işlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi ile elde edilen veriler çıktı ünitelerine aktarılır. Bu ünitelerin en çok kullanılanı monitördür. Bu monitör bilgisayar monitörü ile benzerdir. Pek çok ultrasonda renkli monitör de olsa ekrana yansıyan görüntü siyahtan beyaza dek uzanan gri tonlardan oluşmuştur. Ekrandaki koyu renk alanlar ses dalgasını kıran ya da emen oluşumları temsil ederken daha açık renkli alanlar sesi yansıtan ya da proba çok yakın olan dokuları gösterir. Doppler etkisi ile çalışan ultrasonlar ise hareketleri de gösterebilir ve bu hareketler ekranda renkli olarak görülebilir. Bu etki en çok kan akımlarını izlemek için kullanılır. Probdan uzaklaşan cisimler ekranda mavi, yaklaşanlar ise kırmızı renkte görünür (Walmsley 1998; Plotino ve ark. 2007; Chen ve ark. 2013).

2. DİŞ HEKİMLİĞİNDE ULTRASONOGRAFİ KULLANIMI

Genel olarak US, maksillofasiyal bölge kırıklarının değerlendirilmesi, temporomandibular eklem hastalıkları, servikal lenfadenopati, orofasiyal bölgede şişlik ve tükürük bezi patolojisi için kullanılabilir (Sharma ve ark. 2014). Ayrıca, periodontal US, periodontal sağlığın bir göstergesi olan cep derinliğini ölçmek için invaziv olmayan bir tanı yöntemidir (Bains ve ark. 2008). Bunlarla birlikte diş hekimliği gün geçtikçe genişleyen bir kullanım yelpazesi olan ultrasonografinin kullanıldığı alanları genel olarak şu başlıklar altında inceleyebiliriz.

2.1. Orta Yüz Kırıkları

Travma olgularında orta yüz kırıklarının tanısı için US nin başarısını değerlendirmek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır. Orbito-zigomatik kompleks kırıklı 22 hastayla Mc Caan ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise radyografiler ve ultrason taramaları arasında %85'lik uyum sonucuna varılmıştır (McCann ve ark. 2000). Gülicher ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmayla kırık onarımının ultrasonografik kontrolünün neredeyse tüm hastalarda çok iyi sonuçlar verdiğini ortaya koymuştur. 25 hasta ile yürüttükleri çalışmada ultasonografik sonuçların hepsi radyografik sonuçlarla uyumlu olduğu saptanmış (Gülicher ve ark. 2006).

Friedrich ve arkadaşları USG kullanarak orta yüz kırıklarını değerlendirme amacıyla yaptıkları çalışmada orbito-zigomatik kompleks kırıkları, zigomatik arkın izole kırıkları, orbital taban, burun kemiği, frontal sinüs ve kompleks Le-Fort kırıkları incelemiş. Orta yüz kırıklarında ultrason uygulamasının frontal sinüs ve zigomatik arkın anterior duvarının görselleştirilmesi için en yararlı yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (Friedrich ve ark. 2001). Bununla birlikte, kırık uçlarında ayrım olmayan kırıkların tespit edilmesinin zor olduğu kanısına da varılmıştır (Friedrich ve ark. 2003). Bu nedenle, USG'nin uygulamasının, mandibular ramus ve kondilin kırıklarını saptamak için doğru şekilde alınan X-ışını görüntülemesinin yerine geçemeyeceği sonucuna varılmıştır (Friedrich ve ark. 2001).

2.2. TME Bozuklukları

1990'ların başında TME değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilen manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) alternatif olarak USG kullanılmıştır. Görüntüleme prosedürü, enine ve uzunlamasına taramaları içerir, böylece; anterosuperior eklem bölmesi aksiyel, koronal ve oblik görünümlerde incelenebilir. Kondil ve glenoid fossa genellikle hiperekoik iken; bağ ve kas dokuları izoekoiktir ve heterojen gri görünürler. Bununla birlikte, eklem kapsülünün yüzeyi, ses dalgalarını büyük ölçüde yansıtır, böylece hiperekoik bir çizgi oluşturur. Üst ve alt eklem boşlukları hipoekoik olarak görülür (Manfredini ve Guarda-Nardini 2009).

Kundu ve arkadaşları toplumun yaklaşık %10-70 ini etkilen TME problemlerinin saptanmasında, USG nin tanısal yardımının değerlendirilmesi amacıyla yaptıkları çalışmada altın standart olarak MRG almışlar ve USG'nin disk yer değiştirmesindeki duyarlılığının %41-90, TME ve kondil efüzyon durumlarında %20-80 ve %83 değerleri arasında bir duyarlılağa sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Kundu ve ark. 2013).

TME anterior disk deplasmanının saptanması için yüksek çözünürlüklü USG'nin, anterior disk yer değiştirmesinin redüksiyon olmaksızın tanısında daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (Dong ve ark. 2015). Öte yandan, USG'nin lateral ve posterior deplasmanları saptamak için kullanımı önerilmemiştir. Genel olarak, TME değerlendirmesinde USG''nin tanısal etkinliği kabul edilebilir ve hızlı bir ön tanı yöntemi olarak kullanılabilir (Li ve ark. 2012).

2.3. Kas Problemleri

Baş-boyun bölgesinin kaslarının fonksiyon ve kalınlıkları birçok farklı yöntem ile incelenebilir. Kas kalınlığının değerlendirilmesinde, klinik kullanılabilirlik ve maliyet açısından ultrasonografide önemli gelişmeler sağlanmıştır (Emshoff ve ark. 1999).

Emshoff R ve arkadaşları bu konu üzerine yaptıkları çalışmada USG'de temporalis kasının temporalis fossanın medial kısmına bitişik ince hipoekojenik bir bant olarak görüldüğü; kemik noktası, hiperdens çizgisi olarak tanımlanırken, temporalis kasının seyri hastanın dişlerini sıkmasıyla en iyi şekilde görülebildiği ve masseter kası, mandibula ekojenik bandın yanında bulunan homojen bir yapı olarak görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca anterior digastrik kas ilgili mylohyoid kasların lateralinde bulunan yuvarlak hipoekojenik bölgelere karşılık geldiği ve posterior digastrik kasın parotis bezinin homojen ultrasonografik paterni altında hipoekojenik bir bant olarak görüldüğü belirtilmiştir. Aynı çalışmada sternokleidomastoid kasın hipoekojenik ultrasonografik yapı gösteren büyük boy ve tipik bant şekli nedeniyle kolayca görselleştirildiği ve kasın medial sınırı çok yoğun hiperekojenik bir çizgi olarak tanımlandığı ifade edilmiştir. USG'nin masseter kas kalınlığının ölçülmesi için yararlı olduğu da yine bu çalışmanın sonuçlarında gösterilmiştir (Emshoff ve ark. 1999).

Ariji Y ve arkadaşları ise enflamatuar kasta, kasın iç fasyası veya tendonuna karşılık gelen ekojenik bantların sıklıkla azaldığını veya kaybolduğunu ifade etmişlerdir. Histolojik olarak doğrulanmış ödem bulunan kasın ödemsiz kasa kıyasla daha az ekojenlik gösterdiği belirtilmiştir (Ariji ve ark. 2004)

2.4. Boyun Yumuşak Doku Kitleleri

Ultrasonografi, yumuşak doku kitlelerini incelemede yararlı bir tanı metodudur. Gritzmann ve arkadaşlarının konuyla ilgili çalışmasında birçok klinik durumda, yüksek çözünürlüklü ultrasonografi ve Renkli Doppler Sonografinin servikal yumuşak doku kitlelerinin değerlendirilmesinde ilk seçenek olarak kullanılabileceği belirtilmiştir. Servikal kistler, lipomlar, paragangliomalar, nörojenik tümörler, hemanjiyomlar ve lenfanjiyomların sıklıkla karakteristik sonografik görünümler sergilediği ve sonografilerin lenf nodu değerlendirmesi

için kullanılabileceği, yumuşak doku neoplazmları ve ayrıca servikal kitle ve büyük damarlar arasındaki ilişkinin de değerlendirilebileceği sonucuna varılmıştır (Gritzmann ve ark. 2002). Palagatti ve arkadaşları ise 45 hasta üzerinde yaptıkları çalışmayla daha önceki literatürle uyumlu olarak kistik lezyonların tanısında USG için %92,2'lik bir tanısal doğruluk saptamışlardır (Pallagatti ve ark. 2012).

2.5. Enflamasyon

Akut enflamasyon, normal glandüler homojen parlak ekopozisyon kaybıyla şişmeye neden olur. USG, komşu reaktif nodlarla süpüratif sialadenitte hiperreflektif mikro-kabarcık gazları gösterebilir (Oeppen ve ark. 2010).

Chandak ve arkadaşları yaptıkları çalışmada inflamatuar şişliklerin çoğunun nispeten açık sınırlara, hipoekoik yoğunluğa ve lezyonların homojen ultrason mimarisine sahip olduğunu bulmuşlardır. Enflamatuvar şişkinlikler göz önüne alındığında, USG'nin %97 duyarlılık ve %100 özgüllüğü vardır ve klinik tanı %85,7 oranında duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmaların sonucunda baş ve boyun bölgesinin iltihaplı şişliklerinin tanısında USG'nin yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (Chandak ve ark. 2011).

2.6. Kemik Lezyonları

Lauria ve arkadaşları USG'nin kemik lezyonlarının tanısındaki yararlılığını belirlemek için yaptıkları çalışmada 72 intraosseöz lezyonun ultrasonografik özelliklerini değerlendirmişlerdir. USG'nin bir diğer amacının lezyon içeriğini cerrahi tedavi öncesi tanıma olan çalışmada patolojik incelemelerin ardından 4 lezyon grubu katı, sıvı, yoğun sıvı ve karma içerikli lezyon olarak ayırmışlar. Yapılan USG muayenelerinde alınan yüksek yüzdeli sonuçlar sonrasında çalışmacılar sonuç olarak intraosseöz lezyonlar için tamamlayıcı bir muayene olarak USG kullanımı önermişlerdir (Lauria ve ark. 1996).

2.7. Tükürük Bezi Tümörleri

Tükürük bezi neoplazmları vücuttaki tüm tümörlerin yalnızca %3'ünün sebebidir ve tükürük bezlerinde oluşan baş ve boyun neoplazmlarının yaklaşık %1 olduğu tahmin edilmektedir. Bunların %80'i parotis bezinden kaynaklıdır. Tükürük bezlerinde malign neoplazmlar nadir görülür, çoğu benigndir ve %80'i pleomorfik adenomdur. İkinci en yaygın görülen benign tümör Warthin's tümürüdür. Mukoepidermoid karsinoma en yaygın malign tümördür, bu tümörü adenoid kistik karsinom izler. Tükürük bezleri tümörleri için en önemli teşhis

yöntemlerinden biri ultrasondur. Yaygın kullanılabilen, invaziv olmayan ucuz bir yöntemdir (Liu ve ark. 2015).

İntraglandüler kitle lezyonları, normal bez parankimini çevreleyen homojen ekojenitesine kıyasla hipoekoiktir. İyi huylu lezyonlar küçük, iyi tanımlanmış ve genişlemiş servikal nodlarla ilişkili değildir; malign lezyonlar ise genellikle düzensizdir ve heterojen iç yapıya sahiptir (Bradley 1993). Malign nodlar, yuvarlak şekil, heterojenite, hiler mimari kaybı, düzensiz vaskülarite, kistik değişiklik ve ekstrakapsüler yayılım ile tanınır (Lee ve ark. 2008). Liu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tükürük bezi tümörleri olan hastaların klinik ayırıcı tanısı için USG, BT ve MRG'yi karşılaştırmışlar. Tükürük bezi tümörlerinin çoğunluğunun iyi huylu olması nedeniyle USG'nin özgüllüğünün genellikle iyi olduğunu belirtmektedirler. Fakat tükürük bezinin derin lobunda büyük bir kitle gibi durumlarda, ayırıcı tanının USG ile zor görüntüleneceğini belirtmişlerdir (Liu ve ark. 2015). Davachi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise USG'nin tükrük bezi tümörleri olan hastalarda daha derin komşu anatomik yapılara invazyonu doğru bir şekilde gösteremediğini sonucuna çıkarmışlardır (Davachi ve ark. 2014).

Li ve arkadaşlarının parotisinde asinik hücreli karsinoma bulunduran 8 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, preoperatif USG ve BT uygulamaları karşılaştırmışlar. Çoğu asinik hücreli karsinonum USG özellikleri, kenar eko dokusu ve kontrast taramalarındaki yoğunlukları BT özellikleriyle tutarlı bir sonuç vermiş. Ancak görüntüler şekil olarak karşılaştırıldığında fark tespit etmişler. Tümör şekilleri USG'de düzensizken BT görüntülerinde daha düzenli göründüğünü saptamışlardır (Li ve ark. 2014).

2.8. Sjögren Sendromu

Sjögren Sendromu, vücut savunma hücrelerinin tükürük ve gözyaşı bezleri başta olmak üzere ekzokrin bezlere zarar verdiği kronik otoimmün bir hastalıktır. Tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyonuna bağlı olarak ağız kuruluğu (xerostomia) ve göz kuruluğu (keratokonjuktivit sikka) görülür. Hastalık primer Sjögren sendromunda (PSS) tek başına görülebileceği gibi, sekonder Sjögren sendromunda bir bağ dokusu hastalığı ile birlikte de görülebilir (Kazzaz ve Eulderink 1989).

Kazzaz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarla USG bulgularının PSS için yüksek bir özgüllüğe sahip olduğu sonucuna vardılar. Yapılan çalışmada, USG bulguları ile kuruluk belirtilerinin şiddeti, ekzokrin fonksiyon, glandüler inflamasyon ve sistemik otoantikorlar arasındaki ilişkileri gözlemlemişler ve USG'nin PSS'de tükürük bezi tutulumunu değerlendirmek için etkili bir araç olduğunu savunmuşlardır (Kazzaz ve Eulderink 1989). Obinata ve arkadaşları,

Sjögren sendromu tanısı için sialografi, histopatoloji ve USG'yi karşılaştırmışlar. Sialografi için duyarlılığı %83,3, USG için %77,8 ve histopatoloji için %63,9 sonuçlarına ulaşmışlar (Obinata ve ark. 2010).

2.9. Tükürük Bezi Taşları

Parotis bezi taşı tanısı için ilk ultrason kullanımı 1978 yılında Pickrell tarafından bildirilmiştir. Transkütanöz ekstra-oral ultrason, tükürük bezlerindeki taşların tespiti için basit ve güvenli bir görüntüleme tekniği olarak sunulmuştur. Çapı 2 mm olan taşların tanımlanmasında sialografi kadar etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yenilikçi küçük boyutlu yüksek frekanslı ultrason probları, submandibular ve parotis bezlerindeki kanallara intraoral yaklaşımla erişime izin vermektedir (Brown ve ark. 1997).

Tükürük bezi hastalıklarının 3/1'ini oluşturan tükürük bezi taşlarının (siyalolit) teşhisinde ultrasonografinin duyarlılığı %90-94, özgüllüğü %87-100 ve doğruluğu %96 olarak belirtilmiştir (Yousem ve ark. 2000).

2.10. Ağız Kanseri Tümör Boyutu

Wakasugi-Sato ve arkadaşları intraoral USG kullanılarak intraoperatif olarak dil karsinomlarının cerrahi sınırlarını kolayca değerlendirebilmeleri ve doğrulamaları için bir yöntem geliştirmiştir. Tümör kalınlığı (büyüklüğü) oral kavite kanserlerinde önemli bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (Wakasugi-Sato ve ark. 2010). Yuen ve ark. ultrasonik ve patolojik tümör kalınlığı arasındaki istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır (Yuen ve ark. 2008).

Shintani ve arkadaşları, skuamöz hücreli karsinomun tümör kalınlığını ölçmüşler ve BT, MRG ve intraoral USG'nin tümörlerin derecesini sınırlamak için klinik kullanışlılığını karşılaştırmışlardır. İntraoral USG'nin tümörleri haritalamak için çok doğru ve değerli olduğunu belirtmişlerdir (Shintani ve ark. 2001). Yesuratnam ve arkadaşları, histolojik olarak belirlenen tümör kalınlığı ile yüksek çözünürlüklü intraoral USG ve MRG görüntülemede preoperatif tümör kalınlığını karşılaştırmışlar ve preoperatif USG ve histolojik primer tümör kalınlığı ile MRG arasında iyi bir korelasyon tespit etmişler. USG'nin erken evre hastalıkta profilaktik boyun diseksiyonu için planlamayı geliştirirken dil tümör kalınlığının değerlendirilmesinde birincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (Yesuratnam ve ark. 2014)

2.11. Lenf Nodları

Lenf nodülleri (LN) bağışıklık sisteminin önemli bileşenlerindendir. Baş-boyun bölgesi, boğaz enfeksiyonları ve özellikle dental patolojiler sebebi ile reaktif LN açısından oldukça zengindir. Ultrasonografi, bu bölgedeki LN'lerin

değerlendirilmesinde önemli bir rol oynar (De Bondt ve ark. 2007; Hayashi ve ark. 2003).

Lenf nodlarının enfeksiyonunda lenf düğümleri genişler. Spesifik olmayan inflamatuar lenf nodları genellikle keskin bir şekilde sınırlanır. Resmedilebilen metastatik lenf nodlarının ultrasonografik özellikleri, tümör nekrozunun, keratinizasyonun veya tümör içinde kistik dejenerasyonun neden olduğu boyut, yuvarlak şekil ve heterojenliktir. Genellikle yuvarlak şeklin, oval veya düz bir şekle göre daha şüpheli olduğu düşünülür. Boyut ölçütleri 5 ila 30 mm arasında değişebilir (De Bondt ve ark. 2007). Lenf nodu durumu, baş ve boyun tümörlerinde kötü prognozun en önemli belirleyicilerinden biridir ve tedavi planı için önemlidir. De Bondt ve arkadaşları, USG ve USG rehberliğinde ince iğne aspirasyon sitolojisi, bilgisayarlı tomografi ve kafa ve boyun kanseri olan hastalarda MRG ile karşılaştırılarak lenf nodu metastazlarının saptanmasında bir meta-analiz yapmıştır. Sonuç olarak, USG kılavuzlu ince iğne aspirasyon sitolojisi, baş boyun kanseri olan hastalarda servikal lenf nodlarında metastaz varlığını değerlendirmek için en güvenilir görüntüleme tekniği olarak bulunmuştur (De Bondt ve ark. 2007). Başka bir çalışmada araştırmacılar, dilin 1. ve 2. evre skuamöz hücreli karsinomu olan 18 hasta üzerinde USG'yi kullandı. Histopatolojik metastatik düğümleri değerlendirmişlerdir. USG için daha küçük metastatik düğümlerin saptanmasındaki duyarlılığını (%58), BT'ninkinden (%83) daha düşük bulmuşlardır (Hayashi ve ark. 2003).

2.12. İmplantoloji

İmplantların yerleştirileceği bölge tespitinde USG önemli bir rol oynayabilir. Marotti ve arkadaşları, özelleştirilmiş bir trans alıcı ve sinyal işleme ile yumuşak doku eşleştirilmiş transdüseri içeren yeni bir ultrasonik cihazın, kemik üzerinde yumuşak doku kalınlığını ve domuz modellerine yerleştirilmiş implantları ölçebildiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, bu yeni ultrason cihazının, diş implantı yerleştirilmeden önce, alt alveolar kanalın ve maksiller sinüs tabanının intraoral ölçümleri için bir tanı aracı olarak da etkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (Marotti ve ark. 2013). Machtei ve arkadaşları yeni bir ultrasonik cihaz ve konvansiyonel radyografileri kullanarak osteotomun alt kısmından inferior kanal ve maksiller sinüs tabanına olan mesafeyi ölçmüşler. Radyografik ve USG ölçümleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon tespit etmişler ve implant tedavisi için USG'nin alternatif bir tanı aracı olma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varmışlardır (Machtei ve ark. 2010).

2.13. Periodontal US

USG, cep derinliği, doku kalınlığı, histolojik değişim, diş taşı ve kemik morfolojisi gibi klinik özellikler ve kırık, çatlak gibi diş yapısı için önemli gerçek zamanlı bilgi veren noninvaziv bir periodontal değerlendirme aracı olarak ortaya çıkmıştır (Bains ve ark. 2008). Salmon ve arkadaşları, dental kullanım için spesifik bir intraoral prob tasarlamışlar ve probun küçük boyutu ve özel tasarımı nedeniyle, hastalar oral USG'nin stressiz, ağrısız ve hızlı bir inceleme aracı olduğunu düşünmüşlerdir. Periodontal genişlik doğrudan erişilebilir ve ölçülebilir. Araştırmacılar intraoral USG'nin diş hekimliğinde rutin klinik kullanım için kabul edilmesinden önce daha kapsamlı çalışmaların gerektiğini vurgulamışlardır (Salmon ve Le Denmat 2012). Xiang ve arkadaşları, endodontik orijinli bir peri-radiküler lezyonun değerlendirilmesinde USG'yi kullanmışlardır. Araştırmacılar lezyonun boyutu ve vaskülarizasyonu hakkında bilgi edinmiştir. USG'de lezyonların içeriğini ve vaskülarizasyonunu tanımlayarak peri-radiküler lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (Xiang ve ark. 2010). Rajpoot ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmayla USG'nin palatal dişeti kalınlığını ölçmek için basit, hızlı, invaziv olmayan ve standart bir yöntem olabileceğini belirtmişlerdir. USG cihazının geleneksel yöntemlerin aksine atravmatik ve ağrısız şekilde ölçüm yapması, lokal anestezi enjeksiyonuna bağlı ödem nedeniyle ortaya çıkabilen yanlış ölçümlerin önüne geçilebileceğini ifade etmişlerdir (Rajpoot ve ark. 2015).

2.14. Yabancı Cisim

Rózylo-Kalinowska arkadaşları yumuşak dokudaki yabancı cisimlerin saptanması için konvansiyonel düz radyografi, BT, MRG ve USG'yi karşılaştırmışlar. Farklı boyutlarda kırılmış diş kronu, amalgam parçaları, cam, asfalt, kompozit, kuru odun ve taş dil yüzeyinden 2 cm derine yerleştirmişler. Düz radyografiler odun dışındaki tüm materyalleri ortaya çıkarırken, metalik içeriğe sahip parçacıklar güçlü girişim artıfaktlarına neden olmasından dolayı MRG'nin en az tespit edilen yöntem olmuş. Bunun yanı sıra BT ve özellikle USG, yumuşak dokudaki yabancı cisim tespiti için uygun görüntüleme yöntemleri olduğunu belirtmişlerdir. USG'nin yumuşak doku yabancı cisim tespitinde hem duyarlılığı hem de seçiciliği yüksek bulunmuş. Araştırmacılar çalışmanın sonunda düz grafilerin yeterli olmadığı durumlar için USG ve BT'nin yumuşak dokudaki yabancı cisim saptanmasında alternatif bir yöntem olabileceği sonucuna varmışlardır (Oikarinen ve ark. 2002).

2.15. Doppler USG

Doppler USG, periferik vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde geniş kullanım alanı bulmuştur. Rózylo-Kalinowska ve arkadaşları, maksillofasiyal bölgenin konjenital vasküler lezyonlarının değerlendirilmesinde Doppler USG'yi değerlendirdiler. Doppler USG, baş ve boyun vasküler anomalilerinin akışını karakterize etmek ve hemanjiyomları tedavi planlamasında çok önemli olan diğer vasküler malformasyonlardan ayırt etmek için kullanılabileceği saptamışlardır (Rózylo-Kalinowska ve ark. 2002). Ayrıca, Doppler USG'nin ameliyat sonrası periapikal lezyonların iyileşmesini izlemede etkili bir araç olduğu da Tikku ve arkadaşlarının çalışmasıyla gösterilmiştir (Tikku ve ark. 2010). Martins ve arkadaşları Doppler US kullanımı ile submukozal ve subkutanöz nodülü olan 65 hastayı incelemişler. Oral ve maksillofasiyal bölgede yer alan yumuşak dokuların nonspesifik nodüler lezyonlarının kesin tanısında USG'nin etkili bir araç olduğunu saptamışlar (Martins ve ark. 2015). Bir başka çalışmada, MRG ve doppler USG'nin benign ve malign tükürük bezi tümörlerinin tanısında ve farklılaşmasında etkinliği araştırıldı. Renkli doppler US'nin doğruluğu, tümör bölgesinin belirlenmesinde %95 olarak tespit edildi (Davachi ve ark. 2014).

3. USG AVANTAJLARI VE DEZAVANTAJLARI

3.1. USG Avantajları

-İyonlaştırıcı radyasyonun yokluğu, taşınabilirlik, dinamik ve tekrarlanan muayeneler ve düşük maliyet imkânı (Lauria ve ark. 1996; Kumar ve Mahabob 2010).

- TME değerlendirmesi için iyi bir aday (Cakir-Ozkan ve ark. 2010).

- Çözünürlük transdüseri yardımıyla USG, BT'den daha açık olarak iç kas yapılarını gösterebilir. USG ayrıca submandibular ve dil altı tükürük bezlerinin değerlendirilmesi için de kullanılabilir (White ve Pharoah 2008; Kumar ve Mahabob 2010).

- Doopler USG, vasküleriteyi tanımlamak ve kan akış hızını ve damar direncini çevre morfolojisi ile birlikte değerlendirmek için kullanılır (Kumar ve Mahabob 2010). Ayrıca, USG, servikal lenf nodu metastazlarının sık sık rutin takibi için kullanılabilen tek görüntüleme tekniğidir (Castelijns ve van den Brekel 2002; Hayashi 2012).

- USG kılavuzluğunda çekirdek iğne biyopsisi, yüksek tanısal verim ile serviko-fasiyal kitlelerin tanısında güvenilir bir teknik olarak önerilmektedir (Newman ve Rozycki 1998; Sharma ve ark. 2014).

- Midfasiyal yaralanmalarda USG'nin uygulanması, kapalı redüksiyondan sonra acil görüntüleme yapıldığında, zigomatik arkın görselleştirilmesi için en faydalı yöntemdir. BT veya düz filmler kontraendike olduğunda, USG tercih

edilebilir (Friedrich ve ark. 2001; Nezafati ve ark. 2010). Bir travma oluştuğunda, USG, yaralı kemiğin potansiyel kırık hatlarını gerçek zamanlı muayene yoluyla araştırmak için kullanılabilir (Chen ve ark. 2013).

- USG görüntüleri boyut, içerik ve vasküler tedariki değerlendirmek için kullanılabilir ve kistleri ve granülomları ayırt edebilen geçici bir tanı sağlayabilir. Bir röntgen görüntüsü ultrasondan daha hassas bir lezyon gösterebilir. Bununla birlikte lezyonun X-Ray ile patolojik yapısını belirlemek mümkün değildir, ancak ultrason görüntüsü lezyonun patolojik yapısı hakkında kesin bilgi sağlayabilir (Chen ve ark. 2013).

- İmplant yerleştirilmesinden önce klinik değerlendirme ve tedavi planlaması için kullanılabilir (Tsiolis ve ark. 2003).

3.2. USG Dezavantajları

- US dalgaları, ısı ve akustik kavitasyon nedeniyle teratojenik etkilere ek olarak, yüksek maruziyet seviyelerinde dokulara zarar verebilir. Bununla birlikte, düşük yoğunluklarda ve basınç seviyelerindeki tanısal aralık dahilinde, normal fizyolojik aralığın ötesinde ısıtmanın oluşma olasılığı çok düşüktür (Marotti ve ark. 2013).

- Metalik implantlar, diş dolguları ve restorasyonlar metalin oluşturduğu artıfaktlardan dolayı görüntünün bulanıklaşmasına neden olabilir (Jenkins ve Thuau 1997).

- USG uçlar arasında açıklık olmayan kırıkları saptayamaz. Ayrıca, kompleks çoklu yüz kırıkları ve eski kırıklardan yeni kırıkların ayrılması mümkün değildir. Mandibular kondilin, zigomatik arkın üst üste binmesine bağlı intrakapsüler kırığın tanımlanması imkânsız olabilir. Son olarak, fasiyal ödem ve ampiyem ile akut durumlar söz konusu olduğunda, kemik görüntülemesi karmaşık olabilir (Friedrich ve ark. 2001; Adeyemo ve Akadiri 2011).

4. SONUÇ

Sonuç olarak, USG medikal alanda yapılmaya devam eden birçok araştırma ile yenilikçi ve gelişmekte olan bir görüntüleme teknolojisidir. Güvenli, hızlı, taşınabilir ve ekonomiktir. Diş hekimliğinde sistemin doğru ve uygun klinik kullanımı hakkında bilgi elde etmek için dento-maksillofasiyal bölgedeUSG'nin klinik uygulamalarına yönelik daha ileri çalışmalar gereklidir.

5. KAYNAKLAR

1. Abu Zidan FM, Hefny AF, Corr P. Clinical ultrasound physics. J Emer. 2011;4:501–503.[PMC free article] [PubMed]
2. Adeyemo WL, Akadiri OA. A systematic review of the diagnostic role of ultrasonography in maxillofacial fractures. Int J Oral Maxillofac Surg. 2011;40:655–661. [PubMed]
3. Ariji Y, Sakuma S, Izumi M, Sasaki J, Kurita K, Ogi N, Nojiri M, Nakagawa M, Takenaka M, Katsuse S, et al. Ultrasonographic features of the masseter muscle in female patients with temporomandibular disorder associated with myofascial pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004;98:337–341. [PubMed]
4. Bains VK, Mohan R, Gundappa M, Bains R. Properties, effects and clinical applications of ultrasound in periodontics: an overview. Periodontal Practice Today. 2008;5:291–302.
5. Bradley MJ. Ultrasonography in the investigation of salivary gland disease. Dentomaxillofac Radiol. 1993;22:115–119. [PubMed]
6. Brown JE, Escudier MP, Whaites EJ, Drage NA, Ng SY. Intra-oral ultrasound imaging of a submandibular duct calculus. Dentomaxillofac Radiol. 1997;26:252–255. [PubMed]
7. Cakir-Ozkan N, Sarikaya B, Erkorkmaz U, Aktürk Y. Ultrasonographic evaluation of disc displacement of the temporomandibular joint compared with magnetic resonance imaging. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68:1075–1080. [PubMed]
8. Castelijns JA, van den Brekel MW. Imaging of lymphadenopathy in the neck. Eur Radiol. 2002;12:727–738. [PubMed]
9. Chandak R, Degwekar S, Bhowte RR, Motwani M, Banode P, Chandak M, Rawlani S. An evaluation of efficacy of ultrasonography in the diagnosis of head and neck swellings. Dentomaxillofac Radiol. 2011;40:213–221. [PMC free article] [PubMed]
10. Chen YL, Chang HH, Chiang YC, Lin CP. Application and development of ultrasonics in dentistry. J Formos Med Assoc 2013;112:659-65.
11. Chen YL, Chang HH, Chiang YC, Lin CP. Application and development of ultrasonics in dentistry. J Formos Med Assoc. 2013;112:659–665. [PubMed]
12. Davachi B, Imanimoghaddam M, Majidi MR, Sahebalam A, Johari M, Javadian Langaroodi A, Shakeri MT. The efficacy of magnetic resonance imaging and color Doppler ultrasonography in diagnosis of salivary gland tumors. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects. 2014;8:246–251. [PMC free article][PubMed]

13. De Bondt RB, Nelemans PJ, Hofman PA, Casselman JW, Kremer B, van Engelshoven JM, Beets-Tan RG. Detection of lymph node metastases in head and neck cancer: a meta-analysis comparing US, USgFNAC, CT and MR imaging. Eur J Radiol. 2007;64:266–272. [PubMed]
14. Dong XY, He S, Zhu L, Dong TY, Pan SS, Tang LJ, Zhu ZF. The diagnostic value of high-resolution ultrasonography for the detection of anterior disc displacement of the temporomandibular joint: a meta-analysis employing the HSROC statistical model. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44:852–858. [PubMed]
15. Emshoff R, Bertram S, Strobl H. Ultrasonographic cross-sectional characteristics of muscles of the head and neck. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1999;87:93–106. [PubMed]
16. Friedrich RE, Heiland M, Bartel-Friedrich S. Potentials of ultrasound in the diagnosis of midfacial fractures*. Clin Oral Investig. 2003;7:226–229. [PubMed]
17. Friedrich RE, Plambeck K, Bartel-Friedrich S, Giese M, Schmelzle R. Limitations of B-scan ultrasound for diagnosing fractures of the mandibular condyle and ramus. Clin Oral Investig. 2001;5:11–16. [PubMed]
18. Gritzmann N, Hollerweger A, Macheiner P, Rettenbacher T. Sonography of soft tissue masses of the neck. J Clin Ultrasound. 2002;30:356–373. [PubMed]
19. Gülicher D, Krimmel M, Reinert S. The role of intraoperative ultrasonography in zygomatic complex fracture repair. Int J Oral Maxillofac Surg. 2006;35:224–230. [PubMed]
20. Hayashi T, Ito J, Taira S, Katsura K, Shingaki S, Hoshina H. The clinical significance of follow-up sonography in the detection of cervical lymph node metastases in patients with stage I or II squamous cell carcinoma of the tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96:112–117. [PubMed]
21. Hayashi T. Application of ultrasonography in dentistry. Japanese Dental Science Review. 2012;48:5–13.
22. Jenkins CN, Thuau H. Ultrasound imaging in assessment of fractures of the orbital floor. Clin Radiol. 1997;52:708–711. [PubMed]
23. Kazzaz BA, Eulderink F. Paneth cell-rich carcinoma of the stomach. Histopathology. 1989;15:303–305.[PubMed]
24. Kumar SB, Mahabob MN. Ultrasound in dentistry - a review. Journal of Indian Academy of Dental Specialist. 2010;1:44–45.

25. Kundra P, Mishra SK, Ramesh A, Ultrasound of the airway. Indian J Anaesth 2011;55:456-62.
26. Kundu H, Basavaraj P, Kote S, Singla A, Singh S. Assessment of TMJ Disorders Using Ultrasonography as a Diagnostic Tool: A Review. J Clin Diagn Res. 2013;7:3116–3120. [PMC free article][PubMed]
27. Laird WR, Walmsley AD. Ultrasound in dentistry. Part 1--Biophysical interactions. J Dent. 1991;19:14–17. [PubMed]
28. Lauria L, Curi MM, Chammas MC, Pinto DS, Torloni H. Ultrasonography evaluation of bone lesions of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82:351–357. [PubMed]
29. Lee YY, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumours. Eur J Radiol. 2008;66:419–436. [PubMed]
30. Li C, Su N, Yang X, Yang X, Shi Z, Li L. Ultrasonography for detection of disc displacement of temporomandibular joint: a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2012;70:1300–1309. [PubMed]
31. Li J, Gong X, Xiong P, Xu Q, Liu Y, Chen Y, Tian Z. Ultrasound and computed tomography features of primary acinic cell carcinoma in the parotid gland: a retrospective study. Eur J Radiol. 2014;83:1152–1156.[PubMed]
32. Liu Y, Li J, Tan YR, Xiong P, Zhong LP. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119:238–245.e2. [PubMed]
33. Machtei EE, Zigdon H, Levin L, Peled M. Novel ultrasonic device to measure the distance from the bottom of the osteotome to various anatomic landmarks. J Periodontol. 2010;81:1051–1055. [PubMed]
34. Manfredini D, Guarda-Nardini L. Ultrasonography of the temporomandibular joint: a literature review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2009;38:1229–1236. [PubMed]
35. Marotti J, Heger S, Tinschert J, Tortamano P, Chuembou F, Radermacher K, Wolfart S. Recent advances of ultrasound imaging in dentistry--a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115:819–832. [PubMed]
36. Martins FL, Salum FG, Cherubini K, Oliveira R, de Figueiredo MA. Contribution of Ultrasonography to the Diagnosis of Submucosal and Subcutaneous Nodular Lesions of the Oral and Maxillofacial Region: Analysis of Cases. J Maxillofac Oral Surg. 2015;14:706–712. [PMC free article] [PubMed]

37. McCann PJ, Brocklebank LM, Ayoub AF. Assessment of zygomatico-orbital complex fractures using ultrasonography. Br J Oral Maxillofac Surg. 2000;38:525–529. [PubMed]
38. Naser-ud-Din S, Thoirs K, Sampson WJ. Ultrasonography, lateral cephalometry and 3D imaging of the human masseter muscle. Orthod Craniofac Res 2011;14:33-43.
39. Newman PG, Rozycki The history of ultrasound. Surgical Clinics of North America. 1998;78:179–195.[PubMed]
40. Nezafati S, Javadrashid R, Rad S, Akrami S. Comparison of ultrasonography with submentovertex films and computed tomography scan in the diagnosis of zygomatic arch fractures. Dentomaxillofac Radiol. 2010;39:11–16. [PMC free article] [PubMed]
41. Obinata K, Sato T, Ohmori K, Shindo M, Nakamura M. A comparison of diagnostic tools for Sjögren syndrome, with emphasis on sialography, histopathology, and ultrasonography. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109:129–134. [PubMed]
42. Oeppen RS, Gibson D, Brennan PA. An update on the use of ultrasound imaging in oral and maxillofacial surgery. Br J Oral Maxillofac Surg. 2010;48:412–418. [PubMed]
43. Oikarinen KS, Nieminen TM, Mäkäräinen H, Pyhtinen J. Visibility of foreign bodies in soft tissue in plain radiographs, computed tomography, magnetic resonance imaging, and ultrasound. An in vitro study. Int J Oral Maxillofac Surg. 1993;22:119–124. [PubMed]
44. Pallagatti S, Sheikh S, Puri N, Mittal A, Singh B. To evaluate the efficacy of ultrasonography compared to clinical diagnosis, radiography and histopathological findings in the diagnosis of maxillofacial swellings. Eur J Radiol. 2012;81:1821–1827. [PubMed]
45. Patel NJ, Hashemi S, Joshi AS. Sonopalpation: A novel application of ultrasound for detection of submandibular calculi. Otolaryngol Head Neck Surg 2014;151:770-75.
46. Plotino G, Pameijer CH, Grande NM, Somma F. Ultrasonics in endodontics: a review of the literature. J Endod 2007;33:81-95.
47. Rajpoot N, Nayak A, Nayak R, Bankur PK. Evaluation of variation in the palatal gingival biotypes using an ultrasound device. J Clin Diagn Res. 2015;9:ZC56–ZC60. [PMC free article] [PubMed]
48. Rózylo-Kalinowska I, Brodzisz A, Gałkowska E, Rózylo TK, Wieczorek AP. Application of Doppler ultrasonography in congenital vascular lesions of the head and neck. Dentomaxillofac Radiol. 2002;31:2–6.[PubMed]

49. Salmon B, Le Denmat D. Intraoral ultrasonography: development of a specific high-frequency probe and clinical pilot study. Clin Oral Investig. 2012;16:643–649. [PubMed]
50. Shah N, Bansal N, Logani A. Recent advances in imaging technologies in dentistry. World J Radiol 2014;6:794-07.
51. Sharma S, Rasila D, Singh M, Mohan M. Ultrasound as a diagnostic boon in Dentistry a review. Inter J Sci Study. 2014;2:70–76.
52. Shintani S, Yoshihama Y, Ueyama Y, Terakado N, Kamei S, Fijimoto Y, Hasegawa Y, Matsuura H, Matsumura T. The usefulness of intraoral ultrasonography in the evaluation of oral cancer. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001;30:139–143. [PubMed]
53. Tikku AP, Kumar S, Loomba K, Chandra A, Verma P, Aggarwal R. Use of ultrasound, color Doppler imaging and radiography to monitor periapical healing after endodontic surgery. J Oral Sci. 2010;52:411–416. [PubMed]
54. Tsiolis FI, Needleman IG, Griffiths GS. Periodontal ultrasonography. J Clin Periodontol. 2003;30:849–854. [PubMed]
55. Wakasugi-Sato N, Kodama M, Matsuo K, Yamamoto N, Oda M, Ishikawa A, Tanaka T, Seta Y, Habu M, Kokuryo S, et al. Advanced clinical usefulness of ultrasonography for diseases in oral and maxillofacial regions. Int J Dent. 2010;2010:639382. [PMC free article] [PubMed]
56. Walmsley AD. Ultrasound and root canal treatment: the need for scientific evaluation. Int Endod J 1987;20:105-11.
57. White SC, Pharoah MJ. Oral Radiology Principles and Interpretation. Salivary Gland Radiology. 2008;2:665–666.
58. Xiang X, Sowa MG, Iacopino AM, Maev RG, Hewko MD, Man A, Liu KZ. An update on novel non-invasive approaches for periodontal diagnosis. J Periodontol. 2010;81:186–198. [PubMed]
59. Yesuratnam A, Wiesenfeld D, Tsui A, Iseli TA, Hoorn SV, Ang MT, Guiney A, Phal PM. Preoperative evaluation of oral tongue squamous cell carcinoma with intraoral ultrasound and magnetic resonance imaging-comparison with histopathological tumour thickness and accuracy in guiding patient management. Int J Oral Maxillofac Surg. 2014;43:787–794. [PubMed]
60. Yousem DM, Kraut MA, Chalian AA. Major salivary gland imaging. Radiology. 2000;216:19-29.
61. Yuen AP, Ng RW, Lam PK, Ho A. Preoperative measurement of tumor thickness of oral tongue carcinoma with intraoral ultrasonography. Head Neck. 2008;30:230–234. [PubMed]

Covid-19 ve Sitokinler

Mehmet Ali KARASELEK[1], Serkan KÜÇÇÜKTÜRK[2]

1 Öğr. Gör. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Konya, ORCID: 0000-0003-3201-8945

2 Dr. Öğr. Üyesi Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Karaman, ORCID: 0000-0001-8445-666X

Giriş

2019 yılında yeni bir tip betakoronavirüsün (SARS-CoV-2) neden olduğu ve "Korona Virüs 2019 Hastalığı (COVİD-19)" olarak adlandırılan bir pandemi ortaya çıkmıştır. Bu pandeminden milyonlarca kişi bu etkilenip hayatını kaybetti. Toplumdaki her birey SARS-CoV-2 enfeksiyonu açısından risk altında olmakla birlikte, kronik hastalığı olanlar ve/veya 65 üstü bireylerin bu enfeksiyondan etkilenme oranları daha yüksektir (Stokes ve ark. 2020).

Virüsün patofizyolojik mekanizması ile ilgili olarak, SARS-CoV-2 endozomlarda bulunan Toll like reseptör-7 (TLR-7) aracılığıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) yoluyla hücreye girer. TLR-7 aktivasyonu, spesifik sitotoksik CD8+ T hücrelerinin üretilmesini sağlamak için tümör nekrozis faktör (TNF)-α, interlökin (IL)-12 ve IL-6 gibi sitokin üretimine neden olur. Bu olayı takiben CD4+ yardımcı T hücreler aracılığıyla antijen spesifik B hücre ve antikor üretimi gerçekleşir (Ahmadpoor ve Rostaing 2020).

COVİD-19 hastalığının erken evresinde hafif ateş, öksürük veya kas ağrısı gibi ciddi olmayan klinik belirtiler görülmektedir. Ancak hastalığın prognozunun kötüleşmesiyle birlikte daha ciddi klinik bulgular görülmeye başlamaktadır. Bu klinik bulgular arasında akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve çoklu organ yetmezliği gibi durumlar bulunmakla birlikte bundan dolayı birçok hasta kaybedilmektedir (Special Expert Group 2020). ARDS ve çoklu organ yetmezliğinin başlıca nedenlerinden birinin sitokin fırtınası olduğu kabul edilmektedir (Chousterman ve ark. 2017).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastaların çoğunda lökopeni ve lenfopeni görülmekle birlikte hastalığı daha şiddetli hastalarda yüksek D-dimer, nötrofil, üre, C-reaktif protein (CRP) ve ferritin seviyeleri tespit edilmiş olup lenfopeninde daha da derinleştiği gösterilmiştir. İlave olarak bu hastalarda birçok sitokin ve kemokinlerde de (örn., IL-6, IL-10 ve TNF-α) değişiklikler tespit edilmiştir (Huang ve ark. 2020). Yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların serum örneklerinde IL-2, IL-7, IL-10, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF), interferon ggama kaynaklı protein (IP-10), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuar protein 1-α (MIP 1-α), ve TNF-α 'nın arttığı gösterilmiştir (Wang ve ark. 2020).

COVİD-19 hastalığının patofizyolojisinde rol oynayan anahtar sitokinlerin rollerinin iyi anlaşılması hastalardaki tedavi stratejilerinin belirlenmesi açısından önem arz etmektedir. Bu noktadan hareketle burada, COVİD-19 hastalığında anahtar rol oynayan sitokinlerin özellikleri tartışılmıştır.

Sitokinler

Virüs, bakteri veya diğer mikroorganizmalar kaynaklı enfeksiyonlara karşı akut immün yanıt, immün hücrelerin ve moleküllerin mobilizasyonunu sonucu meydana gelir. Viral enfeksiyonlara karşı immün yanıtın oluşmasında ve yanıtın devamında immün sistem hücreleri ile bu hücrelere ait sitokinler önemli rol oynamaktadır (Sanchez ve Lagunoff 2015).

Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından üretilen hücresel iletişim ve hücresel yanıtların koordinasyonu gibi hücre spesifik özellikleri olan pleiotropik düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Sitokinler, hücresel iletişim, proliferasyon ve farklılaşmayı içeren hücresel aktiviteler ile immün yanıtların düzenlenmesinde önemli rol oynar (Chauhan ve ark. 2021). Sitokin salgılayan hücrelerin tipine veya özelliğine bağlı olarak bu immün mediatörler kemokinler (kemotaktik özelliği olan sitokinler), interlökinler (diğer lökositler üzerinde etkili olan lökositler tarafından salgılanan sitokinler), lenfokinler (lenfositler tarafından salgılanan sitokinler) ve monokinler (monositler tarafından salgılanan sitokinler) olarak sınıflandırılmıştır. Sitokinler otokrin, parakrin veya endokrin olarak etki gösterebilir. Hormonlarla karşılaştırıldığında sitokinler, makrofaj koloni uyarıcı hormon, kök hücre faktörü, eritropoietin, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) ve transforming büyüme faktörü-β (TGF-β) gibi birkaç istisna dışında genellikle sistemik etki göstermezler. Septisemi ve endotoksemi gibi sistemik enfeksiyonlarda sitokinlerin aşırı üretimi gerçekleşir ve durum sitokin fırtınası olarak adlandırılır (Tisoncik ve ark. 2012). COVİD-19 ve diğer enfeksiyonlarda sitokin fırtınası sıkça görülmektedir. Sitokin fırtınası, çoklu organ disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon ile karakterize bir immün disregülasyon bozukluğudur (Fajgenbaum ve June 2020). Bundan dolayı sitokin fırtınasında rol oynayan sitokin ve kemokinlerin özelliklerinin iyi anlaşılması önemlidir.

COVID-19 hastalığının ortaya çıkmasından sonra, çok sayıda sitokin ve kemokinlerin (IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL- 10, IL-12, IL-13, IL-17, M-CSF, G-CSF, GM-CSF, IP-10, IFN-γ, MCP-1, MIP 1-α, hepatosit büyüme faktörü (HGF), TNF-α ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)) anormal seviyelerde olduğu gösterilmiştir (Blanco-Melo ve ark. 2020; Costela-Ruiz ve ark. 2020). Bu sitokinler ve fonksiyonları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. COVİD-19 hastalığında majör rol oynayan sitokinler ve fonksiyonları

Sitokinler	Fonksiyonu
IL-1β	Proinflamatuar alarmin sitokin; pirojenik fonksiyon, makrofaj ve Th17 hücre aktivasyonu
IL-2	Efektör T hücresi ve düzenleyici T hücresi büyüme faktörü
IL-6	Proinflamatuar sitokin; pirojenik fonksiyon, artan antikor üretiminde artış, akut faz reaktanlarının indüksiyonu
IL-10	Antiinflamatuar sitokin; Th1 hücrelerinin ve sitokinin salınımının inhibisyonu
IL-12	Th1 yolak aktivasyonu; Th1 hücrelerden IFN-γ indüksiyonu
IL-17	Nötrofilik inflamasyonu uyarır, bakteriyel ve mantar enfeksiyonlarından korur
IL-18	Proinflamatuar alarmin sitokin; Th1 yolağı aktivasyonu
IL-33	Proinflamatuar alarmin sitokin; Th1 ve Th2 hücre amplifikasyonu, NK, sitotoksik T ve mast hücre aktivasyonu
IFN-γ	Proinflamatuar sitokin; makrofajların aktivasyonu
TNF	Vasküler permeabilitede artış, pirojenik fonksiyon
GM-CSF	Proinflamatuar sitokin

IL-1β

IL-1β, ana kaynağı aktive monositler ile makrofajlar olan ve enfeksiyona karşı inflamatuar yanıta aktif olarak katılan sitokindir. SARS-CoV-2, IL-6 ve TNF-α gibi diğer proinflamatuar sitokinleri aktive eden IL-1β'nın aktivasyonu ve olgunlaşması üzerinde etki etmektedir (Law ve ark. 2005). Bu nedenle IL-1β, COVİD-19 enfeksiyonunda önemlidir. Son zamanlarda 14 ağır COVİD-19 hastasında yapılan çalışmada, IL-1β reseptör seviyesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu yükseklik, artmış viral yük, artan akciğer fonksiyon kaybı, artmış akciğer hasarı ve mortalite ile korele bulunmuştur (Ye ve ark. 2020). IL-1β'in bu öneminden dolayı SARS-CoV-2 nedenli sitokin fırtınasında IL-1 antagonisti olan anakinra ve canakinumab kullanılmış olup klinik bulguları iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (Huet ve ark. 2020; Kyriazopoulou ve ark. 2021).

IL-2

IL-2, T hücre proliferasyonu ile birlikte efektör ve hafıza T hücrelerinin oluşumunda anahtar rol oynayan sitokindir. Bu nedenle IL-2, otoimmün hastalıkların önlenmesi, immün yanıtların kontrolü ve immün toleransın sürdürülmesi için esastır (Yuan ve ark. 2014). COVID-19 hastalarında IL-2 veya

IL-2R ile yapılan çalışmalar, hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak arttığını göstermiştir (Wang ve ark. 2020).

IL-6

IL-6, en belirgin proinflamatuar sitokinlerden biridir. IL-6, yalnızca immün sistem yanıtlarını düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda hematopoezi, organ ve kanser gelişiminde de önemli rol oynayan pleiotropik sitokindir. (Potere ve ark. 2021). IL-6'nın enflamasyon ve immün sistem üzerindeki etkilerine odaklanıldığında; naiv CD4+ T hücre, Th17 ve foliküler T hücre farklılaşmasını desteklemek başta olmak üzere B hücrelerin antikor salgılayan plazma hücrelerine farklılaşmasını ve makrofaj aktivasyonu sağlaması gibi görevleri bulunmaktadır (Kang ve ark. 2020). IL-6, anormal sistemik hiperinflamatuar yanıt ile karakterize edilen üçüncü aşamada çok önemli rol oynar. IL-6 salınımındaki disregülasyon COVİD-19 hastalığının şiddeti ile ilişkili olup, sitokin fırtınasının önemli göstergesinden biridir. COVID-19 hastalarında yüksek IL-6 seviyeleri bulunmuş olup kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.

IL-6'nın immün sistem hücrelerindeki bu özelliklerinde dolayı sitokin fırtınasında da IL-6 inhibitörleri (Tocilizumab, Sarilumab, Siltuximab) kullanılmaktadır. COVID-19'da IL-6 inhibitörlerinin kullanıldığı çalışmalar da, hastaların klinik düzelmelerinin yanı sıra, mekanik ventilasyon riskini ve mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Campochiaro ve ark. 2020; Somers ve ark. 2020). İlave olarak, makrolid azitromisinin hidroksiklorokin ile kombinasyon halinde kullanımı, nazofaringeal SARS-CoV-2 seviyelerini azalttığı IL-6 ve TNF-α'yı bloke ederek gerçekleştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca IL-6'yı inhibe etme kapasitesine sahip olan klorokinde COVID-19 hastalarında denenmiştir (Gautret ve ark. 2020).

IL-10

IL-10, anti- inflamatuar özellikte bir sitokin olup, proinflamatuar sitokinlerin (IFN-γ, TNF-α, IL-1β ve IL-6) salınımını inhibe eden ve IL-12'yi bloke ederek dendritik hücre olgunlaşmasını önleyen bir tip 2 sitokindir. IL-10 başlangıçta Th2 hücresi tarafından salgılandığı düşünülüyordu, ancak daha fazla kanıt, IL-10 üretiminin Treg hücreler ile ilişki olduğunu Treg yanıtları ve toleransda önemli rol oynadığı gösterildi (Saraiva ve O'Garra 2010).

COVİD-19'da IL-10 seviyesi diğer sitokinlerde olduğu gibi hastalık şiddeti ile korele olarak arttığı gösterilmiş olup prognostik bir gösterge olabileceği düşünülmüştür (Han ve ark. 2020; Costela-Ruiz ve ark. 2020).

IL-12

IL-12, kendine özgü karakteristik özellikleri olan bir heterodimerik sitokin olup mikrobiyal antijenlere yanıt olarak, dendritik hücreler, B hücreleri, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen proinflamatuar/prostimülatör bir sitokindir. Th1 ve Th17 hücrelerinin gelişiminde kilit rol oynamaktadır. IL-12 ayrıca pozitif bir geri besleme mekanizması ile doğal öldürücü (NK) hücreleri tarafından IFN-γ üretimini indükler (Lu ve ark. 2017).

Viral enfeksiyonlar, viral replikasyondan sonra etkili olan IL-12'nin gen ekspresyonunu hızla indükler. Örneğin, influenza kaynaklı pnömoni de IL-12, virüs replikasyonunu takiben virüsün kendisi ile IFN-γ salgılayan ve viral replikasyonun inhibisyonunu sağlayan aktive NK hücreler tarafından üretilir. İlave olarak IL-12, CD8+T hücrelerinin yanıtlarını da bir miktar iyileştirdiği gösterilmiştir (Komastu ve ark. 1998).

SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalarda artmış serum IL-12 seviyeleri tespit edilmiştir. Mezenkimal kök hücre tedavisi IL-12 başta olmak üzere IFN-γ ve TNF-α'nın salgılanmasını engelleyerek COVID-19'a tedavisinde kullanılmıştır (Uccelli ve de Rosbo 2015; Shi ve ark. 2021).

IL-17

IL-17, Th17, γδ T hücreleri ve NK hücreler tarafından üretilen proinflamatuar bir sitokin olup doku hasarı, fizyolojik stres ve enfeksiyonda rol oynar (Gouda ve Bhandary 2019). Bu işlevler, IL-17'nin eksprese edildiği dokuya göre değişmekle birlikte özellikle gastrointestinal sistem ve deride önemlidir (Isailovic ve ark. 2015). COVİD-19 hastalarında yapılan çalışmalar sistemik IL-17 seviyelerinin, TGF-β ile pozitif ve anlamlı bir şekilde korele olduğunu göstermiştir (Ghazavi ve ark. 2021). İlave olarak COVİD-19'da sitokin fırtınasının bir parçası olarak yüksek IL-17 seviyeleri bildirilmiş olup bu yükseklik viral yük ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir (Huang ve ark. 2020). Buna karşın, COVID-19 hastalarında IL-17 seviyelerinin normal olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda şiddetli hastalığı olanlar ile ve hafif semptomlu hastalar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulunmuştur (Wang ve ark. 2020). COVİD-19 hastalığında IL-17 ile ilgili farklı sonuçlar olmasına rağmen bir Janus Kinaz inhibitörü (JAK)2 olan Fedratinib'in murin modellerinde Th17 hücreleri tarafından IL-17 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiş olup COVİD-19 hastalarında kullanılabileceği gündeme gelmiştir (Wu ve ark. 2020).

IFN-γ

IFN-γ, çoğunlukla aktive edilmiş T ve NK hücreleri tarafından üretilen, immün ve immün olmayan hücreler üzerinde karmaşık etkileri olan bir sitokindir.

IFN- γ, inflamasyonda önemli rol oynamakla birlikte, genellikle IL-1β ve TNF-α gibi sitokinlerle sinerjik etki gösterir (Hidalgo ve Halloran 2002).

COVID-19 hastalarında serum IFN-γ düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu gösterilmiş ve bu yükselmenin Th1 ve Th2 hücrelerinin aktivasyonundan kaynaklanabileceğini öne sürmüştür (Huang ve ark. 2020). İlave olarak yüksek IFN-γ seviyesi artmış viral yük ve akciğer hasarı ile ilişkilendirilmiştir (Costela-Ruiz ve ark. 2020). Birçok çalışmada artmış IFN-γ seviyesinin gösterilmesi ve IFN-γ'nın birçok sitokinle sinerjik etki göstermesinden dolayı IFN-γ antagonistlerinin COVİD-19 tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür. İnsan immünoglobulin G1 monoklonal antikoru olan Emapalumab güçlü IFN-γ antagonistidir. COVID-19'un neden olduğu sitokin fırtınasında anakinra, tocilizumab ve JAK inhibitörlerine dirençli olan olgularda Emapalumab'ın kullanılabileceği ve bu hastalarda olumlu sonuçlar olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (Cure ve ark. 2021).

TNF-α

Akut ve kronik sistemik inflamatuar yanıtların önemli bir pleiotropik aracısı olan TNF-α, hücre apoptozu ve proliferasyonunu düzenlemekle birlikte ve diğer sitokin ve kemokinlerin salgılanmasını sağlamaktadır. Ayrıca TNF-α, anti-tümör yanıtları ve inflamasyonu düzenleme ile immün sistem homeostazı gibi bir dizi fizyolojik süreçte yer alır (Guo ve ark. 2022). TNF-α aynı zamanda doğal immün sistemin en önemli proinflamatuar sitokinlerinden biridir ve düzensiz TNF-α sinyalleşmesi sitokin fırtınasını tetikleyebilir (Ragab ve ark. 2020). İlave olarak TNF-α, IL-1β ve IL-6'nın aracılık ettiği proinflamatuar yanıtlarla ilişkilendirilmiştir (Costela-Ruiz ve ark. 2020). 54 COVİD-19 hastasının immün yanıtlarının incelendiği bir çalışmada, dolaşımdaki monositlerde TNF-α ve IL-6 üretiminin devam ettiğini gösterdi. Bu çalışmada, SARS-CoV-2 hiperinflamatuvar yanıtlarının neden olduğu pnömonisi olan tüm hastaların iki özelliğe sahip olduğu gösterildi. Bunlardan biri monositler tarafından aşırı proinflamatuar sitokin üretimi, diğeri CD4 lenfopeni ve ardından ortaya çıkan B hücre lenfopenisi ile karakterize lenfosit disregülasyonudur. Bu olayın başında da TNF- α yer almaktadır (Giamarellos-Bourboulis ve ark. 2020). TNF-α seviyesindeki artış, viral enfeksiyonun kolaylaşmasına ve organ hasarına neden olabilmektedir (Deng ve ark. 2020). COVİD-19 hastalığında yapılan ve TNF-α seviyesinin hastalığın şiddeti ile güçlü bulguları, tedavide TNF-α blokajının faydalı olabileceğini akla getirmiştir. Anti-TNF tedavisinin kullanıldığı sepsisli hastalarda yapılan çalışmaların incelendiği meta-analiz çalışmasında sağkalım üzerinde pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Qiu ve ark. 2013). COVİD-

19'lu hastalarda anti-TNF-α'nın kullanımını içeren bir çalışmada akut akciğer hasarını azalttığına dair bulgular bulunmaktadır (Kim ve ark. 2021).

Sonuç

SARS-CoV-2 ile indüklenen enfeksiyon tarafından tetiklenen immünolojik reaksiyonda, başta proinflamatuar karakterde olmak üzere çok sayıda sitokin salınımı gerçekleşir. COVİD-19 hastalarında yapılan çalışmalar sitokin seviyeleri ile hastalık prognozu arasında ilişki olduğunu göstermektedir. İlave olarak hastalardaki sitokinin ve seviyesinin bilinmesi hastalara sunulacak tedavi seçenekleri açısından da ciddi önem arz etmektedir. Bu noktadan hareketle bu çalışmada, COVİD-19 hastalığında majör rol oynayan sitokinler açıklanmıştır.

Kaynaklar

1. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR. Morbidity and mortality weekly report, 69(24), 759–765. https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2
2. Ahmadpoor, P., & Rostaing, L. (2020). Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation, 33(7), 824–825. https://doi.org/10.1111/tri.13611
3. Special Expert Group for Control of the Epidemic of Novel Coronavirus Pneumonia of the Chinese Preventive Medicine Association (2020). Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi, 41(2), 139–144. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002
4. Chousterman, B. G., Swirski, F. K., & Weber, G. F. (2017). Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. Seminars in immunopathology, 39(5), 517–528. https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8
5. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England), 395(10223), 497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
6. Wang, W., Liu, X., Wu, S., Chen, S., Li, Y., Nong, L., Lie, P., Huang, L., Cheng, L., Lin, Y., & He, J. (2020). Definition and Risks of Cytokine Release Syndrome in 11 Critically Ill COVID-19 Patients With Pneumonia: Analysis of Disease Characteristics. The Journal of infectious diseases, 222(9), 1444–1451. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa387
7. Sanchez, E. L., & Lagunoff, M. (2015). Viral activation of cellular metabolism. Virology, 479-480, 609–618. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.02.038
8. Chauhan, P., Nair, A., Patidar, A., Dandapat, J., Sarkar, A., & Saha, B. (2021). A primer on cytokines. Cytokine, 145, 155458. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2021.155458
9. Costela-Ruiz, V. J., Illescas-Montes, R., Puerta-Puerta, J. M., Ruiz, C., & Melguizo-Rodríguez, L. (2020). SARS-CoV-2 infection: The role of

cytokines in COVID-19 disease. Cytokine & growth factor reviews, 54, 62–75. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001

10. Tisoncik, J. R., Korth, M. J., Simmons, C. P., Farrar, J., Martin, T. R., & Katze, M. G. (2012). Into the eye of the cytokine storm. Microbiology and molecular biology reviews : MMBR, 76(1), 16–32. https://doi.org/10.1128/MMBR.05015-11

11. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. The New England journal of medicine, 383(23), 2255–2273. https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131

12. Blanco-Melo, D., Nilsson-Payant, B. E., Liu, W. C., Uhl, S., Hoagland, D., Møller, R., Jordan, T. X., Oishi, K., Panis, M., Sachs, D., Wang, T. T., Schwartz, R. E., Lim, J. K., Albrecht, R. A., & tenOever, B. R. (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell, 181(5), 1036–1045.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026

13. Law, H. K., Cheung, C. Y., Ng, H. Y., Sia, S. F., Chan, Y. O., Luk, W., Nicholls, J. M., Peiris, J. S., & Lau, Y. L. (2005). Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells. Blood, 106(7), 2366–2374. https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4166

14. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19. The Journal of infection, 80(6), 607–613. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037

15. Huet, T., Beaussier, H., Voisin, O., Jouveshomme, S., Dauriat, G., Lazareth, I., Sacco, E., Naccache, J. M., Bézie, Y., Laplanche, S., Le Berre, A., Le Pavec, J., Salmeron, S., Emmerich, J., Mourad, J. J., Chatellier, G., & Hayem, G. (2020). Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. The Lancet. Rheumatology, 2(7), e393–e400. https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8

16. Kyriazopoulou, E., Poulakou, G., Milionis, H., Metallidis, S., Adamis, G., Tsiakos, K., Fragkou, A., Rapti, A., Damoulari, C., Fantoni, M., Kalomenidis, I., Chrysos, G., Angheben, A., Kainis, I., Alexiou, Z., Castelli, F., Serino, F. S., Tsilika, M., Bakakos, P., Nicastri, E., … Giamarellos-Bourboulis, E. J. (2021). Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. Nature medicine, 27(10), 1752–1760. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z

17. Yuan, X., Cheng, G., & Malek, T. R. (2014). The importance of regulatory T-cell heterogeneity in maintaining self-tolerance. Immunological reviews, 259(1), 103–114. https://doi.org/10.1111/imr.12163

18. Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., Song, S., Ma, Z., Mo, P., & Zhang, Y. (2020). Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. The Journal of infectious diseases, 221(11), 1762–1769. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa150

19. Potere, N., Batticciotto, A., Vecchié, A., Porreca, E., Cappelli, A., Abbate, A., Dentali, F., & Bonaventura, A. (2021). The role of IL-6 and IL-6 blockade in COVID-19. Expert review of clinical immunology, 17(6), 601–618. https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1919086

20. Kang, S., Narazaki, M., Metwally, H., & Kishimoto, T. (2020). Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. The Journal of experimental medicine, 217(5), e20190347. https://doi.org/10.1084/jem.20190347

21. Campochiaro, C., Della-Torre, E., Cavalli, G., De Luca, G., Ripa, M., Boffini, N., Tomelleri, A., Baldissera, E., Rovere-Querini, P., Ruggeri, A., Monti, G., De Cobelli, F., Zangrillo, A., Tresoldi, M., Castagna, A., Dagna, L., & TOCI-RAF Study Group (2020). Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. European journal of internal medicine, 76, 43–49. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.021

22. Somers, E. C., Eschenauer, G. A., Troost, J. P., Golob, J. L., Gandhi, T. N., Wang, L., Zhou, N., Petty, L. A., Baang, J. H., Dillman, N. O., Frame, D., Gregg, K. S., Kaul, D. R., Nagel, J., Patel, T. S., Zhou, S., Lauring, A. S., Hanauer, D. A., Martin, E., Sharma, P., … Pogue, J. M. (2020). Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv : the preprint server for health sciences, 2020.05.29.20117358. https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117358

23. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International journal of antimicrobial agents, 56(1), 105949. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

24. Saraiva, M., & O'Garra, A. (2010). The regulation of IL-10 production by immune cells. Nature reviews. Immunology, 10(3), 170–181. https://doi.org/10.1038/nri2711

25. Han, H., Ma, Q., Li, C., Liu, R., Zhao, L., Wang, W., Zhang, P., Liu, X., Gao, G., Liu, F., Jiang, Y., Cheng, X., Zhu, C., & Xia, Y. (2020). Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. Emerging microbes & infections, 9(1), 1123–1130. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129

26. Lu X. (2017). Impact of IL-12 in Cancer. Current cancer drug targets, 17(8), 682–697. https://doi.org/10.2174/1568009617666170427102729

27. Komastu, T., Ireland, D. D., & Reiss, C. S. (1998). IL-12 and viral infections. Cytokine & growth factor reviews, 9(3-4), 277–285. https://doi.org/10.1016/s1359-6101(98)00017-3

28. Uccelli, A., & de Rosbo, N. K. (2015). The immunomodulatory function of mesenchymal stem cells: mode of action and pathways. Annals of the New York Academy of Sciences, 1351, 114–126. https://doi.org/10.1111/nyas.12815

29. Shi, L., Wang, L., Xu, R., Zhang, C., Xie, Y., Liu, K., Li, T., Hu, W., Zhen, C., & Wang, F. S. (2021). Mesenchymal stem cell therapy for severe COVID-19. Signal transduction and targeted therapy, 6(1), 339. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00754-6

30. Gouda, M. M., & Bhandary, Y. P. (2019). Acute Lung Injury: IL-17A-Mediated Inflammatory Pathway and Its Regulation by Curcumin. Inflammation, 42(4), 1160–1169. https://doi.org/10.1007/s10753-019-01010-4

31. Isailovic, N., Daigo, K., Mantovani, A., & Selmi, C. (2015). Interleukin-17 and innate immunity in infections and chronic inflammation. Journal of autoimmunity, 60, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.006

32. Ghazavi, A., Ganji, A., Keshavarzian, N., Rabiemajd, S., & Mosayebi, G. (2021). Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. Cytokine, 137, 155323. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155323

33. Wu, D., & Yang, X. O. (2020). TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi, 53(3), 368–370. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005

34. Hidalgo, L. G., & Halloran, P. F. (2002). Role of IFN-gamma in allograft rejection. Critical reviews in immunology, 22(4), 317–349.

35. Cure, E., Kucuk, A., & Cure, M. C. (2021). Can emapalumab be life saving for refractory, recurrent, and progressive cytokine storm caused by COVID-19, which is resistant to anakinra, tocilizumab, and Janus kinase

inhibitors. Indian journal of pharmacology, 53(3), 226–228. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_615_20

36. Guo, Y., Hu, K., Li, Y., Lu, C., Ling, K., Cai, C., Wang, W., & Ye, D. (2022). Targeting TNF-α for COVID-19: Recent Advanced and Controversies. Frontiers in public health, 10, 833967. https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.833967

37. Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R., & Salem, R. (2020). The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. Frontiers in immunology, 11, 1446. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446

38. Giamarellos-Bourboulis, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G., Gkavogianni, T., Adami, M. E., Katsaounou, P., Ntaganou, M., Kyriakopoulou, M., Dimopoulos, G., Koutsodimitropoulos, I., Velissaris, D., Koufargyris, P., Karageorgos, A., Katrini, K., Lekakis, V., Lupse, M., … Koutsoukou, A. (2020). Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. Cell host & microbe, 27(6), 992–1000.e3. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009

39. Deng X, Yu X, Pei J. Regulation of interferon production as a potential strategy for COVID-19 treatment. arXiv. preprint arXiv. (2020) 200300751. Available online at: https://arxiv.org/abs/2003.00751.

40. Qiu, P., Cui, X., Sun, J., Welsh, J., Natanson, C., & Eichacker, P. Q. (2013). Antitumor necrosis factor therapy is associated with improved survival in clinical sepsis trials: a meta-analysis. Critical care medicine, 41(10), 2419–2429. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182982add

41. Kim, J. S., Lee, J. Y., Yang, J. W., Lee, K. H., Effenberger, M., Szpirt, W., Kronbichler, A., & Shin, J. I. (2021). Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. Theranostics, 11(1), 316–329. https://doi.org/10.7150/thno.49713

Diş Sürmesi

Melek Belevcikli[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Pedodonti Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-9745-0360

Giriş

Diş sürmesi gelişimsel bir dizi olay sonucunda diş germinin oluşumundan başlayıp yaşam boyu devam eden, senkronize ve karmaşık bir süreç olarak karşımıza çıkmaktadır. Dişler, gelişim devam ettikçe çene kemiği ve alveol kemiklerdeki büyümeye bağlı olarak sürekli hareket etmektedir. Erüptif sürecin altında yatan mekanizmalar iyi anlaşılmamıştır ancak çok faktörlü olmaları muhtemeldir.

Diş Sürme Teorileri

Dişlerin normal şekilde sürmeleri multifaktöryel bir süreçtir. Diş sürmesinin klinik ve biyolojik açıdan mantıklı temellere dayanabilmesi için sürme teorilerinin bu süreçle ilgili aşağıdaki durumlara kabul edilebilir açıklamalar öne sürebilmeleri gerekmektedir(Marks & Schroeder, 1996):

- Dişler uzayın üç yönde hareket ederler.
- Diş sürme sürecine özgü belirli özellikler vardır.
- Dişlerin fonksiyonel konumlarına ulaşmasında kalıtımsal bir pay vardır.

Dişlerin normal sürme süreçleri hakkında bilgi sahibi olmak adına birçok çalışma yapılmış ve teori ortaya atılmıştır.

Bu teoriler;

1. Periodontal ligament teorisi

Periodontal ligament liflerinin oluşumu ve yenilenmesi, erüpsiyonda anahtar faktörler olarak kabul edilir. Periodontal ligament lifleri, kontraktil doku içeren fibroblastlar açısından zengindir, oblik liflerin kasılması dişlerin eksenel hareketine neden olur.

Ancak rat modellerinde periodontal ligamenti zayıflatmak için çeşitli maddelerin kullanıldığı çalışmalarda kullanılmayan ratlara kıyasla sürme oranında önemli bir fark görülmemiştir(B. K. Berkovitz, Migdalski, & Solomon, 1972). Bununla birlikte, etkilenen dişin bile periodontal bağ liflerine sahip olduğu, ancak neden sürmediği ve hatta köksüz dişlerin sürdüğü teorinin açıklayamadığı sorulardır.

2. Kök uzama teorisi

Uzun yıllar boyunca kök oluşumunun sürmeyi harekete geçirdiği düşünülmüştür. Çünkü diş sürmesi ile birlikte dişlerin köklerinin gelişmesi ve boylarının uzaması devam etmektedir (Kalk, Batenburg, & Vissink, 1998; Nirmala, Sivakumar, & Usha, 2009).

Bu hipoteze göre kök uzaması sonucunda alveolar kemiğin apikalinde baskı oluşur ve bu baskı dişi ağız boşluğuna doğru iter. Daimi dişin altındaki kemikte kök oluşumunun basıncı nedeniyle osteogenezis görülürken, sürmekte olan diş koronaldeki kemiği rezorbe eder. (Frazier-Bowers & Rhoads, 2010; Paulsen, Shi, Welander, Huggare, & Scheutz, 2001; G. E. Wise & G. J. King, 2008). Bu hipotez, gömülü kalan dişlerde kök gelişimi olmasına rağmen diş sürmesinin görülmemesini, kökü oluşmayan dişlerin ise ağız içerisinde sürmüş olmasını açıklayamamaktadır. Ancak kök uzaması diş sürme sürecinin bir parçasıdır ve dişlerin fonksiyona gelmediği dönemde kök uzamasının devam ettiği unutulmamalıdır(D. R. Cahill, 1969).

3. Hidrostatik basınç teorisi

Dişin periapikal dokularında meydana gelen hidrostatik basınçtaki artışın (özellikle damarsal) dişi okluzale doğru iten kuvvet olduğunu savunur(Nanci, 2007; Paulsen et al., 2001). Dişin periapikalindeki ekstrasellüler matriksteki damarlanmanın artmasının, dişlerin oklüzal düzleme doğru olan sürme hareketini kolaylaştırdığı temeline dayanmaktadır(Cheek, Paterson, & Proffit, 2002). Bu amaçla vazodilatörler lokal olarak enjekte edilmiş, sonuç olarak premolarların sürme oranında kısa süreli bir artış görülmüştür. Ancak diş sürmesi uzun bir süreçte gerçekleşen fizyolojik bir olaydır, lokal vazodilatör enjeksiyonu ise kısa süre etkilidir. Bu nedenle diş sürmesi için yeterli olmadığı düşünülmektedir(Cheek et al., 2002).

4. Alveolar remodelasyon teorisi

Sürmekte olan bir dişin altında kemik birikmesi sürmeden sorumludur. Bu teoride sürme sürecindeki dişin apikal bölgesindeki alveolar kemikte meydana gelen büyümenin dişi sürme yoluna doğru ittiği ileri sürülmektedir. Alveolar kemikteki büyümenin gerçekten itici güç olup olmadığı, yoksa dişin okluzal hareketine cevap olarak mı oluştuğu henüz net değildir. Alveoler kemiğin büyümesi, dişlerin gelişimi ve erüpsiyon yakından ilişkili olsa da, bu şekilde kemik oluşumu erüpsiyon için yeterli değildir(Choukroune, 2017).

5. Dental folikül teorisi

Dental folikül mezenşim dokudan farklılaşarak oluşan, her dişin mine organını çevreleyen, gevşek bir bağ dokusudur. Diş sürme sürecinde osteoblastlar ve osteoklastlarla etkileşim halindedir(Wise, Frazier-Bowers, & D'souza, 2002). Dental folikül teorisi; dental folikülün çıkarılması ile diş sürmesinin durduğunun görülmesi sonucundan kaynaklanmaktadır(Donald R Cahill & Marks Jr, 1980; Jr & Cahill, 1987). Dental folikülün diş sürme sürecini kontrol ettiğini

göstermektedir. Dental folikülün rezorpsiyon olaylarını (folikül üzerindeki kemik yapının ve muhtemelen süt dişi köklerinin rezorpsiyonu) koordine ettiği ve düzenlediği rapor edilmiştir(Marks Jr & Cahill, 1984). Dental folikül alveol kemik ile diş arasındaki pozisyonu sayesinde sürme ile ilgili hücresel olayları düzenlemek için ideal bir yere sahiptir. Sadece rezorptif hücreleri alveol kemiğe iletmekle kalmayıp dişten aldığı sinyalleri de ilgili yerlere iletmektedir(Wise et al., 2002).

Sürme İle İlgili Güncel Kavramlar

1. Isırma kuvveti teorisi

Foliküler dokunun ısırma kuvvetlerini algıladığını ve diş sürmesini sağlayan kemiğin yeniden şekillenmesini sağladığını savunur. Fizyolojik ısırma kuvvetinin, diş sürmesini açıklayan bir çene gerginliğine neden olduğunu belirtir. Isırma kuvvetinin kronun üstünde yaygın bir sıkıştırma alanı ve kök apekslerinin altında geniş gerilim bölgeleri ile sonuçlandığını bildirmiştir. Foliküler dokular ısırma kuvvetini algılar, kemik gerginliğini indükler ve bitişik kemik kriptinin iç yüzeyinde doğrudan kemik yeniden şekillenmesine yol açar.

2. Nöromüsküler teori

Birleşme teorisi olarak da bilinen nöromüsküler teori, merkezi sinir sisteminin etkisi altındaki oro-fasiyal kas sisteminden koordineli bir kuvvetin diş hareketlerinden sorumlu olduğunu ve moleküler sinyal olaylarının bu koordineli kuvvetlerin düzenlenmesine göre planlandığını varsayar.

3. Denge teorisi

Fonksiyonel oklüzal düzleme ulaşıldığında, mandibulanın dikey büyümesine yanıt olarak dişlerde ek bir erüpsiyon meydana geldiğini savunur. Dişler karşı arktaki dişlerle oklüzal teması sürdürmek için oklüzal yönde sürerler.

4. İnervasyonla tetiklenen basınç teorisi

Kökün zarı glandüler zar olarak devam eder. Glandüler zardaki innervasyon, diş apekslerinde basınç oluşturarak dişin sürmesine yol açar. Diş sürmesinin; sürme yolundaki yeterli boşluğun korunması, yukarı doğru hareket için alttan basınç ve sürme yolu boyunca periodontal membranın fonksiyonel adaptasyonu gibi faktörlere bağlı olduğunu savunur.

Bu sürme teorilerinden bazıları kabul görmezken bazıları kabul edilmektedir.

Tablo 1. Reddedilen ve kabul edilen sürme teorileri

Reddedilen	Kabul edilen
Hidrostatik basınç teorisi	Dental folikül teorisi
Kök uzama teorisi	Denge teorisi
Periodontal ligament teorisi	Isırma kuvveti teorisi
Alveolar remodelasyon teorisi	Nöromusküler teori
	İnervasyonla tetiklenen basınç teorisi

(Sai Charan et al., 2022)

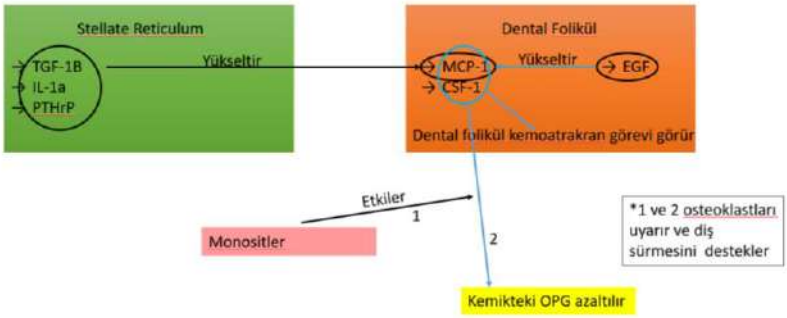
Diş sürmesinin başlangıcında, diş folikülleri kemik kriptalarının içindedir. Erüpsiyonun bu intraosseöz fazı, diş folikülünü ve çevreleyen alveolar kemiğin büyümesini ve yeniden şekillenmesini içerir. Mine organının son redüksiyonu sırasında proteolitik enzimler salınır (D. Cahill, 1988). Bunlar, diş kronunu örten folikülün parçalanmasına katkıda bulunur ve folikülün koronal yönü içinde bulunan monositlerden türetilen osteoklastların aktivasyonu yoluyla dental folikülün çatısındaki kemik rezorpsiyonunu tetikler (B. Berkovitz & Moxham, 1989; Gorski & Marks Jr, 1992; Wise et al., 2002). Sürmenin supraosseöz fazının altında yatan mekanizmalar, genel olarak, periodontal ligaman, fibroblast aktivitesi ile PDL boşluğundaki vasküler ve/veya hidrostatik basınç değişikliklerinin bir kombinasyonudur(Barry KB Berkovitz, Holland, & Moxham, 2017). Bununla birlikte, sürme sürecinin bu aşaması, çenelerin büyümesinden de etkilenir(Liu & Buschang, 2011) .

Diş sürmesinin moleküler düzeyi

Dişlerin sürme mekanizmaları tarihsel bir tartışma konusu olmuştur. Dişlerin sürmesi ile ilgili birçok teori ileri sürülmüş olmasına rağmen sürme mekanizması hala tam olarak açıklanamamıştır. Erüpsiyon işlemi sırasında dişin germi etrafındaki kemik rezropsiyonunun tetiklenmesinde birçok sinyal süreci ve bileşeni (sitokinler / büyüme faktörleri) rol oynar. Wise ve arkadaşları dişlerin sürmesi için gerekli olan osteoprotegerinin regülasyonunun dental folikülden salgılanan koloni stimulasyon factorü 1(CSF-1) tarafından sağlandığını belirtmişlerdir.(Wise et al., 2002) Monositler osteoklast öncüleridir ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilendirilmiştir. CSF-1, monosit kemoatraktan protein-1(MCP-1) ve nükleer faktör kappa-B (NF-kB) direkt olarak monositleri etkiler. Paratiroid hormonu ile ilgili protein (PTHrP), NF-kB ligandının reseptör aktivatörü (RANKL) ve interferon-1a, rezorpsiyon alanında monositlerin toplanması üzerinde dolaylı olarak etki eder. Kemik morfogenetik protein (BMP) ve Runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü, erüptif süreç sırasında alveol tabanında kemik oluşumundan sorumlu osteojenik moleküllerdir. Dental folikülün satellate retikulumundaki transforme edici büyüme faktörü – 1β(TGF-1B), interlökin-

1α(IL-1a) ve parathormonla ilişkili protein, MCP-1 ve BOS-1'i arttırır. Bu arttırılmış faktörlerin ayrıca osteoprotegerin üzerinde düzenleyici bir etkisi vardır, böylece kemik rezorpsiyonu uyarılır ve erüpsiyon desteklenir.(Choukroune, 2017)

Şekil 1. Diş sürmesinin moleküler sinyalleri



CSF-1: Colony-stimulating factor-1, MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, TGF– β1: Transforming growth factor– β1, IL-1α: Interleukin-1α, PTHrP: Parathormone-related protein, EGF: Epidermal growth factor, OPG: Osteoprotegerin

Diş erupsiyonunun; osteoblastlar, osteoklastlar ve dental folikül arasında farklı transkripsiyon faktörleri, protoonkogenleri ve çözülebilen faktörleri regüle eden genlerin etkileşimleri sonucunda gerçekleştiği gösterilmiştir. Sürmekte olan dişin kemik içi hareketleri boyunca kemikte gerçekleşen depozisyon ve rezorpsiyonun koordinasyonunu dental folikül kontrol etmektedir.

Diş sürmesi gelişimsel bir sürecidir, ancak sürmede rol alan mekanizmalar tam anlamıyla kesinliğe kavuşmuş değildir. Günümüzde diş sürmesinin birçok faktör tarafından gerçekleştiği kabul edilmektedir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarla çeşitli teoriler üretilmiş, çürütülmüş veya desteklenmiştir ancak dişlerin sürmesine neden olan kuvvet hakkında kesin bir sonuç ortaya koyulamamıştır. Bu nedenle günümüzde halen diş sürmesi konusunda araştırmalar yapılmaya devam etmektedir.

Diş sürme bozuklukları

Normal olmayan bir diş sürme yolu, belirli bir mekanik engelin varlığından (idiyopatik veya patolojik kökenli) veya diş sürme mekanizmasının kendisinin bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (Özdemir & Altan, 2021; Raghoebar, Boering, Vissink, & Stegenga, 1991). Diş sürme süreci, dişeti cebi ile alveoler sürecin osteoblast ve osteoklast hücreleri arasında ardışık sinyal olaylarının gerçekleştiği senkronize bir prosedürü içerir (G. Wise & G. King, 2008). Bir sendromun (genetik veya başka türlü kaynaklı) neden olduğu veya

olmadığı bir bozukluk, gecikmiş bir erüpsiyon (Suri, Gagari, & Vastardis, 2004) veya tam bir erüpsiyon başarısızlığı (W. R. Proffit & Vig, 1981) olarak ortaya çıkan, yukarıda belirtilen sürecin bozulmasına yol açabilir. Sürme başarısızlığı, hem süt hem daimi dişlenmede tek bir dişte veya birden fazla dişte tespit edilmiştir ve ayrıca kısmi veya tam olabilir(Ozdemir, Hato, Kuyucu, & Altan, 2022; Raghoebar, Boering, & Vissink, 1991). Bu faktörlerin yanı sıra, kalıcı bir dişin sürme süreci genetik faktörlerden de etkilenebilir(Özdemir & Altan, 2022), çünkü çok sayıda sendromun benzer klinik durumlara yol açtığı bulunmuştur ve sorumlu genler zaten keşfedilmiştir(Roulias et al., 2022). Diş sürme başarısızlığı, primer retansiyon veya sekonder retansiyon olarak adlandırılabilir (Raghoebar, Boering, Vissink, et al., 1991). İlk erüpsiyonun duraksamasının teşhisi, başka herhangi bir lokal veya sistematik faktörün birlikte bulunmasını gerektirmeden, bir dişin lokal olarak sürmemesi ile ilgilidir. İlk diş sürme başarısızlığı ile idiyopatik sürme başarısızlığı arasında bir ilişki vardır (W. R. Proffit & Vig, 1981). İkincil retansiyon, ağız boşluğunda mevcut olmasına rağmen tamamlanmamış bir sürme olarak kendini gösteren dişleri ifade eder (Raghoebar, Boering, & Vissink, 1991; Raghoebar, Boering, Vissink, et al., 1991).

1. Primer Sürme Başarısızlığı (PSB)

"Primer Başarısızlık", diş sürme sürecindeki başarısızlıkla ilişkili klinik durumdur. Primer Sürme Başarısızlığı, aşağıdaki özelliklerin bir dizisini gösterebilir: (W. Proffit & Frazier-Bowers, 2009) ön bölgeden ziyade arka diş bölgesinde daha yüksek bir görünüm sıklığı,(Hanisch, Hanisch, Kleinheinz, & Jung, 2018) dişler oklüzyona doğru sürmeye başlayabilir ve yarı yolda sürmeyi durdurabilir(Dorotheou et al., 2013). hem süt hem daimi azı dişleri böyle bir klinik durum sergileyebilir,(Raghoebar, Boering, Vissink, et al., 1991) bu klinik durum ağzın bir tarafında veya her iki tarafında beneklenebilir(G. Wise & G. King, 2008), böyle bir durumdaki kalıcı dişler muhtemelen ankiloze(Suri et al., 2004), herhangi bir ortodontik kuvvetin uygulanması diş ankilozu ile sonuçlanabilir ve bu klinik durum ilgili herhangi bir aile öyküsü olmadan mevcut olabilir(W. R. Proffit & Vig, 1981). PSB öz nitelikleri, hem birincil hem de ikincil alıkoymaya benzeyen öğeleri birleştirir. PSB tanısı, bu klinik tablonun karmaşıklığı nedeniyle büyük ölçüde engellenmektedir. Görünüşe göre bu klinik durumun iki farklı mekanizması veya aynı mekanizmanın iki farklı yönü vardır, çünkü diş başlangıç pozisyonunda sürebilir ve daha sonra sürmesini durdurabilir (ikincil retansiyon olarak bilinen bir klinik durum)(Hall & Reade, 1981; W. R. Proffit & Vig, 1981; Raghoebar, Boering, & Vissink, 1991), veya diş hiç sürmeyebilir(Oliver, Richmond, & Hunter, 1986). Bu bağlamda, PSB'nin iki ayrı mekanizma(Oliver et al., 1986) veya aynı mekanizmanın iki bağımsız tezahürü

sunması mümkün olduğundan, PSB'nin kesin tanısına kolayca karar verilemez. Ancak genetik, patolojik ve çevresel faktörlerin dişin sürmesinin sona ermesinden potansiyel olarak sorumlu olan tüm faktörlerin- olmadığı bir ortamı incelersek, retrospektif bir inceleme yoluyla PSB teşhisi mümkün olabilir. Sağ arka segmentte sol üst ve alt birinci azı dişlerinin sıkışması nedeniyle açık kapanış mevcuttur. PSB insidansı 1/2000(Risom et al., 2013) iken, PSB tanısı konulan hastaların ortalama yaşı 13.65'tir. Çoğu zaman, daha yüksek PSB oranına sahip dişler (üçüncü azı dişleri hariç), ağzın dört kadranındaki birinci ve ikinci azı dişleridir(Ahmad, Bister, & Cobourne, 2006).

2. PSB'nin Genetik Arka Planı

Proffit ve Vid'in (1981)(W. R. Proffit & Vig, 1981) araştırma bulguları, PSB ile genetik arka plan veya aile öyküsü arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir; ancak, bu sonuç ile aksini öne süren benzer çalışmaların bulguları arasında önemli bir tutarsızlık vardır(Reid, 1954). İkincisine göre, aile öyküsünde PSB varlığı ve genetik temelli bir diş anormalliği ile ilişki, PSB'nin güçlü bir genetik geçmişe sahip olduğunu düşündürebilir. Sorumlu gen varsa, embriyonik dönemde ve çocuğun doğumunu takip eden dönemde aktif olan proteinler PSB'ye yol açabilir(Ahmad et al., 2006). Sürme süreci durmuş kesici dişlerin özelliklerini araştıran bir çalışma, sürmemiş kesici diş varlığının 2.7:1 oranıyla erkeklerde kızlara göre daha yaygın olduğu sonucuna varmıştır. Ek olarak, aynı çalışma, kesici dişin sürmesinin kesilmesinin, mine hipoplazisi, fazladan dişler ve yerinden oynamış dişler gibi diğer kalıtsal diş anomalileri ile paralel olarak gerçekleştiğini ileri sürmüştür(Bartolo, Camilleri, & Camilleri, 2010). PTH1R geni, herhangi bir fiziksel engelle ilişkili olmayan patlama başarısızlıklarından sorumlu görünmektedir(Frazier-Bowers, Puranik, & Mahaney, 2010).

3. PSB'nin Klinik Özellikleri

PSB'nin klinik görünümündeki değişkenlik, genetik bir arka plana sahip gibi görünmektedir ve diş sürme kusurunun meydana geldiği ana bağlıdır (ki bu aynı zamanda genetik faktörler tarafından yönetilir). PSB'nin iki farklı tipte meydana geldiği açıklanmaktadır: Tip I, dental arkların anteriordan posteriora doğru ilerleyici bir açık kapanışı oluştuğunda gözlenir. Görünüşe göre bu durumda sürme sürecindeki bozukluk tüm birbirine yakın dönemde süren dişlerde eş zamanlı olarak meydana gelmektedir. Tip II'de önden arkaya doğru ilerleyici bir açık kapanış da gözlenir, ancak klinik ifadeler ağzın birçok kadranında değişkenlik gösterir ve ikinci azı dişleri daha fazla sürer ancak yeterince sürmez. Bu durumda bir dizi moleküler olay meydana gelir ve alveoler proçesi posterior

bölgede, anterior segmente göre zaman ve yer açısından daha fazla etkiler(Suri et al., 2004). Tip I ve II PSB aynı anda mevcut olduğunda, Tip III PSB tanımlanabilir(Hanisch et al., 2018).

Diş Sürme Bozukluklarının Ayırıcı Tanısı

Tek başına ankiloz, sekonder retansiyon ve PSB arasında herhangi bir ayırıcı tanı için ortak unsur, üst ve alt dişler arasındaki oklüzal ilişki (normal olsun ya da olmasın), birinci azı dişi büyük ihtimalle tam olarak sürmemiştir (Özdemir & Altan, 2021). Mutasyona uğramış PTH1R geni ile bağlantılı bir aile öyküsü de mevcutsa, PSB'nin mevcut olma olasılığı daha yüksektir. PSB'nin mevcut olduğu durumlarda, etkilenen dişlerin herhangi bir ortodontik tedaviye yanıt vermemesi beklenir. Bir hastada PSB'ye sahip olduğuna inanılıyorsa, ankilozu önlemek için herhangi bir ortodontik tedaviden önce PTH1R genindeki bir mutasyon için genetik bir test önerilmelidir. Bu nedenle, PSB'nin klinik tanımına dayanan kesin bir tanıya kolayca ulaşılamayabilir. Yazarların bakış açısına göre, olası klinik belirtilerin varlığı dikkatle değerlendirilmeli ve takip süresi tavsiye edilir. Bu tür semptomların varlığı devam ederse, daha ileri bir genetik arka plan araştırması tavsiye edilebilir. Tedavi yaklaşımı hastanın yaşı ve klinik durumuna göre belirlenir ve bu nedenle bireysel olarak değerlendirilmesi gerekir(Hanisch et al., 2018). Ankilozun tek bir dişi ilgilendirdiği düşünülürse, terapi ankiloze dişin çekilmesini ve ardından boşluk kapatma yönetimi için ortodontik tedaviyi veya protetik rehabilitasyonu içerebilir(Frazier-Bowers, Simmons, Wright, Proffit, & Ackerman, 2010). Alternatif olarak, dişin harmonik oklüzyonu sağlanabileceğinden, tüm parçanın ortodontik traksiyonunun yanı sıra lokal bir osteotomi yapılabilir. Dişin kısmen sürmesi durumunda kuronu restore edilerek dişin vertikal boyutu geri kazanılabilir. Birden fazla diş etkilendiğinde tedavi giderek zorlaşmakta ve tercih edilen tedavi yaklaşımı parsiyel osteotomi olmaktadır(W. R. Proffit & Vig, 1981).

Primer Erüpsiyon Başarısızlığının Tedavi Yaklaşımı

PSB'nin tedavisi, teşhisinin zor olması nedeniyle engellenmektedir. Gerçekten de, tanısı ancak potansiyel etiyolojik faktörler dışlandıktan ve bir dişe ortodontik kuvvet uygulama girişimi başarısız olduktan ve dolayısıyla ankilozla sonuçlandıktan sonra konulabilir(W. R. Proffit & Vig, 1981). Bu durumda PSB teşhisi, periodontal ligamentin izlenemediği radyografi görüntüleri ile desteklenir; normal diş mobilitesinin olmaması; ve sağlam, künt bir perküsyon sesi(Biederman, 1962). Bununla birlikte, yalnızca periodontal bağın yokluğu, yanlış bir şekilde ankiloz teşhisine yol açabilir; bu gibi durumlarda, mutasyona uğramış gen PTH1R'nin saptanması doğru nihai tanı ile sonuçlanabilir(Hanisch

et al., 2018). PSB koşullarına tedavi yaklaşımı, geniş bir seçenek yelpazesi içerebilir. Böyle bir tanı konulduğunda, tedavi edilmesi mi yoksa klinisyenin bunun yerine infraoklüzyonu gözlemlemesi mi gerektiği dikkatle değerlendirilmelidir(Awad, Dalbah, Srirengalakshmi, Venugopal, & Vaid, 2022). Büyümenin tamamlandığı bir yaşta tedavi yönetilebilir ise protez uygun bir tedavi seçeneği olabilir. Etkilenen dişin kronunun üzerine bir kaplama veya yapı yapılması düşünülmelidir. Alternatif olarak, infraoklüzyonlu dişe bir parsiyel overdenture, tercih edilen bir tedavi olabilir(Deffrennes & Cohen-Lévy, 2015; Jain, Kallury, Rao, & Bharti, 2015; Mubeen & Seehra, 2018). Ayrıca, PSB gösteren diş çekilebilir ve yerine bir protez konulabilir. Son olarak, segmenta osteotomi ve infraoklüzyon bölgesinin yeniden konumlandırılması ile cerrahi bir yaklaşım bu tür vakalarda uygun bir tedavi olabilir. Bununla birlikte, bu vakalarda osteotomi yüksek başarı şansı sunmaz(Deffrennes & Cohen-Lévy, 2015; Jain et al., 2015; Mubeen & Seehra, 2018).

Kaynaklar

4. Ahmad, S., Bister, D., & Cobourne, M. T. (2006). The clinical features and aetiological basis of primary eruption failure. *The European Journal of Orthodontics, 28*(6), 535-540.
5. Awad, M. G., Dalbah, L., Srirengalakshmi, M., Venugopal, A., & Vaid, N. R. (2022). Review and case report of the treatment in a young girl with primary failure of eruption. *Clinical Case Reports, 10*(3), e05632.
6. Bartolo, A., Camilleri, A., & Camilleri, S. (2010). Unerupted incisors—characteristic features and associated anomalies. *The European Journal of Orthodontics, 32*(3), 297-301.
7. Berkovitz, B., & Moxham, B. (1989). Tissue changes during tooth eruption. *Teeth*, 21-71.
8. Berkovitz, B. K., Holland, G. R., & Moxham, B. J. (2017). *Oral anatomy, histology and embryology E-book*: Elsevier Health Sciences.
9. Berkovitz, B. K., Migdalski, A., & Solomon, M. (1972). The effect of the lathyritic agent aminoacetonitrile on the unimpeded eruption rate in normal and root-resected rat lower incisors. *Arch Oral Biol, 17*(12), 1755-1763. doi:10.1016/0003-9969(72)90239-7
10. Biederman, W. (1962). Etiology and treatment of tooth ankylosis. *American journal of orthodontics, 48*(9), 670-684.
11. Cahill, D. (1988). A review and comparison of tooth eruption systems used in experimentation-a new proposal on tooth eruption. *The biological mechanisms of tooth eruption and root resorption*.
12. Cahill, D. R. (1969). Eruption pathway formation in the presence of experimental tooth impaction in puppies. *Anat Rec, 164*(1), 67-77. doi:10.1002/ar.1091640105
13. Cahill, D. R., & Marks Jr, S. C. (1980). Tooth eruption: evidence for the central role of the dental follicle. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 9*(4), 189-200.
14. Cheek, C. C., Paterson, R. L., & Proffit, W. R. (2002). Response of erupting human second premolars to blood flow changes. *Archives of oral biology, 47*(12), 851-858.
15. Choukroune, C. (2017). Tooth eruption disorders associated with systemic and genetic diseases: clinical guide. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics, 20*(4), 402.
16. Deffrennes, D., & Cohen-Lévy, J. (2015). Primary Failure of Eruption (PFE) and ankylosis of permanent molars: the surgeon's experience. *Journal of Dentofacial Anomalies and Orthodontics, 18*(4), 407.

17. Dorotheou, D., Gkantidis, N., Karamolegkou, M., Kalyvas, D., Kiliaridis, S., & Kitraki, E. (2013). Tooth eruption: altered gene expression in the dental follicle of patients with cleidocranial dysplasia. *Orthodontics & craniofacial research, 16*(1), 20-27.
18. Frazier-Bowers, S. A., Puranik, C. P., & Mahaney, M. C. (2010). *The etiology of eruption disorders—Further evidence of a "genetic paradigm".* Paper presented at the Seminars in orthodontics.
19. Frazier-Bowers, S. A., & Rhoads, S. G. (2010). Primary tooth resorption and its role in the normal tooth eruption process. *Endodontic Topics, 23*, 73-78.
20. Frazier-Bowers, S. A., Simmons, D., Wright, J. T., Proffit, W. R., & Ackerman, J. L. (2010). Primary failure of eruption and PTH1R: the importance of a genetic diagnosis for orthodontic treatment planning. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 137*(2), 160. e161-160. e167.
21. Gorski, J. P., & Marks Jr, S. C. (1992). Current concepts of the biology of tooth eruption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 3*(3), 185-206.
22. Hall, G. M., & Reade, P. C. (1981). Quadrilateral submersion of permanent teeth. Brief review and case report. *Australian dental journal, 26*(2), 73-76.
23. Hanisch, M., Hanisch, L., Kleinheinz, J., & Jung, S. (2018). Primary failure of eruption (PFE): a systematic review. *Head & Face Medicine, 14*(1), 1-9.
24. Jain, U., Kallury, A., Rao, D. D., & Bharti, H. V. (2015). Primary failure of eruption (PFE). *Case Reports, 2015*, bcr2015209703.
25. Jr, S. M., & Cahill, D. (1987). Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *Journal of Oral Pathology & Medicine, 16*(4), 164-169.
26. Kalk, W. W., Batenburg, R. H., & Vissink, A. (1998). Dentin dysplasia type I: five cases within one family. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 86*(2), 175-178. doi:10.1016/s1079-2104(98)90121-4
27. Liu, S. S.-Y., & Buschang, P. H. (2011). How does tooth eruption relate to vertical mandibular growth displacement? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 139*(6), 745-751.
28. Marks Jr, S., & Cahill, D. (1984). Experimental study in the dog of the non-active role of the tooth in the eruptive process. *Archives of oral biology, 29*(4), 311-322.

29. Marks, S. C., Jr., & Schroeder, H. E. (1996). Tooth eruption: theories and facts. *Anat Rec, 245*(2), 374-393. doi:10.1002/(sici)1097-0185(199606)245:2<374::aid-ar18>3.0.co;2-m
30. Mubeen, S., & Seehra, J. (2018). Failure of eruption of first permanent molar teeth: a diagnostic challenge. *Journal of Orthodontics, 45*(2), 129-134.
31. Nanci, A. (2007). Physiologic tooth movement: eruption and shedding. *Ten Cate's oral histology-development, structure, and function*, 268-289.
32. Nirmala, S. V., Sivakumar, N., & Usha, K. (2009). Dentin dysplasia type I with pyogenic granuloma in a 12-year-old girl. *J Indian Soc Pedod Prev Dent, 27*(2), 131-134. doi:10.4103/0970-4388.55343
33. Oliver, R., Richmond, S., & Hunter, B. (1986). Submerged permanent molars: four case reports. *British Dental Journal, 160*(4), 128-130.
34. Ozdemir, D. S., Hato, E., Kuyucu, Y. E., & Altan, H. (2022). Prevalence and complications of ectopic eruption in 6-12-year-old children based on radiographic evaluation. *Journal of Oral Health and Oral Epidemiology, 11*(1).
35. Özdemir, D. S., & Altan, H. (2021). Daimi birinci molar dişin ektopik erüpsiyonu. *7tepe Klinik, 17*(1), 68-74.
36. Özdemir, D. S., & Altan, H. (2022). Use of Two Different Classification Systems to Determine the Characteristics of Ectopic Eruption in the First Permanent Molars: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 28*(3).
37. Paulsen, H. U., Shi, X. Q., Welander, U., Huggare, J., & Scheutz, F. (2001). Eruption pattern of autotransplanted premolars visualized by radiographic color-coding. *Am J Orthod Dentofacial Orthop, 119*(4), 338-345. doi:10.1067/mod.2001.114686
38. Proffit, W., & Frazier-Bowers, S. (2009). Mechanism and control of tooth eruption: overview and clinical implications. *Orthodontics & craniofacial research, 12*(2), 59-66.
39. Proffit, W. R., & Vig, K. W. (1981). Primary failure of eruption: a possible cause of posterior open-bite. *American journal of orthodontics, 80*(2), 173-190.
40. Raghoebar, G., Boering, G., & Vissink, A. (1991). Clinical, radiographic and histological characteristics of secondary retention of permanent molars. *Journal of dentistry, 19*(3), 164-170.
41. Raghoebar, G., Boering, G., Vissink, A., & Stegenga, B. (1991). Eruption disturbances of permanent molars: a review. *Journal of oral pathology & medicine, 20*(4), 159-166.

42. Reid, D. (1954). Incomplete eruption of the first permanent molar in two generations of the same family. *Br Dent J, 96*, 272-273.
43. Risom, L., Christoffersen, L., Daugaard-Jensen, J., Hove, H. D., Andersen, H. S., Andresen, B. S., . . . Duno, M. (2013). Identification of six novel PTH1R mutations in families with a history of primary failure of tooth eruption. *PLoS One, 8*(9), e74601.
44. Roulias, P., Kalantzis, N., Doukaki, D., Pachiou, A., Karamesinis, K., Damanakis, G., . . . Tsolakis, A. I. (2022). Teeth Eruption Disorders: A Critical Review. *Children, 9*(6), 771.
45. Sai Charan, K., Sangeetha, R., Santana, N., Priya, G., Kumari, M., Murali, P., & Gayathri, V. (2022). The tooth eruption and its abnormalities - A narrative review. *SRM Journal of Research in Dental Sciences, 13*(3), 109-114. doi:10.4103/srmjrds.srmjrds_83_22
46. Suri, L., Gagari, E., & Vastardis, H. (2004). Delayed tooth eruption: pathogenesis, diagnosis, and treatment. A literature review. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 126*(4), 432-445.
47. Wise, G., Frazier-Bowers, S., & D'souza, R. (2002). Cellular, molecular, and genetic determinants of tooth eruption. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 13*(4), 323-335.
48. Wise, G., & King, G. (2008). Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *Journal of dental research, 87*(5), 414-434.
49. Wise, G. E., & King, G. J. (2008). Mechanisms of tooth eruption and orthodontic tooth movement. *J Dent Res, 87*(5), 414-434. doi:10.1177/154405910808700509

Adezyonu Etkileyen Klinik Faktörler

Berfin GÜNDOĞAN[1], Melek ÇAM[2]

1 İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 34959, İstanbul, Türkiye, ORCID No: 0000-0002-8390-478X

2 İstanbul Okan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, 34959, İstanbul, Türkiye, meleksahin12@hotmail.com ORCID No: 0000-0003-4380-0852

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş dental adeziv teknolojisi, restoratif diş hekimliğinde modern konseptleri kapsamlı bir şekilde etkilemiştir. Minimal invaziv diş hekimliği, temel olarak mevcut mine-dentin adezivlerinin etkinliğine dayanan daha minimal bir kavite tasarımını desteklemektedir. Günümüzde adezivlerin diş dokularıyla etkileşimi, yaygın olarak asitle-yıkama ve self-etch yaklaşımı olarak tanımlanan iki farklı stratejiye dayanmaktadır. Tekniği basitleştirmek amacıyla üreticiler, adeziv prosedürünün gerçekleştirilmesi için gerekli adımların sayısını azaltmıştır. Sonuç olarak, iki aşamalı asitleme-yıkama ve tek aşamalı (self-etch) adezivler tanıtıldı. Bu adezivlerin doku dostu olmaları ve daha düşük teknik hassasiyet göstermeleri nedeniyle kullanımları popülerlik kazandı. Bununla birlikte, bu basitleştirilmiş teknikle birlikte adezivlerin etkinliği konusunda, özellikle dayanıklılık açısından, birçok endişe söz konusu olmuştur. Tüm bileşenleri tek bir solüsyonda harmanlamak için tek aşamalı adezivler daha az asidik ve hidrofilik hale getirildi. Ne yazık ki bu özellikler, diş yüzeyine adezyon etkinliğini ve stabilitesini tehlikeye sokabilecek, görünüşte çok çeşitli problemlere neden olabilmektedir. Su emilimine ve dolayısıyla nanosızıntıya daha duyarlı olan bu adezivler, çok aşamalı muadillerine kıyasla adezyonun bozulmasına daha yatkındır. Bu arada, adezivlerin bağlanmasını etkileyecek başka bir faktör de çürüğün uzaklaştırılması ve kavite hazırlanması için kullanılan tekniktir. Bugün piyasada çürük dokuyu etkili bir şekilde uzaklaştırmak için çeşitli araçlar bulunmaktadır. Böylece minimal invaziv teknik benimsenmektedir. Stabil bir bağlanma ara yüzü elde etmek için sadece adeziv formülasyonunun değil, aynı zamanda diş yüzeyinin de dikkate alınması gerektiği sonucuna varabiliriz. Bu durum restoratif tedaviyi klinik performans açısından daha öngörülebilir kılmaktadır. Bu derlemede, mine ve dentine adezyonu etkileyen faktörleri daha önce yapılmış çalışmalar ışığında analiz etmek amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

Reçine monomer solüsyonları ile dentin dokusunda iyi bir adezyon oluşturmanın zorlu yanları mevcuttur. 1950'lerde fosfat monomer gliserol fosforik asit dimetakrilat (GPDM) kullanan ekipler, 1951 yılında Oskar Hagger tarafından patenti alınan bu monomer, Sevitron Cavity Seal (Amalgamated Dental Trade Distribution, Ltd., London, UK) bileşimine dahil edilmiştir (Kramer, 1952; Nicholson, 1998).

Dental adezivler, son 40 yılda kimyalarında ve bileşen sayılarında önemli dönüşümlerden geçmiştir. Diş minesine adezyon ise, 1955 yılında Michael Buonocore tarafından asit-etch tekniğinin tanıtılmasından bu yana basit ve güvenilir bir yöntem olarak tanıtımıştır. Mineyi fosforik asitle pürüzlendirme,

restoratif diş hekimliğinin gidişatını değiştirmiştir. Dr. Buonocore, adeziv ve koruyucu diş hekimliğinin temellerini atarken, çürüğün önlenmesinde pit ve fissürlerde başarılı bir yüzey örtücülüğünün mineye adezyonla iyi bağlantı sonucunda oluşturulabileceğini göstermiştir. Buna ek olarak mine yüzeyinde kavite sınırlarında elde edilen iyi örtücülük, ikincil çürük oluşumunu engelleyebilmektedir (Buonocore, 1955). Hidroksiapatitin fosforik asit ile çözünmesiyle minede oluşturulan mikro gözeneklerde reçine bağlantı oluşumunu sağlamaktadır. Asit, reçine bazlı adezivlerin pürüzlendirilmiş mineye mekanik olarak bağlanması için hala çok önemli bir araçtır. Nemli doku yüzeyine rağmen dentin yüzeyi için teorik olarak reçine ile mikro-mekanik bağlantı söz konusudur(Brännström & Nordenvall, 1977; Chappell, Cobb, Spencer, & Eick, 1994). Dentin fosforik asit ile pürüzlendirildiğinde dentin tübüllerinde dental adezivler tarafından rezin-taglar oluşturulmaktadır. Ancak son zamanlarda, adezivlerin dentine fosforik asit uygulamaya gerek kalmadan güvenilir ve stabil bir bağlantı sağladığı görülmüştür (Peumans, De Munck, Van Landuyt, & Van Meerbeek, 2015; Bart Van Meerbeek et al., 2011).

Dr. Buonocore mineye asit uygulamasını tanımladıktan sonra, birçok yeni adeziv ve kompozit rezin geliştirilmiştir. Adeziv restoratif materyallerdeki en son yenilikler, direkt ve indirekt adeziv restorasyonları içeren klinik prosedürü kolaylaştırmak için tasarlanmış universal adezivler ve universal kompozit rezinlerdir (R. Bowen, 1963).

2.2.1.Mineye Adezyon:

Mine insan vücudundaki en sert dokudur. %96'sı mineral, %1 organik matris ve ağırlıkça %3'ü sudur. Hidroksiapatit kristalleri, mine prizmalarını oluşturmak için düzenli olarak birikmektedir. Mine prizmaları, mine-dentin birleşiminden dış mine yüzeyine dik olarak uzanmaktadır. Asite dayanıklı aprizmatik mine yüzeyi, minenin çözünmesine karşı direnç göstermektedir**.** Mine yüzeyinde asitle pürüzlendirme, mine prizmalarını seçici olarak çözmekte, kolayca nüfuz edilebilen mikro gözenekler yaratmakta, sıradan hidrofobik bağlama ajanları tarafından bile kapiler çekim yoluyla bağlanabilmektedir (Gwinnett & Matsui, 1967). Polimerizasyon sonrası, asitle pürüzlendirilmiş mine yüzeyinde rezin taglerin mikromekanik olarak birbirine kenetlenmesiyle oluşturulan adezyon diş dokusunda elde edilebilecek en iyi bağı sağlamaktadır (39). Böylece restorasyon kenarları etkili bir şekilde kapatılır ve uzun vadede, dentin yüzeyinde daha zayıf olan bağı bozulmaya karşı koruyabilmektedir (De Munck et al., 2003).

2.2.2.Dentine Adezyon:

Dentin yüksek oranda mineral yapı içermektedir, ancak mineden daha düşük mineral içeriğine (ağırlıkça %70 mineral) ve mineden daha yüksek organik içeriğe (ağırlıkça %20 organik faz) ve su oranına sahiptir. Pulpa kompleksinden mine-dentin birleşimine veya semente uzanan dentin tübülleri, yüksek oranda mineralize intratübüler dentin ile çevrilidir ve dentin tübülleri daha az mineralize intertübüler dentin ile sınırlandırılmıştır. İntertübüler dentin, tip I kollajen fibrilleri ve kollajen olmayan moleküller açısından zengindir.

Dentinin ağırlıkça %10 su ve hücre dışı protein içermesi, dentinde mine yüzeyindeki gibi adezyon elde edilmesini zorlaştıran faktörlerdir. Dentin oldukça hidrofiliktir ve bu nedenle hidrofobik reçine monomerlerinin infiltrasyonu için uygun değildir. Yüzey pürüzlendirilmesi smear tabakasını uzaklaştırdığı için minede olduğu gibi adezyonu arttırmaktadır. Ancak kabul edilebilir dentin-reçine adezyonu yalnızca hidrofilik ve amfifilik(amfipatik) reçine kimyası ile mümkün olabilmektedir. Hidrofilik reçine monomerleri, tip I kollajen fibrilleri açısından zengin demineralize dentin yüzeyine infiltre olabilmekte, açığa çıkan dentin matriksini kaplamakta ve hibrit tabaka olarak adlandırılmaktadır (Nakabayashi, Kojima, & Masuhara, 1982). Dentin yüzeylerinin hibridizasyonu, etch and rinse adeziv sistemlerdeki mikromekanik bağlantının primer mekanizmasıdır. İyi bir adezyon elde etmede, demineralize dentin yüzeyinde açığa çıkmış kollejenlerin interfibriller boşluklara rezin monomerlerinin infiltre olmasını sağlamak için nemli bir yüzeye ihtiyaç vardır. Bu nedenle, hekim kavite preparasyonunu ıslak, ancak aşırı su birikmesi olmadan hazırlamalı ve adeziv sistemleri hemen uygulamalıdır. Nemli dentine bağlanma teknik hassasiyet gerektirmesine rağmen dentin için en öngörülebilir adezyon mekanizması olmaya devam etmektedir.

2.3.Adeziv Sistemlerin Sınıflandırılması:

Mine ve dentin dokularına bağlanmanın mekanizması, esas olarak, dişin sert dokularından uzaklaştırılan minerallerin, oluşturulan gözeneklerde mikromekanik olarak kilitlenen reçine monomerleri ile yer değiştirmesine dayanmaktadır (JB, 2006; Vaidyanathan & Vaidyanathan, 2009). Klinik olarak kabul edilebilir ilk adeziv protokol smear tabakasının tamamen kaldırılmasına dayanan 'total-etch' ya da şimdi ki adıyla 'etch and rinse' adeziv sistemdir (Vaidyanathan & Vaidyanathan, 2009). Asitle pürüzlendirilmiş dentin yüzeyinde ortaya çıkan organik kolajen ağ ile mücadele etmek için, bu 'adeziv sistemler' organik bir çözücü içinde çözülmüş hidrofilik fonksiyonel monomerleri içeren ayrı bir adeziv arttırıcı veya 'primer' içermektedir (JB, 2006). Diğer bir adımda, bir hidrofobik reçine uygulanır ve asitle pürüzlendirme prosedürü ile açığa çıkan kolajen ağına nüfuz eder. Bu çok basamaklı diş adezivleri 1990'dan bu yana

pazarlanmaktadır ve günümüzde hala 'altın standart' diş adezivleri olarak kabul edilebilir. Diğer yandan, basitleştirilmiş diş adezivi prosedürlerine talep, alternatif 'self-etch' yaklaşımının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu adeziv sistem sadece smear tabakasını çözer (fakat yıkama fazı olmadığı için onu çıkaramaz) ve çözünmüş ürünleri interfasiyal geçiş bölgesi içine gömer (Inoue & Van Meerbeek, 1999). Adezyon için diğer temel adımlar olan self-etch adezivler, 'primer' ve 'bonding' aşaması ayrı veya birleşik olabilir. Etch-and-rinse adezivlerin, primer ve bond ajanı ayrılır veya tek bir şişede birleştirilir. Benzer şekilde, self-etch adezivler, self-etch/primer solüsyonunun bonding ajanından ayrılmasına veya onunla birleştirilmesine bağlı olarak bir veya iki aşamalı sistemlerdir (Bart Van Meerbeek et al., 2003).

2.4.Adezyonu Etkileyen Klinik Faktörler:

Adezivlerin klinik başarısını birçok faktör etkilemektedir. Van Meerbeek ve ark.'ları (Bart Van Meerbeek, Perdigao, Lambrechts, & Vanherle, 1998), bu faktörleri beş gruba ayırıp şu şekilde sınıflamışlardır:

✓ Dişe (aderente) ait faktörler

✓ Adezive ait faktörler

✓ Restoratif materyale ait faktörler

✓ Hastaya ait faktörler

✓ Çevresel faktörler

2.4.1.Dişe Ait Faktörler:

Dentin Yapısındaki Değişimler: Dentin, canlı ve dinamik bir dokudur. Dentin içeriği ve mikro yapısı sürekli değişmektedir. Yaş, çürük, abrazyon veya erozyon dentin dokusunda değişiklikler oluşturabilmektedir. Bu değişikliklerden fizyolojik sklerozis, yaş ile birlikte dentinde oluşurken; reaktif dentin sklerozisinin oluşumuna tıpkı abrazyon ve erozyonda da olduğu gibi yavaş ve orta şiddetteki irritasyonlar neden olmaktadır. Pulpa çevresinde oluşan tamir dentinine (tersiyer dentin) çürük, dental işlemler ve atrisyon neden olmabilmektedir (Perdigão, 2010; B Van Meerbeek et al., 2006).

Fiziksel veya patolojik nedenler ile meydana gelen sklerotik dentin, dentin kanallarının daha dar ve düzensiz olduğu bir tablo sergilemektedir, aynı zamanda bazı dentin kanallarında peritübüler dentinin çözünmesi ve mineral birikimi nedeniyle, tübül çaplarında azalma meydana gelmektedir (Eick, Gwinnett, Pashley, & Robinson, 1997; Pashley & Carvalho, 1997; Perdigão, 2010). Bu değişiklikler dentin geçirgenliğinin azalmasına yol açarak bağlanmanın normal dentine oranla daha zor olmasına neden olmaktadır(Cox, White, Ramus, Farmer,

& Snuggs, 1992; Duke & Lindemuth, 1991; Kwong, Tay, Yip, Kei, & Pashley, 2000).

Dentin dokusunda meydana gelen bu farklılıklar göz önüne alınarak; asitleme işleminin süresinin arttırılması, daha yüksek konsantrasyonlu asitlerin kullanılması ve sklerotik dentinin preparasyon sırasında mekanik olarak ortamdan uzaklaştırılması gibi seçenekler tutuculuğu arttırmak için yapılabilecekler olarak önerilmektedir (Perdigão, 2010).

Smear tabakası: Smear tabakası, mineye ve dentine bağlanmayı etkileyen faktörlerden biridir. Dentin dokusu frezlerle veya kesici aletlerle kesildikten sonra doku yüzeyinde oluşan parçalanmış hidroksiapatit kristalleri, denatüre olmuş kollajen, kan, tükürük ve bakterilerden oluşan, yaklaşık olarak 0.5-2 um kalınlığındaki düzensiz tabaka smear tabakası olarak adlandırılmaktadır (Eick et al., 1997; Perdigão, 2010). Smear tabakası dentin dokusuna yaklaşık olarak 5 MPa gibi bir değerle bağlanmaktadır. Smear tabakası pöröz yapıdadır ve bu özelliği dentinal sıvının difüzyonuna izin verirken dentin tübüllerindeki smear tıkaçları nedeniyle dentin geçirgenliğini %86'ya kadar azaltmaktadır (Perdigão, 2010; B Van Meerbeek et al., 2006). Smear tabakasının diş dokularına zayıf bağlanma probleminin üstesinden gelebilmek için iki strateji kullanılmaktadır. Birinci stratejide smear tabakasının tamamen doku yüzeyinden uzaklaştırılması sağlanırken, ikinci stratejide adeziv sistem smear tabakasına penetre olmakta ve smear tabakası adezyona dahil edilmektedir. Uygulanan bu iki strateji ile de başarı elde edildiği bildirilmiştir (Pashley, 1992; Pashley & Carvalho, 1997; B Van Meerbeek et al., 2006).

Dentin nemi: Dentin, daima nemli bir doku yüzeyine sahiptir. Buna içsel ve dışsal faktörler neden olmaktadır. İçsel neden, dentin kanalları içinde bulunan dentin lenfinin pulpa tarafından hafif fakat sürekli bir basınçla (20-30 mm Hg) dışarıya doğru itilmesidir (Swift, Perdigão, & Heymann, 1995; B Van Meerbeek et al., 2006). Dentinde adezyonu etkileyen önemli faktörlerden biri olan bu nem, direkt olarak dentin geçirgenliğine ve kanallar içindeki pulpal basınca bağlıdır (Perdigão, 2010). Bu sorunu adeziv sistemlerin içerdikleri hidrofilik monomerler yardımı ile çözmek mümkündür. Hidrofilik monomerler, dentin üzerindeki fazla nemi absorbe ederek dentin yüzeyindeki bu fazla nemin adezyonu etkilemesinin önüne geçebilmektedir (Marshall Jr, Marshall, Kinney, & Balooch, 1997; B Van Meerbeek et al., 2006).

2.4.2.Adezive Ait Faktörler:

İyi bağlanma elde edebilmek için adeziv sistemlerin diş dokusunu yeterli ölçüde ıslatabilmesi, mikroporozitelere yayılabilmeyi sağlayacak kadar düşük yoğunlukta olabilmesi ve bağlanma esnasında yüzeyde bulunan nem ile yer

değiştirebilmesi gerekmektedir(B Van Meerbeek et al., 2006). Bu nedenle HEMA adeziv sistemlerde ıslanabilirligi arttırabilmek için adeziv sistemin içine ilave edilen hidrofilik bir monomer olarak geliştirilmiştir. Ayrıca primer yapısında bulunan etanol veya aseton sayesinde yüzeydeki nem ile yer değiştirmesi sağlanmıştır (Shin, Yao, Huenergardt, Walker, & Wang, 2009; Vaidyanathan & Vaidyanathan, 2009).

Değim açısı, ıslanabilirliği etkileyen bir diğer faktördür. İyi bir bağlanma elde etmek için diş yüzeyi ile adeziv materyal arasındaki değim açısının sıfır dereceye yakın olması gerekmektedir (Perdigao, Swift, & Walter, 2014; B Van Meerbeek et al., 2006).

2.4.3.Restoratif Materyale Ait Faktörler:

Adezyonun başarısız olmasına neden olan en önemli faktörlerden biri kompozit rezinlerin polimerizasyon sırasında büzülmesidir. Rezinin doldurucu içeriği polimerizasyon büzülmesinin derecesini belirlemektedir. Piyasada ki mevcut rezinler hacimsel olarak %2,9-7,1 arasında bir büzülmeye uğramaktadırlar (B Van Meerbeek et al., 2006). Fakat rezinlerin, kuvvetler karşısındaki esneyebilme özelliği, akışkanlık özelliği ve su emilimi ile büzülme streslerini bir derece kompanze edebilecek mekanizmalar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca polimerizasyon büzülmesini kompanze edebilmek için, rezini inkramental teknik ile yerleştirme (Park, Chang, Ferracane, & Lee, 2008), rezin içine daha önceden polimerize edilmiş cam veya seramik blokları ilave etme(R. L. Bowen, Eichmiller, & Marjenhoff, 1991) ve farklı polimerizasyon stratejilerinin kullanılması (Mehl, Hickel, & Kunzelmann, 1997) tercih edilebilir.

2.4.4. Hastaya Ait Faktörler:

Dentine penetrasyonu zorlaştıran ve bağlanmayı olumsuz yönde etkileyen faktörlerden biri fizyolojik yaşlanmadır. Fizyolojik yaşlanma ile birlikte dentin kanallarında daralma, dentin geçirgenliğinde azalma ve odontoblast sayılarında azalma meydana gelmektedir (Perdigão, 2010). Hastanın çiğneme alışkanlıkları da adezyonu etkileyen bir diğer faktördür. Özellikle sınıf V restorasyonlarda tekrarlayan bükülme kuvvetleri başarısızlıklara yol açabilir. Bruksizm ve diğer oklüzyon bozukluklarının servikal bölgede oluşturduğu stres birikimi buna neden olabilmektedir (Swift et al., 1995).

2.4.5.Çevresel Faktörler:

2.4.5.1.Tükürük Kontaminasyonu

Tükürük, asidik ve mukoseröz bileşik bir sıvıdır. Tükürüğün içeriğini minör ve majör salgı bezlerinin salgıladığı salgı aynı zamanda dişeti oluğu sıvısında

barınan oral bakteriler ve yemek artıkları oluşturmaktadır (Humphrey & Williamson, 2001). Ağızdaki tükürük miktarının %90'ını parotis bezi, submandibular ve sublingual bezleri oluşturmaktadır, diğer %10'luk bölümü ise oral mukozada farklı bölgelerde var olan ve sayıları 450-750 değerleri arasında değişiklik gösteren minör tükürük bezlerinden kaynak almaktadır (Aps & Martens, 2005). Salgı özelliklerine baktığımız zaman parotis bezinin salgısı seröz, minör tükürük bezlerinin salgısı müköz, sublingual ve submandibular bezlerin salgısı seröz ve müköz özellik taşımaktadır (Humphrey & Williamson, 2001). Hastanın beslenme alışkanlıkları, yaşı, cinsiyeti, var olan sistemik hastalıkları, kullandığı ilaçlar bezlerin salgıladığı salgının içeriğini ve özelliğini belirler (Greabu et al., 2009).

Parasempatik ve sempatik sinirler aracılığıyla uyarılan tükürük bezlerinin salgı içeriği çeşitlilik göstermektedir. Parasempatik sinirler tükürüğün su oranını arttırırken, sempatik sinirler tükürüğün protein konsantrasyonunu yükseltir (Humphrey & Williamson, 2001). Dinlenim halinde salgılanma ve uyaran ile salgılanma olarak iki çeşit tükürük salgılama mekanizması tanımlanmaktadır. Uyaran ile salgılanan tükürüğün tamponlama kapasitesi ve aynı zamanda bikarbonat iyonu içeriği daha fazladır. Bunun sebebi asinar hücrelerin ürettiği tükürükte elektrolit dengesinin kurulması için yeterli vakit bulunmamasıdır. Çünkü kanallardan geçen tükürüğün hızı artmıştır (Aps & Martens, 2005).

Tükürük içeriği

Tükürüğün yaklaşık olarak %99'u su olmak üzere, inorganik ve organik bileşenlerden oluşmaktadır. Tükürüğün içerisinde var olan inorganik moleküller elektrolit halindedir(Aps & Martens, 2005). Bu elektrolitlerden kalsiyum ve fosfat diş yapısının mineral bütünlüğünü sağlarken, sodyum, potasyum ve klorit ozmoregülatör olarak görev yapmaktadır. Tampon sistem olarak görev yapıp tükürüğün pH dengesinin sağlanması da bikarbonat iyonları tarafından gerçekleştirilmektedir (Dodds, Johnson, & Yeh, 2005). Tükürüğün organik yapısının %0,1-0,2'lik bölümünü proteinler oluşturur ve bu proteinlerden musin, amilaz, aglütin, glikoprotein, lizozim, peroksidaz, laktoferrin ve IgA gibi makromoleküller oral kavitenin korunmasında görev almaktadır (Greabu et al., 2009).

Tükürüğün adezivlerin dentin yüzeyine bağlanmasına dair etkisi birçok farklı hipotezle ortaya konulmuştur. Bu hipotezlerden biri tükürük içerisinde mevcut olan glikoproteinlerin dentin dokusu tarafından emilerek iyi bir bağlanma elde etmek için dentinin yüzeyinde uygun olmayan bir hale dönüşmesine neden olmasıdır (Chung, Yiu, King, Hiraishi, & Tay, 2009; Hitmi, Attal, & Degrange, 1999). Pashley ve ark.'ları (1982), tükürüğün içerisinde bulunan glikoproteinlerin dentin kanallarının içerisine sızabileceğini ortaya koymuştur. Diğer bir hipotez

ise tükürüğün içerisinde mevcut olan suyun primeri seyreltip güçlü olmayan bir hibrit tabaka oluşturabileceği öne sürülmüştür (Neelagiri, Kundabala, Shashi, Thomas, & Parolia, 2010). Ayrıca kompozit rezinlerin içerisinde mevcut olan Bis-GMA'nın tükürüğün içerisinde bulunan enzimlerce parçalanabileceği ve oluşan bu hidrolitik reaksiyonun bağlanma alanlarında bozulmalara neden olabileceği bildirilmiştir (Chung et al., 2009).

2.4.5.2. Kan Kontaminasyonu

Kan kontaminasyonu tükürük ile benzer bir mekanizma ile adezyon üzerine etki göstermektedir. Adeziv sistemin kanallara infiltre olmasını engelleyen mekanizmanın kontaminasyon nedeniyle kanın yapısındaki yüksek molekül ağırlıklı fibrinojenlerin ve trombositlerin dentin yüzeyinde bir film tabakası oluşturması olduğu düşünülmektedir (Pashley, Nelson, & Kepler, 1982).

2.4.5.3.Hava-Su Şırıngalarından Yağ Kontaminasyonu

Adezyonda başarısızlıklara neden olabilecek diğer bir faktör de, yağ filtresi olmayan veya filtreleri zamanında temizlenmemiş olan dental ünitlerde çalışırken oluşan yağ kontaminasyonudur. Bu başarısızlığın nedeni; hava-su şırıngasından gelen yağın, dentinin yüzeyini kaplaması ve adeziv materyalin kanallara infiltre olmasına engel olması olarak gösterilmiştir(Borsatto et al., 2010).

3.SONUÇ VE ÖNERİLER:

Bağlanmanın ve adeziv restorasyonların uzun vadeli sonuçlarının optimize edilmesi için stratejileri şu şekilde sıralayabiliriz:

1- Alan kontrolünün sağlanması: Prepare edilmiş diş yüzeyinin (kan-tükürük-hava/su şırıngasından yağ) kontaminasyonu önlenmelidir. Bunun için rubber-dam izolasyonunun uygun kullanımı sağlanmalıdır.

2- Optimum diş dokusu adeziv sistem bağlantısının sağlanması: İnce elmas frez veya el aletleri kullanarak kavite preparasyonunda uygun bir kavite yüzeyi oluşturmalı, hibridizasyon için mine-dentin dokularında uygun yüzey hazırlıkları yapılmalı, polimerizasyon aşaması geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Aps, J. K., & Martens, L. C. (2005). The physiology of saliva and transfer of drugs into saliva. *Forensic science international, 150*(2-3), 119-131.
2. Borsatto, M. C., Thomaz, M. Y., Contente, M. M. M. G., Gomes-Silva, J. M., Mellara, T. d. S., Galo, R., & Palma-Dibb, R. G. (2010). Bonding agent underneath sealant: shear bond strength to oil-contaminated. *Brazilian dental journal, 21*, 50-54.
3. Bowen, R. (1963). Properties of a silica-reinforced polymer for dental restorations. *The Journal of the American Dental Association, 66*(1), 57-64.
4. Bowen, R. L., Eichmiller, F. C., & Marjenhoff, W. A. (1991). Glass-Ceramic Inserts Anticipated for 'Megafilled'Composite Restortions Research Moves into the Office. *The Journal of the American Dental Association, 122*(3), 71-75.
5. Brännström, M., & Nordenvall, K. J. (1977). The effect of acid etching on enamel, dentin, and the inner surface of the resin restoration: a scanning electron microscopic investigation. *Journal of dental research, 56*(8), 917-923.
6. Buonocore, M. G. (1955). A simple method of increasing the adhesion of acrylic filling materials to enamel surfaces. *Journal of dental research, 34*(6), 849-853.
7. Chappell, R. P., Cobb, C. M., Spencer, P., & Eick, J. D. (1994). Dentinal tubule anastomosis: a potential factor in adhesive bonding? *The Journal of Prosthetic Dentistry, 72*(2), 183-188.
8. Chung, C., Yiu, C., King, N., Hiraishi, N., & Tay, F. (2009). Effect of saliva contamination on bond strength of resin luting cements to dentin. *Journal of dentistry, 37*(12), 923-931.
9. Cox, C. E., White, K. C., Ramus, D. L., Farmer, J. B., & Snuggs, H. M. (1992). Reparative dentin: factors affecting its deposition. *Quintessence International, 23*(4).
10. De Munck, J., Van Meerbeek, B., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Suzuki, K., . . . Vanherle, G. (2003). Four-year water degradation of total-etch adhesives bonded to dentin. *Journal of dental research, 82*(2), 136-140.
11. Dodds, M. W., Johnson, D. A., & Yeh, C.-K. (2005). Health benefits of saliva: a review. *Journal of dentistry, 33*(3), 223-233.
12. Duke, E., & Lindemuth, J. (1991). Variability of clinical dentin substrates. *American Journal of Dentistry, 4*(5), 241-246.

13. Eick, J., Gwinnett, A., Pashley, D. H., & Robinson, S. (1997). Current concepts on adhesion to dentin. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine, 8*(3), 306-335.
14. Greabu, M., Battino, M., Mohora, M., Totan, A., Didilescu, A., Spinu, T., . . . Radulescu, R. (2009). Saliva--a diagnostic window to the body, both in health and in disease. *Journal of medicine and life, 2*(2), 124-132.
15. Gwinnett, A., & Matsui, A. (1967). A study of enamel adhesives: the physical relationship between enamel and adhesive. *Archives of Oral Biology, 12*(12), 1615-IN1646.
16. Hitmi, L., Attal, J.-P., & Degrange, M. (1999). Influence of the time-point of salivary contamination on dentin shear bond strength of 3 dentin adhesive systems. *Journal of Adhesive Dentistry, 1*(3).
17. Humphrey, S. P., & Williamson, R. T. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *The Journal of Prosthetic Dentistry, 85*(2), 162-169.
18. Inoue, S., & Van Meerbeek, V. M. (1999). *Yoshida y, Lambrechts P, Vanherle G. Adhesión mechanism of self-etching adhesives. EN: Advanced Adhesive Dentistry.* Paper presented at the 3rd International Kuraray Symposium: Tagami J, Toledano M, Prati C. Granada, Spain.
19. JB, S. (2006). Robbins JW. Hilton TJ. Schwartz RS. Santos J Jr. Fundamentals of Operative Dentistry: A Contemporary Approach 3rd edition. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc.
20. Kramer, I. (1952). Alternations in the staining reaction of dentine resulting from a constituent of a new self-polymerizing resin. *Brit Dent J, 93*, 150-153.
21. Kwong, S.-M., Tay, F., Yip, H.-K., Kei, L.-H., & Pashley, D. H. (2000). An ultrastructural study of the application of dentine adhesives to acid-conditioned sclerotic dentine. *Journal of dentistry, 28*(7), 515-528.
22. Marshall Jr, G. W., Marshall, S. J., Kinney, J. H., & Balooch, M. (1997). The dentin substrate: structure and properties related to bonding. *Journal of dentistry, 25*(6), 441-458.
23. Mehl, A., Hickel, R., & Kunzelmann, K.-H. (1997). Physical properties and gap formation of light-cured composites with and without 'softstart-polymerization'. *Journal of dentistry, 25*(3-4), 321-330.
24. Nakabayashi, N., Kojima, K., & Masuhara, E. (1982). The promotion of adhesion by the infiltration of monomers into tooth substrates. *Journal of biomedical materials research, 16*(3), 265-273.
25. Neelagiri, K., Kundabala, M., Shashi, R. A., Thomas, M. S., & Parolia, A. (2010). Effects of saliva contamination and decontamination procedures

on shear bond strength of self-etch dentine bonding systems: An in vitro study. *Journal of Conservative Dentistry, 13*(2), 71.
26. Nicholson, J. W. (1998). Adhesive dental materials—a review. *International journal of adhesion and adhesives, 18*(4), 229-236.
27. Park, J., Chang, J., Ferracane, J., & Lee, I. B. (2008). How should composite be layered to reduce shrinkage stress: incremental or bulk filling? *Dental materials, 24*(11), 1501-1505.
28. Pashley, D. H. (1992). Smear layer: overview of structure and function. *Proceedings of the Finnish Dental Society. Suomen Hammaslaakariseuran toimituksia, 88*, 215-224.
29. Pashley, D. H., & Carvalho, R. (1997). Dentine permeability and dentine adhesion. *Journal of dentistry, 25*(5), 355-372.
30. Pashley, D. H., Nelson, R., & Kepler, E. t. (1982). The effects of plasma and salivary constituents on dentin permeability. *Journal of dental research, 61*(8), 978-981.
31. Perdigão, J. (2010). Dentin bonding—Variables related to the clinical situation and the substrate treatment. *Dental materials, 26*(2), e24-e37.
32. Perdigao, J., Swift, E., & Walter, R. (2014). Fundamental concepts of enamel and dentin adhesion. *Sturdevant's art and science of operative dentistry*, 114-140.
33. Peumans, M., De Munck, J., Van Landuyt, K., & Van Meerbeek, B. (2015). Thirteen-year randomized controlled clinical trial of a two-step self-etch adhesive in non-carious cervical lesions. *Dental materials, 31*(3), 308-314.
34. Shin, T. P., Yao, X., Huenergardt, R., Walker, M. P., & Wang, Y. (2009). Morphological and chemical characterization of bonding hydrophobic adhesive to dentin using ethanol wet bonding technique. *Dental materials, 25*(8), 1050-1057.
35. Swift, E. J., Perdigão, J., & Heymann, H. O. (1995). Bonding to enamel and dentin: a brief history and state of the art, 1995. *QUINTESSENCE INTERNATIONAL-ENGLISH EDITION-, 26*, 95-95.
36. Vaidyanathan, T., & Vaidyanathan, J. (2009). Recent advances in the theory and mechanism of adhesive resin bonding to dentin: a critical review. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 88*(2), 558-578.
37. Van Meerbeek, B., De Munck, J., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Vijay, P., . . . Vanherle, G. (2003). Adhesion to enamel and dentin: current

status and future challenges. *OPERATIVE DENTISTRY-UNIVERSITY OF WASHINGTON-, 28*(3), 215-235.

38. Van Meerbeek, B., Perdigao, J., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1998). The clinical performance of adhesives. *Journal of dentistry, 26*(1), 1-20.
39. Van Meerbeek, B., Van Landuyt, K., De Munck, J., Inoue, S., Yoshida, Y., Perdigao, J., . . . Peumans, M. (2006). Bonding to enamel and dentin.'Fundamentals of Operative Dentistry'(Ed. JB Summitt, JW Robbins, TJ Hilton, RS Schwartz, J Dos Santos, Jr), III. Baskı: Quintessence Publishing Co. Inc., Illinois.
40. Van Meerbeek, B., Yoshihara, K., Yoshida, Y., Mine, A., De Munck, J., & Van Landuyt, K. (2011). State of the art of self-etch adhesives. *Dental materials, 27*(1), 17-28.

Gıdalarda Mikroplastik Varlığı ve Muhtemel Sağlık Etkileri

Melek Nur ACAR[1], Mukaddes KILIÇ BAYRAKTAR[2]

1 Diyetisyen, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Gıda Toksikolojisi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-8927-673X

2 Dr. Öğr. Üyesi, Karabük Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Toplum Beslenmesi Anabilim Dalı
ORCID: 0000-8871-8820

GİRİŞ

Plastikler, monomer yapıdaki bileşiklerin belirli bir sıcaklık ve basınç maruziyeti sonucu, daha kompleks yapılı polimerlere dönüştürülmesiyle edilen malzemelerdir (Rustagi vd., 2011). 1950'lerden beri plastiklerin sürekli üretimi, kullanımı ve tüketimi dünya çapında büyük çevre sorunlarına yol açmıştır. 1960 yılında dünyada her yıl yarım milyon ton plastik salınıyordu. Bu tonaj o zamandan beri katlanarak arttı; 2015'e kadar dünya çapında yaklaşık 6,3 milyar ton plastik atığın üretildiği tahmin ediliyor (Geyer vd., 2017). Düşük fiyatları ve çekici fizikokimyasal özellikleri nedeniyle, plastikler hemen her endüstride ve gündelik nesnelerimizde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sınırlı geri dönüşüm ve plastik atığı sınırlayan düzenlemelerin olmaması nedeniyle plastikler, dünya çapında kirli su, kara ve atmosferik ortamların nedenlerinden biri haline gelmiştir (Kubowicz & Booth, 2017).

Çevreye girdikten sonra, plastik atık ve çevresel bileşenler arasındaki etkileşimler, büyük plastik parçalarını mikro (MP) ve nanaoplastikler (NP) gibi daha küçük plastik atıklara dönüştürebilir (Andrady, 2017). MP'lerin çapı 5 mm'den küçükken; NP'lerin çapı 1 ila 100 veya 1000 nm'dir (Jiang vd., 2020). Bu parçacıklar, plastik ürünler, tekstil, balıkçılık, tarım, sanayi ve genel atıklar dahil olmak üzere çeşitli kaynaklardan gelir (Hale vd., 2020). Mikroplastikler, özellikle su ortamlarında artan bir oranda tespit edilen ve çevre için büyük öneme sahip yeni kirleticiler olarak kabul edilmektedir.

Plastiklerin yaygın kullanımı, gıda zincirinde MP'lerin bulunmasına ve tüketicilerin MP'lere maruz kalmasına yol açmaktadır (EFSA, 2016). Çalışmalar suda, deniz ürünlerinde (kabuklu deniz ürünleri dahil), şekerde, balda ve birada MP'lerin varlığını bildirmiştir (Gündoğdu, 2018; Kutralam-Muniasamy vd., 2020; Liebezeit & Liebezeit, 2013; Yurtsever, 2018). İnsan dışkısı üzerine yapılan araştırmalarda, sekiz ülkeden sekiz kişiden alınan 10 g dışkı örneğinde ortalama 9-24 adet, 50-500 µm boyutlarında MP varlığı bildirilmiştir (Schwabl vd., 2019). Bu nedenle, MP'lere maruz kalma insanlar için potansiyel uzun vadeli bir sağlık tehlikesi olarak görülmektedir. Son araştırmalar, nano ve mikroplastik maruziyetinin bağırsak homeostazı, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık tepkisi üzerindeki olası olumsuz etkilerini vurgulamıştır (Hirt & Body-Malapel, 2020; Li vd., 2020).

Mikroplastiklerin Oluşumu ve Kaynakları

Mikro ve nanoplastikler (MNP) oluşum tülerine göre, birincil MNP'lere ve ikincil MNP'lere ayrılabilir (Avio vd., 2017). Birincil MNP'ler, endüstriyel olarak farklı boyutlarda mikro boncuklar olarak üretilirler ve kişisel bakım ürünlerinde (kozmetik ürünleri, deterjanlar ve diş macunları gibi) eksfoliant

olarak kullanılır. Tüketici ürünlerine eklenen birincil MNP'ler, temel olarak temizlik için fiziksel uyarıcı ve taşıyıcı görevi görmesi sebebiyle, kullanımdan sonra çevreye deşarj edilmeleri kolaydır (Cheung & Fok, 2016). İkincil MNP'ler ise, UV radyasyonu, fiziksel aşınma ve çevredeki biyolojik bozunma nedeniyle büyük plastik parçalarından ayrışan plastik döküntülerdir. İkincil MNP'ler birincillere göre daha fazla oranda bulunmaktadır (Au vd., 2017). Plastikler çevreye girdikten sonra, plastiklerin foto oksidasyonunu katalize eden ve onları kırılgan hale getiren UV radyasyonuna maruz kalırlar. Rüzgâr, dalgalar ve diğer aşındırıcı etkileşimlerle daha fazla etkileşim üzerine, plastiğin yapısal bütünlüğü daha da zayıflar ve MNP'ler oluşur ve delaminasyon yoluyla plastik yüzeyden salınır. Bu sonuçlar hem MP'lerin hem de NP'lerin tek kullanımlık plastik atığın bozunma sürecinde üretilebileceğini ve zamanla birikebileceğini göstermektedir (Au vd., 2017; Jiang vd., 2020; Sharma & Chatterjee, 2017).

MNP'lerin ana kaynakları değişkendir, ancak büyük ölçüde tek kullanımlık plastikler, balıkçılık araçları, giyim ve kozmetik ürünleri, tarımsal tekstil ürünleri, boyalar, lastikler ve kentsel tozlardan açığa çıkmaktadırlar (Xu vd., 2020). Mikroplastiklerin çevredeki varlığı son yıllarda güncel hale gelmiş ve özellikle okyanuslardaki mikroplastik varlığına yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte, okyanuslarda ve diğer çevre ortamlarındaki mikroplastik miktarları ve bunların ekolojik önemi hala belirsizdir. Bu durum, okyanusların uçsuz bucaksızlığı ve çeşitliliğinin yanı sıra, konuya ilişkin dikkatin yakın zamanda ortaya çıkması ve yeterli numune alma ve analiz yaklaşımlarının eksikliğinden kaynaklanmaktadır (Hale vd., 2020). Okyanusta yüzen plastik miktarına ilişkin olarak Jambeck ve ark, yılda 4,8 ila 12,7 milyon ton plastik atığın okyanusa girdiğini ve öngörülen kümülatif girdilerin 2025 yılına kadar on kat artacağını öne sürmektedir (Jambeck vd., 2015).

Maruz Kalma Yolları

İnsan vücudu, mikroplastik içeren gıdaların yenilmesi, havadaki mikroplastiklerin solunması ve tekstil ürünlerinde veya tozda bulunan parçacıklara cilt yoluyla temas etmesi sonucu mikroplastiklere maruz kalmaktadır (Prata vd., 2020). Mikroplastiklerin insanlar tarafından yutulabileceği çeşitli besin ürünlerinde (deniz ürünleri, şeker, bal ve deniz tuzu) mikroplastiklerin saptanmasıyla ortaya çıkmış ve yutma, insanların mikroplastiklere maruz kalmasının ana yolu olarak kabul edilmiştir (Galloway, 2015). Hantoro ve arkadaşlarının deniz ürünlerindeki mikroplastik çalışmalarına ilişkin incelemesinde, insanlarda MP maruziyetinin balık, kabuklular ve yumuşakça tüketimi yoluyla günde 66×10^3, 28×10^3 ve 36×10^3 partiküle ulaşabileceği tahmin edilmiştir (Hantoro vd., 2019). Ayrıca, bal ve şeker gibi

diğer gıda ürünleri için mikroplastiklerin kalitatif ve kantitatif ölçümleri rapor edilmiştir. Avrupa (Almanya, Fransa, İtalya ve İspanya) ve Meksika'da toplanan bu temel ürünlerin numunelerinde, mikroplastik lif içeriği kg başına bal için 166 ve şeker için 217 olarak tespit edilmiştir (Liebezeit & Liebezeit, 2013).

Mikroplastikler, sentetik tekstiller, malzemelerin aşınması (örneğin araba lastikleri, binalar) ve mikroplastiklerin yüzeylerde yeniden süspanse edilmesi dahil olmak üzere çok sayıda kaynak tarafından havaya salınabilir. Bu nedenle soluma yoluyla da mikroplastiklere maruz kalınmaktadır (Amato-Lourenço vd., 2020). Havadaki mikroplastiklerin çoğunluğunun lifli yapıda olduğu ve PP (polipropilen), PE (polietilen), PS (polistiren) ve PET (polietilen tereftalat) gibi polimer bileşenlerden oluştuğu tespit edilmiştir (Prata vd., 2020). Greater Paris bölgesinde yapılan bir araştırmada, pasif örnekleme kullanarak atmosferde bulunan mikroplastik lifler analiz edilmiş ve m^2 başına günlük 29–280 parçacık düştüğü görülmüştür (Dris vd., 2015). Çin'in Dongguan şehrinde yapılan bir araştırmada ise, atmosferik birikimden elde edilen lifli yapıdaki MP ve diğer MP konsantrasyonunun m^2 başına günlük 175 ila 313 parçacık arasında değiştiği bildirilmiştir (Cai vd., 2017).

Nanoplastiklerin (<100 nm) dermal bariyeri geçebileceği tahmin edilse de mikroplastiklerle dermal temas, yutma ve solumaya bağlı maruz kalmalara nazaran daha az önem arz etmektedir (Revel vd., 2018). Dermal temas yoluyla MP maruziyeti genellikle, cilt, vücut ve dişler için üretilen kozmetik ürünlerin bileşiminden kaynaklanmaktadır (Hirt & Body-Malapel, 2020). Temizleme ürünleri ve şampuanlar gibi mikro tanecikler içeren kişisel bakım ürünleri mekanik olarak işlenir ve yüksek parçalayıcı karıştırıcılar kullanılarak emülsifiye edilir. Böylece, mikroboncukların üretimleri veya kişisel bakım ürünlerinin hazırlanması sırasında fiziksel bozunma ve parçalanma yoluyla nanoplastiklerin ortaya çıkabileceği düşünülmektedir (Hernandez vd., 2017). Mikroplastik boncukların aynı zamanda cildi yumuşatmak, viskoziteyi düzenlemek ve emülsiyonları stabilize etmek için sabunlar, şampuanlar, deodorantlar, nemlendirici kremler, tıraş kremleri ve güneş koruyucu losyonlar gibi pek çok kozmetik ürününde kullanıldığı bilinmektedir (Hirt & Body-Malapel, 2020). Son zamanlarda Çin'de yapılan bir araştırmada, mikroplastik içeren kişisel bakım ürünleri tanımlanmıştır. Yüz temizleyicilerin %7,1'inin, ortalama ± standart sapma içeriği 25,04±10,69 mg g^{-1} mikroplastik ve ortalama boyutu 313±130 mikron (µm) olan mikroplastikler içerdiği tespit edilmiş ve bu mikroplastiklerin çoğunun PE (polietilen)'den yapıldığı görülmüştür (Lei vd., 2017). Plastik parçacıklara (örn. toz, sentetik lifler ve kozmetikteki mikroboncuklar) yaygın cilt maruziyeti ve nanoplastiklerin potansiyel olumsuz etkileri hala belirsizliğini

koruyan bir konudur. Bu nedenle bu alanda daha fazla araştırmaya gereksinim vardır (Hirt & Body-Malapel, 2020).

Gıda Maddelerinde Mikroplastik Varlığı

Gıdalardaki mikroplastiklerin genellikle, üretim aşamaları veya paketleme sırasında kullanılan plastik ambalaj materyallerinden kaynaklanabileceği veya ürünün tüketimi esnasında havadan geçebileceği düşünülmektedir (Liu vd., 2021). Gıda ürünlerinin mikroplastiklerle kontaminasyonu ve insanlar üzerindeki etkilerinin çalışılması nispeten yeni bir alan olsa da yapılan bazı çalışmalar deniz canlıları (balık, karides, kabuklular vb.), süt, bal ve sofra tuzunda mikroplastik varlığını göstermektedir (Akçay vd., 2020).

Mühlschlegel ve ark. 5 farklı bal örneğini mikroplastik varlığı açısından incelemiş ve örneklerde tespit edilen parçacıkları 5 sınıfta değerlendirmiştir. Numunelerde kilogram başına, siyah parçacık sayısı 1760-8680 kg^{-1}, beyaz şeffaf lifler 132-728 kg^{-1}, beyaz şeffaf parçacıklar 60-172 kg^{-1}, renkli lifler 32-108 kg^{-1} ve renkli parçacıklar 8-64 kg^{-1} olarak tespit edilmiştir. Partiküllerin çoğunluğunu temsil eden siyah partiküller kömür veya is olarak tanımlanmış ve büyük olasılıkla arıcılıkta yaygın bir uygulama olan dumanlama aşamasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Ek olarak, balın viskoz ve yapışkan bir gıda olmasından dolayı toz, lif ve mikroplastik partiküllerini kolayca absorbe edebileceği de çalışmada vurgulanan noktalardan biri olmuştur (Mühlschlegel vd., 2017).

Meksika'nın 5 uluslararası ve 3 ulusal markasından toplam 23 süt örneği toplanarak mikroplastik oluşumu açısından test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda, 23 süt örneğinin tamamında mikroplastik varlığına rastlanmış; süt örneklerinin litre başına 11 µm'den büyük boyutlarda ortalama 6.5 ± 2.3 mikroplastik parçacığı içerdiği ve bu parçacıkların tamamen termoplastik sülfon polimerlerinden oluştuğu tespit edilmiştir (Kutralam-Muniasamy vd., 2020).

Gündoğdu tarafından yürütülen bir çalışmada, Türkiye pazarından temin edilen 16 farklı marka sofra tuzunun mikroplastik içeriği incelenmiş; deniz tuzunda 16-84 madde kg^{-1}, göl tuzunda 8-102 madde kg^{-1} ve kaya tuzunda 9-16 madde kg^{-1} olarak mikroplastik varlığına rastlanmıştır. En yaygın plastik polimerlerin ise polietilen (PE) (%22,9) ve polipropilen (PP) (%19,2) olduğu görülmüştür (Gündoğdu, 2018). Yurtsever'in yürütmüş olduğu çalışmada ise; marketlerde satılan 10 farklı markaya ait sofra tuzları incelenmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda, mikroplastiklerin kaya tuzlarında ortalama 28, deniz tuzlarında 56 ve göl tuzlarında 63 MP $(200g)^{-1}$ olduğu ve çoğunlukla 300 µm boyutta ve mavi renk tonlarında liflerin bulunduğu tespit edilmiştir (Yurtsever,

2018). Bu çalışmalara göre, özelikle göllerden ve denizlerden elde edilen sofralık tuzların mikroplastik içeriği açısından riskli olabileceği düşünülmektedir.

Almanya'da Schymanski vd. tarafından yürütülen bir çalışmada; 12 adet iade edilebilir plastik şişe, 10 adet tek kullanımlık plastik şişe, 3 adet karton kutu ve 9 adet cam şişedeki mineralli suların mikroplastik içerikleri incelenmiştir. Partikül sayıları iade edilebilir plastik şişelerdeki suda 118 ± 88 partikül L^{-1}, tek kullanımlık plastik şişedeki suda 14 ± 14 partikül L^{-1}, cam şişede 50 ± 52 partiklü L^{-1}, karton ambalajdaki suda ise 11±8 partikül L^{-1} olarak tespit edilmiştir. İade edilebilir plastik şişelerden gelen su, karton ambalajlarından gelen sudan 10 kat daha fazla sayıda plastik parçacığa sahipti ve bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı (Schymanski vd., 2018).

Gıda ambalajlamada sıklıkla plastik materyallerin kullanılması gıdalara taşınan plastik malzemelerin yapısının mikroplastik varlığı açısından değerlendirilmesini gerekli hale getirmiştir. 2020 yılında Fadare ve ark. tarafından yürütülen bir çalışmada, yuvarlak ve dikdörtgen şekilli plastik kaplar ile plastik bardaklarda mikroplastik varlığı incelenmiş; plastik kaplardan yuvarlak şekilli olanlarda 12 ± 5.12 mg, dikdörtgen şeklinde olanlarda 38 ± 5.29 mg, plastik bardaklarda ise 3 ± 1.13 mg mikroplastik parçacığı izole edilmiştir (Fadare vd., 2020). Bu çalışma, plastik kapların mikroplastiklere maruziyet açısından önemli bir risk kaynağı oluşturabileceği ve plastiklerin morfolojik özelliklerinin mikroplastik içeriğini etkileyen önemli bir unsur olabileceğini göstermiştir.

Hernandez vd. tarafından yürütülen bir çalışmada, plastik çay poşetlerinin tipik bir demleme işlemi sırasında mikroplastik ve/veya nanoplastik salınımına neden olup olmadığı araştırılmış; tek bir plastik çay poşetini demleme sıcaklığında (95 °C) demlemenin, bir plastik çay poşeti ile hazırlanan çay bardağı başına 16 mikrogram (µg) plastik yük açığa çıkardığı görülmüştür. Bu değer sofra tuzunda (0.005 µg g^{-1} tuz) bildirilen en yüksek seviyenin üzerindedir. Bununla birlikte çay poşeti oda sıcaklığında demlendiğinde çok daha az parçacığın salındığı görülmüştür (Hernandez vd., 2019).

Gündoğdu vd., 5 farklı şehirdeki 41 farklı satıcıdan satın alınan yemeye hazır midye dolmaların (317) mikroplastik içeriğini incelemiştir. Satın alınan midye dolmaların %92'sinin mikroplastik içerdiği tespit edilmiştir. En yüksek mikroplastik içeriği İstanbul'dan alınan midye dolmalarda (0,9±0,1 MP $midye^{-1}$) tespit edilirken; en düşük mikroplastik içeriği Bodrum'dan temin edilen midye dolmalarda (0,6±0,1 MP $midye^{-1}$) tespit edilmiştir. Midye dolmalarda tanımlanan polimer türlerinin ise %35 polietilen ve %15 polipropilen olduğu görülmüştür. Ortalama bir tüketicinin 100 gr midye dolma/porsiyon yediği düşünülecek olursa

5,8 MP porsiyon^{-1} tüketme riski olduğu tahmin edilmektedir (Gündoğdu vd., 2020).

MUHTEMEL SAĞLIK ETKİLERİ

Mikro ve nanoplastiklerden salınabilecek kimyasal parçaların toksisitesinin yanı sıra, plastik parçacıkların kendilerinin toksisitesi de dikkate alınması gereken bir husustur. Genel olarak, ağızdan alımdan sonra, alınan mikro ve nanoplastiklerin büyük bir kısmı (>%90) dışkı yoluyla atılır. Absorbsiyon ise yalnızca 150 µm'den küçük plastik parçacıklar (tanım gereği en küçük mikroplastikler ve tüm nanoplastikler) için gerçekleşmektedir. Bağırsak mukus tabakasını geçebilen plastik parçacıkları bağırsak epiteli boyunca yer değiştirerek sistemik maruziyete neden olabilir (EFSA, 2016). 0,1–10 µm aralığındaki mikroplasiklerin ise organlar, hücre zarı, kan-beyin bariyeri ve plasenta gibi daha derin dokulara nüfuz edebildiği belirlenmiştir (EFSA, 2016; Lusher vd., 2017).

Nano ve mikroplastik maruziyetinin bağırsak epiteli üzerindeki etkilerine ilişkin birkaç *in vivo* çalışma yürütülmüştür. *Artemia parthenogenetica* zooplankton larvalarında, düşük seviyelerde Polistiren (PS) mikroboncuklara (10 µm boyutunda, 10 partikül mL^{-1}, 14 gün boyunca) maruz kalma sonucu, bağırsak epitelinde histolojik yıkım ve hasar meydana geldiği görülmüştür (Wang vd., 2019). Paul-Pont vd.'nin deniz midyeleri (*Mytilus spp*) üzerinde yaptığı bir çalışmada, midyeler 2 ve 6 µm boyutundaki PS mikroboncuklarına 7 gün boyunca 32 µg L^{-1} dozajında maruz bırakılmıştır. Sonuç olarak tüm midyelerde, sindirim bezindeki oksidatif dengenin bozulduğu, katalaz ve glutatyon redüktaz aktivitelerinde düşüş olduğu tespit edilmiştir (Paul-Pont vd., 2016).

İnsan vücudundaki mikroplastiklerin dokuda tutulma ve doku dışına atılım oranı, şekil, boyut, polimer tipi, yüzey kimyası ve içerdikleri kimyasal maddeler gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir (Smith vd., 2018). Mikroplastiğin şekil yapısının bağırsak toksisitesi üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, zebra balıkları PS boncuklarına, PS fragmanları veya PS liflerine 21 gün boyunca 10 µg L^{-1} dozunda maruz bırakılmıştır. Sonucunda, mikroplastik lifler, mikroplastik parçalara ve boncuklara göre daha şiddetli bağırsak toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir. Lifler (8,0 µg mg^{-1}) > fragmanlar (1,7 µg mg^{-1}) > boncuklar (0,5 µg mg^{-1}) sırasıyla bağırsakta şekle bağlı birikim gözlenmiştir. PS liflerinin bağırsaktaki mukus hacmindeki azalmadan sorumlu olduğu görülürken; PS fragmanları ve liflerinin bağırsakta Il-1α seviyesindeki artışla karakterize edilen bağırsak iltihabına neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca PS'nin tüm şekillerinin (lifler, fragmanlar, boncuklar) süperoksit dismutaz aktivitesinde artışa sebep olduğu görülmüştür (Qiao vd., 2019).

Fareler üzerinde mikroplastiklerin doku dağılımı, birikimi ve dokuya özel sağlık riski gibi etkilerini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, 5 µm ve 20 µm olmak üzere iki farklı boyuttaki floresan özellikli ve saf polistiren (PS) mikroplastik partikülleri kullanılmıştır. Sonuç olarak, 5 µm çapındaki mikroplastiklerin, 20 µm çapındaki mikroplastiklere göre bağırsak ve böbrekte çok daha yüksek bir konsantrasyonda birikim yaptığı görülmüştür. Buna göre MP'lerin parçacık boyutuna güçlü bir şekilde bağlı olan bir doku birikim kinetiği ve dağıtım modeline sahip olduğu düşünülmektedir. Biyokimyasal parametrelere bakıldığında ise, MP'lere maruz kalmanın, oksidatif stresin yanı sıra enerji ve lipid metabolizmasının bozulmasına neden olduğunu ileri sürülmüştür (Deng vd., 2017).

Li vd.'nin yürütmüş olduğu bir çalışmada, C57BL/6 fare modeli kullanılarak farklı miktarlardaki polietilen mikroplastiklere (ardışık 5 hafta boyunca 6, 60 ve 600 µg gün^{-1}) maruz kalmanın etkisi araştırılmıştır. 600 µg gün^{-1} MP'ye maruz kalan grubun kolon ve duodenumunda diğerlerine göre belirgin bir histolojik enflamasyon görülmüş ve proinflamatuar transkripsiyon faktörleri olan TLR4, AP-1 ve IRF5 ekspresyonunun önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak, tüm gruplarda (6, 60 ve 600 µg gün^{-1}) serum interlökin-1α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Farelerin dışkı örnekleri incelendiğinde ise; bakteriyel çeşitlilikteki değişimin, artan mikroplastik konsantrasyonuyla birlikte aşamalı bir artış gösterdiği görülmüştür. 5 haftanın sonunda *Parabacteroides* yüzdesinde önemli bir azalmanın yanı sıra *Staphylococcus* yüzdesinde öncesine göre önemli bir artış olmuştur (Li vd., 2020). Daha önceki çalışmalar, *Staphylococcus*'un aşırı büyümesinin enflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olduğunu (Collado vd., 2008); Düşük *Parabacteroides* ekspresyon düzeylerinin ise ülseratif kolit ve irritabl bağırsak sendromu olan hastalarda görülen bir parametre olduğunu göstermiştir (Noor vd., 2010). Tüm bu sonuçlara göre, mikroplastik maruziyetinin bağırsak mikrobiyotası olumsuz yönde etkileyebileceği ve bağırsakta inflamatuar yanıt oluşumunu başlatabileceği öne sürülmektedir.

Mikroplastiklere maruz kalmanın nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlayan nörotoksisiteye yol açabileceği düşünülmektedir. Nörotoksisitenin, partiküler maddeye maruz kaldıktan sonra, muhtemelen oksidatif stres veya beyindeki mikroglianın (merkezi sinir sistemi bağışıklık hücreleri) partiküllerle doğrudan teması veya dolaşımdaki proinflamatuar sitokinlerin nöronlarda hasara neden olması yoluyla açığa çıkacağı düşünülmektedir (MohanKumar vd., 2008). Avrupa levreği (Dicentrarchus labrax) ile yapılan bir çalışmada, 1–5 µm çaplı, floresan kırmızı polimer mikroküreler kullanılmıştır. Mikroplastik maruziyetinin levreklerin beyninde asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu ve lipid

peroksidasyon seviyelerinde artışa bağlı olarak oksidatif stres ve nörotoksisiteye neden olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca, mikroplastiklerin LDH'nin (laktat dehidrojenaz) indüklenmesine neden olduğu ve bu durumun, kimyasal stresle yüzleşmek için ek enerji elde etmek amacıyla anaerobik enerji üretim yolunun kullanımının artışından kaynaklandığı düşünülmektedir (Barboza vd., 2018). Diğer çevresel kirleticilere maruz kalan birçok organizmada kimyasal stres altında bu yolun arttığı gözlemlenmiştir (Oliveira vd., 2012). Wistar erkek sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise, sıçanlara oral yoldan 38.92 nanometre (nm) boyutta polistiren nanoplastik (PS-NP) uygulaması yapılarak nörodavranışsal etki testleri yapılmıştır. Yapılan tüm testlerde istatistiksel olarak anlamlı bir nörodavranışsal değişiklik gözlenmemiştir (Rafiee vd., 2018).

SONUÇ

Mikroplastikler, çevre ve insan sağlığı için artan bir sorundur. Gıda maddelerinde ortaya çıkan bu kontaminantın risk değerlendirmesi henüz çok erken bir aşamadadır ve gıda maddelerindeki mikroplastiklerin ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkilerinin izlenmesine yönelik çok az sayıda çalışma mevcuttur. Bu zamana kadar yürütülen çalışmalardaki deneysel maruziyetler mikroplastiklerin toksisiteleriyle ilgili bir fikir oluştursa da insan maruziyeti için yeterli kanıt sunmamaktadır. Bu durum, mikroplastiklerin açığa çıkarabileceği riskin gerçekçi bir şekilde anlaşılmasını engellemektedir. Ortaya çıkan bu riski doğru bir şekilde değerlendirmek ve yönetmek için insanlar için maruz kalma seviyeleri daha iyi izleme gerektirmektedir. Mikro ve nanoplastiklerin bu tür tehlike ve risk değerlendirmesinin sonuçlarından bağımsız olarak, makro, mikro ve nanoplastiklerin çevremize daha fazla bulaşmasını ve yayılmasını en aza indirmek için önlemler alınmalıdır.

KAYNAKÇA

1. Akçay, S., Törnük, F., & Yetim, H. (2020). Mikroplastikler: Gıdalarda Bulunuşu ve Sağlık Üzerine Etkileri. *European Journal of Science and Technology*. https://doi.org/10.31590/ejosat.725259
2. Amato-Lourenço, L. F., dos Santos Galvão, L., de Weger, L. A., Hiemstra, P. S., Vijver, M. G., & Mauad, T. (2020). An emerging class of air pollutants: Potential effects of microplastics to respiratory human health? *The Science of the Total Environment*, *749*, 141676. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141676
3. Andrady, A. L. (2017). The plastic in microplastics: A review. *Marine Pollution Bulletin*, *119*(1), 12-22. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.01.082
4. Au, S. Y., Lee, C. M., Weinstein, J. E., van den Hurk, P., & Klaine, S. J. (2017). Trophic transfer of microplastics in aquatic ecosystems: Identifying critical research needs. *Integrated Environmental Assessment and Management*, *13*(3), 505-509. https://doi.org/10.1002/ieam.1907
5. Avio, C. G., Gorbi, S., & Regoli, F. (2017). Plastics and microplastics in the oceans: From emerging pollutants to emerged threat. *Marine Environmental Research*, *128*, 2-11. https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.05.012
6. Barboza, L. G. A., Vieira, L. R., Branco, V., Figueiredo, N., Carvalho, F., Carvalho, C., & Guilhermino, L. (2018). Microplastics cause neurotoxicity, oxidative damage and energy-related changes and interact with the bioaccumulation of mercury in the European seabass, Dicentrarchus labrax (Linnaeus, 1758). *Aquatic Toxicology*, *195*, 49-57. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2017.12.008
7. Cai, L., Wang, J., Peng, J., Tan, Z., Zhan, Z., Tan, X., & Chen, Q. (2017). Characteristic of microplastics in the atmospheric fallout from Dongguan city, China: preliminary research and first evidence. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(32), 24928-24935. https://doi.org/10.1007/s11356-017-0116-x
8. Cheung, P. K., & Fok, L. (2016). Evidence of microbeads from personal care product contaminating the sea. *Marine Pollution Bulletin*, *109*(1), 582-585. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.05.046
9. Collado, M. C., Isolauri, E., Laitinen, K., & Salminen, S. (2008). Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *The American Journal of*

Clinical Nutrition, *88*(4), 894-899. https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.894

10. Deng, Y., Zhang, Y., Lemos, B., & Ren, H. (2017). Tissue accumulation of microplastics in mice and biomarker responses suggest widespread health risks of exposure. *Scientific Reports*, *7*(1), 46687. https://doi.org/10.1038/srep46687
11. Dris, R., Gasperi, J., Rocher, V., Saad, M., Renault, N., & Tassin, B. (2015). Microplastic contamination in an urban area: a case study in Greater Paris. *Environmental Chemistry*, *12*(5), 592. https://doi.org/10.1071/EN14167
12. EFSA. (2016). Presence of microplastics and nanoplastics in food, with particular focus on seafood. *EFSA Journal*, *14*(6). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4501
13. Fadare, O. O., Wan, B., Guo, L.-H., & Zhao, L. (2020). Microplastics from consumer plastic food containers: Are we consuming it? *Chemosphere*, *253*, 126787. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126787
14. Galloway, T. S. (2015). Micro- and Nano-plastics and Human Health. Içinde *Marine Anthropogenic Litter* (ss. 343-366). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-16510-3_13
15. Geyer, R., Jambeck, J. R., & Law, K. L. (2017). Production, use, and fate of all plastics ever made. *Science Advances*, *3*(7), e1700782. https://doi.org/10.1126/sciadv.1700782
16. Gündoğdu, S. (2018). Contamination of table salts from Turkey with microplastics. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *35*(5), 1006-1014. https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1447694
17. Gündoğdu, S., Çevik, C., & Ataş, N. T. (2020). Stuffed with microplastics: Microplastic occurrence in traditional stuffed mussels sold in the Turkish market. *Food Bioscience*, *37*, 100715. https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100715
18. Hale, R. C., Seeley, M. E., la Guardia, M. J., Mai, L., & Zeng, E. Y. (2020). A Global Perspective on Microplastics. *Journal of Geophysical Research: Oceans*, *125*(1). https://doi.org/10.1029/2018JC014719
19. Hantoro, I., Löhr, A. J., van Belleghem, F. G. A. J., Widianarko, B., & Ragas, A. M. J. (2019). Microplastics in coastal areas and seafood: implications for food safety. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *36*(5), 674-711. https://doi.org/10.1080/19440049.2019.1585581

20. Hernandez, L. M., Xu, E. G., Larsson, H. C. E., Tahara, R., Maisuria, V. B., & Tufenkji, N. (2019). Plastic Teabags Release Billions of Microparticles and Nanoparticles into Tea. *Environmental Science & Technology*, *53*(21), 12300-12310. https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02540
21. Hernandez, L. M., Yousefi, N., & Tufenkji, N. (2017). Are There Nanoplastics in Your Personal Care Products? *Environmental Science & Technology Letters*, *4*(7), 280-285. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.7b00187
22. Hirt, N., & Body-Malapel, M. (2020). Immunotoxicity and intestinal effects of nano- and microplastics: a review of the literature. *Particle and Fibre Toxicology*, *17*(1), 57. https://doi.org/10.1186/s12989-020-00387-7
23. Jambeck, J. R., Geyer, R., Wilcox, C., Siegler, T. R., Perryman, M., Andrady, A., Narayan, R., & Law, K. L. (2015). Plastic waste inputs from land into the ocean. *Science*, *347*(6223), 768-771. https://doi.org/10.1126/science.1260352
24. Jiang, B., Kauffman, A. E., Li, L., McFee, W., Cai, B., Weinstein, J., Lead, J. R., Chatterjee, S., Scott, G. I., & Xiao, S. (2020). Health impacts of environmental contamination of micro- and nanoplastics: a review. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *25*(1), 29. https://doi.org/10.1186/s12199-020-00870-9
25. Kubowicz, S., & Booth, A. M. (2017). Biodegradability of Plastics: Challenges and Misconceptions. *Environmental Science & Technology*, *51*(21), 12058-12060. https://doi.org/10.1021/acs.est.7b04051
26. Kutralam-Muniasamy, G., Pérez-Guevara, F., Elizalde-Martínez, I., & Shruti, V. C. (2020). Branded milks – Are they immune from microplastics contamination? *Science of The Total Environment*, *714*, 136823. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136823
27. Lei, K., Qiao, F., Liu, Q., Wei, Z., Qi, H., Cui, S., Yue, X., Deng, Y., & An, L. (2017). Microplastics releasing from personal care and cosmetic products in China. *Marine Pollution Bulletin*, *123*(1-2), 122-126. https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.09.016
28. Li, B., Ding, Y., Cheng, X., Sheng, D., Xu, Z., Rong, Q., Wu, Y., Zhao, H., Ji, X., & Zhang, Y. (2020). Polyethylene microplastics affect the distribution of gut microbiota and inflammation development in mice. *Chemosphere*, *244*, 125492. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125492

29. Liebezeit, G., & Liebezeit, E. (2013). Non-pollen particulates in honey and sugar. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *30*(12), 2136-2140. https://doi.org/10.1080/19440049.2013.843025
30. Liu, Q., Chen, Z., Chen, Y., Yang, F., Yao, W., & Xie, Y. (2021). Microplastics and Nanoplastics: Emerging Contaminants in Food. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *69*(36), 10450-10468. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c04199
31. Lusher, A., Hollman, P., & Mendoza-Hill, J. (2017). Microplastics in fisheries and aquaculture: status of knowledge on their occurrence and implications for aquatic organisms and food safety. *FAO Fisheries and Aquaculture Technical Paper*, *615*.
32. MohanKumar, S. M. J., Campbell, A., Block, M., & Veronesi, B. (2008). Particulate matter, oxidative stress and neurotoxicity. *NeuroToxicology*, *29*(3), 479-488. https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.12.004
33. Mühlschlegel, P., Hauk, A., Walter, U., & Sieber, R. (2017). Lack of evidence for microplastic contamination in honey. *Food Additives & Contaminants: Part A*, *34*(11), 1982-1989. https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1347281
34. Noor, S. O., Ridgway, K., Scovell, L., Kemsley, E. K., Lund, E. K., Jamieson, C., Johnson, I. T., & Narbad, A. (2010). Ulcerative colitis and irritable bowel patients exhibit distinct abnormalities of the gut microbiota. *BMC Gastroenterology*, *10*(1), 134. https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-134
35. Oliveira, C., Almeida, J., Guilhermino, L., Soares, A. M. V. M., & Gravato, C. (2012). Acute effects of deltamethrin on swimming velocity and biomarkers of the common prawn Palaemon serratus. *Aquatic Toxicology*, *124-125*, 209-216. https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2012.08.010
36. Paul-Pont, I., Lacroix, C., González Fernández, C., Hégaret, H., Lambert, C., le Goïc, N., Frère, L., Cassone, A.-L., Sussarellu, R., Fabioux, C., Guyomarch, J., Albentosa, M., Huvet, A., & Soudant, P. (2016). Exposure of marine mussels Mytilus spp. to polystyrene microplastics: Toxicity and influence on fluoranthene bioaccumulation. *Environmental Pollution*, *216*, 724-737. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.06.039
37. Prata, J. C., da Costa, J. P., Lopes, I., Duarte, A. C., & Rocha-Santos, T. (2020). Environmental exposure to microplastics: An overview on

possible human health effects. *Science of The Total Environment*, *702*, 134455. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134455

38. Qiao, R., Deng, Y., Zhang, S., Wolosker, M. B., Zhu, Q., Ren, H., & Zhang, Y. (2019). Accumulation of different shapes of microplastics initiates intestinal injury and gut microbiota dysbiosis in the gut of zebrafish. *Chemosphere*, *236*, 124334. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.07.065
39. Rafiee, M., Dargahi, L., Eslami, A., Beirami, E., Jahangiri-rad, M., Sabour, S., & Amereh, F. (2018). Neurobehavioral assessment of rats exposed to pristine polystyrene nanoplastics upon oral exposure. *Chemosphere*, *193*, 745-753. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.11.076
40. Revel, M., Châtel, A., & Mouneyrac, C. (2018). Micro(nano)plastics: A threat to human health? *Current Opinion in Environmental Science & Health*, *1*, 17-23. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2017.10.003
41. Rustagi, N., Pradhan, S. K., & Singh, R. (2011). Public health impact of plastics: An overview. *Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *15*(3), 100-103. https://doi.org/10.4103/0019-5278.93198
42. Schwabl, P., Köppel, S., Königshofer, P., Bucsics, T., Trauner, M., Reiberger, T., & Liebmann, B. (2019). Detection of Various Microplastics in Human Stool. *Annals of Internal Medicine*, *171*(7), 453-457. https://doi.org/10.7326/M19-0618
43. Schymanski, D., Goldbeck, C., Humpf, H.-U., & Fürst, P. (2018). Analysis of microplastics in water by micro-Raman spectroscopy: Release of plastic particles from different packaging into mineral water. *Water Research*, *129*, 154-162. https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.11.011
44. Sharma, S., & Chatterjee, S. (2017). Microplastic pollution, a threat to marine ecosystem and human health: a short review. *Environmental Science and Pollution Research*, *24*(27), 21530-21547. https://doi.org/10.1007/s11356-017-9910-8
45. Smith, M., Love, D. C., Rochman, C. M., & Neff, R. A. (2018). Microplastics in Seafood and the Implications for Human Health. *Current Environmental Health Reports*, *5*(3), 375-386. https://doi.org/10.1007/s40572-018-0206-z
46. Wang, Y., Mao, Z., Zhang, M., Ding, G., Sun, J., Du, M., Liu, Q., Cong, Y., Jin, F., Zhang, W., & Wang, J. (2019). The uptake and elimination of polystyrene microplastics by the brine shrimp,

Artemia parthenogenetica, and its impact on its feeding behavior and intestinal histology. *Chemosphere*, *234*, 123-131. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.267

47. Xu, B., Liu, F., Cryder, Z., Huang, D., Lu, Z., He, Y., Wang, H., Lu, Z., Brookes, P. C., Tang, C., Gan, J., & Xu, J. (2020). Microplastics in the soil environment: Occurrence, risks, interactions and fate – A review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, *50*(21), 2175-2222. https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1694822
48. Yurtsever, M. (2018). Microplastic pollution threat in table salt that an abiotic sea product. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, *35*(3), 243-249. https://doi.org/10.12714/egejfas.2018.35.3.03

Senkoplu Çocuğa Güncel Yaklaşım

Melih Timuçin DOĞAN[1]

1 1Dr Öğretim Üyesi, Selçuk Tıp Çocuk Kardiyoloji, Orcıd Id: 0000-0003-3565-8606

Giriş

Senkop yetersiz serebral perfüzyon sonucu geçici bilinç ve kas tonusu kaybıdır (1,2,3). Presenkop ise bilinç kaybı olmaksızın kas tonusu kaybı olmasıdır. Pediatrik yaş grubundaki senkop vakalarının çoğu vazomotor tonustaki benign değişikliklere bağlıdır. 8-18 yaş arasındaki çocukların yaklaşık %15'i hayatlarında en az bir kez senkop geçirmektedir. Bunların %95-98 iyi huyludur. Ergenlik çağındaki kız çocuklarında daha sık görülmektedir (4). Yetişkinlerde nörojenik ve kardiyojenik senkop eşit sıklıkta görülürken, çocuklarda kardiyojenik senkop erişkinlere göre daha az görülür (5,6,7).

Kardiyak nedenli senkop ani ölüm ile ilişkilidir (8). Senkoplu hastayı değerlendirmemizdeki temel amaç hastanın ani kardiyak ölüm riski taşıyıp taşımadığının tespitidir. Tablo 1'de senkop nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 1. SENKOP NEDENLERİ
• Otonomik nedenler • Kardiyak nedenler • Nöropsikiyatrik nedenler • Metabolik nedenler

Otonomik Nedenler

Otonomik nedenler içerisinde en sık **vazovagal** (nörokardiyojenik senkop) görülür. En sık görülen senkop tipidir. 10-12 yaşından önce nadirdir. Adölesan kızlarda sıktır (5). Prodromla (uyarıcı semptom ve işaretler) karakterizedir. Prodrom birkaç saniye veya dakika sürer. Prodromal dönemde bulantı, solukluk, terleme, çarpıntı, bulanık görme, baş ağrısı, hiperventilasyon görülür. Prodromu bilinç ve kas tonusu kaybı izler. Bilinç kaybı birkaç dakikadan fazla sürmez. Tanıda öykü önemlidir. Senkop sabah yataktan kalkınca uzun süre ayakta kalma, anksiyete, korku, ağrı, kan alınması veya görülmesi sırasında, açlıkta, sıcak, nemli, kalabalık ortamlarda uzun süren egzersiz sonrası görülebilir. Vazovagal senkopun tanısının anamnez ile konulduğu unutulmamalıdır.

Hasta yatar pozisyondan ayağa kaldırıldığında 3 dakika içinde kalp hızı değişmeden sistolik kan basıncında 20 mmHg, diastolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla düşme olması **ortostatik senkop** tanısı koydurur (9). Tek prodrom baş dönmesidir.

Hasta yatar pozisyondan ayağa kaldırıldığında 10 dak. içinde nabızda >30'dan fazla artış veya kalp hızının 120/dk'nin üstüne çıkması **postural ortostatik taşikardi sendromu** tanısı koydurur (9).

Kardiyak Nedenler

Çocuklarda kardiyojenik senkop sıklığı %3-5 olarak bildirilmiştir (10,11,12). Kardiyak nedenli senkop ani ölüm ile ilişkilidir (8). Bu nedenle senkop ile başvuran her hastanın ayrıntılı anamnezi alınmalı, detaylı fizik muayenesi yapılmalı, EKG çekilmeli ve değerlendirilmelidir. Ailede erken yaşta ölüm öyküsü, ailede bilinen aritmi ve kardiyomyopati öyküsü sorulmalıdır. Uzun süreli senkop, otururken-yatarken senkop, yüzerken senkop, prodrom olmadan senkop, yüzerken senkop kardiyak nedenli senkop düşündürür. Fizik muayenede patolojik üfürüm duyulması, kalp seslerinde anormallik saptanması durumunda çocuk kardiyoloji bölümüne hasta yönlendirilmelidir.

EKG'de QT mesafesi ölçülmeli, ritm mutlaka değerlendirilmelidir. Pozitif aile öyküsü olan, muayenede veya EKG'de patoloji saptanan hastalar mutlaka çocuk kardiyoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Tablo 2'de kardiyak nedenli senkopun aritmi kaynaklı nedenleri, Tablo 3'te ise yapısal kaynaklı nedenleri gösterilmiştir.

Tablo 2. KARDİYAK NEDENLİ SENKOP (ARİTMİLER)

- Uzun QT sendromu
- Wolff-Parkinson-White (WPW)
- ARVD
- Brugada sendromu
- Kısa QT sendromu
- Katekolaminerjik VT
- Tam AV blok
- Hasta sinüs sendromu

Tablo 3. KARDİYAK NEDENLİ SENKOP (YAPISAL NEDENLER)

- Hipertrofik obstruktif kardiyomyopati
- Aort kapak stenozu
- Koroner arter anomalisi
- Konstriktif perikardit
- Atriyal miksoma
- Eisenmenger sendromu
- Pulmoner hipertansiyon

Uzun QT Sendromu

Ventriküler repolarizasyon anormalliğidir. EKG'de uzun QT intervali, ventriküler aritmiler (VT, VF, Torsades de pointes) ve ani ölümle karakterizedir. QT uzaması konjenital veya edinilmiş nedenlere bağlı olabilir. Konjenital uzun QT sendromunda iyon kanallarında defekt olur. %60 aile öyküsü, %5 konjenital sağırlık, Senkop (%25), nöbet (%10), kardiyak arrest (%10), presenkop ve çarpıntı (%6) mevucttur. Senkop heyecanlanınca, yüzerken, yüksek sesle (kapı veya telefon zili vb.) olabilir. QT mesafesini bazı ilaçlar uzatabilir. Hipokalemi, diüretikler, hiperventilasyon, hipokalsemi, hipomagnezemi QT mesafesini uzatabilir.

QT intervalini uzatan durumlar anlatılır. QT'yi uzatan ilaçların listesi verilir, kullanılması yasaklanır. Hastaların rekabet gerektiren sporlara katılmaları yasaklanır, özellikle LQTS tip 1'de yüzme yasaklanır. B-blokörler önerilir. Tedaviyi düzenli almazsa hastanın ani ölüm riski taşıdığı anlatılır.

Nöropsikiyatrik Nedenler

- Hiperventilasyon
- Nöbet
- Migren
- Tümörler
- Histeri, konversiyon

Metabolik Nedenler

- Hipoglisemi (sık bir neden değil)
- Elektrolit bozuklukları
- Anoreksiya nervoza
- İlaçlar/toksinler (barbitüratlar, trisiklik antidepresanlar, alkol, kokain, marijuana, opiatlar, CO zehirlenmesi)

Senkoplu Hastada Öykü

Sabah yataktan kalkınca olması vazovagal senkop olasılığını artırır. Senkopun ayakta bir süre kalınca olması ortostatik intoleransı, otururken veya uzanmışken olması aritmileri veya nöbeti düşündürür. Egzersiz sırasında olması aritmileri düşündürür. Çarpıntı eşlik etmesi aritmiyi düşündürür. Göğüs ağrısı ile birlikte senkop myokardiyal iskemiye bağlı olabilir. Bulantı, epigastrik rahatsızlık, terleme, baş ağrısı, görme bozukluğun vazovagal senkopu düşündürür. 1 dakikadan kısa sürmesi ortostatik entoleransa bağlı senkop veya hiperventilasyona bağlı senkopu düşündürür. Daha uzun süren senkoplar nöbet,

migren, aritmilere bağlı olabilir. Solukluk hipotansiyonu gösterir. Anormal postür, hareketler, amnezi, konfüzyon, fokal nörolojik bulgular, kas ağrıları nöbete bağlı senkop olasılığını arttıran bulgulardır. Özgeçmişte kardiyak, endokrin, pulmoner, psikiyatrik, nörolojik hastalıkların, psikolojik sorunların varlığı sorgulanır.

İlaç, toksin, madde alımı öyküsü, Hamilelik sorgulanır. Vazovagal senkoplu bireylerde ailede de öykü pozitif olabilir. Aile bireylerinde aritmi, doğuştan kalp hastalıkları, kardyomyopati, 30 yaşından önce myokard infarktüsü öyküsü, uzun QT sendromu tanısı, ani ölümler, nöbetler, metabolik, psikolojik hastalıklar sorgulanır.

Senkoplu Hastada Muayene

Tüm sistemler değerlendirilir. Kardiyovasküler sistem incelemesi ve nörolojik muayene ayrıntılı yapılır. Patolojik üfürüm, kalp seslerinde anormallik değerlendirilir. Nörolojik incelemede fundoskopik inceleme, DTR, serebellar işlevler, yürüme değerlendirilmesi, Romberg işareti Yatarken kalp hızı ve kan basıncı, Ayakta 0. dakikada kalp hızı ve kan basıncı, Ayakta 3. ve 10. dakikada kalp hızı ve kan basıncı ölçülür.

Senkoplu Hastada Tanısal Testler

Mutlaka EKG çekilmeli, uzun QT sendromu ve aritmi dışlanmalıdır. Hemogram, ferritin, vitamin B12, kan şekeri, elektrolitlere bakılmalıdır. Kardiyak nedenli senkop düşünülen hastalarda Holter monitorizasyon, Ekokardiyografi gibi ileri tetkikler yapılabilmektedir. Nöropsikiyatrik nedenli senkop düşünülen hastalarda EEG, MR gibi ileri tetkikler ile değerlendirme yapılabilmektedir.

Senkoplu Hastada Tedavi

Vazovagal senkopta, günlük tuz ve sıvı alımı (2–3 litre su, 10–12 g/gün tuz) artırılmalıdır. uyarıcı etkenlerden (sıcak ve kalabalık yerler, açlık, sıvı kaybı, ayakta durma) kaçınmalıdır. Prodromal semptomları bilmeli ve buna uygun pozisyon almalıdır. Çocuklarda yapılan birçok çalışmada nonfarmakolojik tedavinin yanı sıra, beta bloker, mitodrin, fludrokortizon ve serotonin reuptake inhibitörleri gibi farklı ilaçların nörokardiyojenik senkoplu hastaların tedavisinde kullanılabileceğini gösterilmiştir (13,14,15).

Uzun QT sendromunda tedavide propranolol (2 mg/kg/gün, p.o. günde 2 kez), gerekli endikasyonlarda ICD (İntrakardiyak defibrilatör).

Sonuç

Çocukluk çağındaki senkopların önemli bir kısmı benign nedenlerden kaynaklanmaktadır. Ancak kardiyak nedenli senkop ani kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Bu nedenle senkop yakınması ile başvuran her hastada ayrıntılı öykü alınmalı, detaylı fizik muayene ile birlikte elektrokardiyografi incelemesi yapılmalıdır.

Kaynaklar

1- Fischer JWJ, Cho CS. Pediatric syncope: Cases from the emergency department. Emerg Med Clin North Am 2010;28: 501-16.

2-Crompton DE, Berkovic SF. The borderland of epilepsy: clinical and molecular features of phe- nomena that mimic epileptic seizures. Lancet Neurol 2009;8: 370–381.

3-Feit LR. Syncope in the pediatric patient: diagnosis, pathophysiology, and treatment. Adv Pedi- atr 1996;43: 469–494.

4- Batra AS, Balaji S. Management of syncope in pediatric patients. Curr Treat Options Cardio- vasc Med 2005; 7:391–398.

5- Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, Wollan PC. Syncope in children and adolescents. J Am Coll Cardiol 1997;29:1039-45.

6-Kapoor WN. Syncope. N Engl J Med 2000;343:1856–62.

7-Massin MM, Bourguignont A, Coremans C, Comté L, Lepage P, Gérard P. Syncope in pediatric patients presenting to an emer- gency department. J Pediatr 2004;145:223–8.

8-Kapoor WN, Karpf M, Wieand S, et al. A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope. N Engl J Med 1983; 309:197–204.

9-Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syn- drome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm 2015; 12:41–63.

10-Zhang Q, Du J, Wang C, Du Z, Wang L, Tang C. The diagnostic protocol in children and adolescents with syncope: A multi-centre prospective study. Acta Paediatr 2009;98:879–84.

11-Chen L, Zhang Q, Ingrid S, Chen J, Qin J, Du J. Aetiologic and clinical characteristics of syncope in Chinese children. Acta Paediatr 2007;96:1505–10.

12-Steinberg LA, Knilans TK. Syncope in children: Diagnostic tests have a high cost and low yield. J Pediatr 2005;146:355–8.

13. Levine MM. Neurally mediated syncope in children: results of tilt testing, treatment and long term follow-up. Pediatr Cardiol 1999; 20: 331–5.

14. Mcleod KA. Syncope in childhood. Arch Dis Child 2003; 88(4): 350–353.

15. Brignole M, Alboni P, Benditt DG, Bergfeldt L, Blanc JJ, Bloch Thomsen PE, et al. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology, Guidelines on management (diagnosis and treat- ment) of syncope-update 2004. Europace 2004; 6: 467–537.

Çocukluk Çağında Sık Görülen Göğüs Deformiteleri ve Kardiyak Etkileri

Melih Timuçin DOĞAN[1]

1 Dr Öğretim Üyesi, Selçuk Tıp Çocuk Kardiyoloji, Orcıd Id: 0000-0003-3565-8606

Giriş

Konjenital göğüs duvarı deformiteleri; pektus ekskavatum, pektus karinatum, Poland sendromu, sternal defektler olarak sıralanabilir (1). Göğüs duvarı deformiteleri içerisinde en sık karşımıza çıkan pektus ekskavatum ve pektus karinatum defektleridir.

Pektus Ekskavatum

Pektus ekskavatumda sternuma yapışan alt kostal kartilajlar ve sternumun gövde kısmı içe çöküktür. Çöküklük simetrik olabileceği gibi asimetrik de olabilir. Asimetrik çöküklük daha sık görülmektedir. Sağ taraf sola göre daha sık çökük olarak karşımıza çıkmaktadır. Pektus ekskavatum genellikle yaşamın ilk yıllarında mevcuttur. Ergenlik çağı ile birlikte deformite daha belirgin hale gelmektedir.

Sıklık

Ön göğüs duvarının en sık görülen deformitesi pektus ekskavatumdur (1). Tüm göğüs duvarı deformitelerinin %90'ını oluşturmaktadır (2). Pektus ekskavatum yaklaşık olarak 400 canlı doğumda bir görülmektedir (3). Erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha fazla görülmektedir (3). Ailede göğüs deformitesi öyküsü olması çocukta göğüs deformitesi görülme sıklığını artırmaktadır (4).

Eşlik Eden Anomaliler

Göğüs duvarı deformitelerine en çok iskelet sisteminin diğer malformasyonları eşlik eder. Ayrıca kardiyovasküler, gastrointestinal ve genitoüriner anomaliler de eşlik edebilir. Pektus ekskavatumu olan hastalarda Marfan sendromu mutlaka düşünülmelidir. Pektus ekskavatum ve karinatum Marfan sendromunda önemli bir klinik bulgudur.

Kardiyak Etkilenim

Pektus ekskavatumda içe çöküklüğün derecesi klinik bulguları belirler. Orta ve ileri düzeyde içe çöküklük olduğunda kalbe ve akciğere bası meydana gelir. Efor ile göğüs ağrısı ve nefes darlığı gelişir.

Pektus ekskavatumlu hastalarda supin poziyonda ve efor sırasında kardiyak outputta azalma meydana gelmektedir. Hastalar hareketten kaçınma eğilimine girmektedir.

Pektus ekskavatumlu hastalarda en sık görülen kardiyak anomali mitral kapak prolapsusudur (5). Mitral kapak prolapsusunun kalbin anterior basıya maruz kalması sonucu geliştiği düşünülmektedir. Mitral kapak prolapsusu saptanan olguların cerrahi sonrası mitral kapak prolapsuslarının normale döndüğü

görülmüştür (5). Bu da mitral kapak prolapsusunun kalbe bası sonucu geliştiğini desteklemektedir. Pektus ekskavatum tanılı hastalar ekokardiyografik inceleme sırasında kardiyak bası açısından mutlaka dikkatli değerlendirilmelidir. Özellikle kalbe bası, mitral anuluse bası sonucu gelişen mitral kapak prolapsusu varlığı kaydedilmeli ve göğüs cerrahisi bölümü bilgilendirilmelidir.

Pektus ekskavatumlu hastalarda atriyal septal defekt daha sık olmak üzere ventriküler septal defekt, aort koarktasyonu da bildirilmiştir (6). Pektus ekskavatum tanılı hastalar değerlendirilirken kalbe bası ve mitral kapak prolapsusunu yanında konjenital kalp hastalığı açısından da değerlendirilmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Elektrokardiyografik bulgular da eşlik edebilir. Kalbin sol toraks duvarına yer değiştirmesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (7). Sağ aks deviyasyonu, ST-T segment depresyonu, P dalgası yüksekliği, sağ dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum hipertrofisi saptanabilir.

Pektus ekskavatumlu hastalarda karakteristik vücut yapısı görüldüğünde Marfan sendromu mutlaka akla gelmektedir. Marfan sendromu düşünülen hastalarda genetik inceleme yapılmalı, ilgili bölümler ile konsülte edilmelidir. Marfan sendromlu hastalarda mitral kapak prolapsusu, aort kökünde genişleme, sinüs valsalva rüptürü görülebilmektedir.

Pektus ekskavatumlu cerrahi endikasyonu kalbe, akciğere bası bulgusu olması ve kozmetik nedenler oluşturmaktadır. Cerrahi sonrası da kardiyak değerlendirme yapılarak kalbe bası açısında ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır.

Pektus Karinatum

Pektus karinatumda sternum ve kondrokostal eklemlerin protrüzyonu mevcuttur. Pektus karinatumda protrüzyon simetrik ya da asimetrik olabilir. Ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde daha sık olmakla birlikte infant dönemde de görülebilir. Büyümenin hızlı olduğu dönemlerde pektus karinatum şiddetinde artış görülmektedir.

Sıklık

En sık görülen ikinci göğüs duvarı deformitesi pektus karinatumdur. Tüm göğüs defromitelerinin yaklaşık %16'sını oluşturmaktadır (8). Erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. Pektus karinatumlu hastaların yaklaşık %25'inde pozitif aile öyküsü mevcuttur (9).

Eşlik Eden Anomaliler

En sık olarak iskelet sisteminin diğer malformasyonları ile birliktelik göstermektedir. Bunlar içerisinde en çok skolyoz eşlik eder.

Kardiyak Etkilenim

Pektus karinatumlu olguların yaklaşık %18'inde konjenital bir kalp hastalığı bulunmaktadır (10). Hastaların kliniğe en önemli başvuru nedenleri göğüs ağrısı ve efor dispnesidir. Hastaların ekokardiyografik incelemelerinde sadece mitral kapak değerlendirilmesi değil aynı zamanda diğer konjenital kalp hastalıkları açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir. Pektus karinatum sadece izole olarak görülmeyebilir. Marfan veya Noonan sendromları eşlik edebilir. Noonan sendromunda pulmoner stenoz eşlik edebilir. Marfan sendromlu hastalarda mitral kapak prolapsusu, aort kökünde genişleme, sinüs valsalva rüptürü eşlik edebilir.

Pektus karinatumlu çocuklarda göğüs deformitesine bağlı psikolojik etkilenim olabilir. Kozmetik nedenlerle operasyon endikasyonu sıklıkla konulmaktadır.

Sonuç olarak göğüs deformiteleri, deformitenin cinsi ve şiddetine göre önemli düzeyde kardiyak etkilenim yapabilmektedir. Özellikle en sık göğüs deformitesi olan pektus ekskavatumda kardiyak bası olması cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Göğüs deformiteli hastalara önemli düzeyde konjenital kalp hastalığı eşlik etmektedir. Bu hastalara ekokardiyografik değerlendirme mutlaka yapılmalı, kardiyak bası ve konjenital kalp hastalıkları açısından araştırılmalıdır. Göğüs cerrahisi bölümü ile kardiyak etkilenim açısından yapılan incelemeler paylaşılarak hastanın takip planı yapılmalıdır.

Kaynaklar

1-Yavuzer Ş. Konjenital Göğüs Ön Duvarı Deformiteleri, Türk Toraks Derneği, Toraks Cerrahi Bülteni Eylül.2011: 164-168.

2- Langer E. Zuckerkandel. Untersuchungen über den mißbildeten Brustkorb des. Herrn JW Wiener med Zeit. 1880; 49: 515.

3- Kelly RE, Goretsky MJ, Obermeyer R, Kuhn MA, Redlinger R, Haney TS et al. Twenty-one years of experience with minimally invasive repair of pectus excavatum by the nuss procedure in 1215 patients. Ann Surg 2010; 252: 1072-81.

4- Shamberger R, Welch K. Surgical repair of pectus excavatum. J Pediatr Surg 1988; 23: 615.

5- Williams AM, Crabbe DC. Pectus deformities of the anterior chest wall. Paediatr Respir Rev 2003;4:237-42.

6- Aslan E, Sert A, Şap F, Aypar E, Odabaş D. Demographic, Clinical and Echocardiographic Characteristics of Children with Chest Wall Deformities. JCP 2017;15(2):37-41.

7- Soysal O, Yakıncı C, Durmaz Y. Malatya il merkezindeki ilkokul çağı çocuklarında göğüs duvarı deformitesi prevalansı ve göğüs duvarı deformitelerine genel bakış. Klinik Bilimler & Doktor 1999;5:382-5.

8- Robert C. Shamberger. Chest Wall Deformities. In Shilds TW. LoCicero III Reed CA. Feins RH eds. General Thoracic Surgery 7th edition. Lippincott Williams & WilkinsCh 43, 2009; 599-628.

9- Fonkalsrud EW. Surgical Management of Pectus Carinatum. Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery 2000; 5: 110-7.

10- Blanco FC, Elliott ST, Sandler AD. Management of congenital chest wall deformities. Semin Plast Surg 2011; 25: 107- 16.

Kış Çayı: Ihlamur (*Tilia* Sp.)

Seçil KARAHÜSEYİN[1], Merve NENNİ[2]

1 Araştırma Görevlisi Doktor, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3515-2974

2 Doktor Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3165-1060

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), dünya çapında yaklaşık 4 milyar insanın tıbbi bitkileri ve bunların müstahzarlarını birinci basamak sağlık hizmetleri için kullandığını bildirmiştir. Yakın zamanda yapılan bir araştırmaya göre, 1980'den 2014'e kadar tüm onaylı ilaçların yaklaşık %60'ı, doğal bileşikler ya da türevleri olarak yapısal olarak benzer, doğadan gelen bileşiklerdir. Bitki bazlı ürünlere yönelik artan talep, bitkisel bitki materyallerinin kimyasal bileşimi ve biyolojik aktivitesinin araştırılması yoluyla daha sıkı kalite kontrol ihtiyacını doğurmuştur (Zhang ve WHO, 2002).

Bitkisel tıbbi ürünlerin ve takviyelerin kullanımı son otuz yılda muazzam bir artış göstermiştir. Bu, özellikle sağlık yararları açısından kaynaklanmaktadır (Ekor, 2014). Bu tip ürünlerin artan ticari önemi nedeniyle, daha uzun süre muhafaza ve depolama için kurutma özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir (Ertekin ve Heybeli, 2014). Bu açıdan bakıldığında, ıhlamur (*Tilia platyphyllos* Scop.), merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri nedeniyle şifalı bir bitki olarak oldukça popülerdir. Çay olarak tüketilir, sakinleştirici ve analjezik etkileri ile bilinir (Cárdenas-Rodríguez ve ark., 2014). Ayrıca taze otlar (ıhlamur, kekik, nane vb.) çok iyi bir fenolik bileşen kaynağıdır (flavonoidler, fenolik vb.) (Rababah ve ark., 2015). Ihlamur, henüz bilimsel kanıtlarla desteklenmese de terletici olarak kabul edilmiştir (Delnavazi ve ark., 2015).

Tilia; Asya, Avrupa ve doğu Kuzey Amerika'daki ılıman Kuzey Yarımküre'nin çoğunda yerli olan yaklaşık otuz ağaç türüne sahip Tiliaceae familyasından bir cinstir; batı Kuzey Amerika'da yoktur. Bu türlerden sadece dördü Avrupa'da doğal olarak bulunur, bunlar Kafkas ıhlamur *Tilia dasystyla* (Stev.), gümüş ıhlamur *Tilia tomentosa* (Moench.), küçük yapraklı ıhlamur *Tilia cordata* (Mill.) ve büyük yapraklı ıhlamur *Tilia platyphyllos* (Scop.)'dır. Son iki tür, İskandinavya'nın büyük bölümleri dışında neredeyse tüm Avrupa kıtasını kapsamaktadır. Üçüncü tür olan *T. tomentosa* (Moench.), sadece Balkanlar'da, özellikle eski Yugoslavya, Bulgaristan, Romanya ve Yunanistan'da yetişir. *T. cordata* ve *T. platyphyllos*, bu türlerin bireyleri yakın mesafede bulunduğunda, doğal türler arası melezler oluşturur; bu formlar "adi ıhlamur" *Tilia europaea* (L.) ya da *Tilia vulgaris* olarak bilinir (Radoglou ve ark., 2008). Ihlamur (Tiliaceae) 44 türden oluşmaktadır. Kışın yapraklarını döken odunsu bitkilere sahiptir ve yaprakları, tiliasin adı verilen bir glikozit taşımakta ve külü ise manganez açısından zengindir. Türkiye'de doğal ortamda sadece üç tür bulunur: *Tilia tomentosa* Moench, *Tilia platyphyllos* Scop. ve *Tilia rubra* DC (Selvi, 2020). *T. plathyphyllos* Scop. ve *T. cordata* Mill. türlerinin çiçek durumları, tıbbi açıdan en çok kullanılan ve yarar sağlayanlarıdır. Ancak Türkiye'de diğer *Tilia* türlerinin çiçekleri de aynı şekilde kullanılmaktadır (Baytop, 1999; Tuttu ve ark., 2017).

Ihlamur çiçeği olarak bilinen ıhlamur çayı (*Tilia* spp. /*Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop. ve *Tilia x vulgaris* Heyne), dünya çapında halk tıbbı ve beslenme alanında geniş bir uygulamaya sahiptir. Ihlamur çayı çok eski zamanlardan beri soğuk algınlığı, grip, iltihap, migren, histeri, hipertansiyona karşı ve ayrıca sakinleştirici olarak kullanılmaktadır. Ek olarak, nemlendirici ve büzücü özelliklerinden dolayı ıhlamur çayı, farklı kozmetik ürünler içerisinde yer almaktadır (Karioti ve ark., 2014). Bahsedilen özellikleri nedeniyle ıhlamur çayı, Sırbistan'da ve diğer Balkan ülkelerinde en popüler şifalı bitkilerden biridir. Sırbistan'da yürütülen bazı etnobotanik araştırmalar (Janaćković ve ark., 2019; Zlatković ve ark., 2014), esas olarak *T. cordata, T. platyphyllos* ve *T. tomentosa* Moench'ten çiçek durumlarının (ıhlamur çayı); terleme, ishal, mide spazmları, uykusuzluk, soğuk algınlığı ve safra hastalıklarında; bronşite karşı; bağışıklık sistemini güçlendirici, sakinleştirici olarak; zatürree, boğaz ağrısına karşı; sakin uyku için antistres ajanı olarak infüzyon halde kullanıldığını göstermişlerdir (Pavlović ve ark., 2020).

Fitokimyasal çalışmalar, *Tilia* türlerinin hidrokarbonlar, esterler, alifatik asitler, terpenoidler, kersetin ve kemferol türevleri, fenolik bileşikler, kondanse tanenler ile bir kumarin olan skopoletin içerdiğini göstermiştir. *Tilia americana* var. *mexicana* rutin, hiperosit, kersitrin ve tilirozit gibi çeşitli flavonoidlere sahiptir (Negri ve ark., 2013).

Ihlamur çayı, başta kersetin glikozitler (rutin, kersitrin ve izokersitrin), kemferol glikozit (tilirozit), prosiyanidinler ve fenolik asitler (kafeik asit, p-kumarik asit ve klorojenik asitler) olmak üzere çeşitli fenolik bileşik sınıflarını içeren karmaşık bir kimyasal bileşime sahiptir . Ek olarak, polisakkaritler, yoğunlaştırılmış tanenler ve terpenoidler tanımlanmıştır. Toker ve ark. ile Karioti ve ark. yakın zamanda ıhlamur çayının çiçekler ve brakteler gibi her bir parçasının, ham çayın kalite kontrolünde önemli olabilecek spesifik bir metabolit modeli gösterdiğini ortaya koymuşlardır (Karioti ve ark., 2014; Toker ve ark., 2001).

Sıvı kromatografisinin elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometresi (LC-ESI-MS) ile kombinasyonu, karmaşık karışımlarda bulunan flavonoid glikozitlerin moleküler ağırlığını ve kısmi karakterizasyonunu sağlar. Flavonoid glikozitlerin yapısal karakterizasyonu, protonlanmış moleküller $[M + H]^+$, protonu alınmış moleküller $[M - H]^-$ ve sodyumlu moleküller ESI gibi bir iyonlaştırma tekniği ile üretilen $[M + Na]^+$ gibi moleküler türlerin çarpışma İndüklü ayrışmasına (CID, Collision Induced Dissosiation) dayalı kütle spektral yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Böylece, protonlanmış veya sodyumlulaştırılmış moleküllerin MS/MS spektrumları, aglikon ve mevcut karbonhidrat türleri (mono-, di-, tri- veya tetrasakkaritler ve heksozlar, deoksiheksozlar veya

pentozlar) gibi çeşitli yapısal özellikler hakkında bilgi elde etmek için kullanılabilir (Negri ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada; ıhlamurun çiçek durumlarında toplamda otuz bir bileşen, yüksek basınçlı sıvı kromatografisinin elektrosprey iyonizasyon diyot dizi dedektörü kütle spektrometresi (HPLC-DAD-ESI-MS) ile tanımlanmıştır. Bunlardan on tanesi, UV ve MS spektral verileri ve gerçek numunelerle karşılaştırması ile tanımlanırken, on bir bileşen, izolasyonları ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) spektroskopisi analizinden sonra karakterize edilmiştir. HPLC-DAD analizleri, elüsyon sırasına göre ortaya çıkan dört bileşen grubunun varlığını kanıtlamıştır: basit fenoller, monoterpen glikozitler, kateşinler ve oligomerik prosiyanidinler, flavonoller. Bileşenlerin fenolik doğası nedeniyle, negatif iyonizasyon modu en iyi sonuçları vermiştir. Yumuşak iyonizasyonlar (80 ve 120 eV) ile basit fenolikler, monoterpen glikozitler, kateşinler ve flavonoller için daha uygunken, prosiyanidinleri incelemek için sert iyonizasyonlar (180 ve 260 eV) bu çalışmada kullanılmıştır (Karioti ve ark., 2014).

Bu çalışmalar; özellikle kış aylarının vazgeçilmezi olarak tüketilen ıhlamur çayının geçmişten günümüze kadar halk arasında kullanılmasının içeriğindeki seskiterpen türevi bileşikler ve flavonoidlerden ileri geldiğini göstermiştir (Karioti ve ark., 2014; Toker, 1995).

Kaynakça

1. Baytop, T. (1999). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi* (2nd ed.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
2. Cárdenas-Rodríguez, N., González-Trujano, M. E., Aguirre-Hernández, E., Ruíz-García, M., Sampieri, A., Coballase-Urrutia, E., & Carmona-Aparicio, L. (2014). Anticonvulsant and antioxidant effects of Tilia americana var. mexicana and flavonoids constituents in the pentylenetetrazole-induced seizures. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2014*. https://doi.org/10.1155/2014/329172
3. Delnavazi, M. R., Shahabi, M., & Yassa, N. (2015). Flavonoids from the leaves of Iranian Linden; Tilia rubra subsp. caucasica. *Research Journal of Pharmacognosy (RJP)*, *2*(3), 17–22. Retrieved from http://rjpharmacognosy.ir
4. Ekor, M. (2014). The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Frontiers in Neurology*, *4 JAN*, 177. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2013.00177/BIBTEX
5. Ertekin, C., & Heybeli, N. (2014). Thin-Layer Infrared Drying of Mint Leaves. *Journal of Food Processing and Preservation*, *38*(4), 1480–1490. https://doi.org/10.1111/JFPP.12107
6. Janaćković, P., Gavrilović, M., Savić, J., Marin, P. D., & Dajić Stevanović, Z. (2019). Traditional knowledge on plant use from Negotin Krajina (Eastern Serbia): An ethnobotanical study. *Indian Journal of Traditional Knowledge*, *18*(1), 25–33.
7. Karioti, A., Chiarabini, L., Alachkar, A., Fawaz Chehna, M., Vincieri, F. F., & Bilia, A. R. (2014). HPLC–DAD and HPLC–ESI-MS analyses of Tiliae flos and its preparations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *100*, 205–214. https://doi.org/10.1016/J.JPBA.2014.08.010
8. Negri, G., Santi, D., & Tabach, R. (2013). Flavonol glycosides found in hydroethanolic extracts from Tilia cordata, a species utilized as anxiolytics. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, *15*(2), 217–224. https://doi.org/10.1590/s1516-05722013000200008
9. Pavlović, T., Dimkić, I., Andrić, S., Milojković-Opsenica, D., Stanković, S., Janaćković, P., … Ristivojević, P. (2020). Linden tea from Serbia – an insight into the phenolic profile, radical scavenging and antimicrobial activities. *Industrial Crops and Products*, *154*, 112639. https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2020.112639
10. Rababah, T. M., Al-u'datt, M., Alhamad, M., Al-Mahasneh, M., Ereifej, K., Andrade, J., … Yang, W. (2015). Effects of drying process on total

phenolics, antioxidant activity and flavonoid contents of common Mediterranean herbs. *International Journal of Agricultural and Biological Engineering*, *8*(2), 145–150. https://doi.org/10.25165/IJABE.V8I2.1496

11. Radoglou, K., Dobrowolska, D., Spyroglou, G., & Nicolescu, V. (2008). A review on the ecology and silviculture of limes Tilia platyphyllos Scop. and Tilia tomentosa Moench.) in Europe. *Bodenkultur*, *60*(3), 9–19.
12. Selvi, K. Ç. (2020). Investigating the influence of infrared drying method on linden (Tilia platyphyllos scop.) leaves: Kinetics, color, projected area, modeling, total phenolic, and flavonoid content. *Plants*, *9*(7), 1–17. https://doi.org/10.3390/plants9070916
13. Toker, G. (1995). Ihlamur çiçek ve kabuklar{\i}n{\i}n biyolojik aktivitesi ve kullan{\i}l{\i}{\c{s}}{\i}. *FABAD J. Pharm. Sci*, *20*, 75–79.
14. Toker, G., Aslan, M., Yeşilada, E., Memişolu, M., & Ito, S. (2001). Comparative evaluation of the flavonoid content in officinal Tiliae flos and Turkish lime species for quality assessment. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *26*(1), 111–121. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(01)00351-X
15. Tuttu, G., Ursavaş, S., Söyler, R., Karatekin Üniversitesi, Ç., Fakültesi, O., Mühendisliği Bölümü, O., … Mühendisliği Anabilim Dalı, O. (2017). Ihlamur Çiçeğinin Türkiye'deki Hasat Miktarları ve Etnobotanik Kullanımı. *Anatolian Journal of Forest Research*, *3*(1), 60–66.
16. Zhang, X., & WHO, W. H. O.-. (2002). *Traditional medicine strategy 2002□2005*. Retrieved from http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_EDM_TRM_2002.1.pdf
17. Zlatković, B. K., Bogosavljević, S. S., Radivojević, A. R., & Pavlović, M. A. (2014). Traditional use of the native medicinal plant resource of Mt. Rtanj (Eastern Serbia): Ethnobotanical evaluation and comparison. *Journal of Ethnopharmacology*, *151*(1), 704–713. https://doi.org/10.1016/J.JEP.2013.11.037

Soğuk Algınlığında Kuşburnu (*Rosa Canina*) Kullanımı ve Mineral Analizi

Merve NENNİ[1], Seçil KARAHÜSEYİN[2]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3165-1060

2 Araştırma Görevlisi Doktor, Kurum Bilgisi: Çukurova Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakognozi Anabilim Dalı, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3515-2974

Kış mevsiminde yaz mevsimine göre soğuk algınlığı ve grip daha sık görülür. Soğuk algınlığı veya yaygın akut üst solunum yolu enfeksiyonu, rhinovirüs, insan korona virüsü, parainfluenza virüsü, adenovirüsler, solunum sinsityal virüsü vb. virüslerin neden olduğu üst solunum yollarının akut viral bulaşıcı bir hastalığıdır. Hastalık yetişkinleri yılda yaklaşık iki ya da üç kez ve 2 yaşın altındaki çocukları yılda yaklaşık altı kez etkiler (Hai-Long, Shimin, & Yalan, 2015). Bu nedenle, bu hastalıkların bireysel ve kamusal maliyetleri yüksektir. Soğuk algınlığı; kas ağrısı, yorgunluk, baş ağrısı, iştah kaybı, öksürük, burun akıntısı, burun tıkanıklığı, boğaz ağrısı gibi tipik semptomları içerir. Semptomlar, patojenlere maruziyetten sonra genellikle bir-iki gün içinde başlayabilir ve iki ya da dört gün içinde zirveye ulaşır (Ebell, Lundgren, & Youngpairoj, 2013). Bu semptomlardan boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı veya akıntısı, öksürük ve halsizlik gibi şikayetler genellikle 1-3 gün içinde kötüleşir ve 7-10 gün, bazen de 3 haftaya kadar uzayabilir (Hai-Long et al., 2015). Ancak enfeksiyon geçtikten sonra öksürük devam edebilir (Dicpinigaitis, 2011), Öksürüğün ortalama süresi 18 gündür (Ebell et al., 2013). Soğuk algınlığına sahip hastalarda genelde ateş olmayabilir ve öksürük, influenzaya sahip hastalara göre daha hafif olabilir (Eccles, 2005). Soğuk algınlığı veya gribin gelişme riski, yetersiz uyku ve beslenme, bağışıklık sisteminin zayıflaması ile ilişkilendirilmiştir (Cohen, Doyle, Alper, Janicki-Deverts, & Turner, 2009; Mourtzoukou & Falagas, 2007; Winther, Warholm, Campbell-Tofte, & Marstrand, 2018).

Soğuk algınlığını iyileştirecek ve önleyebilecek etkili antiviraller bulunmadığından, soğuk algınlığı tedavisinde semptomların giderilmesine odaklanılmalıdır. En sık kullanılan tedaviler arasında reçetesiz satılan antihistaminikler, dekonjestanlar, öksürük kesiciler ve balgam söktürücüler bulunur. Bu tedaviler tek başına veya kombinasyon halinde kullanılabilir (Simasek & Blandino, 2007).

Soğuk algınlığı ve gribin semptomlarının hafifletilmesinde, genellikle ateş düşürücü nonsteroidal antienflamatuvarlar ve parasetamol, ibuprofen gibi basit analjezikler kullanılmaktadır (Kim ve diğerleri, 2009; Eccles, 2006). Fakat bu basit analjeziklerin de belli bir yere kadar işe yarayabildiği gözlemlenmiştir (Smith ve ark., 2008, 2012). Antihistaminiklerin tedavide kullanılmasıyla burun akıntısı semptomları hafifletilebilir ancak antihistaminik ilaçların sıklıkla sedatif yan etkileri söz konusudur (Simasek ve Blandino, 2007). Bu sebepten ötürü soğuk algınlığı ve gripten koruyabilecek veya semptomları hafifletebilecek tedavilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle, bağışıklık sistemini güçlendirebilecek tıbbi bitkilerin kullanılması önerilmektedir (Hai-Long et al., 2015).

Warholm ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada osteoarit hastaları üzerinde kuşburnu kullanmışlardır. Kuşburnu kullanan hastaların osteoarit

semptomlarında bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma kış mevsiminde gerçekleştirilmiştir. Çalışma kapsamında tesadüfen plaseboya göre kuşburnu ile aktif olarak tedavi edilen grupta nezle sayısında azalma olduğu gözlemlenmiştir (Warholm, Skaar, Hedman, Mølmen, & Eik, 2003).

Başka bir çalışma ise; yaşlı ve orta yaşlı Danimarkalılarda soğuk algınlığı ve gribin sayısını ve süresini azaltmanın yanı sıra semptomlarını hafifletip hafifletmeyeceğini belirlemek için yapılmıştır. Kullanıcılarının çoğu sıvıyı kapsül yutmaktan daha kolay buldukları için bu ürünün sıvı versiyonu seçilmiştir. Elde edilen bilgilere göre; sağlıklı bir Danimarka orta sınıf nüfusuna kuşburnu vermenin, soğuk algınlığı sayısını % 18 indirgeyebileceğini ve farklı soğuk algınlığı semptomları bildiren insan sayısını azaltabileceğini göstermiştir. Kış aylarında sıklıkla tüketilen içerisinde C vitamini de içerdiği için bağışıklık güçlendirici olan *Rosa canina*'nın infüzyon ve dekoksiyonlarında çeşitli mineraller de bulunmaktadır (Winther et al., 2018).

Rosa canina

Kuşburnu, itburnu ve köpek gülü olarak da adlandırılan *Rosa canina* L. (Rosaeae), Anadolu'da hem gıda hem de halk ilacı olarak kullanılmıştır. Alman Komisyonu E Monograflarında, *Rosa canina*'nın meyvelerinin (çekirdekli kuşburnu) artrit, romatizma, gut, siyatik, ateşli hastalıklar, grip, soğuk algınlığı ve bulaşıcı hastalıklar gibi çok çeşitli hastalıkları önleyebileceği ve tedavi edebileceği belirtilmektedir. Ayrıca sindirime yardımcı olabilir, mide astarının iltihaplanmasını, mide ülserlerini önleyebilir ve safra taşlarını tedavi edebilirler (Klein, Rister, & Riggins, 1998). Yukarıda sıralanan etkilerine ek olarak, meyve Türk halk hekimliğinde hemoroit ve diyabet için en iyi tedavi olarak bilinir. Ayrıca bitkinin kökleri ve yaprakları bronşit tedavisinde kullanılmıştır (Fujita et al., 1995; Sezik et al., 2001; Sezik et al., 1997; Yeşilada et al., 1995; Yeşilada et al., 1999). Şimdiye kadar, *Rosa canina* meyvelerinin antioksidan, antienflamatuvar, antiülser, antimikrobiyal, antimutajenik ve enflamatuvar sitokinleri inhibe edici etkileri hakkında raporlar bulunmaktadır (Gürbüz, Üstün, Yesilada, Sezik, & Kutsal, 2003; Kumarasamy, Cox, Jaspars, Nahar, & Sarker, 2002; Larsen, Kharazmi, Christensen, & Christensen, 2003; Mouhajir, Hudson, Rejdali, & Towers, 2001; Orhan, Hartevioğlu, Küpeli, & Yesilada, 2007; Shiota et al., 2004) .

Mineral Analizi

Tıbbi bitkilerin biyoaktif bileşikleri ve içerdikleri mineral oranı yetiştirildiği ortama bağlı olarak değişmektedir. Tıbbi bitkilerin analizinde numune hazırlama aşaması önemli bir basamak olup içerisindeki bileşiklerin bozunmasına izin

vermemelidir. Ortama bozunmaya duyarlı referans maddeler ilave edilerek numune hazırlama basamağında bir problem oluşup oluşmadığı gözlemlenebilir. Tıbbi bitkilerdeki minerallerin analizinde gelişmiş kombine analitik yöntemlerden faydalanılmaktadır. Bu yöntemlere atomik absorpsiyon spektrometresi (AAS), indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS), indüktif eşleşmiş plazma-kütle spektrometresi (ICP-MS), indüktif eşleşmiş atomik emisyon spektrometresi (ICP-AES), elektrokimyasal yöntemler örnek olarak verilebilir (Başgel & Erdemoğlu, 2006).

İndüktif eşleşmiş plazma atomik emisyon spektrometresi ile *Rosa canina*'nın analizi yapılmış ve Ag, Al, As, B, Ba, Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Ga, K, Li, Mg, Mn, Na, Ni, P, Pb, Se, Sr, Tl, V ve Zn mineralleri tespit edilmiştir. Sonuç olarak bitkiden hazırlanan çayda ağır metal içeriklerinin çok düşük olduğu bulunmuştur. Mineralce zengin, en verimli çayın 10 dakikalık infüzyon hazırlanması ile elde edildiği bulunmuştur. Kuşburnu bitki çayının iyi bir mineral kaynağı olduğu gözlemlenmiştir (Musa Özcan, Ünver, Uçar, & Arslan, 2008).

Başgel ve Erdemoğlu'nun yaptığı bir çalışmada ise; Türkiye'de tıbbi amaçla tüketilen bitkilerin (papatya (*Matricaria chamomilla* L.), rezene (*Foeniculum vulgare*), ıhlamur (*Tilia vulgaris*), ısırgan otu (*Urtica dioica*), kuşburnu (*Rosa canina*), adaçayı (*Salvia officinalis*) ve sinameki (*Cassia anqustifolia*)) infüzyonlarında 14 mineral ve eser element (Al, Ba, Ca, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mg, Mn, Ni, Pb, Sr ve Zn) belirlenmiştir. Mineral ve eser elementler, FAAS ve ICP-AES analiz yöntemleri ile belirlenmiştir. Sonuç olarak, *Rosa canina* bitkisinin infüzyonunda elementlerden Cd, Co, Cr ve Pb miktarı sıfır olarak saptanmıştır. Ca, Mg, Fe, Al, Mn, Zn, Cu, Sr, Ba ve Ni mineralleri saptanmıştır (Başgel & Erdemoğlu, 2006).

Kaynakça

1. Başgel, S., & Erdemoğlu, S. B. (2006). Determination of mineral and trace elements in some medicinal herbs and their infusions consumed in Turkey. *Science of The Total Environment, 359*(1), 82-89. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2005.04.016
2. Cohen, S., Doyle, W. J., Alper, C. M., Janicki-Deverts, D., & Turner, R. B. (2009). Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Archives of internal medicine, 169*(1), 62-67.
3. Dicpinigaitis, P. V. (2011). Cough: an unmet clinical need. *British journal of pharmacology, 163*(1), 116-124.
4. Ebell, M. H., Lundgren, J., & Youngpairoj, S. (2013). How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *The Annals of Family Medicine, 11*(1), 5-13.
5. Eccles, R. (2005). Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *The Lancet infectious diseases, 5*(11), 718-725.
6. Fujita, T., Sezik, E., Tabata, M., Yesilada, E., Honda, G., Takeda, Y., . . . Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black Sea regions. *Economic botany, 49*(4), 406-422.
7. Gürbüz, I., Üstün, O., Yesilada, E., Sezik, E., & Kutsal, O. (2003). Anti-ulcerogenic activity of some plants used as folk remedy in Turkey. *Journal of ethnopharmacology, 88*(1), 93-97.
8. Hai-Long, Z., Shimin, C., & Yalan, L. (2015). Some Chinese folk prescriptions for wind-cold type common cold. *Journal of Traditional and Complementary Medicine, 5*(3), 135-137.
9. Klein, S., Rister, R., & Riggins, C. (1998). The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines. *Austin: American botanical council*, 356-356.
10. Kumarasamy, Y., Cox, P. J., Jaspars, M., Nahar, L., & Sarker, S. D. (2002). Screening seeds of Scottish plants for antibacterial activity. *Journal of ethnopharmacology, 83*(1-2), 73-77.
11. Larsen, E., Kharazmi, A., Christensen, L. P., & Christensen, S. B. (2003). An antiinflammatory galactolipid from Rose hip (rosa c anina) that inhibits chemotaxis of human peripheral blood neutrophils in vitro. *Journal of Natural Products, 66*(7), 994-995.
12. Mouhajir, F., Hudson, J., Rejdali, M., & Towers, G. (2001). Multiple antiviral activities of endemic medicinal plants used by Berber peoples of Morocco. *Pharmaceutical biology, 39*(5), 364-374.

13. Mourtzoukou, E., & Falagas, M. E. (2007). Exposure to cold and respiratory tract infections. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 11*(9), 938-943.
14. Musa Özcan, M., Ünver, A., Uçar, T., & Arslan, D. (2008). Mineral content of some herbs and herbal teas by infusion and decoction. *Food chemistry, 106*(3), 1120-1127. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2007.07.042
15. Orhan, D. D., Hartevioğlu, A., Küpeli, E., & Yesilada, E. (2007). In vivo anti-inflammatory and antinociceptive activity of the crude extract and fractions from Rosa canina L. fruits. *Journal of ethnopharmacology, 112*(2), 394-400.
16. Sezik, E., Yeşilada, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (2001). Traditional medicine in Turkey X. Folk medicine in central Anatolia. *Journal of ethnopharmacology, 75*(2-3), 95-115.
17. Sezik, E., Yeşİlada, E., Tabata, M., Honda, G., Takaishi, Y., Fujita, T., . . . Takeda, Y. (1997). Traditional medicine in Turkey viii. folk medicine in east Anatolia; Erzurum, Erzíncan, Ağri, Kars, Iğdir provinces. *Economic botany, 51*(3), 195-211.
18. Shiota, S., Shimizu, M., Sugiyama, J. i., Morita, Y., Mizushima, T., & Tsuchiya, T. (2004). Mechanisms of action of corilagin and tellimagrandin I that remarkably potentiate the activity of β-lactams against methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Microbiology and immunology, 48*(1), 67-73.
19. Simasek, M., & Blandino, D. (2007). Treatment of the common cold. *American family physician, 75*(4), 515-520.
20. Warholm, O., Skaar, S., Hedman, E., Mølmen, H. M., & Eik, L. (2003). The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of Rosa canina in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Current therapeutic research, 64*(1), 21-31.
21. Winther, K., Warholm, L., Campbell-Tofte, J., & Marstrand, K. (2018). Effect of Rosa canina L.(Rose-hip) on cold during winter season in a middle-class population: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of herbal medicine, 13*, 34-41.
22. Yeşilada, E., Honda, G., Sezik, E., Tabata, M., Fujita, T., Tanaka, T., . . . Takaishi, Y. (1995). Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *Journal of ethnopharmacology, 46*(3), 133-152.
23. Yeşilada, E., Sezik, E., Honda, G., Takaishi, Y., Takeda, Y., & Tanaka, T. (1999). Traditional medicine in Turkey IX:: Folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of ethnopharmacology, 64*(3), 195-210.

Bir Duyu Organı Olarak: Deri

Metin VARLI[1]

1 Dr., Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ,Diyarbakır
ORCID: 0000-0003-2433-0402

Derinin Anatomisi

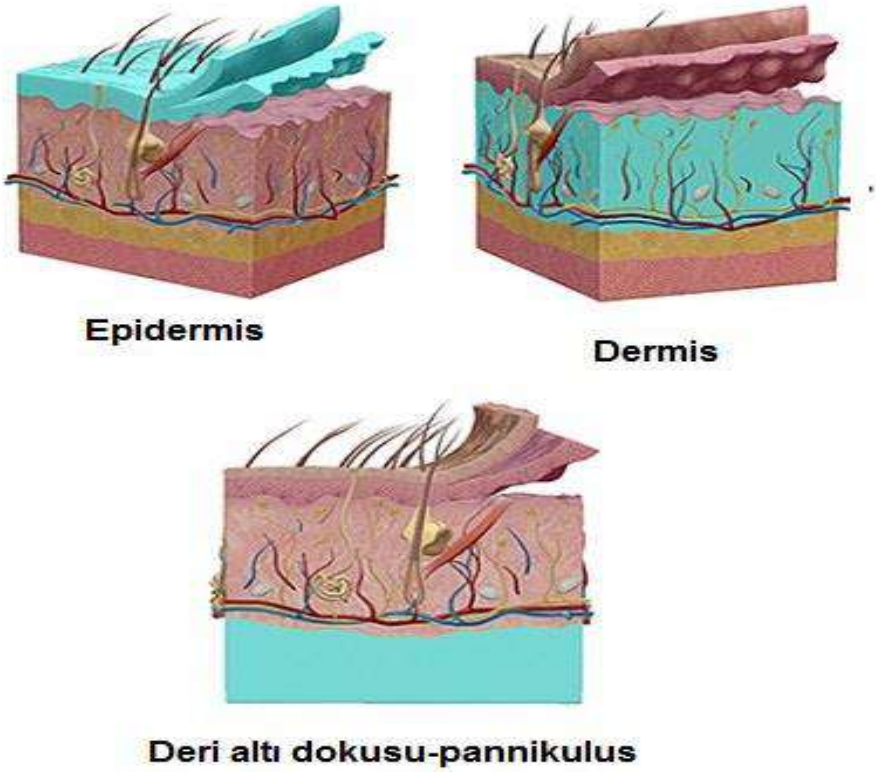
Deri dış etkenlerden vücudumuzu koruyan organımızdır. İnsan vücudunun en çok alanını kapsayan organıdır (1,2).Lipit tabaka ile birlikte vücut kitlesinin %7'sini meydana getirir. (3).Deri; vücudumuzun görünen tüm kısımını kulak zarının dış kısımını kaplar (4). Deri; dudakların köşe kısımını, anüs kenarını,burun boşluğunu ve göz kapakları kenarını sarar. (5).Deri kalınlığı 0,5-5 mm arasındadır. Göz kapakları ise en ince , sırt bölgesi en kalın olduğu yerdir (5).

Deride çok sayıda periferik sensitif sinir uçları bulunur. Bu sinir uçları soğuk, sıcak, yaş ve kuru gibi uyaranlarla, herkangi cismin kıvamını, şeklini hissetmemizi sağlar. Deri mimik hareketlerini ve ter bezleri ile vücut ısısının ayarlanmasını sağlar . Az da olsa salgı ve emme özelliği vardır (1,7).

Deri rengi fizik muayenede önemli hastalıklara işaret eder. Sarı deri rengi hepatiti; mavi-gri deri rengi siyonozu; soluk deri rengi anemiyi, pigmentasyon yokluğu albinizmi düşündürür.Belli hastalıkların tanısı tipik olan deri şekli ve derinin rengi konulur(6).

Deri, kan depolama fonksiyonu görevi de yapar ve bazı maddelerin metabolizmasında oluşan ürünlerin dışarıya atılmasını sağlar(1). Derinin içerdiği ter ve yağ bezleri sekresyon görevi yapar ve içerdiği reseptörlerle genel duyu organıolarak işlev görür (3,7). Deri azda olsa karbondioksitin dışarı atılmasına yardımcı olduğundan solunum fonksiyonuna yardımcı olur. Derideki yağ bezlerinin içerdiği kolesterol ve ergosterinden güneş ışığıyla kemiklerin gelişmesinde önemli rol alan Vitamin D salgılar (1).

Deri üç tabakadan oluşur .Bunlar epidermis, dermis ve tela subcutanea' dır(Şekil 1) Derinin en önemli kısmını mezenşim kökenli sıkı bağ dokusu içeren dermis yapar. Dermisin üzerinde ektodermal kökenli epitel tabakasına epidermis denilir (2). Dermisin altındaki tabakaya tela subcutanea denir (8).Dermisin üst kısımında vasküler yapılar içeren papillalar vardır. Papillalar sinir uçlarını içerdiğinden dolayı oldukça hassastır. Dermiste veya alt tabakasında ter bezleri, yağ bezleri ve kıl köklerine sahiptir (9).



Şekil 1; Derinin Tabakaları

1-Epidermis:

Epidermis, çok katlı yassı keratinize epitel hücrelerle döşelidir (7). Epidermis tabakasında damar yoktur. Bu yüsden beslenmeve metabolik fonksiyonu difüzyon yoluyla meydana gelir (4).Epidermis stratum corneum ve stratum germinativum olmak üzere iki kısıma ayrılır (4). Keratinize hücrelerden zengin üst tabakasına stratum corneum, çoğalabilen olan alt tabakasına ise stratum germinativum denir (2). Vücutta epidermis tabakasının en kalın olduğu kısımlar ayak tabanı ve avuç içidir (7).

Epidermis de olan oluklara *sulci cutis*, oluklar arasındaki kabartılara *cristae cutis* denir (4).Cristae cutisler el ayası ve ayak tabanında oldukça nettir. Parmak uçlarındaki cristae cutislerin dizilimleri her şahısta farkıdır. Epidermisin alt kısımında çukurluklar bulunur ve bu çukurluklara dermişte bulunan papillalar nufüz eder. Bu alan, ayrı iki tabakanın birbirine değen yüzeyini genişletir, böylece iki tabakanın sağlam şekilde birbirine bağlanmasını,deri yüzeyine gelen basıncı daha geniş bir alana dağıtır ve böylece derinindeki yapıları korur.

Epidermisin bu yüzeyi stratum germinativum olduğundan, deri yüzeyindeki doku kaybını hızlı bir şekilde kapatır.(1) Stratum germinativum ile stratum korneum arasındaki hücre oranı 1/30 dur (1,2).

Epidermis Tabakaları:

Epidermis dıştan içe doğru sırasıyla stratum corneum, stratum lucidum, stratum granülosum, stratum spinosum ve stratum basale'den meydana gelir (2) (Şekil 2). Stratum corneum hariç diğer 4 tabakaya *stratum germinativum* denir(1).

1-Stratum Korneum; epidermisin en yüzeyel tabakasıdır.Çekirdek içermez ve ölü hücrelerden oluşmuştur (2). Stratum Germinativum'dan dışa doğru göç eden hücreler, corneum tabakasına ulaşınca çekirdeklerini yitirir ve hücrede bir boşluk meydana gelir. Oluşan boşluk keratin ile dolar. Böyle keratinleşmiş hücreler mekanik ve kimyasal etkilere karşı oldukça dayanıklı olup diğer organların korur (1,3). Korneum tabakasının inceldikçe stratum basale uyarılır (7). Stratum Korneum'un kalınlığı 30-330 mikron arasındadır. Sürekli travmaya maruz kalan bölümleri zamanla kalınlaşır (4). Stratum Corneum'un en üstündeki cansız hücreler, bazen dökülür ve altta oluşan yeni hücreler bunların yerini alır. Kafanın saçlı derisinde gözle görülebilen bu dökülmelere saç kepeği denilir (2).

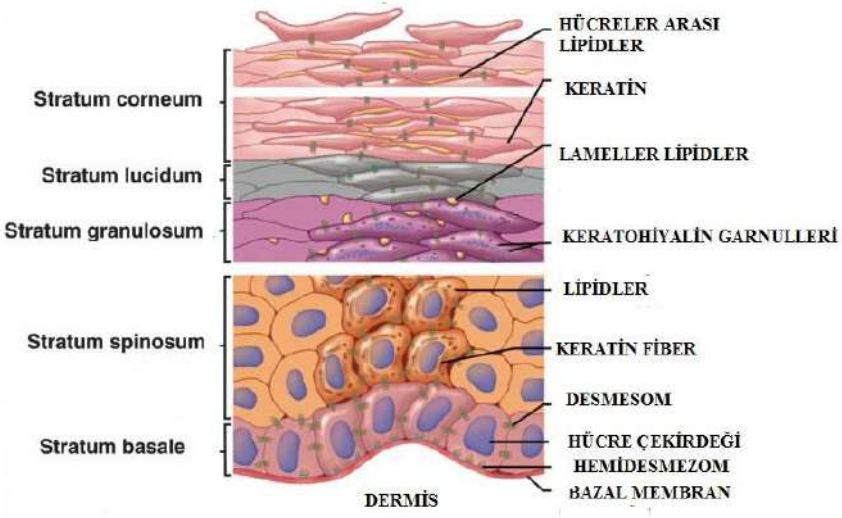
2-Stratum Lusidum; Parmak uçları ve ayak tabanı gibi epidermisin kalın olduğu kısımlarda bulunur (3). Bu tabakada bulunan hücreler *elaidin* içerir. Hücrelerin içerdiği elaidin şeffaf ve homojen bir yapıda olduğundan bu tabakaya stratum lucidum adı verilmiştir.

3-Sratum Granülosum; deri yüzeyine paralel seyreden iki veya üç kat yassı hücrelerden meydana gelir (2). Buradaki hücreler *keratohyalin granüller* içerirler. Bu nedenle bu tabakat-ya *stratum granülosum* denilir. Bu granüller tabakanın yüzeyel hücrelerinde keratin haline dönüşür ve bu hücreler bölünmezler (2,3).

4-Statum Spinosum; bu kısımda çok katlı poligonal hücreler bulunur ve yüzeye doğru yassı hale gelir (2). Bu hücreler birbirine sitoplazmik köprüler vasıtasıyla bağlanır. Bu hücreler birbirinden uzaklaştığında bağlar hücrelerin dış yüzünde dikensi çıkıntılar şekinde görüldüğünden bu tabakaya *stratum spinosum* denilir.Bir hücreden diğerine *tonofibril* denilen ipliksi yapılar uzanır (7). Deri yüzeyine gelen bir basınçta, tonofibrillerin kıvrımları açılır, basınç

azalınca tekrar eski yapısına döner ve böylece birim alana düşen basınç, daha fazla alana dağıtılır ve basıncın etkisi azaltılır (4). Bu durum parmak uçlarında farklıdır. Derinden gelen tonofibriller sapmadan crista cutislere kadar ilerler ve kıvrılıp geldiği yönden derine geçer. Böylece parmak uçlarına gelen bir basıncın, tonofibriller dik seyrettiğinden, etrafa yayılmadan sadece dokunulan yerin dip kısımındaki *Meissner cisimciklerine* iletilmesine yol açar (2). Malpighi tabakası Stratum Spinosum ile Stratum Bazale birlikte bulunmasına verilen isimdir (3)

5-Stratum Bazale; silindirik yapıdaki hücrelerden meydana geldiğinden *Stratum Silindiricum* da denir (3). Bu tabakadaki hücrelerin derin yüzeylerinde bulunan çıkıntılar dermis tabakasındaki aynı yapıdaki çukurlara geçer (2).Buradaki hücreler mitoz ile çoğalıp deri yüzeyindeki kaybı engeller. Bu tabakadaki bir hücrenin en üst tabakaya ulaşması yaklaşık yaklaşık 30 günde gerçekleşir (3,4).



Şekil 2; Derinin Yapısısal Elemanları

2-Dermis

Mezodermadan gelişen, kollagen ve elastik lifler içeren, sağlam ve elastik bir yapıya sahip dokudur (3,4). Vasküler yapılardan ve sinirlerin çok bulunduğu , birçok duyusal sinir uçlarını, derinin bezlerini ve kıl köklerini ihtiva eder (3). Özellikle vücudun sırt kısımında, kolların ve bacakların dış kısımında daha kalın halde bulunur. Epidermis dermis tabakasından girintili çıkıntılı bir sınırla kesin bir şekilde ayrılmıştır. Bu çıkıntılı yapılara papilla denilir (3).

Bu tabakadaki kollagen lifler farklı yönlerde,kıvrıntılı ve birbirlerine paralel

şekilde uzanırlar (2, 3). Elastik lifler ise liflerin etrafında düz ağlar meydana getirir. Deri gerilirse, bu kıvrıntılar düzelinceye kadar deri genişler. Deri gerilmesi azalınca gerilen elastik liflerin sayesinde tekrar eski haline döner (2). Normalde deri, kollagen ve elastik liflerin katkısıyla genelde biraz gergindir (3). Bu yüzden deri kesilince yara dudakları birbirinden uzaklaşır.

Derinin dermiş tabakasında az olarak bulunan düz kas lifleri penis, scrotum, labia majus ve meme başı derisinde daha fazladır (2). Musculus errector pilorusun bir ucu dermisin yüzeyel tabakasına, diğer ucu ise kıl follikülüne bağlandığından kasılınca kıl dik hale gelir (2). Yüzümüzdeki mimik kaslarının birer uçları yüz derisinin dermis tabakasına yapıştığından kontraksiyonları ile deriye şekil alır ve hareket eder (1).Bağ dokusu yukardan aşağıya doğru iki kısımdan oluşur;

a.Stratum Papillare

b.Stratum Reticulare

Stratum Papillare; üst yüzeyde yaprak ,koni, ve ince iplik şeklinde olan birçok çıkıntı yapılara *papilla* denir. Papillalar çok sayıda sensitif sinir uçları ve damar içerir (4).Yüzümüzde papillalar az sayıda hatta bazı alanlarda hiç bulunmaz. Papillada minimum bir tane kapiller damar bulunur, arteriel ve venöz kapillerler tepeye kadar uzanır ve bu kısımda birleşirler (2,3). Yanındaki kapillerler yapılar ile birleşmez ve ağ oluşturmazlar. Papillalarda Meissner cisimcikleri bulunur ve sayıları her kısımda farklılık gösterir (2).

Stratum Reticulare; Stratum Papillare'nin altında bağ dokusu ve fibroelastik liflerden meydana gelir (2,4). Genelde kollajen lifler zıt yönlerde birbirini çaprazlayarak ve hafif dalgalı şekilde uzandığından deri gerilince bu dalgalı yapıların kaybolması ve eğik durumdaki liflerin doğrulması, deriyi esnetir.Kollagen ve elastik liflerden oluşan bu tabaka ; sinir lifleri ,damarlar, kıllar ile kılların çevresindeki Musculus errector pili, yağ bezleri (gl. sebacea) ve ter bezleri (gl. Sudorifera) içerir (4).

3-Tela Subcutanea (Subcutis, Fascia Süperficialis, Hypodermis):

Fibröz gevşek bağ dokusundan meydana gelen yağ hücrelerinin bol olduğu bir tabakadır. Bu tabaka duyusal sinirler, yüzeyel venler ve lenf damarları içerir (7). Subcutis deri ile kas tabakası arasında bulunur ve deriyi buralara bağlar (3). Dermis ile arasında net bir sınır içermez. Subcutis *lamina süperficialis ve lamina profundus* denilen iki kısımdan meydana gelir (3,7).Laminalar vücudun büyük bir kısmında birbirine yapışıktır. Laminalar arasında yüzeyel ven, yüzeyel arter, lenf nodülleri, sinir, meme bezi, platysma, mimik kasları ve birkaç kas bulunur (2).

Lamina Süperficialis bol yağ dokusu içerdiğinden panniculus adiposus adı

da verilir (2,4) . Bu yağ dokusu çok zayıf kişilerde olmayabilir.

Lamina profundus, yağ dokusu içermez, ancak elastik dokudan zengindir (2,4).

Deri Bezleri (Glandulae Cutis)

Deride iki tip bez bulunur; yağ bezleri ve ter bezleri (4). Bu bezler alveolar yada tübüler bezlerdir. Bu bezler salgı şekline göre apokrin ,merokrin (ekrin) ve holokrin bezler diye ayrılır. Bezler yaptıkları salgıya göre; yağ bezi,ter bezi, ve süt bezleri diye üç kısıma ayrılır (1).

a. Glandulae Sebacea Holocrina (Yağ Bezleri):

Yağ bezleri dermisde M. Errector pili ile kıl follikülü arasında yer alır (4).Bu bezlerin boyutları 0,2-2 mm arasındadır. Yağ bezlerinin, özel kokulu salgısına *sebum* denilir (7). Boşaltıcı kanalları kılların folliculus pili kısmına dökülür (3). Bu kanalların açıldığı deliklere *comedon* denir ve burun kanatlarında comedon net bir biçimde görülür (2).

Yağ bezleri vücudun hemen her yerinde vardır (4). Bezin her bir kanalına 25 kadar alveol açılır (3). Bu kanallarda kıl foliküllerine açılır. Yağ bezleri meme başı, ağız köşeleri, labium majus ve minus, glans penis, glans clitoridis, anüs çevresinde derinin yüzeyine doğrudan açıldığı alanlar da vardır. (2,8).

b. Glandulae Sudorifera (Ter bezleri):

Kökenini epidermisden alır ve anne karnında 3-4. aylarda görülmeye başlar (4).

Ekrin bezler; meme başı ,dudakların kenarları ,kulak zarı, labium minus pudendi, glans penis, glans clitoridis ve preputium'un iç yüzü dışında vücudun tüm deri bölümlerinde bulunur (2,7). İnsan derisinde en çok bulunan bu bezler asit karekterde olan teri salgılarlar. (3). Tek kanalı verdır oluşan dermis veya subcutis de bulunur (2,3). Ortalama olarak vücudumuzda 3 milyon ter bezi vardır (2,4). Sık olarak daha çok ayak tabanındadır. Ekstremitelerde azdır (4). Psişik uyarı ayak tabanı ve el ayasındaki, termik uyarı ise yüzdeki terlemeye neden olur. Kıla bağımlı olmayan ekrin ter bezleri vücut ısısının düzenlenmesini sağlar (3).

Apokrin bezler; genellikle koltuk altı meme başı, vulva , anal ve genital bölgede çok fazla bulunurlar. Strese bağlı olarak salgı yapar ve *Feromen* denilen karakteristik kokuya sahiptir (7). Son bölümleri daha kalın ve büyüktür.(2,3).Salgılarını kıl foliküllerine boşaltırlar (3). Apokrin ter bezler genelde ergenlikte salgı yapmaya başlar. Göz kapaklarında bulunan gl. sudoriferaciliarisler ve dış kulak yolundaki gl. ceruminosa, bu sınıf içindedir

(8). Bunlarda glikojen yoktur(2). Apokrin bezler ayrıca sekonder sex karekterleri içindedir (3).

Derinin Histolojisi

Derideki, yağ bezleri ve ter bezleri , kıl ve tırnakları içeren sisteme *integüment sistemi* denilir (9). Deri erişkinlerde açık alanı 1,2 – 2,3 m^2 kadarıdır (10). Deri yüzeyde epidermis ve altında dermis denilen bağ dokusundan meydana gelir (11). Yüzeyel fasia ve yağ dokusundan meydana gelen hipodermis, dermisin altında bulunur (12). Burada biraraya gelen yağ hücreleri topluluklar halinde *Panniculus Adiposus'u* meydana getirir. Ayrıca bu tabakada Vater Pacini denen sinir uçları vardır (13).

1-Epidermis, mitoza uğrayan, farklılaşan, olgunlaşan ve keratinize hücreler içerir (11).Epidermisde 4 tip hücre tipi bulunur (9). Epidermiste en çok keratinosit hücresi vardır. Keratinositler içerdiği keratinden dolayı bu ismi almıştır. Burada ayrıca melanositler, langerhans hücreleri ve Merkel hücreleri de bulunur (11). Epidermis apikalden bazale doğru 5 tabakadan meydana gelir (11,14). Bu tabakalar;

-Strt. Korneum
-Strt. Lusidum
-Strt. Granülozum
-Strt. Spinosum
-Strt. Bazale (Stratum Germinativum)

Stratum Korneum; yüzeye paralel seyreden, çekirdeksiz ve yassı hücrelerden oluşan çok sıralı hücre tabakasıdır (11,14). Epidermisin üst tabakası olan bu kısım pulsu ölmüş hücre yığınlarından oluşmuştur. Buradaki hücreler kalın hücre zarları içerir ve desmozomları yoktur. Bu özelliği ile birbirlerinden kolayca ayrılma ve deskuamasyon sağlar (10). Strt. Korneum'daki keratinositler, dirençli birleşik hücre kapsülü ile sarılmış yassı yapılar şeklindedir. Epidermis yüzeyinden keratinositler dökülür ve alt tabakalardan gelen keratinositler ile daima yenilenirler (15). Strt. Basale'den Strt. Korneum'a keratinositlerin gelip buradan dökülme süreleri 20-75 gün arasındadır (11).Granüler hücrelerin keratinleşmiş hücrelere farklılaşması esnasında hücrenin nükleusu ve organellerinde bozulma plazma membranında incelme meydana gelir. Bu bozulmalarda, Strt. Granulozum'daki nötral pH'ın Strt. Korneum'da azalması da etkilidir (16).Keratinositler yüzeyden düzenli olarak dökülmesi keratinositlerde bulunan desmozomların proteolitik yolla çözünmesi ile oluşur. KLK5, KLK7 ve KLK14 (the human kallikrein-related serine peptidases) peptidazlar, pH'a bağlı olarak desmozomları parçalar (16). LEKTI (Lymphoepithelial Kazal type inhibitör);fizyolojik serin proteaz

inhibitörü olup nötral ph da KLK ile etkileşerek desmozom yapılarının parçalanmasını engeller. Strt. Korneum'un yüzey kısmındaki azalan ph LEKTI kademeli olarak KLK peptidazlar serbest bırakır ve desmozomların parçalanmasını ve yüzeyden atılmasına yol açar (16).Hücre membranlarının yüzeyinde lipit tabakası bulunur. Bu tabaka Strt. Spinosum ve Strt. Granülozum 'da bulunan membranla sınırlı granüllerin sonucu meydana gelir. Strt. korneum hücrelerinin sitoplazmalarında organel bulunmaz. Hücre keratin ile doludur burada oluşan ölü hücreler yüzeyden dışa atılır. Hücrelerde biriken asit fosfataz yüzeyden ayrılmalarını sağlar(11).

Stratum Lusidum; bu tabaka yassılaşmış eozinofilik hücrelerin oluşan yarı saydam, ince tabakadır (9). Sadece avuç içi ve güneş gören deride yüzeyinde yer alır. Bu tabakanın hücrelerinde çekirdek ve organel yoktur. Sıkı paketli keratin filamanları ve keratohyalin dönüşüm ürünü olan elaidin içerirler (17). Bu tabakadan sonra hücreler yüzeyden atılmaya hazır duruma gelir (18).

Stratum Granülozum; sitoplazması keratohyalin granülleri ile dolu 3-5 sıra yassı poligonal hücre tabakasından meydana gelir. Granüllerin proteinleri sistin ve fosforile histidinden zengin bir protein içerir (9).Bu proteinler keratin filamentlerini birleştiren Filaggrin proteinin prekürsörleridir. Hücrede Filaggrin 'in olması apopitozun son aşamasına girildiğinin işaretidir (16).Keratohyalin granüllerinden oluşan bazı proteinlerle tonofibrillerin birleşmesi sonucunda keratin oluşur. Sitoplazmadaki keratohyalin miktarı arttıkça hücre organelleri zarar görür. Keratohyalin granülleri ribozomlardan sentezlenir. Ayrıca Stratum Spinozum'da görülen membranla sınırlı çubuk veya oval şekilli granüller de sayıca fazladır (14). İnterselüler aralıkta bu lamelli materyal çok tabakalı geniş bir kılıf halinde olduğundan Stratum Lusidum'da keratinositlerin yüzeyini kaplar. Bu kılıf nedeniyle epidermis su bariyeri görevi görür (15).

Stratum Spinosum; merkezde çekirdeği olan ve sitoplazmaları keratin filaman ile dolu kübik, hafif yassılaşmış hücrelerden meydana gelir (9). Fiksasyon sonucu meydana gelen hücre büzüşmesinde iğne benzeri çıkıntılar oluşur ve bu hücrelere *diken (prickle) hücreleri* adı verilir (5). Sitoplazmada bulunan lamelli yapıda küçük granüllere *membran kaplı granül veya lamelli cisimcikler* denilir. Tonofilamanlar dikensi görünümlü sitoplazmik çıkıntılar içinde ilerleyerek bir desmozoma yapışırlar (15). Desmozomların olduğu bölgelerde hafif bir kalınlaşma oluşur. Bu bölgelere *Bizzozero Nodülleri* denir. Stratum Bazale ve Stratum Spinosum birlikte *Stratum Malpighi de* denilir (14, 16).

Stratum Bazale; en alttaki tabakadır; bazal membranın hemen üzerine tek sıra şeklinde dizilmiş, prizmatik veya kübik şekilli, bazofilik boyanan, desmozomlar ile birbirine bağlı ve geneli keratinosit olan hücreleri ihtiva eder

(15). Bazal hücre zarındaki hemidesmozomlar ile hücreler bazal laminaya bağlanır (9).Buradaki keratinositler üst kısımdaki keratinositlerin öncüleri olduğu için bu tabakaya *Stratum Germinativum* da denilir (14). Genellikle geceleri mitozla hücre yenilenmesini sağlar ve yüzeye doğru itilerek Stratum Spinozum'a çıkarlar (18). Mitozla başlayan göç, hücrelerin ölerek epidermisin üst tabakalarından atılması ile sonuçlanan hücresel değişikliğin özel bir apopitoz şekli olduğu varsayılır (14,16).İnsanda epidermis yaşa, bulunduğu bölgeye,ırk, genetik, cinsiyet vb. nedenlere bağlı olarak yaklaşık 15 – 30 günde bir yenilenir (9) Stratum bazalde ayrıca melanositler ve Merkel hücreleri de bulunur (16).

Epidermis Hücreleri

Epidermisde dört farklı hücre tipi bulunur. Bunlar:

a. Keratinositler: Epidermiste en fazla bulunan hücrelerdir. Bölünüp yukarı doğru göç ederken keratinleşir.Böylece vücudun dış kısımında koruyucu bir tabaka yapar (12, 14). Bazal hücrelerin sitoplazmaları tonofilaman denilen 10 nm'lik uzun ara filamanları kapsar. Bunlar keratin ailesini oluşturur (5). Farklılaşmış bir keratinosit hücresinin ortalama % 85'i keratin ile doludur. Strt. Spinozum'un üst kısımlarındaki keratinositler, sitoplazmalarındaki serbest ribozomlar vasıtasıyla keratohyalin granüllerini sentezler. Keratohyalin granüllerinin içinde filaggrin ve trikohylain demeti bulunur. Granüllerin görülmesi ve filaggrinin keratinositlerden meydana gelmesi apopitozun son dönemi olduğununun işaretidir. Filaggrin ve keratohyalin granülleri keratin filamentlerini tonofibrillere bağlanmasını destekler (16).Strt. bazale ve Strt.spinosum keratinositleri birbirlerine desmozomlar ile bağlıdır. Hücrelere tonofilaman demetlerin bağlanması sonusu dezmozomlar epidermise mekanik güç ve yapısal bütünlük sağlar. Mekanik güç etkisini önlemek için, keratinositlerin sıkıca bazal membrana hemidesmozomlar ile yapışır. Hemidesmozomlar sitoplazma içinde bir adet bağlantı plağı içerir. Bunlarda tonofilamanlar hücrenin iç bağlantı bölgesidir. Bu filamanlar dışarı doğru çıkarak hücreyi bazal laminaya yapıştırır (14).Keratinositler; Strt. Korneum'a gelene kadar sitoplazmalarındaki organellerini ve nükleuslarını kaybeder. En sonunda Strt.Korneum'da asit fosfataz ile yüzeyden pul gibi dökülür (16).Keratinositlerin immünojenik moleküller üreterek bağışıklıkta aktif olduklarını gösterir. Çalışmalar, bu hücrelerin bir kaç interlökini, tümör nekroz faktörlerini (TNF) ,koloni uyarıcı faktörleri (CSF), interferonları, ve de platelet ve fibroblast büyüme faktörlerini (PDGD, FGF) salgıladığını göstermiştir (18).

b. Melanositler; Epidermisin stratum bazale kısımına yerleşik hücrelerdir. Nöral kristadaki melanoblastlardan meydana gelir (15).Özellikle dermiste ve

kıl foliküllerinde bulunurlar. Melanositlerin ürettiği melanindir. Bunlar dendritik hücreler olarak varsayılır. Stratum Bazale'de bulunan hücre gövdesinden çıkan çok sayıda dendrit benzeri uzantı Strt. Spinozum'un keratinositleri arasına dağılır. Farklı vücut kısımlarında ve farklı sayılarda keratinositle bağlantı kurarak *epidermal–melanin unit* denen hücre grubunu meydana getirir. Hücre sitoplazmalarında endoplazmik retikulum ve golgi kompleksi bulunur. Tonofilaman ve desmozom içermezler (16). Hemidesmozomlarla bazal laminaya bağlanır ve deri renginin oluşmasını sağlar (19).Melanositler salgıladıkları melanin ile vücudu zaralı olan ultraviyole ışınlarından korurlar (14).

Melanin ilk olarak premelanozomda depolanır. Melanin, tirozinaz enzimi ile tirozin aminoasidinin 3,4- dihidroksifenilalanine (DOPA veya metildopa) oksidasyonu sonucu oluşur. Oluşan DOPA daha sonra melanine dönüşür (9, 14, 16) Melanin melanositlerin sitoplazmik uzantıları boyunca merlanosumlar içinde birikir. Ortamdaki çözünmeyen melanin granüllerini keratinositler alır (15).Melanositler, saçın ve deri rengini belirleyen melanin pigmenti salgılar. Rengi belirleyen melanosit sayısı değil melanosit aktivitesidir. Genellikle 1mm ^{2} epidermiste 1000-2000 adet melanosit bulunur. Yaşın ilerledikçe deri ve saçlardaki melanosit sayıları azalır (9).

c. Langerhans Hücreleri; stratum spinozum tabakasındaki yıldız şekilli bu hücreler epidermal hücrelerin %2 - %8 ini oluşturur (9). Dendritik hücreler denilen bu hücreler, ayrıca dermisde, ağız boşluğunda, özefagus da bulunabilir (9). İmmun sistemde antijen sunan hücrelerdir (18).İmmun sistemin fagositik ve antijen sunan hücreleri olarak CD1'a hücre yüzey antijenini salgılar (9). İmmünohistokimyasal olarak bu hücrelerde CD1 görülerek tanınır. Langerhans hücreleri yüzeylerinde MHC1 ve MHC2 molekülleriIg G için Fc reseptörleri ve kompleman C3b reseptörlerini de içerir. Bu hücreler eksojen antijenleri tanıyıp yakalayarak lenfositlere sunarlar (14,16).Langerhans hücrelerinde tek çekirdek olup sitoplazmalarında golgi kompleksi ve lizozomları içeren organeller bulunmaktadır (9). Ayrıca *Birbeck Granülleri* denilen tenis raketlerine benzeyen sitoplazmik yapıları vardır (9,16). Bu granüller, çomak kısmında pentalaminar membranlar bulunur ve antijen sunumu esnasında hücre membranın sitoplazmaya doğru girinti yapması ile oluşan ve *Langerin* adlı bir proteini içeren yapılardır. Bu hücreler mononükleer fagosit sistemin hücreleri olarak kabul edilirler. (14).

d. Merkel Hücreleri; Strt. Bazale'de bulunan ve modifiye keratinositlere benzer hücrelerdir. Duyu alma özelliği fazla olan kısımlarda çok sayıdadır (15, 16). Bu hücreler nöral krista kökenli olup sitoplazmasında küçük granüllere sahiptir (9). Bu hücreler mekanoreseptör hücrelerdir. Sinir lifi, epidermisin

bazal laminası geçince miyelin kılıfını kaybeder ve duyusal sonlanma haline dönüşerek, Merkel hücreleriyle temas eden bir sinir plağı meydana getirir (15). Merkel hücresi ve nöron ile birlikte oluşan yapıya *Merkel hücresi- nöron kompleksi* denir (14,16). Bu hücrelerin nörosekretuvar işlevleri de vardır (18).

2- Dermis; mezoderm kökenli olup hipodermise bağlanmasını kuvvetlendiren tip 1 Kollajen ve elastik lifler içeren düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşur (9). Dermis damardan zengin bir bağ dokusuna sahip olup deriye esneklik, mekanik destek ve gerilme kuvveti sağlar. Cilt için gerekli olan musküler arterler cilt altındaki bağ dokularında bulunurlar. Dalları anastomoz yapar. Epidermisin altındaki geniş kapiller ağlar avasküler epitelin beslenmesini sağlar (9). Dermis yüzeyi düzgün değildir. Dermisdeki bağ dokusu bazı kısımlarda epidermise uzanarak dermal papilları oluşturur (14,16).Bu papillalar sayıca çok olup dallanmış haldedir. Epidermisde dermise uzanan çıkıntılara *epidermal çıkıntılar veya rete çıkıntıları* denilir. Bu çıkıntıların düzeni genetiksel olduğundan bu düzen kişiye has olan parmak izi oluşumunu sağlar (14).Dermis iki tabakadan meydana gelir:

(1) *Papiller tabaka;* epidermisin altında gevşek bağ dokusu tabakasıdır (16). Dermisi epidermise bağlayan papillalar bulunur. Burada Tip 3 kollagen fibrillerve elastik fibriller gevşek bir ağ yapar. Tip 7 kollagenden meydana gelen fibriller ile papiller tabaka üstteki bazal laminaya tutunur. Burada, makrofaj, fibroblast, mast hücreleri, plazma hücreleri ve diğer bağ dokusu elemanları bulunur (9). Damardan zengin olan papillalara *vasküler papilla*, sinirden zengin olanlara *nervöz papilla* denir (14,16). Bazı papillalar Meissner Korpüskülleri'ni içerir ve hafif deformasyonlara karşı cevap verir. Burada ayrıca soğuğu algılamada görev yapan *Krause reseptörleri* bulunur (9).

(2) *Retiküler tabaka;* yoğun ve hücreden zengindir. Kollagen ve elastik lif demetleri içerir. Bu demetler düzenli dağılır ve bazı bölgelerde aynı yönde seyreder. *Langer çizgileri* denen bu alanlarda lifler düzenli bir şekilde sıralanmıştır (16). Bu tabakada dermatan sülfat proteoglikanlardan bol bulunur (11). Lifler bazal laminaya doğru giderek elastin bileşenini kaybeder ve sadece mikrofibriler bileşeni bazal laminaya girer. Bu elastik ağ derinin esnekliğini sağlar (11).

Dermisdeki temel yapılar:

a. Kollajen; insan derisinin gerilmesi ve desteklenmesini sağlar. Kuru insan derisi ağırlığının %70-80'ni kollajenden oluşur. Kollajenin çok sayıda tipleri olmasına rağmen %80 tip I kollojen bulunur. Zamanla bu komponentler ve yapısal proteinler hasara uğrar (20).

b. Elastik Lifler; fibroblastlardan sentezlenir. Elastinin öncü maddesi

proelastin tropoelastin olarak salgılanır. Yapısındaki izodezmosin ve dezmozin ile gerilip esner.

*c. Glikoz Amino Glikanlar (GAG);*Kollagen ve elastinle birlikte GAG'lar dermiste çok fazla bulunurlar ve derinin dış görüntüsünü sağlar. Bu polisakkarit zincirler dissakkarit birimlerinden oluşur. Hiyaluronik asit, dermatan sülfat, heparan sülfat bu gruptandır. GAG'lar derinin yumuşaklığı ve hidrasyonunu için su ve tuz dengesini sağlar(15).

***3-Hipodermis*;** bu tabakaya *panniculus adiposus* da denilir. Vücudun ısı dengesini sağlar ve bir enerji deposudur (16). Bu tabakada *Vater Pacini* bulunur, bu geçici titreşim uyarılarına cevap verir (15). Sinir uçları 1 mm den daha uzun ve derin basınç duyusuna duyarlıdır. Enine kesitlerde konsantrik lamellerden oluşur. Her bir korpüsküle tek bir miyelinli sinir fibrili gelir ve korpüsküle girerken miyelin kılıfını kaybeder (5) Penis,klitoris ve göz kapaklarında hipodermis yoktur (15).

Derinin Ekleri

a.Yağ Bezleri; tüm vücut yüzeyinde (el ayası ve ayak tabanı hariç)yaygın olarak bulunan halokrin bezlerdir. Salgı kısımı dermiste,boşaltım kanalı ise kıl folikülünün boyuna açılır. Ağız köşelerinde, dudaklarda, labia minör,glans peniste ve meme ucunda yağ bezleri bağımsız olarak direk olarak deri yüzeyine açılırlar (15). Vücudda cm^2 de 100 kadar yağ bezi vardır(9). Bu bezlerin salgısı olan *sebum* kolesterol ve tirgliseritten zengindir. Yağ bezleri asinüs denen çok sayıda küçük lobüllerden oluşur (14). Asinüsler bazal lamina üzerinde ve yassı epitel hücrelerinden meydana gelir. Bu hücreler çoğalıp farklılaşırlar sitoplazmalarında çok miktarda yağ damlacığı içeren hücrelerle dolar (9). Küçük yuvarlak nükleuslu hücrelerin sitoplazmalarında agranüler ve granüler endoplazma retikulum, golgi organeli, mitokondri, bol glikojen ve çok sayıda lipid damlaları içerir (16). Yağlar endoplazmik retikulumda sentezlenip yağ damlacıkları halinde golgi organelinde depolanır (5). İçi lipitle dolan ve metabolik aktivitesi kalmayan hücrenin kendisi sekresyon ürünü olarak atılmasına *halokrin sekresyon* denir. Merkezde kanala yakın hücrelerin nükleusları hücrelerin dejenere olması nedeniyle piknotiktir veya hiç yoktur.

b.Ter Bezleri; tübüler kıvrımlı bezler olup hipodermisin üst bölümüne kadar ulaşır (18). Vücutta apokrin ter bezleri ve ekrin ter bezleri ve iki gruba ayrılır:

Ekrin Ter Bezleri; bezin salgı kısmı dermisdedir(18). Bu bölümde açık hücreler, koyu hücreler ve miyoepiteliyal hücreler bulunur (15). *Açık hücreler (şeffaf hücreler)* bazal lamina üzerine yerleşmiş piramidal şekilli hücrelerdir (14). Çok miktarda mitokondri içerir ve terdeki su ve başlıca Cl^- ve Na^+ un

çoğunu salgılarlar (15). Glikojenden zengin stoplazmalara sahiptir ancak sekretuar ürün bulunmaz (16).*Koyu hücreler (dark cell);* üst kısımları geniş, alt kısımları dar olan piramidal yapıda hücrelerdir. Küçük bir nükleusa sahip olup sitoplazmalarında golgi kompleksi, uzun mitokondriyonlar ve granüler endoplazma retikulum keseleri bulunur. Apikal sitoplazma çok sayıda elektron yoğun salgı granülü ile doludur. Bu granüllerin kimyasal içeriğinin glikoprotein olduğu düşünülmektedir (14). Bazal yüzleri bazal laminaya dokunmaz (18**).** *Miyoepiteliyal hücreler* koyu ve açık hücreler ile birlikte bazal membranı kullanır ancak hiçbir zaman asinüsün lümenine uzanmaz (5). Aktin filamentinden zengin stoplazmaya sahip olup kontraktil hücrelerdir. Bu kontraksiyonlar ile ter bezden dışarı salgılanır (14).

Apokrin Ter Bezleri; Ekrin ter bezine göre daha az kıvrıntılı olan tübüler bezlerdir (16). Salgı asinüsleri daha büyüktür ve dermisteile birlikte hipodermiste bulunur (15). Bu bezlerin boşaltım kanalı kıl follikülüne dökülür. Bu bezler puberteden sonra faaliyete geçer ve ayrıca adrenerjik sinirlerle uyarılır (15,16).Apokrin ter bezlerinin salgı tübüllerinin lümenleri, tek katlı kübik epitel ile döşelidir. Bu bezin son kısmında çok sayıda miyoepitel hücresi bulunur ve salgı hücreleri ile ortak bazal membranı paylaşırlar. Hücrelerin apikal sitoplazmaları sekresyon granülleri ile doludur. Bu bezler başlangıçta kokusuz olan ancak bakteriyel kontaminasyonla belirgin bir koku veren bir salgı üretirler (9).

Derinin Fizyolojisi

Derinin çok sayıda fonksiyonları da vardır. Bunlar:

1.Koruyucu Fonksiyon:

Vücuttaki organları örter, bakteriler ile toksik maddelerden, mekanik darbe ve ultraviyole ışınlardan organları korur. Epidermisin strt. korneum tabakası, deride koruyucu olarak görev yapar. Bu tabaka asit ve alkali gibi kimyasal toksikler karşı direnç oluşturur. Deride oluşan bir yaralanma dış ortamdaki bakterilerin invazyonuna sebep olur ve enfeksiyon oluşur (8).

Yaralanma sırasında keratinositler; sitokinleri salgılar. Sitokinler immünolojik reaksiyonlarda, inflamasyonda, yara iyileşmesinde ve doku tamirinde rol alır ve mikropların invazyonunu önlemek için antimikrobial peptidleri üretir (8).Mekanik darbelerden koruma özelliği: deri altındaki organ veya doku üzerine sıkıca tutunamadığından buralarda hareket edebilir. Bu yüzden mekanik etki, derinin altındaki kısımlara ulaşmaz (8).Güneş ışığı veya herhangi bir ultraviyole ışığına maruz kalındığında deride melanin pigmenti üretimi artar.

Melanin pigmentinin görevi ultraviyole ışınlarını absorbe ederek etkisini gösterir.

2. Derinin Duyusal Fonksiyonu

Deri vücuttaki en büyük duyu organıdır. İçerisinde çok sayıda sinir uçları bulunur. Bu reseptörler basınç , ağrı ,dokunma veya sıcaklık duyuları tarafından uyarılıp afferent sinirler aracılığı ile beyne iletilirler (8). Farklı özelliklere sahip altı tip dokunma reseptörü vardır. Bunlardan ilki derinin her kısımında bulunan, *serbest sinir uçlarıdır* ve dokunma ve basıncı algılar.

İkincisi, *Meissner cisimciği* olup dokunma reseptörü olarak görev yapar. Bu kalın miyelinli bir duyu sinirine sahip kapsülle çevrili sinir uçlarından oluşmuştur. Bu cisimcikler dudaklarda,parmak uçlarında ve derinin kılsız kısımlarında fazlaca bulunur. Meissner cisimciklerinin uyarıldıktan sonra çok kısa sürede cevap verir. Bunlar düşük frekanslı vibrasyona karşı oldukça duyarlıdır (21).

Üçüncüsü *Merkel diskleridir*. Bunlar ilk olarak kuvvetli sinyal gönderir, sonrasında kısmen adapte olur ve daha sonrasında devamlı bir şekilde daha zayıf uyarılar doğuran ve yavaş adaptasyon gösteren yapılardır. Kişinin derisinin sürekli temas eden cisimlere karşı farkındalığı sağlar (21). Bu reseptörler, vücutta dokunma duyusunu lokalize etmede ve dokunulan yüzeyin yapısını saptamada rol oynarlar (21).

Dördüncüsü, *kıl son organıdır.* Vücut üzerindeki ince kılların hareketi, kılların alt kısmını çevreleyen sinir liflerini uyarır. Bunlar her kıl ve dibindeki sinir lifidir. Bu reseptör kolay adapte olur ve vücutla ilk teması ile vücut yüzeyindeki nesnelerin hareketini saptar.

Beşincisi, derin tabakalarda bulunan kapsülle çevrili çok sayıda dallanmış *Ruffini son organlarıdır*. Bu sonlanmaların ağır ve devamlı dokunma sinyallerini iletir. Adaptasyonları zayıftır.Ayrıca eklemin rotasyon derecesini bildirir (21).

Altıncısı, *Pacini cisimcikleridir.* Bunlar yanlızca dokuların hızlı hareketlerine duyarlıdır. Saniyeler içerisinde adapte olurlar. Bu yüzden doku vibrasyonu ve dokuların mekanik durumlarındaki hızlı değişmeleri saptar (22).

3-Derinin Sentez Fonksiyonu

Deri ultraviyole ışınlarının etkisiyle Vit D_3'ü sentezler (8). Deri veya diyetle Vit D3 vücuda alınır. Vitamin D_3 bir hormon değildir ve endokrin bezler ile sentezlenmez (23).Vit D_3 sentezi deride keratinositler tarafından gerçekleştirilir. Yaz güneşinde 7 – dehidrokolesterol previtamin D_3 ·e dönüşür. Oluşan previtamin D_3 miktarı, UV ışını miktarı ile orantılıdır. Previtamin D_3 sonra, güneş ışınlarının termal enerjisi ile üç günde vitamin D_3 e dönüşür.

Güneş ışığına sürekli maruz kalma, 315- 330 nm dalga boyundaki UV ışınların ile previtamin D_3 ün parçalar ve inaktif ürünler oluşurBu yüzden güneş ışınları Vit D_3 oluşmasını hem uyarır hem de aşırı oluşmasını önler. Bu yüzden aşırı güneş ışığı maruziyeti sistemik Vit D zehirlenmesine neden olmaz. Paratiroid hormon vitamin D_3 sentezini uyarır, 1,25-$(OH)_2$ D ise inhibe eder, (23).

4.Derinin Depo Fonksiyonu

Deri kan damarlarının genişlemesiyle su,yağ,klorid ve şeker gibi maddeleri depolar(16).

5.Vücut Isının Regülasyonu

Derideki yağ tabakası ısıyı diğer dokulara göre daha az iletir. Vücut içinden deriye kan akımı ısının taşınmasın sağlar. Kan damarları derialtı yağ dokularında geniş alana yayılım gösterir.

Deride kapillerlerinden gelen kanla beslenen venöz bir ağ bulunur. Kan buraya küçük arterlerden arteriyovenöz bağlantılar ile direk gelir (21).Venöz ağa gelen kan akımının hızı toplam kalp debisinin % 30 una kadar yükselebilir. Kan akım hızının yükselmesi vücudun içindeki ısı da yükselir (21).İç ortamın hava sıcaklığının, vücut içinden deri yüzeyine ve buradan havaya iletilmesi tam vazokonstriksiyon ile tam vazodilatasyon arasında ısı iletimi yönünden sekiz kat fark saptanmıştır. Bu yüzden deri kontrollü bir ısı radyatör sistemidir ve deri kan akımı ısının vücudun içinden deriye iletilmesinde etkin rol oynar (33).

6.Su ve Elektrolit Regülasyonu; su ve elektrolit balansını, ter mekanizması sayesinde su ve tuzları atarak olur(16).

7.Boşaltım Görevi; az miktarda üre, tuz, yağ içeriği boşaltabilir (8).

8.Absorbtif Fonksiyonu; yağda çözülebilen maddeleri emme yeteneğine sahiptir (16).

9.Sekresyon Fonksiyonu

KAYNAKLAR

1. Odar İV. (1984). Anatomi Ders Kitabı (Vol. 2). Ankara: Salmanlar Ofset.
2. Arıncı K, Elhan A. (2001). Anatomi (2. Cilt). Ankara: Güneş Kitabevi.
3. Gökmen F. (2003). Sistematik Anatomi. İzmir: Güven Kitabevi.
4. Unur E, Ülger H, Ekinci N. (2005). İnsan Anatomisi. Kayseri: Medikal Kitabevi.
5. Ovalle K, Nahirney P. (2009). Netter's Essential Histology (S. Müftüoğlu, F. Kaymaz ve P. Atilla, Çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
6. Kierszenbaum AL. (2006). Histoloji Ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş (R. Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık.
7. Yıldırım M. (1996). İnsan Anatomisi. İstanbul: Beta Basım YayımDağıtım.
8. Sembulingam, K., & Sembulingam, P. (2006). Blood groups. Essentials of medical physiology 4th edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 118-23.
9. Gartner LP, Hiatt JL. (2007). Color Textbook of Histology (Third Edition). Philadlphia: Saunders Elsevier Company.
10. Junqueria LC, Carneiro J. (2009). Temel Histoloji Text & Atlas. (Y. Aytekin, S.Solakoğlu, Çev). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
11. Gartner LP, Hiatt JL. (2009). Color Atlas Of Histology (Fifth Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer - Lippincott Williams & Wilkins.
12. Erbengi T, Clara M. (1979). Histoloji Atlası (3. Baskı). İzmir: Sanal Matbaacılık.
13. Young B, Heath JW. (2000). Wheater's Functional Histology Fourth Edition. London: Harcourt Publishers Limited.
14. Ross MH, Pawlina W. (2011). Histology A Text and Atlas With correlated cell and molcular biology (6th Edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
15. Kierszenbaum AL. (2006). Histoloji Ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş (R. Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık.
16. Allı N. (1998). Deri yaşlanmasında hücresel ve moleküler mekanizmalar. T Kin J Kozmetoloji. 133: 1296- 1299.
17. Eroschenko VP. (2001). Histoloji Atlası (9. Baskı). (R. Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık.
18. Eşrefoğlu, M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Matbaacılık Yayıncılık LTD.
19. Moore KL, Persaud TVN. (1998). The Developing Human (Clinically Oriented Embriyology). Pennsylvania: Saunders Company.

20. Guyton & Hall. (2007). Tıbbi Fizyoloji (11. Basım) (H. Çavuşoğlu, B, Yeğen Z. Çev.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
21. Berne RB, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. (2008). Fizyoloji (5. Baskı). (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev.). Ankara: Güneş Tıp Kitabevi.
22. Petorak İ. (1984). Medikal Embriyoloji. İstanbul: Beta- Basım Yayım Dağıtım.
23. Boukamp P. (2001). Ageing mechanisms: the role of telomere loss. *Clin Exp Dermatol.* 26(7):562–565.

Elektrik ve Yıldırım Çarpması Etkileri ve Yanıkları

Metin VARLI[1]

1 Dr., Selahaddin Eyyübi Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ,Diyarbakır
ORCID: 0000-0003-2433-0402

Elektrik çarpmasına bağlı yaralanmalar her ne kadar sık görülmese de genellikle birçok branş doktorunu ilgilendiren bir durumdur. Bu nedenle ilk tanı ve tedavisi hekimlerce iyi bilinmelidir. Elektrik çarpmaları sonucu minimal yüzeyel bir yanık oluşabilir. Ancak hayatı tehdit edici ciddi yaralanmalara kadar giden geniş spektrumlu bir klinikle karşılaşılabilir. Tüm yaş gruplarının risk altında olduğu bir travma türüdür. Elektrik yanıkları, yetersiz elektrik enerjisi sistemi ve düşük sosyal ve ekonomik düzeyi olan gelişmemiş ülkelerde genellikle daha sık görülmektedir. Bu yaralanma türünde genellikle birçok organ ve sistem etkilenmektedir. Bu nedenle tedavide gecikme morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Yanık ve elektrik yaralanmaları tüm travmaların %3,7'sini oluşturur(1). Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada sıklığı 7500 yanık hastası değerlendirilmiş ve bu hastaların %21'i elektrik çarpmasına bağlı olduğu bulundu(2). Elektrik yaralanmaları erkeklerde daha sık (%81) görülmektedir(3,4). Bunun nedeni elektriğin kullanıldığı sektörlerde erkeleri daha sık çalışıyor olmasına bağlanabilir. Elektrik yanıklarının görülme sıklığının artmaktadır. Bu artış, günlük yaşamda artan elektrik akımının kullanımı ve artan nüfusa bağlıdır.

Yıldırım çarpmaları özellikle bahar ve yaz aylarında, yağmurlarla birlikte görülmektedir(5,6). Yıldırım çarpmasına bağlı olarak giysiler parçalanmış, yırtılmış veya sökülmüş olabilir(7). Yıldırım yaralanmalarından ölüm oranı %30'dur ve hayatta kalanların %70'ine morbidite gelişir(8,9). Bazı mağdurlarda semptomlar hafiftir ve çok az tıbbi müdahale gerektirirken, diğerlerinde ölümcül yaralanmalar meydana gelir(10,11). Hastalarda geniş yanıklar, kıllarda tütsülenme, vücuttan elektrik akımı geçmesine bağlı organ yaralanmaları görülebilmektedir. Vücuttaki ısınan metallere bağlı ya da giysilerin tutuşması sonucu termal yanıklar oluşabilir. Beyin ödemi, intrakranial kanama, beyin ısıya bağlı lezyonlar oluşabilir. Beyinde peteşiyal kanamalar, büyük damar kanamaları, piramidal hücrelerde kromatoliz izlenebilir (12). Oluşan elektriksel ve termal hasara müdahale elektriksel yaralanmalar ile benzerdir.

Elektrik yaralanmasının yerini ve şiddetini belirleyen faktörler, verilen enerjinin büyüklüğü, voltaj, akım direnç, akım türü, akım kaynağıyla temas süresi ve akım yoludur. Elektrik akımları düşük ve yüksek voltajlı olarak ikiye ayrılır. 1000 volt(V) üzeri akımlar yüksek voltajlı akım olarak adlandırılır. Ve her iki tip elektrik akımının kendine özgü yaralanmalara neden olurlar(13). Elektrik yanıklarının büyük çoğunluğu(%95) 0-200 V arasındaki düşük voltaj akımlı elektrikten kaynaklanır. Alternatif akım direkt elektrik akımına göre 3 kat daha fazla hasar oluşturur. Elektrik yanıklarında 3 faklı bileşen bulunmaktadır. Bunların ilki akımın geçişi nedeniyle oluşan yaralanma, ikincisi akımın toprağa

ulaşmasına bağlı parlama alev yaralanması ve son olarak da yaralının giysi ve çevrenin yanması ile oluşan alev kaynaklı yanıklardır(14,15).

Elektik çarpması nedeniyle yaralanan hastalarda olay yerinde öncelikle elektrik akımını kesmek gerekir. Hasta elektrik kaynağı ile temas halinde ise dokunmamak gerekir. Hastanın hava yolu, solunum ve dolaşım kontrolü yapılır. Solunum kasları ve merkezi sinir sistemi etkileneceğinde solunum arresti gelişebilir. Kardiyak aritmi veya arrest olabileceği için temel ve ileri yaşam desteği gerekebilmektedir. Elektrik çarpmasından sonra solunum, dolaşım veya her ikisi de durabilir. İlk görüldüğünde ölü gibi görünen hastalarda bile resüsitasyon endikasyonu vardır. Çünkü bu hastalar genellikle genç ve daha önce herhangi bir kardiyopulmoner hastalığı olmadığından hayatta kalma şansları yüksektir. İlk müdahalesi yapıldıktan sonra eğer ciddi elektrik yanığı var ise yanık merkezlerine sevki gerçekleştirilmelidir.

Elektriğin yaralanma veya ölüme neden olması için akımın vücuda giriş yapıp bir mesafe kat ettikten sonra vücudu terk edip elektrik devresinin tamamlanması gerekir(16–19). Deri elektrik akımına en dirençli dokulardan biridir. Akımın yeterli amperde olması durumunda daima lezyon izlenir ve yuvarlak, oval veya uzunlamasına krater şeklinde, tabanı soluk veya koyu kahve renkli olan bu lezyon "elektrik yanığı" ya da "Joule yanığı" adı verilir(18).

Elektrik enerjisinin insan vücudundan geçişi, vücudun dokularında ve organlarında çok karmaşık reaksiyonları tetikler. Bu reaksiyonlar, bir yandan, organizmanın anatomik, histolojik ve biyokimyasal yapısını etkiler ve diğer yandan bir dizi travmaya yol açar. Oluşan yanıklar yüksek ısıya bağlı termal hasar oluşturur ve hücre membranı elektriksel olarak bozulur(20). Elektrik çarpması nedeniyle yaralanan hastaların kliniği farklılık gösterebilmektedir. Basit bir karıncalanma hissinden, ölüme kadar giden bir klinik spektruma sahiptir. Elektrik çarpmalarında akımın deriye giriş ve çıkış bölgeleri ile beraber, asıl hasar akımın oluşturduğu ısı etkisi sonucu vücutta izlediği yol üzerinde yer alan organlar ve kaslarda yanıklar oluşmaktadır. Primer etki olarak termal hasar sonucunda deride koagulasyon nekrozu gelişir. Ardından disritmi veya apne gibi hayatı tehdit eden durumlar meydana gelir. Son olarak da sinir harabiyeti, paralizi ve vazo spazm oluşur. Bunun konucunda, kas kontraksiyonları, ligament yırtıkları, kemik kırıkları ve eklem çıkıkları meydana gelmektedir. Gövde gibi yüksek hacimli bölgelerde temas bölgesi karın veya göğüs değil ise akım dağılacağı için iç organlardaki hasar daha az olur(21). Cilt yanıkları sınırlı görülebilir ancak cilt altı dokulardaki yaralanma çoğu zaman daha ciddidir. Elektrik çarpmalarında derin yanıklara bağlı cilt altı amfizem görülebilir. Merkezi sinir sisteminin etkilenmesi ile baş ağrısı, şuur değişikliği, beyin dokusu nekrozu gelişebilir. Hastalarda kardiyak ritim bozuklukları yanı sıra iskemi, infakt görülebilir. Katarakt gelişimi

bu hastaların yaklaşık %5-7'sinde gelişebilmekte ve genellikle 1-2 yıl içinde bilateral olarak gelişir(22,23).

Elektrik çarpması ile başvuran hastalarda stabilizasyonu ilk yapılacak girişimdir. Bu amaçla tüm hastalar kardiyak monitorizasyon, O2 desteği ve en az iki büyük damar yolu açılması gereklidir. Göğüs duvarı yanığı var ise solunum desteği amacıyla endotrakeal entubasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olabilmektedir. Tüm hastalar tetanos proflaksisi açısından değerlendirilip gerekli aşılamalar yapılmalıdır. Cildinde yanık olan hastalar proflaktik antibiyoterapi açısından değerlendirilmelidir. Elektrik çarpmasına bağlı ısı yanığı olan hastalara yanık yüzdesi hesaplandıktan sonra sıvı resüsitasyonuna (Laktatlı Ringer) başlamalıdır. Ancak bu hastalardaki göremediğimiz yanıklar da oluşacağı için sıvı ihtiyacı tam olarak tespit edilemez. Saatlik idrar çıkışı gibi diğer parametreler de takip altına alınmalıdır. Hastalarda gelişebilecek yanık ilişkili hipokalemi hususunda uyanık olunmalıdır. Myoglobinüri ve hemoglobünüri gelişebilir, akut böbrek yetmezliğini engellemek için sıvı replasmanı ve idrar takibi gereklidir. Hastanın idrar çıkışı erişkinlerde 100 ml/ saat, çocuklarda 2 ml/kg/saat olmalıdır. Başlangıç stabilizasyonu sonrası hastada uygun görüntüleme ve laboratuvar testlerine geçilebilir. Bunlar arasında; kemik patolojilerini tespit etmek amaçlı direkt grafiler, tam kan sayımı, kan gazı analizi, biyokimyasal parametreler, elektrokardiyogram ve karbon monoksit maruziyeti düşünülüyorsa karboksihemoglobin düzeyi tayini bulunmaktadır.

Elektrik yaralanmalarına bağlı olarak acil servislere başvuran olguların prognozu ağır seyredebilmekte, yara debridmanı, fasyotomi ve ampütasyon ameliyatları gerekebilmektedir(24,25). Acil cerrahi iki durumda gerekebilmektedir. Bunlar masif deri nekrozu ve kompartman sendromu nedeniyle yapılan cerrahilerdir. Acil cerrahi yapılacak ise 3. ve 5. günler arasında yapılmalıdır. Bu sayede bakteriyel enfeksiyon önlenebilir ve doku canlılığı net olarak sınırlandırılabilir. Hastada göğüs duvarı, abdomen ya da ekstremitelerde kompartman sendromuna gidiş tespit edilirse vakit kaybetmeksizin fasyotomi uygulanmalıdır. Aksi taktirde özellikle göğüs duvarı yanıklarında hastanın solunumu riske edilmiş olacaktır. Yüksek voltaj yaralanmalarında, yaygın arklar, alev ve flaş yanıkları, miyokard nekrozu, hepatik, pankreatik nekroz, gastrointestinal sistem kanamaları, ciddi genital yaralanmalar, merkezi sinir sistemi hasarı ve sekonder multipl organ yetersizlikleri prognozu belirlemektedir(24).

Elektrik ve onunla ilişkili komplikasyonların yanı sıra elektrik yaralanmalarına eşlik eden yüksekten düşme, künt ve delici yaralanmalar ve buna bağlı ek yaralanmalar hastaların mortalite ve morbiditesine etki eder(26). Yüksek voltajlı elektrik çarpmasına maruz kalan ve buna bağlı vücudunda yaralanma

gelişen tüm hastalar ya yoğun bakım, ya da yanık ünitelerine yatırılarak takip ve tedavi edilmelidir. Hastalar acil servisten taburcu edilecekse acil hekimi hastayı taburculuk sonrası takip amaçlı polikliniğe başvurması hususunda bilgilendirmelidir.

Donma Etkileri ve Tedavisi

Son yıldaki araştırmalar, donma yaralanmasının patogenezini açıklığa kavuşturdu. Ayrıca bu dönemdeki araştırmalar ideal tedavinin nasıl olması gerektiğini de ortaya koymuştur. Yeni tedavi yöntemleri ile doku kayıpları sınırlandırılmasına ve iyileştirme hızının artmasına olanak sağlamıştır. Aynı zamanda, birçok farmakolojik ajan ve antibiyotik kullanımı tedavide kullanıma sokuldu. Geçmişte donma özellikle orduların bir sorunuydu endişesiydi. Savaşlarda meydana gelen yıkıcı kayıpların önde gelen bir nedeniydi. Soğuktan kaynaklanan yaralanmalar için çok fazla ampütasyon gerçekleştirilmiştir(27).

Buna ek olarak, açık hava aktivitelerine ve spor faaliyetlerine katılımın artması, donma yaralanması ve çoğu zaman sakatlanmalar ve sekel oluşma riski altındaki nüfusun artmasına neden olmuştur(28).

Donma yaralanması için dünya çapında yapılan birçok büyük epidemiyolojik çalışmada açıklanan çeşitli risk faktörleri vardır(29,30).

Yapılan eski çalışmalar yaşlılar ve küçük çocuklarda donma riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Bu mantıklı gelse de yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu gruplarda insidansın yüksek olmadığını göstermiştir. Bunun yerine donma en sık 30-49 yaş aralığında görüldüğü ortaya konmuştur(30–33). En sık % 90 oranında ayak ve eller etkilenmektedir. Daha sonra kulaklar, burun, yanaklar ve penis etkilenmektedir(29–33).

Çoğu çalışmada ampütasyonlar soğuğa maruz kalma süresi ile ilişkilidir(29,33). Kalıcı hasar miktarı dokunun toplam donma süresine bağlıdır. Buz kristali oluşumu, hücre içi dehidrasyon, vazokonstriksiyon ve hücre ölümüne yol açan enflamatuar aracıların zararlı etkileri zamana bağlı oluşan durumlardır. Bu nedenle psikiyatrik rahatsızlık ve alkol kullanımı donma yaralanması için önemli risk faktörleridir, çünkü yargılamayı bozabilir ve soğuğa uzun süre maruz kalmaya neden olur.

Donma yaralanmasının altında yatan patofizyolojik mekanizma insanlarda, tavşan kulaklarında, hamster yanaklarında ve diğer modellerde yıllardır incelenmiştir. Donma erken geri dönmezse sonuç olarak yaralanma ve hücre ölümü meydana gelmektedir. Doku donması, hipoksi ve enflamatuar mediatörlerin salınımı donmanın yol açtığı patolojik durumlardır. Bunlar eş zamanlı meydana gelir ve etkilerini arttırırlar(28,34–37). Donma sonucu hücre zarı zarar görür ve hücre içi ile dışında buz kristalleri oluşur. Bu da hücre içi

dehidratasyona ve sonuç olarak hücre ölümüne neden olur. Ayrıca donma, geri dönüşümsüz membranı lipit-protein kompleksini denatüre ederek hücresel hasara neden olur(34). Hasara neden olan ikinci patoloji doku hipoksisinin yol açtığı vazokonstriksiyondur. Lokal vazokontriksiyon asidozu tetikler ve kan viskozitesi artar. Sonuç olarak tromboz sonucu kılcal kan akımı kesilir ve geri dönüşümsüz doku hipoksisi gelişir.

Endotel hasarı, hipoksi ve lokal tromboz sonucu enflamatuar mediatörler salınır. Prostaglandin F2 ve tromboksan A2 salınımı bu üç etkiyi arttırarak hücre ölümüne neden olur(34–37).

Klasik olarak, donma dört yaralanma derecesine göre kategorize edilmiştir. Bu derecelendirme yeniden ısınma sonrasında yapılır, çünkü çoğu yaralanma ilk değerlendirme sırasında benzerdir. Birinci derece yaralanma ile uyuşma, merkezi beyaz bir plak ve çevresinde eritem vardır. İkinci derece yaralanma, ilk 24 saat içinde gelişen berrak veya sütlü bir sıvı ile dolu kabarcıklara neden olur. Bunlar eritem ve ödem ile çevrilidir. Üçüncü derece yaralanma, daha derin doku hasarının bir işareti olan hemorajik kabarcıklar ile karakterizedir, bu da 2 hafta sonra sert, siyah bir skar ile sonuçlanır. Dördüncü derece yaralanma, tam nekroz ve doku kaybı ile karakterizedir. Bazı araştırmacılar ise yüzeysel ve derin diye ikiye ayırırlar. 1 ve 2. derece donmalara yüzeyel, 3. ve 4. derece donmalara derin olarak değerlendirdiler(38).

Donma yaralanması belirtileri oldukça homojendir ve yaralanmanın şiddetini tahmin etmeye yardımcı olabilir. İlk başta çoğu hasta soğuk bir uyuşukluğu tanımlar. Yeniden ısındıktan sonra, bu uyuşma günler ila haftalarca sürebilen şiddetli ağrıya yol açacaktır. Duyusal kayıp, artan soğuk duyarlılığı ve hiperhidroz da ilk yaralanmadan sonra yıllarca gelişebilir ve devam edebilir(27). Artrit, büyüme plağı hasarı ve kronik ağrı, daha az görülen uzun süreli sekellerdir(35).

İlk fizik muayene bulgusu basınç uygulandığında ciltte girinti oluşmasıdır. Ciltte berrak bir sıvı ile dolu büyük kabarcıklar bulunur. Koyu, kanlı sıvı, siyanoz ve basınçla girintili olmayan küçük veziküller kötü prognozu gösterir(39). Bunun dışında donmanın ciddiyetini gösteren birkaç tanı testi vardır. Teknikler arasında geleneksel radyografi, anjiyografi, dijital pletismografi, doppler çalışmaları, termografi, spektroskopi, kemik sintigrafisi ve kan akışını değerlendirmek için diğer intravenöz radyoizotop sintigrafiler bulunmaktadır(28). Bu testleri yeniden ısınmanın 3-5. günleri arasında yapmamak lazım çünkü bu dönemde kalıcı vazo spazm ve instabilite olduğu için testler doğru sonuç vermez (28,34,40). Donmanın 1 ile 3 hafta sonrası vasküler değerlendirme için doppler çalışmaları ve anjiyografi yapılabilir. 4. haftada kemikteki etkilerini sintigrafi ile değerlendirebiliriz(40,41).

Tedavide üç aşama vardır. Hastanın bulunduğu saha bakım aşaması, acil hastane bakım aşaması ve birkaç hafta devam eden çözülme sonrası bakım aşaması. Öncelikle hasta değerlendirilip yaralanmanın durumu ve komplikasyonları gözden geçirilir. Etkilenen bölgeler, çözülme tamamlanıncaya kadar 40-42 derece sıcaklıktaki suda ısıtılır. 15-20 dakika veya cilt kırmızı-mor bir renge dönüp esnek bir dokuya dönünce çözülme tamamlanmış olarak kabul edilir. Berrak veya beyaz kabarcıkları dezenfekte edilip, aloe vera uygulanır. Gevşek, hacimli, koruyucu pansumanla donan bölge kapatılır. Aloe vera uygulamasını her 6 saatte bir tekrarlamak gerekir. Hemorajik kabarcıklar sağlam bırakılmalıdır. Ekstremiteyi yükselmek gerekir. İbuprofen'i günde 2 ila 4 kez bölünmüş dozlarda 12 mg/kg / gün ağrısını kesmek için vermek gerekir. Tetanos profilaksisi unutulmamalıdır. İntravenöz penisilin, 72 saat boyunca her 6 saatte bir 500.000 U uygulayın, ancak enfeksiyon kanıtı varsa başka antibiyotik eklemek gerekir. Gerekirse ağrıyı kesmek için parenteral narkotik ilaçlar kullanılabilir. 30 ila 60 dakika boyunca hekzaklorofen ile 40 ° C suda günlük hidroterapi uygulanmalıdır(35–37). Ödem çözülür çözülmez fizik tedavi başlanmalıdır(35). Dolaşım bozukluğu veya kompartman sendromu gelişir ise eskarotomi veya fasyotomi yapılır(35–37). Sınırlı doku debridmanı ancak enfeksiyon kontrol edilemezse yapılır(42). Ampütasyonlar ise demarkasyon hattı olduğunda 22-45 güne kadar ertelenmelidir(38). Erken yapılan ampütasyonlar gereksiz olabilmektedir.

Kaynaklar

1. Fordyce, T. A., Kelsh, M., Lu, E. T., Sahl, J. D., & Yager, J. W. (2007). Thermal burn and electrical injuries among electric utility workers, 1995–2004. *Burns*, *33*(2), 209-220.
2. Nursal, T. Z., Yildirim, S., Tarim, A., Caliskan, K., Ezer, A., & Noyan, T. (2003). Burns in southern Turkey: electrical burns remain a major problem. *The Journal of burn care & rehabilitation*, *24*(5), 309-314.
3. Rai, J., Jeschke, M. G., Barrow, R. E., & Herndon, D. N. (1999). Electrical injuries: a 30-year review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *46*(5), 933-936.
4. Al, B., Aldemir, M., Güloğlu, C., Kara, I. H., & Girgin, S. (2006). Epidemiological characteristics of electrical injuries of patients applied to the emergency department. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi= Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery: TJTES*, *12*(2), 135-142..
5. Duclos, P. J., Sanderson, L. M., & Klontz, K. C. (1990). Lightning-related mortality and morbidity in Florida. *Public Health Reports*, *105*(3), 276.
6. Meel, B. L. (2007). Lightning fatalities in the Transkei sub-region of South Africa. *Medicine, Science and the Law*, *47*(2), 161-164.
7. Aslar, A. K., Soran, A., Yildiz, Y., & Isik, Y. (2001). Epidemiology, morbidity, mortality and treatment of lightning injuries in a Turkish burns units. *International journal of clinical practice*, *55*(8), 502-504.
8. Cooper, M. A. (1980). Lightning injuries: prognostic signs for death. *Annals of emergency medicine*, *9*(3), 134-138.
9. Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (1995, December). Neuropathology of lightning-strike injuries. In *Seminars in neurology* (Vol. 15, No. 04, pp. 323-327). © 1995 by Thieme Medical Publishers, Inc..
10. Patten, B. M. (1992). Lightning and electrical injuries. *Neurologic clinics*, *10*(4), 1047-1058.
11. Browne, B. J., & Gaasch, W. R. (1992). Electrical injuries and lightning. *Emergency medicine clinics of North America*, *10*(2), 211-229.
12. Yılmaz, R., Bulut, R. E., Özer, E., Balkay, M., Özdemir, N., & Gürpınar, S. S. (2007). Yıldırım çarpmasına bağlı ölümlerin değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni*, *12*(3), 112-117.
13. García-Sánchez, V., & Morell, P. G. (1999). Electric burns: high-and low-tension injuries. *Burns*, *25*(4), 357-360.
14. Luce, E. A., Dowden, W. L., Su, C. T., & Hoopes, J. E. (1978). High tension electrical injury of the upper extremity. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, *147*(1), 38-42

15. Baxter, C. R. (1970). Present concepts in the management of major electrical injury. *Surgical Clinics of North America*, *50*(6), 1401-1418.
16. Cantürk, N., Alkan, H. A., & Cantürk, G. (2008). Ankara'da 2002-2006 yılları arasında otopsisi yapılmış elektrik akımına bağlı ölüm olgularının değerlendirilmesi. *Adli Tıp Dergisi*, *22*(2), 1-7.
17. Korkmaz, U. D. M., & Uysal, C. (2021). Diyarbakır'da 2007-2014 Yılları Arasında Otopsisi Yapılmış Vücuttan Elektrik Akımı Geçişine Bağlı Ölüm Olgularının Değerlendirilmesi..
18. Akyıldız, E. Ü. (2007). Elektrik akımı lezyonlarında histopatolojik bulgular. *Türkiye Klinikleri J Foren Med*, *4*(1), 68-73.
19. Gümüş, A. Elektrik çarpması vakalarının demografik verileri ve yoğun bakım bulgularının incelenmesi (2015).
20. Lee, R. C. (1997). Injury by electrical forces: pathophysiology, manifestations, and therapy. *Current problems in surgery*, *34*(9), 677-764.
21. Haberal, M., Ucar, N., Bayraktar, Ü., Öner, Z., & Bilgin, N. (1996). Visceral injuries, wound infection and sepsis following electrical injuries. *Burns*, *22*(2), 158-161.
22. Saffle, J. R., Crandall, A., & Warden, G. D. (1985). Cataracts: a long-term complication of electrical injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *25*(1), 17-21.
23. Boozalis, G. T., Purdue, G. F., Hunt, J. L., & McCulley, J. P. (1991). Ocular changes from electrical burn injuries: a literature review and report of cases. *The Journal of burn care & rehabilitation*, *12*(5), 458-462.
24. Rai, J., Jeschke, M. G., Barrow, R. E., & Herndon, D. N. (1999). Electrical injuries: a 30-year review. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, *46*(5), 933-936.
25. Ferreiro, I., Melendez, J., Regalado, J., Bejar, F. J., & Gabilondo, F. J. (1998). Factors influencing the sequelae of high tension electrical injuries. *Burns*, *24*(7), 649-653.
26. Karadas, S., Gonullu, H., Oncu, M., IŞIK, D., & Canbaz, Y. (2011). The effects on complications and myopathy of different voltages in electrical injuries. *ULUSAL TRAVMA VE ACIL CERRAHI DERGISI-TURKISH JOURNAL OF TRAUMA & EMERGENCY SURGERY*, *17*(4).
27. Defense USD of. Emergency War Surgery. U.S. Department of Defense; (1988). 472 s.
28. Foray, J., & Abrassart, S. (1992). Mountain frostbite. A new approach to early prognosis. A study of 1,267 cases. *Journal des Maladies Vasculaires*, *17*(4), 321-325.

29. Rosen, L., Eltvik, L., Arvesen, A., & Stranden, E. (1991). Local cold injuries sustained during military service in the Norwegian Army. *Arctic medical research*, *50*(4), 159-165.
30. Hermann, G., Schechter, D. C., Owens, J. C., & Starzl, T. E.(1963). The problem of frostbite in civilian medical practice. *The Surgical clinics of North America*. *43*:519.
31. Pulla, R. J., Pickard, L. J., & Carnett, T. S. (1994). Frostbite: an overview with case presentations. *The Journal of foot and ankle surgery: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons*, *33*(1), 53-63.
32. Antti-Poika I, Pohjolainen T, Alaranta H. (1990) Letter to the Editor: Severe Frostbite of the Upper Extremities — a Psychosocial Problem Mostly Associated with Alcohol Abuse. Scand J Soc Med. 18(1):59-61.
33. Valnicek, S. M., Chasmar, L. R., & Clapson, J. B. (1993). Frostbite in the prairies: a 12-year review. *Plastic and reconstructive surgery*, *92*(4), 633-641.
34. Bracker, M. D. (1992). Environmental and thermal injury. *Clinics in sports medicine*, *11*(2), 419-436.
35. Britt, L. D., Dascombe, W. H., & Rodriguez, A. (1991). New horizons in management of hypothermia and frostbite injury. *Surgical Clinics of North America*, *71*(2), 345-370.
36. Heggers, J. P., Robson, M. C., Manavalen, K., Weingarten, M. D., Carethers, J. M., Boertman, J. A., ... & Sachs, R. J. (1987). Experimental and clinical observations on frostbite. *Annals of emergency medicine*, *16*(9), 1056-1062.
37. McCauley, R. L., Hing, D. N., Robson, M. C., & Heggers, J. P. (1983). Frostbite injuries: a rational approach based on the pathophysiology. *The Journal of trauma*, *23*(2), 143-147.
38. Reamy, B. V. (1998). Frostbite: review and current concepts. *The Journal of the American Board of Family Practice*, *11*(1), 34-40.
39. Mills Jr, W. J. (1973). Summary of treatment of the cold injured patient. *Alaska medicine*, *15*(2), 56-59.
40. Miller, B. J., & Chasmar, L. R. (1980). Frostbite in Saskatoon: a review of 10 winters. *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien de Chirurgie*, *23*(5), 423-426.
41. Mehta, R. C., & Wilson, M. A. (1989). Frostbite injury: prediction of tissue viability with triple-phase bone scanning. *Radiology*, *170*(2), 511-514.
42. HOLM, P. C., & VANGGAARD, L. (1974). Frostbite. *Plastic and Reconstructive Surgery*, *54*(5), 544-551.

Adli Hemşirelik ve Çalışma Alanları

Muazzez ŞAHBAZ[1], Züleyha SEKİ[2]

1 Dr. Öğretim Üyesi. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Esasları ABD ORCID:0000-0003-2182-9371

2 Dr. Öğretim Üyesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, ORCID:0000-0001-5262-2571

1. ADLİ HEMŞİRELİK KAVRAMI VE KAPSAMI

Adli bilimler hukukun tıp alanı ile ilgili konularını araştırırken adli patoloji başta olmak üzere, adli toksikoloji, adli genetik ve adli psikiyatri, tıp hukuku, adli mühendislik ve adli hemşirelik gibi birden fazla bilim alanını içermektedir (Çilingir ve Hintistan 2012; Şentürk ve Büyükaslan, 2013). Bu bilim dalları ile yapılan çalışmalar sürekli iletişim ve ortak paydaşların kullanılması ile süreklilik arz etmektedir (Akgöz Çevik ve Başer, 2012).

1.1.Adli Hemşireliğin Tanımı

Adli bilim dalları arasında ve bir uzmanlık alanı olan adli hemşirelik, suçun ve şiddetin sonucunda meydana gelen travmayı, adli olguları hemşirelik bilimi ile hukuk kuralları ile birlikte bütünleştiren, tanıyan ve değerlendiren uzman hemşirelik alanlarından biridir (Şentürk ve Büyükaslan, 2013). Adli hemşirelik, hemşireliğin yasal kurallara göre uygulanması olarak tanımlanmaktadır.

Uluslararası Adli Hemşireler Birliği Adli hemşireliği "Hemşirelerin almış oldukları eğitimlerini, şiddet, travma ve diğer suç olgularının failleri ile travma ve/veya ölüm olgularındaki mağdurların muayenesinde ve bilimsel açıdan araştırılmasında kullanmaları" olarak tanımlanmaktadır (Yelken, Tunalı ve Gültekin, 2004; Şentürk ve Büyükaslan, 2013; Çilingir ve Hintistan, 2012; Gümüş ve Doğan, 2018).

Kuldal'ın (2020) aktardığına göre; Amerikan Hemşireler Birliği ve Uluslararası Adli Hemşireler Birliği (2015) tarafından yayınlanan rehberde; Adli Hemşirelik; ayrıntılı biyolojik, psikolojik ve sosyal eğitime dayalı olan hemşirelik sürecini suçlardan mağdur olmuş kişiler, aileler ve toplumlara bakım vermek ve tedavi süreçlerini düzenlemek için kullanan bir alan olarak belirtilmektedir. Ayrıca; yaralanmaların tanımlanması, yönetimi ve önlenmesinin amaçlandığı, travma nedeniyle oluşan belirtilerin ve bulguların travma ile bağlantısının araştırıldığı bir alandır. Bu çalışmaların değerlendirilmesinde sağlık, hukuk ve sosyal sistemlerle birlikte çalıştığı görülmektedir (Kuldal, 2020).

Hemşireler adli olaylarla çok eskiden bu yana karşılaşmalarına rağmen adli konularda gerekli olan bilgi birikimine sahip olmadıkları için adli olaylara yeterli yaklaşımlarda bulunamadıkları bilinmektedir. Oysaki adli olayla ilgisi olan mağdurların ve faillerin karşılaştıkları ilk sağlık ekibi üyelerinden birisi hemşirelerdir. Bundan dolayı adli tıp alanına özgü eğitim almış adli hemşireler adli olayların çözümünde önemli rol oynayacaklardır (Özden ve Yıldırım, 2009; Çilingir ve Hintistan, 2012; Yıldırım ve Berk Özcan, 2017).

1.1. Adli Hemşireliğin Standartları ve Kapsamı

Adli Hemşireliğin çalışma standartları ve uygulamaları, tanılama, değerlendirme ve sonuçların ortaya konması süreçlerinden oluşmaktadır. Amerikan Hemşireler Birliği ve Uluslararası Adli Hemşireler Birliği 2009 yılında bu standartları belirlemiştir.

Buna göre adli hemşirelik;

- Adli Hemşireliğin bir uzmanlık alanı olarak tanınmasının ve gelişiminin sağlanmasını, eğitimler düzenlenmesini; mesleki uygulamaların yapılmasını ve değerlendirme süreçlerinin yürütülmesini, multidisipliner çalışma ortamlarının oluşturulmasını, etik alanında araştırmaların yapılmasını, kaynak kullanımını ve liderlik özelliklerinin geliştirilmesini kapsar.
- Adli hemşireliğin uygulamalarının güncel olması; yapısı ve diğer uygulamalarla ilişkisi ve yasal sonuçlara olan etkisi nedeniyle zorunludur.
- Hemşirelik mesleğini geliştirebilmek için lisansüstü alanda hemşirelik eğitiminin yapılması ve hastaların bakımlarında bilirkişilik yapan, hastaları savunan ve karar verme yetkisi olan kişilere yardımcı olmak ve hemşirelik uygulamalarının standartlarını arttırarak bilirkişi olarak hastanın bakımında yer alırlar.
- Toplumsal olaylarda ve sağlık hizmetlerinde yasalara dayalı, travmanın ve şiddetin önlenmesinde, kişilerin haklarının korunmasında, sosyal medya suçlarında, biyo terörizimde, kitle olaylarında aktif rol alırlar.
- Adli tıp ile ilgili konularda sağlığın geliştirilmesi boyutunda, yerel, ulusal ve uluslararası boyutta yer alırlar (Fırat, Ünal ve Yalçın Geleş, 2016).

2. ADLİ HEMŞİRELERİN ÇALIŞMA ALANLARI

Hemşireler suç ve şiddetin arttığı günümüzde adli olaylarda acil servisler, yoğun bakımlar, servisler, poliklinikler gibi hastanenin farklı yerlerinde veya olayın gerçekleştiği yerde (Sunmaz, Başbakkal ve Bolışık, 2008; Fırat vd., 2016), mağdurlar ve suçlular ile ilk karşılaşan, ailesi ve yakınlarıyla ilk bağlantıyı kuran, muayene sırasında bireylerin eşyalarına dokunan ve incelenmek üzere alınan örneklerle temas eden ilk sağlık ekip üyelerinden biridir. (Şentürk ve Büyükaslan, 2013; Fırat vd., 2016).

1995 yılında Amerikan Hemşireler Birliği'nin düzenlediği Hemşirelik Uygulamaları Kongresi'nde hemşirelik süreci temel alınarak adli hemşireliğin rol ve sorumlulukları belirlenmiştir.

Adli hemşirelik sürecinde yer alan aşamalar şunlardır.

Tanılama : Adli olayın ve mağdur olduğu düşünülen kişilerin belirlenmesi,

Planlama : Adli olayların araştırılması,

Girişim : Adli durumla bağlantısı olan belge ve kayıtların toplanması, bakımın uygun bir şeklide yapılması ve olayla ilgili raporun yazılması,

Değerlendirme: Yapılan uygulamaların kontrolünü içermektedir.

Bu süreç değerlendirildiğinde; adli hemşirenin birçok rol ve sorumlulukları bulunmaktadır. Bu rol ve sorumluluklar adli olaylarda durumun farkına varılması, adli olaya yönelik anamnez alınması ve kayıt edilmesi, adli muayenin yapılması ve fiziksel olarak kişinin değerlendirilmesi, kanıtların toplanması toplanan kanıtların uygun koşullarda saklanması ve muhafaza edilmesi, kanıtların güvenliğinin sağlanması, adli olay sonucunda olaydan etkilenen mağdur ve yakınlarına gerekli olan desteğin verilmesi ve rehabilite edilmesinin sağlanması, şiddete karşı gerekli önlemlerin alınması, uygun bir şekilde adli rapor yazılması, hemşirelik uygulamalarında danışmanlık yapma olarak belirlenmiştir (Çilingir ve Hintistan, 2012; Yıldırım ve Berk Özcan, 2017).

Uluslararası Adli Hemşireler Birliği adli hemşirelerin çalışma alanlarını şu şekilde tanımlamıştır (Eşiyok, Hancı, Özdemir, Yelken, Zeyfeoğlu, 2004).

I. Kişiler Arası Şiddet

a. Ev içindeki şiddet olayları / cinsel saldırılar
b. Yaşlı ve çocuğun istismarı ve ihmali
c. Psikolojik ve fiziksel istismar
d. İlaçların ve alkolün kötüye kullanımı

II. Halk Sağlığı ve Güvenliği

a. Çevre kirliliği
b. ilaç ve gıda istismarı
c. Ölüm araştırmaları
d. Yasal olmayan kürtajlar
e. Epidemiyolojik çalışmalar
f. Doku/organ bağışı

III. Acil / Travma Hemşireliği

a. Kazalar (araç ve yaya)
b. Travma sonucu oluşan yaralanmalar
c. İntihar girişimleri
d. İş kazaları
e. Ölümle sonuçlanan/ağır travma
f. Kazalar/yaralanmalar/ihmal
g. Malpraktis
h. Yöneticilik

IV. İnsan Hakları İhlalleri

2.1. Klinik Adli Hemşirelik

Klinik adli hemşirelikte çalışan hemşireler travma sonrasında mağdur ya da fail olarak sağlık kuruluşlarına gelen kişilerin ilk önce gerekli hemşirelik uygulamalarının sağlaması, gerekli tıbbi kayıtlarını tam, doğru ve hatasız tutulması, kişinin üzerindeki giysilerinin uygun biçimde çıkarılıp saklanması, delillerin uygun bir şekilde toplanması, alkol/ uyuşturucu ve benzeri maddelerin tespitini sağlamak amacıyla uygun şekilde örneklerin alınması, alınan örneklerin hepsinin uygun şekilde saklanıp kaydedilmesi ve ilgili mercilere ulaştırılmasını sağlamakla görevlidirler. Bütün bunların yanında adli hemşireler adli olgu olabileceğini düşündükleri vakalara karşı daha dikkatli olmalı, nelerin adli vaka olabileceğini bilmelidir (Eşiyok vd., 2004; Lynch, 2011; Akgöz Çevik ve Başer, 2012; Çilingir ve Hintistan, 2012; Fırat vd., 2016).

2.2. Kişilerarası Şiddette Adli Hemşirelik

Şiddet bir kişinin başka bir kişiye fiziksel acı vermek ya da yaralamak amacıyla yaptığı, uygun görülmeyen davranışlar olarak tanımlanmaktadır. Şiddet sadece ev içerisinde değil, okullarda ve işyerlerinde yani yaşadığımız tüm alanlarda görülebilir.

Aile içerisinde şiddet olayları genellikle çocukların istismar ve ihmal edilmesi, kadınlara şiddet uygulanması ve tecavüz edilmesi ve yaşlıların istismar edilmesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Okullarda ve işyerlerinde ise; fiziksel kuvvet kullanımı, cinayet ve zorbalık olarak kendini göstermektedir. Şiddetin önlenmesinde sağlık sektörü, güvenlik güçleri, adalet birimleri ve toplumun birlikte çalışması gerekmektedir. Hemşireler şiddete yönelik; şiddetin önlemesinde, kişilerin şiddetten korunmasının sağlanmasında, toplum içinde görülen şiddet olaylarının azaltılmasında ve şiddete karşı müdahalelerin önceden alınmasında etkin rol alabilirler (Akgöz Çevik ve Başer, 2012; Çilingir ve Hintistan, 2012).

2.3. Cinsel Saldırı Muayenesinde Adli Hemşirelik

Adli hemşirelerin en önemli çalışma alanlarından birisi olan cinsel saldırı olaylarında adli hemşireler, cinsel saldırıya uğramış kişilerin muayenelerinin özenli bir şekilde yapılmasına yardımcı olur. Ayrıca cinsel saldırıya uğrayan kişilerin uygun şekilde fiziksel değerlendirilmesinin ve beden muayenelerinin yapılması, travma ile ilgili uygun bir şekilde öyküsünün alınması, kanıtların toplanması, tecavüz sonrası oluşabilecek olası gebeliklerin önlenmesi, cinsel yolla bulaşan hastalıklar için istenilen testlerin yapılması, tedavi hakkında ve destekleme amaçlı tavsiyelerde bulunulması, cinsel saldırı sonrası oluşabilecek duygusal açıdan oluşabilecek travmanın önlenmesi, mağdurun izlemini yapma ve

rehabilitasyonunu sağlamada görev alırlar (Gökdoğan, 2008; Fırat vd., 2016; Gümüş ve Doğan, 2018).

2.4. Adli Psikiyatri Hemşireliği

Psikiyatri hemşireliğinin alt dalı olan adli psikiyatri hemşireliği, psikiyatrik hastalığı bulunan ve aynı zamanda suç işleyen kişilerin bakımıyla ilgilenen özel bir hemşirelik alanıdır. (Akgöz Çevik ve Başer, 2012).

Adli psikiyatri hemşireleri suç işleyen ve psikiyatrik hastalığı olan bireylerin güvenliği sağlanmış bir ortamda bakımlarının ve tedavilerinin yapılmasında, suç işlemiş ve aynı zamanda psikiyatrik hastalığı olan kişilerin toplum yönünden güvenli bir ortamda tutulmasında, psikiyatrik hastalığı olan ve cezai ehliyeti olmayan kişilerin takip edilmesi için ortamın uygun hale getirilmesinde, suç işleyen psikiyatrik hastaların topluma kazandırılmasında görev alırlar (Pınar ve Taşdelen Bahar, 2011; Akgöz Çevik ve Başer, 2012; Çilingir ve Hintistan, 2012).

2.5. Olay Yeri ve Ölüm Araştırmalarında Adli Hemşirelik

Bu alanda çalışan hemşire, olay yerinin incelenmesi, delillerin uygun biçimde tam olarak toplanıp saklanması, olay yerinin fotoğraflanması, adli raporun yazılması, ekip üyelerinin arasında bilgilerin birbirlerine aktarımlarının sağlanması, ölünün muayenesinin yapılması ayrıca ölen kişinin yakınlarına gerekli olan bilgilerin ve psikolojik olarak destek verilmesini sağlamak gibi görevleri bulunmaktadır (Eşiyok vd., 2004; Sunmaz, Başbakkal ve Bolışık, 2008; Pınar ve Taşdelen Bahar, 2011; Akköz Çevik ve Başer, 2012).

2.6. Okullarda Adli Hemşirelik

Bu alanda çalışan hemşire, aile içi şiddet, çocuk istismarı gibi olayların fark edilmesini sağlamada, öğrencilerin gözlenmesi ve takip edilmesi ve öğrencilere şiddet, uyuşturucu/uyarıcı gibi maddelerin kullanımı, arkadaşlık ilişkilerinin düzenlenmesi konusunda eğitim verme görevleri vardır (Çilingir ve Hintistan, 2012).

2.7. Nezarethane, Cezaevi ve Islahevinde Adli Hemşirelik

Bu alanda çalışan hemşireler bir suçun şüphelisi olan ya da bir suçtan dolayı hüküm giymiş mahkûm ya da kişilerin bakım ve tedavi hizmetlerini sunarlar. Nezarethane, ıslahevi ve cezaevinde görev alan adli hemşirelerin bu bireyler için sağlık açısından güvenli bir ortam oluşturmak temel sorumluluğudur. Bireyler nezarethanelerde tutuldukları dönemde cezaevlerine gitmeden önce alkol ve madde bağımlılığı ya da kronik hastalığı olanlarda oluşabilecek problemlerin önlenmesi amacıyla en üst düzeyde sağlık olanaklarının sağlanması, hastalık ve

yaralanma oluşmuşsa bunların tedavisinin yapılması tedavisinin yapılamadığı durumlarda uygun kurumlara yönlendirilmesi, hüküm giymiş olan bireylere eğitim verilmesi, meydana gelen fiziksel travmaların değerlendirmesi ve aniden gelişen ölümlerin incelenmesi, insan haklarının korunması ve bireylere yapılabilecek kötü uygulamalarının önlenmesinde görev yapmaktadır (Eşiyok vd., 2004; Pınar ve Taşdelen Bahar, 2011; Çilingir ve Hintistan, 2012).

2.8. Adli Geriatri Hemşireliği

Yaşlıların maruz kalabileceği istismar ve ihmal olaylarının tanımlanması ve bunların tespit edilmesi, farklı disiplinlerin bir arada çalışmasıyla sağlanır. Bu nedenle yaşlılarda oluşabilecek istismar ve ihmali tanımlanmada ve önlemede hemşirelere çok fazla görev düşmektedir.

Bu alanda çalışan hemşire, istismara uğrayan yaşlıların fiziksel değerlendirmelerinin yapılmasında ve konu ile ilgili uygun bir şekilde rapor tutulmasında görev yapmaktadır. Adli geriatri hemşireleri aynı zamanda yaşlılarda istismara ve ihmale sebep olabilecek durumlarda yaşlıların insan haklarını savunmakla görevlidirler. Geriatri alanlarında çalışan hemşireler genellikle bu alanda bilgi ve deneyimlerini yaşlı ihmali ve istismarında daha fazla kullanırlar (Akgöz Çevik ve Başer, 2012; Fırat vd., 2016).

2.9. Adli Pediatri Hemşireliği

Adli pediatri alanında çalışan hemşireler, çocukların istismarı ve ihmali durumlarında çocuğun kabul edilmesi ve fiziksel ve ruhsal olarak değerlendirilmesi, tedavisinin yapılması, çocuğun korunmasını sağlayarak, bu alanda hizmet veren uygun kurum ve kuruluşlara yönlendirilme konusunda yardımcı olurlar. Bunun yanında, aile içinde şiddet, hırpalanmış çocuk sendromu ve ani bebek/çocuk ölümü gibi durumların araştırılmasını, mağdur olmuş bireylerin izlemini ve gerekirse rehabilitasyon tedavilerini sağlamakla görevlidir (Akgöz Çevik ve Başer, 2012; Fırat vd., 2016; Gümüş ve Doğan, 2018).

2.10. Adli Hemşirelikte Bilirkişilik

Adli hemşireler, tıbbi hatalar ve ihmal olayları ile ilgili kayıt tutmak, olayları incelemek, bireylere yasal açıdan yardım etmek ve mağdur kişilere yardım sağlamak gibi görevleri bilirkişi olarak yapar (Eşiyok vd., 2004; Çilingir ve Hintistan, 2012; Akgöz Çevik ve Başer, 2012).

KAYNAKÇA

1. Akgöz Çevik, S. ve Başer, M. (2012). Adli hemşirelik ve çalışma alanları. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(2),143-52.
2. Çilingir, D. ve Hintistan, S. (2012). Adli hemşireliğin kapsamı ve yasal boyutu. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi,* 9(1), 10-15.
3. Eşiyok, B., Hancı, İH., Özdemir, Ç., Yelken, N. ve Zeyfeoğlu, Y. (2004). Adli hemşirelik, *Sted,* 13(5),169-171.
4. Fırat, S., Ünal, S. ve Geleş, ÇY. (2016). Hemşirelikte yeni bir alan: *Adli hemşirelik. Adli Tıp Bülteni*, 21(1), 39-42. doi: 10.17986/blm.2016116599
5. Gökdoğan, M R. (2008). Cinsel saldırı konusunda çalışan adli hemşireye (sane) duyulan gereksinim. *Adli Tıp Bülteni*, 13(2), 69-77.
6. Gümüş, K. ve Doğan, N. (2018). Türkiye'de adli hemşirelik çalışma alanlarına özgü bir literatür incelemesi. *Adli Bilimler Dergisi*, 17(2), 41-48.
7. Kuldal., C.V. (2020). Adli Hemşirelik ve Yasal Boyutu. Bağımlılık ve Adli Bilimler Enstitüsü, Adli Bilimler Anabilim Dalı, Adli Hemşirelik/Adli Ebelik Bilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi, İstanbul.
8. Lynch., V.A. (2011). Forensic nursing science: global strategies in health and justice. *Egyptian Journal of Forensic Sciences*, 1, 69-76.
9. Özden, D. ve Yıldırım, N. (2009). Adli vakaya hemşirelerin yaklaşımı. H.Ü *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 16, 73-81.
10. Pınar, R. ve Bahar, M.T. (2011). Acil servis hizmetleri ve adli hemşirelik. *Turkiye Klinikleri J Nurs Sci,* 3, 45-54.
11. Sunmaz, D., Başbakkal, Z. ve Bolışık, B. (2008). Adli hemşirenin çalışma alanları, *Adli Bilimler Dergisi (Turkish Journal of Forensic Sciences),* 7(3), 42-47.
12. Şentürk, S. ve Büyükaslan, B. (2013). Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin adli hemşirelik konusundaki bilgi ve görüşlerinin belirlenmesi. *Bozok Tıp Dergisi*, 3(3), 19-26.
13. Yelken, N., Tunalı, N. ve Gültekin, G. (2004). Adli hemşireliğin Türkiye'deki durumu. *Sted* , 13,171-72.
14. Yıldırım, A. ve Berk Özcan, Ç. (2017). Şiddet ve adli hemşirelik yaklaşımları. *Adli Bilimler Dergisi (Turkish Journal of Forensic Sciences),* 16 (1), 27-34.

JAK/STAT Sinyal Yolağı ve Kolorektal Kanserdeki Rolleri

Seda KESKİN[1], Eda AÇIKGÖZ[2], Mustafa ÇAKIR[3]

1 Araş. Gör., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000 0002 4726 982X

2 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0002-6772-3081

3 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Giriş

Janus kinaz/sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (JAK/STAT) sinyal yolağı, 1990'ların sonlarında keşfedilmiştir. Birçok hayati hücresel proseste önemli bir yeri olan JAK/STAT yolu, hücre zarından nukleusa sinyalleşmede oldukça aktiftir. JAK/STAT, kanserde çeşitli kritik aracıları indüklemektedir. JAK/STAT yolağının düzensizliği, çeşitli kanserler ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu kitap bölümünde JAK/STAT sinyal yolağı ve JAK/STAT3 özelinde kolon kanseri hastalığındaki rolü anlatılacaktır.

1. JAK-STAT SİNYAL YOLAĞI

Bir hücre, reseptörler yardımıyla uyaranları algılayarak yaşamsal faaliyetleri tetiklemek için sinyal gruplarını çekirdeğe aktarmasıyla yaşamını sürdürmektedir. Bu sürecin sonucunda proliferasyon, farklılaşma (diferansiyasyon), aktivasyon/inhibisyon veya hayatta kalma/apoptoz gibi hücrenin yaşamını devam ettirmesinde önemli metabolik olaylar meydana gelebilir (Pan et al., 2016). Bu sinyal iletim mekanizmalarından en önemlilerinden biri JAK-STAT sinyal yolağıdır (Tang et al., 2019). JAK-STAT yolağı hematopoez, immün sistem ve meme bezlerinin gelişimi gibi kritik hücresel olaylara yol açabilen çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri için gereklidir. Bu sitokinler, doğal ve adaptif bağışıklıkların başlatılması ve düzenlenmesinde görevlidir (Ayele, Muche, Teklemariam, Kassie, & Abebe, 2022). JAK/STAT yolağı, gelişim ve homeostazda görevli çok sayıda sinyali iletmek için kullanılan pleiotropik kaskaddan biridir. İlgili sitokinlerin ilişkili reseptörlerine bağlanmasının ardından STAT'lar, JAK tirozin kinaz ailesinin üyeleri tarafından aktive edilir. Aktive edildikten sonra dimerize olup nukleusa yer değiştirirler ve görevli hedef genlerin ekspresyonunu modüle ederler (O'Shea & Plenge, 2012; Souza-Neto, Sim, & Dimopoulos, 2009; Stark & Darnell Jr, 2012). STAT'lar ilk olarak 1988'de tip I interferon (IFN)'ların transkripsiyonunu uyarmak için DNA dizilerinin IFN ile uyarılan yanıt elemanlarına bağlanan proteinler olarak adlandırılmışlardır. Daha sonra, JAK'lar ilerleyen süreçte JAK-STAT yolağı olarak adlandırılmıştır (Yamada, Shiono, Joo, & Yoshimura, 2003). JAK, bir katalitik alan ve kinaz benzeri bir alan olmak üzere iki alandan oluşmaktadır (Bournazou & Bromberg, 2013). STAT'ların Tip I- ve II reseptörleri yapısal olarak JAK'ler ile ilişkilidir. Ligandın reseptörüne bağlanması, reseptörün dimerizasyonuna neden olur ve daha sonra, JAK'lar reseptöre yakınlaşarak aktive olmaktadırlar. Aktive JAK'lar, spesifik tirozin üzerinde trans-fosforilasyonu başlatarak STAT'lar olarak bilinen sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin toplanması için kenetlenme bölgeleri oluşturmaktadırlar (J. Bromberg, 2002). Fosforile olmamış STAT'lar ise

sitoplazmada bulunur. STAT'lerin fosforilasyonu ve STAT dimerizasyonu, JAK'lerin aktivasyonu sonucu, fosforile STAT'ler, reseptörler üzerindeki kenetlenme bölgelerini terk ettikten sonra nukleusa geçerler. Daha sonra gen transkripsiyonunu aktive etmek veya baskılamak için spesifik DNA dizilerine bağlanırlar (Morris, Kershaw, & Babon, 2018; Stark & Darnell Jr, 2012). JAK'lar, tip I ve II sitokin reseptörlerinin sitoplazmik bölgelerine bağlanan tirozin kinaz türleridir (Ezeonwumelu, Garcia-Vidal, & Ballana, 2021). JAK'lar ile ilişkili reseptörlerin aktivasyonu, JAK transfosforilasyonunu başlatmak ve ardından fosforile edilecek bir veya daha fazla STAT'ın görev alması için kritik öneme sahiptir (Bousoik, Mahdipoor, Alhazza, & Aliabadi, 2022). İnsanlarda JAK ailesi dört üyeden oluşmaktadır: JAK1, JAK2, JAK3 ve TYK2. Her bir JAK üyesi, birkaç farklı alan içermektedir. **1) N-terminal FERM alanı**: Bu alanı içeren proteinlerin (bant 4.1, Ezrin, Radixin ve Moesin) keşfinden sonra ortaya çıkmıştır. FERM alanı sırasıyla ubiquitin, CoA bağlama ve pleckstrin homoloji-fosfotirozin bağlama alanlarına yapısal olarak benzer olan üç alt alan F1, F2 ve F3'ten oluşmaktadır. Adaptör ve zarla ilişkili proteinlerle yapı iskelesi etkileşimleri gibi protein-protein etkileşimlerinden sorumludur. **2) SH2 (Src homoloji 2) alanı:** Fosfotirozin kalıntılarına bağlanan bir alanı temsil etmektedir. SH2 alanının rolü, STAT'lerin aktivasyonu ve dimerizasyonudur. **3)Merkezi pseudokinaz alanı:** Protein Tirozin Kinazlar (PTK) alanına homolojisi nedeniyle adlandırılan bu alan, katalitik işlevden yoksundur ve düzenleyici bir role sahip gibi görünmektedir. **4) Korunmuş bir PTK alanı:** Bu alan ise C-terminalinde bulunmaktadır. Yaklaşık 250-300 rezidüe ve bir katalitik bölgeyi yan yana getiren bir adet ATP bağlama bölgesi içermektedir. Özel aşağı akış substratları üzerinde konumlanan spesifik tirozin kalıntılarının fosforilasyonundan sorumludur (Ayele et al., 2022; Bousoik et al., 2022; Q. Lin et al., 2005; Philips et al., 2022).

İnsanlarda STAT ailesi yedi üye içermektedir: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B ve STAT6. Bu üyeler bazı bölgelerde benzer homolojiye sahiptirler: **i) Tekli N-terminal bölgesi** STAT regülasyonu, örneğin tirozin fosforilasyonu veya tetramer oluşumu gibi STAT etkileşimlerini içermektedir. **ii) Sarmal-kıvrımlı alan (CC)**, protein-protein etkileşimleri ve nükleer dışa aktarımda görevlidir. **iii) DNA bağlama alanı** ise, bir S-tipi immünoglobulin katlanması içermekte olup, p53'te bulunmaktadır. Diziye özgü bağlanmayı kolaylaştırmaktadır. Bu bölge, hedef genlerin promotörlerinde bulunan TTCN3–4GAAA dizisini tanımaktadır. **iv) Trans-Aktivasyon Alanı (TAD)** olarak da adlandırılan alan ise yüksek oranda korunmuş bir tirozin kalıntısı içeren C-ucu bölgesine sahiptir. Histon deasetilazlar, DNA polimeraz II,

vb. gibi keşfedilen bazı özel proteinlerin toplanmasında görev almaktadır (Corvinus et al., 2005; O'Shea & Plenge, 2012; Souza-Neto et al., 2009).

JAK'lar, sitokin bağlanması üzerine aktive edilir ve reseptörün hücre içi bölgesi, STAT'ların toplanması ve fosforile edilmesi için bir kenetlenme yeri olarak fosforile edilmektedir. Daha sonra STAT'lar, SH2 alanları aracılığıyla hetero- veya homo-dimerizasyona başlamaktadırlar. StIP (STAT Etkileşimli Protein) adında JAK-STAT yolu ile ilişkili bir protein ise fosforile edilmemiş STAT'ların fosforilasyonunu kolaylaştıran bir yapı iskelesi görevi görür. Fosforile STAT'lar, Ran nükleer taşıma yolu aracılığıyla importin a-5'e bağlı bir şekilde nukleusa yer değiştirirler. Aktarımlarının sonunda, dimerize STAT'ler kendi hedef genlerinin transkripsiyonunu düzenlemek için spesifik DNA sekanslarına bağlanırlar (Lavecchia, Di Giovanni, & Novellino, 2011; Verhoeven et al., 2020). STAT'ların aktivasyonuna ek olarak, JAK'lar, MAP kinazları, PI3 (fosfoinositid-3) kinaz vb. gibi diğer moleküllerin aktivasyonlarına aracılık edebilmektedirler. JAK-STAT yolağı iki şekilde tetiklenmektedir; **i) Kanonik yolak:** Liganda bağlanan reseptör tarafından aktive edilir ve SOCS ve SHP'ler gibi negatif regülatörler tarafından inaktive edilir. PI3 kinaz (PI3K), mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), ekstraselüler reseptör kinaz (ERK) dahil olmak üzere diğer sinyal moleküllerinin de dahil olduğu konvansiyonel bir yolaktır. **ii) Kanonik olmayan yolak:** Fosforile edilmemiş STAT'lerin sitoplazmada lokalize olduğu kanonik yolağın aksine, kanonik olmayan yolda, fosforile edilmemiş STAT'lerin bir kısmı, heterokromatinin korunmasına katkıda bulunan özel proteinlerle birlikte nükleusta heterokromatin üzerinde lokalizedir (Bousoik et al., 2022; Souza-Neto et al., 2009). STAT fosforilasyonu arttığında (JAK veya diğer tirozin kinazlar tarafından), fosforile edilmemiş STAT'lerin miktarı heterokromatin üzerinde azalır. Fosforile STAT, gen ekspresyonunu indüklemek için ökromatindeki belirli bölgelere bağlanır (Zimmers, Fishel, & Bonetto, 2016).

2. STAT3 SİNYAL YOLAĞI

STAT3, inflamatuvar sitokinler veya büyüme faktörleri tarafından aktive edilen ve daha sonra nükleusa transloke olan bir sitoplazmik transkripsiyon faktörüdür (Klampfer, 2011). STAT3 ilk olarak 1996 yılında, Rockefeller Üniversitesi'ndeki araştırmacılar tarafından epidermal büyüme faktörü (EGF) ve interlökin 6 (IL-6) 'nın hücre içi transdüksiyonunda tanımlanmıştır (Dutta & Li, 2013). STAT3'ü kodlayan gen, 17q21 kromozomunda bulunur. STAT3, N-terminal sarmal-sarmal alanı (NTD), DNA bağlama alanı, bağlayıcı alan, SH2 alanı ve C-terminal alanı olmak üzere altı korunmuş yapısal alanlardan oluşur (Z. Wang, Hui, & Xie, 2021). C-terminal alanın Tyr705 ve Ser727'sindeki

fosforilasyon bölgeleri, STAT3'ün aktivasyonu ile yakından ilişkilidir (Bollrath et al., 2009). Sitokinler, hücre zarı üzerindeki tirozin kinaz ile ilişkili reseptöre bağlandığında, ligand-reseptör kompleksleri oluştururlar ve eşleştirilmiş JAK'lar hücre içi alanının fosforilasyonunu hemen tetiklerler. JAK üzerindeki fosforile tirozin bölgesi, fosforilasyon modifikasyonu için SH2 yapısal alanıyla STAT3'ü olmak üzere bir kenetlenme bölgesi görevi görür ve fosforile STAT3, genleri bağlamak ve transkripsiyonu düzenlemek için nukleusa yer değiştirirler (Chalikonda, Lee, Sheik, & Huh, 2021). STAT3, Statα, Statβ, Statγ ve Statδ olmak üzere dört farklı izoform içermektedir. STAT3, inflamatuvar faktörlerin ve büyüme faktörlerinin aşağı akış hücre içi efektörü olarak hücre proliferasyonu, göçü, apoptozu ve diğer bazal fonksiyonları mikroskobik seviyede kontrol etmenin yanı sıra, makroskobik seviyede memeli gelişiminde de ilişkilidir (El-Tanani et al., 2022; Tolomeo & Cascio, 2021). Src, Lck, Hck, Lyn ve Fyn dahil olmak üzere Src kinaz ailesi gibi diğer reseptör olmayan tirozin kinazların STAT3'ü aktive ettiği bildirilmiştir (Fagard, Metelev, Souissi, & Baran-Marszak, 2013). Özellikle, bazı spesifik durumlarda, fosforile edilmemiş STAT3'ün (U-STAT3) intranükleer birikimi, inflamasyonun temel bir aracısı olan ve doğrudan fosforile STAT3'e (p-STAT3) yanıt vermeyen RANTES'in ekspresyonunu destekleyen sitokinlerin sitoplazmik birikimini de düzenleyebilmektedir (Laudisi, Cherubini, Monteleone, & Stolfi, 2018). STAT3, IL-6 sitokin ailesinin 40'tan fazla peptit hormon tarafından aktive edilir. IL-6, memelilerde akut inflamatuvar yanıtın ikinci dalgasını oluşturan akut faz yanıtın temel aracısıdır (Klampfer, 2011; Zimmers et al., 2016). Birinci dalga, istilacı organizmalar tarafından üretilen patojenle ilişkili moleküler modellerin (PAMP) patojen ve hasar reseptörünün tanınması ve hasarlı hücrelerden salınan hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP) aracılık ettiği hasar tanımadır. PAMP ve DAMP'ların tanınması, başlıca Toll benzeri reseptör (TLR) ailesinin üyeleri olan birkaç patojen/hasar tanıma reseptörü ailesi tarafından aracılık edilmektedir (Morris et al., 2018; Xiong, Yang, Shen, Zhou, & Shen, 2014). TLR aktivasyonu, birçok durumda memeli inflamatuvar yanıtının ana düzenleyicisi NF-κB'nin aktivasyonuna yol açmaktadır. NF-κB, TNF-α, IL-1α ve IL-6 dahil olmak üzere çeşitli proinflamatuar mediatörleri yukarı regüle etmektedir (Tamura, 2020). IL-6Ra (membrana bağlı veya çözünür) ve IL-6Rβ'dan (gp130) oluşan heterodimerik reseptörüne IL-6 bağlanması, heterodimer reseptör oligomerizasyonu, transfosforilasyonu ve gp130 ile ilişkili JAK'lardan olan özellikle JAK2'nin sitoplazmik kuyruğundaki tirozin (Y) kalıntılarının aktivasyonu ile sonuçlanmaktadır. STAT3'ün Src-homoloji (SH) 2 alanı, gp130 içindeki gp130 pY kalıntılarına konsensüs amino asit motifi YXXQ ile bağlanmaktadır. STAT3'ün kendisi Y705'te fosfotirozillendikten sonra karşılıklı pY-peptit/SH2

bağlanma etkileşimleri yoluyla homodimerize olur ve gen aktivasyonuna veya baskılanmasına yol açan ve hücreyi akut apoptoza direnci yeniden programlayan spesifik bağlanma elemanları içeren genlerin promotörlerine bağlandığı nukleusta birikmektedir. Hücresel hasar yanıtı devam ettikçe, kronik inflamatuvar süreç ve fibrozis meydana gelmektedir (El-Tanani et al., 2022; Huynh, Chand, Gough, & Ernst, 2019; Li, Grivennikov, & Karin, 2011; Morikawa et al., 2011). Bunun yanı sıra STAT3, tirozin fosforile edilmiş veya fosforile edilmemiş izoformların aracılık ettiği transkripsiyonel rollerden ayrı olarak hücresel solunum, metabolizma, otofaji ve kanserde önemli aktivitelere sahiptir (Poria, Sheshadri, Balamurugan, Sharan, & Sterneck, 2021). 2009 yılında, STAT3'ün mitokondri ile ilişkili olduğu ve elektron taşıma zinciri işlevinin yanı sıra glikolitik ve oksidatif fosforilasyonu düzenlediğine dair önemlibir keşif yapılmıştır. Mitokondriyal STAT3, gama-glutamil döngüsünün kontrolünde, glutatyon üretiminde ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzenlenmesinde yer almaktadır (H. Yu, Pardoll, & Jove, 2009). Ayrıca, embriyonik kök hücrelerde (EKH) STAT3, EKH hücre çoğalmasını ve bakımını optimize eden mekanizmaları, mitokondriyal gen ekspresyonunu ve solunumunu kontrol edebilmektedir (Park et al., 2019). Bunun yanı sıra, genetik çalışmalar STAT3'ü sırasıyla tip III fosfoinositol 3-kinazın (PI3K) inhibisyonu veya ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2a (eIF2a) kinaz 2/protein kinaz R (EIF2AK2/PKR) ile ilişkilendirme yoluyla otofajinin negatif düzenleyicisi olarak tanımlamıştır (Yue & Turkson, 2009). STAT3'ün mitokondriyal fonksiyonu, Ras aracılı onkojenik transformasyon için oldukça kritiktir (Jin, Guo, Xie, Jin, & Zhu, 2019). Ras proteinleri (örn., KRas, NRas ve HRas) bir küçük GTPaz ailesine aittir; Ras homologlarındaki işlev kazanımı (GOF) mutasyonları, insan kanserlerinde tanımlanan ilk onkojenik mutasyonlardır ve çeşitli malignitelerle ilişkilidir. Ras GOF mutasyonları, Ras aracılı malign transformasyon için gerekli olan MEK-ERK sinyalini ve STAT3 S727 fosforilasyonunu uyarmaktadır (Jin et al., 2019; Sadrkhanloo et al., 2022). Bu farklı bulgulardan, ilgili dokuya özgü rolleri olan mitokondriyal ilişkili STAT3'ün onkojenik aktivitesi, karmaşık hücresel sinyal yolak ağı tarafından doğrudan veya dolaylı olarak aktive edilebildiğinden, STAT3'ün çeşitli aşağı akış efektörlerine sahip olması nedeniyle inflamasyon ve kanserle ilgili hastalıklarda daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

3. STAT3 ve KOLON KANSERİ

STAT3, DNA ile doğrudan etkileşime girerek hücrelerde hem sinyal dönüştürücü hem de çeşitli sitokinlerin, interferonların, hormonların, büyüme faktörlerinin ve koloni uyarıcı faktörlerin indüklenmesiyle bir transkripsiyon

faktörü (TF) olarak işlev görür (El-Tanani et al., 2022). Diğer STAT ailesi üyelerine (STAT1 ve STAT4) benzer şekilde STAT3, alternatif olarak eklenmiş iki izoforma sahiptir. STAT3α ve STAT3β, farelerde ekson 23'ün alternatif eklenmesi yoluyla üretilir. Her iki izoform da STAT3'e bağlı düzenlemeler için gereklidir (Yang, Wang, Guan, & Qin, 2022). Normal fizyolojik koşullar altında, STAT3 aktivasyonu sıkı bir şekilde düzenlenir. STAT3'ün antiapoptozisi, hücre döngüsü ilerlemesini, anjiyogenezi, proliferasyonu, metastazı, immün sistemi baskılamayı ve inflamasyonu destekleyen birçok genin ekspresyonunu yukarı regüle ettiği bilinmektedir (Bharadwaj, Kasembeli, & Tweardy, 2016; Gu, Mohammad, & Liu, 2020; Klampfer, 2011; Kusaba et al., 2006). Ayrıca STAT3, hücre döngüsündeki büyüme faktörlerinin ekspresyonunu arttırmasına rağmen p53 gibi büyüme baskılayıcı TF'nin ekspresyonunu azaltabilir (Schulz-Heddergott et al., 2018; Zhi et al., 2012). Buna karşılık, STAT3, FOXO ve p21 WAF1/CIP1 (sikline bağımlı kinaz-4/6 inhibitörü) gibi tümör baskılayıcı genlerin promotörlerinde, ekspresyonlarını indüklemek için bağlanma bölgelerine sahiptir (Q. Lin et al., 2005). Bunların arasında, STAT3'ün anormal aktivasyonu, kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynar. IL-6/JAK aksı, STAT3'ü aktive edebildiğinden çeşitli kanser türlerinde kritik bir sinyal yoludur (Slattery, Lundgreen, Kadlubar, Bondurant, & Wolff, 2013). Dimerizasyon ve nükleer translokasyon sonucu sitoplazmada aktif olan STAT3, yukarı akış STAT3 mutasyonlarının veya tümör ortamında artan sitokin üretiminin bir sonucu olarak kanser hücrelerinde hiperaktif hale gelir. Bundan dolayı STAT3'ün kanserdeki dual rolü, tümör indüktif veya supresör olarak göze çarpmaktadır (El-Tanani et al., 2022). Yu ve *ark.*'ları 1995 yılında, STAT3'ün kanser büyümesinde potansiyel bir rolü olduğunu ilk kez öne sürmüşlerdir. Doksanların sonlarında Bromberg ve *ark.*, yapısal olarak aktif bir STAT3 formunun, fibroblastların malign transformasyonu ve büyümesini sağladığını bildirdiler (J. Bromberg, 2002; J. F. Bromberg et al., 1999; C.-L. Yu et al., 1995). Böylece, STAT3'ün kanserin gelişiminde ve/veya progresyonunda önemli rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Anormal derecede yüksek STAT3 aktivitesinin insan kanserlerinin %70'inden fazlasında meydana geldiği tahmin edilmektedir (Z. Wang et al., 2021). STAT3 ekspresyonunu düzenleyen mikroRNA'ların (miRNA'lar) anormal ekspresyonu, tümörlerde yüksek STAT3 aktivitesine de katkıda bulunabilir (Mohan et al., 2022). STAT3'ün hiperaktivasyonu, akut miyeloid lösemi, multipl miyelom, mesane, kemik, meme, beyin, serviks, kolon, özefagus, baş-boyun, böbrek, karaciğer, pankreas, prostat, mide, akciğer, uterus ve ovaryumun solid tümörlerinde rapor edilmiştir (Laudisi et al., 2018; Zimmers et al., 2016). STAT3 proteinlerinin aktivasyonu, Tyr705'in fosforilasyonu ile indüklenir (Lavecchia et al., 2011). Aktive edilmiş STAT3 proteinleri, p53 aracılı

büyüme kontrolünü ve/veya apoptozu önlediğinden, kanser gelişiminin erken evrelerinde mutasyon olmadan tümörün başlamasına izin verir (El-Tanani et al., 2022). IL-6, STAT3'ün en önemli aktivatörü olup, STAT3 hedef genlerinin ekspresyonunu indüklemek için doğrudan tümör hücreleri üzerinde hareket edebilen önemli bir sitokindir. Bu durumda STAT3, IL-6 promotör bölgesine bağlanarak, ekspresyonunun artmasına ve IL-6/JAK/STAT3 yolağında bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturulmasına yol açar (Yang et al., 2022). Yine benzer bir pozitif geri besleme ise, nükleer faktör kappa B (NF-κB) tarafından oluşturulabilir. NF- κB 'nin hiperaktivasyonu, insan kanserlerinde yaygın olarak gözlenir ve IL-6 dahil diğer ilişkili sitokinlerin salınmasına neden olur (H. Yu et al., 2009). Tümörle ilişkili makrofajlar, T hücreleri, miyeloid türevli baskılayıcı hücreler, granülositler, fibroblastlar ve adipositlerin yanı sıra kanser hücrelerinin kendileri gibi tümör mikroçevresindeki çok sayıda farklı hücre tipi, IL-6'nın birincil kaynakları olduklarından STAT3'ün potansiyel aktivatörleridir (Turkson, 2004). IL-6/JAK/STAT3 sinyallerinin tümöre sızan immün hücreleri üzerinde güçlü bir etkisi olabilir. STAT3 sıklıkla tümör infiltre eden immün hücrelerde hiperaktive olur ve nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, efektör T hücreleri ve dendritik hücreler üzerinde negatif düzenleyici etkiler uygular, bu durum immün hücrelerde STAT3 aktivasyonunun muhtemelen antitümör immünitesinin aşağı modülasyonuna yol açabilir (Dutta & Li, 2013; Slattery et al., 2013). STAT1 ağırlıklı olarak bir tümör baskılayıcı olarak görülürken, STAT3 bir tümör indükleyicidir (Ayele et al., 2022). STAT3'e benzer karşıt işlevler STAT5 için tanımlanmıştır (Verhoeven et al., 2020). Bu nedenle, diğer aile üyeleri hem immün sistemin düzenlemesinde hem de kanser biyolojisinde oldukça değerli olan STAT3 aracılı transkripsiyon üzerinde önemli düzenleyici aktiviteye sahiptirler. Bu tür antagonize edici ve hatta sinerjik etkiler, diğer aile üyeleri arasında meydana gelebilir. Bu nedenle, tek bir STAT üyesinin aktivitesine yönelik klinik taramanın, hastalığın ilerlemesinin öngörülmesinde yeterli olmayacağı, ek olarak hastalığa karşı koyabilen diğer STAT üyeleri arasında da bir etkileşimin olabileceği dikkate alınmalıdır.

3.1. Kolorektal Kanserde IL6/JAK/STAT3 Sinyalizasyonu

Kolorektal kanser (KRK), kalın bağırsağı kaplayan hücrelerin anormal bölünmesinden kaynaklanan bir tümör türüdür (Fan, Mao, & Yang, 2013). Üçüncü en yaygın malignite ve en ölümcül ikinci kanser tipi olan KRK, 2020 yılında dünya çapında tahmini 1.9 milyon vakaya ve 0.9 milyon ölüme neden olmuştur (Xu et al., 2021). KRK insidansı gelişmiş ülkelerde daha yüksek, batılılaşma nedeniyle orta ve düşük gelirli ülkelerde ise giderek artmaktadır. Bu nedenle çok sayıda KRK vakası, küresel bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Chan

et al., 2022). KRK heterojenliği, hücre sinyal yollarının düzensiz etkileşimiyle yönlendirilir. IL6/JAK/STAT3 yolu, inflamatuvar hücre hasarında iyi karakterize edildiğinden KRK gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynadığı düşünülmektedir. STAT3, kanser ortamında yapısal olarak aktiftir ve gen transkripsiyonu üzerindeki aşağı akış etkileri nedeniyle tümörün ilerlemesini sağlamaktadır (Hu et al., 2020). KRK'de STAT3 aktivasyonu, serumdaki ve tümör mikroçevresindeki IL-6, büyüme faktörleri ve reseptörlerinden, tirozin kinazlar (Src, Bcr-Abl) ve STAT3 baskılayıcıları/inhibitörleri (fosfatazlar vb.) için fonksiyon kaybı mutasyonlarından oluşmaktadır (Kusaba et al., 2006). KRK'de, STAT3'ün yalnızca invaziv ve metastatik etkiler ortaya çıkarmadığı, aynı zamanda epitelyal-mezenkimal geçişi (EMG) engelleyebildiği rapor edilmiştir (Avalle, Camporeale, Camperi, & Poli, 2017). KRK hücrelerinde, IL-6/STAT3 ekseni EMG'yi ve dolayısıyla Fos ile ilişkili antijen-1 (Fra-1) TF'nin STAT3'e bağlı transkripsiyonel yukarı regülasyonu yoluyla KRK agresif fenotipini destekler. Fra-1, TF'lerin Fos ailesine aittir ve çeşitli kanser türlerinde fenotip invaziv transformasyon ve EMG ile ilişkilidir. Ayrıca Fra-1, IL-6 ve pSTAT3 ekspresyonları ile ilişkilidir. KRK hücrelerinde, STAT3'ün Fra-1 promotörüne bağlanması ve Fra-1 transkripsiyonunu indüklemesi için hem fosforile hem de asetillenmesi gerekmektedir (Liu et al., 2015). IL-6 tarafından düzenlenen Homeobox proteini NANOG, kimyasal karsinojenlerin aktivasyonu yoluyla KRK gelişiminde rol oynayan sitokrom P450 (CYP450) enzimlerini regüle eder (Patel et al., 2014). Özellikle IL-6, aşırı alkol alımı ve KRK için potansiyel risk ile bağlantılı olan STAT3'e bağlı bir şekilde CYP2E1 upregülasyonunu sağlayabilir. Buna ek olarak, STAT3 fosforilasyonu, bazal membran proteini ait olan laminin 521'in hiperaktivasyonunu sağladığından, tümör invazivliğini ve kendi kendini yenilemeyi tetikleyerek metastatik bölgelerdeki KRK hücre yayılmasını indükler (Qin et al., 2020). STAT3, CD24 ile alternatif bir mekanizma yoluyla KRK'de anjiyogenezi de stimüle eder. CD24, mikrovasküler yoğunluk ile ilişkili olarak yüksek ekspresyonu artan bir membran molekülü olduğundan, ısı şoku proteini 90 (HSP90) ve akış aşağı STAT3 aktivasyonuyla VEGF ekspresyonunu indükleyebilir (X. Wang et al., 2016). KRK ile ilişkili inflamatuar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit veya Crohn hastalığı) olan hastalarda, KRK geliştirme riski yüksek olup, KRK'nın kötü bir prognozu görülebilir (Eaden, Abrams, & Mayberry, 2001). *In vivo* modeller, STAT3'ün IL-6 ve IL-11'in bu kötü prognozun başlatılması ve geliştirilmesi üzerindeki etkisine aracılık ettiğini göstermektedir. IL-6 ve IL-11, STAT3'ü gp130'a kadar aktive ettiğinden, enterositlerin apoptozu önleyen IL-6, IL-11/gp130/STAT3 sinyal aksını oluşturarak tümör büyümesine neden olur (Bollrath et al., 2009). KRK, epitelyal bariyer bütünlüğünün bozulmasına neden olur ve ortaya çıkan immün

tepkiler, bağırsak mikrobiyota patojen tanıma reseptörleri (PRR'ler) tarafından uyarılır. PRR'ler PAMP'leri tanır ve inflamatuvar sinyal yolakları aktive olmasıyla IL-1b, IL-6, IL-11 ve TNF gibi proinflamatuar sitokinlerin salgılanmasına yol açar. STAT3, kolon epitel hücrelerinde aktive olarak proliferasyon/hayatta kalmaya aracılık eden onkojenik gen transkripsiyonunu indükler. PRR sinyali, IL-1 reseptörü ile ilişkili kinaz-M (IRAK-M) gibi moleküller tarafından negatif olarak düzenlendiğinden, IRAK-M, STAT3 stabilizasyonunu sağlayarak, kanser hücresi proliferasyonunu destekler ve KRK'de kötü prognoz ile ilişkilendirilir (Kesselring et al., 2016).

3.2. IL6/JAK/STAT3 Sinyal Yolağının İnhibisyonu

STAT3, çeşitli interlökinler, interferonlar, büyüme faktörleri ve ayrıca doğrudan Src, Abl veya Met 6, 7, 8, 9 gibi onkojenik kinazlar tarafından eksprese edilebilir (Ayele et al., 2022). Bu sebeple, STAT3'ün doğrudan terapötik inhibisyonu istenen bir durumdur. Ancak STAT3 bir TF olduğundan, genal olarak aşılamaz bir hedef olarak kabul edilir. STAT3'ün doğrudan hedeflenmesinin, kısmen diğer STAT üyeleriyle yüksek bir dizi benzerliği nedeniyle oldukça zor olduğu kanıtlanmıştır (Klampfer, 2011). Ayrıca, yüksek toksisite ve zayıf biyoyararlanım gibi bazı sorunlar, doğrudan STAT3 inhibitörlerinin klinik gelişimi için engel teşkil etmektedir. İnhibitör yaklaşımların çoğu STAT3 dimerizasyonunu engellemeyi amaçlar, ancak şimdiye kadar bunlardan sadece sınırlı olanları klinik etkinlik göstermişlerdir. Buna karşılık, STAT3'ün diğer alanlarını hedefleyerek oluşan inhibisyonu, CC ve NTD'nin STAT3'ün kritik işlevlerine aracılık etmede yer almasına rağmen keşfedilmemiştir (Ayele et al., 2022). NTD, daha zayıf DNA bağlanma bölgelerinin tanınmasına yardımcı olur ve tercihen fosforile edilmemiş STAT3'ün bir anti-paralel dimerinin oluşumuna aracılık eder, oysa CC ise nükleer translokasyon için önemlidir. Ek olarak, STAT3'ün CC alanı, IL-22 reseptörü (IL-22R) sinyalleşmesinde, IL-22R'nin C-terminal bölgesi ile yapısal olarak birleşir ve bağımsız STAT3'ün aktivasyonuna yol açar (Gkouveris, Nikitakis, & Sauk, 2015). IL-22 sinyali, hücresel inflamatuvar yanıtların güçlü bir aracısı olup, sadece hematopoietik olmayan stromal hücreler üzerinde etkilidir. Aynı zamanda tümör büyümesini, metastazı ve apoptoz inhibisyonunu da destekler. Bu nedenle, IL-22R sinyalleşmesinde alternatif STAT3 aktivasyonunun spesifik bir blokajının sağlanması özellikle ilgi çekicidir (Kryczek et al., 2014). Yapılan bir çalışmada, KRK hücre hatlarının linalool ile tedavisinden sonra linalool'ün KRK üzerindeki terapötik etkilerinin, AKT/mTOR ve JAK2/STAT3 yolağını modüle ederek KRK ilerlemesini inhibe ettiği gösterilmiştir (Hou et al., 2022). Diğer bir çalışmada alkoloid olan neferin kolit

ile ilişkili KRK üzerindeki etkisinin azoksimetan (AOM)/dekstran sülfat sodyum (DSS) ile tetiklenen fare modelinde, neferinin oral tedavisi, TNF-α, IL-1β ve IL-6 düzeylerini azalttığı, ayrıca siklooksijenaz-2 (COX-2), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS), p-p65 ve p-STAT3'ün protein ekspresyonlarını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (Zhou et al., 2022). Başka bir çalışmada ise kukurbitasin B'nin STAT3'e bağlı olduğu, KRK hücrelerinin apoptozunu indükleyerek, sadece JAK2 ve STAT3 fosforilasyonunu değil aynı zamanda, sitozolden nukleusa translokasyonu da inhibe ettiği gözlenmiştir (Zhang et al., 2022). Sonuç olarak, JAK/STAT3 sinyali, kemoterapi direncine aracılık ederek KRK hastalarında kötü prognoza ve daha kısa süre hayatta kalmalarına neden olur. Mevcut JAK/STAT3 inhibitörleri seçici olmadıklarından JAK/STAT3 yolunun geniş doku ekspresyonuna sahip olması ve çok yönlü etkisi nedeniyle istenmeyen yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle, rutin klinik tedavide, daha seçici ve daha az yan etkiye sahip yeni nesil JAK2/STAT3 hedefli inhibitörlerinin hedef seçiciliği arttırılarak, mevcut terapötik seçeneklerle gözlenen/beklenen yan etkiler azaltabilir. Direkt veya indirekt STAT3 inhibitörlerinin geliştirilmesi, KRK veya diğer kanserlerin tedavisi için henüz hiçbir inhibitör onaylanmadığından aktif bir araştırma sahası olarak bilim dünyasının ilgisini çekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Avalle, L., Camporeale, A., Camperi, A., & Poli, V. (2017). STAT3 in cancer: A double edged sword. *Cytokine*, *98*, 42–50.
2. Ayele, T. M., Muche, Z. T., Teklemariam, A. B., Kassie, A. B., & Abebe, E. C. (2022). Role of JAK2/STAT3 Signaling Pathway in the Tumorigenesis, Chemotherapy Resistance, and Treatment of Solid Tumors: A Systemic Review. *Journal of Inflammation Research*, *15*(February), 1349–1364. https://doi.org/10.2147/JIR.S353489
3. Bharadwaj, U., Kasembeli, M. M., & Tweardy, D. J. (2016). *STAT3 Inhibitors in Cancer: A Comprehensive Update*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-42949-6_5
4. Bollrath, J., Phesse, T. J., von Burstin, V. A., Putoczki, T., Bennecke, M., Bateman, T., … Schwitalla, S. (2009). gp130-mediated Stat3 activation in enterocytes regulates cell survival and cell-cycle progression during colitis-associated tumorigenesis. *Cancer Cell*, *15*(2), 91–102.
5. Bournazou, E., & Bromberg, J. (2013). Targeting the tumor microenvironment: JAK-STAT3 signaling. *Jak-Stat*, *2*(2), e23828.
6. Bousoik, E., Mahdipoor, P., Alhazza, A., & Aliabadi, H. M. (2022). Combinational Silencing of Components Involved in JAK/STAT Signaling Pathway. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106233.
7. Bromberg, J. (2002). Stat proteins and oncogenesis. *Journal of Clinical Investigation*, *109*(9), 1139–1142. https://doi.org/10.1172/JCI0215617
8. Bromberg, J. F., Wrzeszczynska, M. H., Devgan, G., Zhao, Y., Pestell, R. G., Albanese, C., & Darnell Jr, J. E. (1999). Stat3 as an oncogene. *Cell*, *98*(3), 295–303.
9. Chalikonda, G., Lee, H., Sheik, A., & Huh, Y. S. (2021). Targeting key transcriptional factor STAT3 in colorectal cancer. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *476*(9), 3219–3228. https://doi.org/10.1007/s11010-021-04156-8
10. Chan, S., Sun, R., Tu, X., Guo, M., Yuan, Q., Yu, Z., … Chen, W. (2022). Rutaecarpine suppresses the proliferation and metastasis of colon cancer cells by regulating the STAT3 signaling. *Journal of Cancer*, *13*(3), 847–857. https://doi.org/10.7150/jca.66177
11. Corvinus, F. M., Orth, C., Moriggl, R., Tsareva, S. A., Wagner, S., Pfitzner, E. B., … Friedrich, K. (2005). Persistent STAT3 activation in colon cancer is associated with enhanced cell proliferation and tumor growth. *Neoplasia*, *7*(6), 545–555. https://doi.org/10.1593/neo.04571
12. Dutta, P., & Li, W. X. (2013). Role of the JAK-STAT Signalling Pathway

in Cancer. *ELS*, *6*, 1–9. https://doi.org/10.1002/9780470015902.a0025214
13. Eaden, J. A., Abrams, K. R., & Mayberry, J. F. (2001). The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*, *48*(4), 526–535.
14. El-Tanani, M., Al Khatib, A. O., Aladwan, S. M., Abuelhana, A., McCarron, P. A., & Tambuwala, M. M. (2022). Importance of STAT3 signalling in cancer, metastasis and therapeutic interventions. *Cellular Signalling*, *92*(January), 110275. https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2022.110275
15. Ezeonwumelu, I. J., Garcia-Vidal, E., & Ballana, E. (2021). JAK-STAT Pathway: A Novel Target to Tackle Viral Infections. *Viruses*, *13*(12), 2379.
16. Fagard, R., Metelev, V., Souissi, I., & Baran-Marszak, F. (2013). STAT3 inhibitors for cancer therapy: Have all roads been explored? *Jak-Stat*, *2*(1), e22882. https://doi.org/10.4161/jkst.22882
17. Fan, Y., Mao, R., & Yang, J. (2013). NF-κB and STAT3 signaling pathways collaboratively link inflammation to cancer. *Protein and Cell*, *4*(3), 176–185. https://doi.org/10.1007/s13238-013-2084-3
18. Gkouveris, I., Nikitakis, N., & Sauk, J. (2015). STAT3 Signaling in Cancer. *Journal of Cancer Therapy*, *06*(08), 709–726. https://doi.org/10.4236/jct.2015.68078
19. Gu, Y., Mohammad, I. S., & Liu, Z. (2020). Overview of the STAT-3 signaling pathway in cancer and the development of specific inhibitors (Review). *Oncology Letters*, *19*(4), 2585–2594. https://doi.org/10.3892/ol.2020.11394
20. Hou, M., Zhang, Y., Huang, Q., Zhan, H., Jia, T., Li, M., … Zhao, Y. (2022). Linalool Impress Colorectal Cancer Deterioration by Mediating AKT/mTOR and JAK2/STAT3 Signaling Pathways. *BioMed Research International*, *2022*, 4801703. https://doi.org/10.1155/2022/4801703
21. Hu, F., Li, G., Huang, C., Hou, Z., Yang, X., Luo, X., … Cao, Z. (2020). The autophagy-independent role of BECN1 in colorectal cancer metastasis through regulating STAT3 signaling pathway activation. *Cell Death and Disease*, *11*(5). https://doi.org/10.1038/s41419-020-2467-3
22. Huynh, J., Chand, A., Gough, D., & Ernst, M. (2019). Therapeutically exploiting STAT3 activity in cancer — using tissue repair as a road map. *Nature Reviews Cancer*, *19*(2), 82–96. https://doi.org/10.1038/s41568-018-0090-8
23. Jin, J., Guo, Q., Xie, J., Jin, D., & Zhu, Y. (2019). Combination of MEK Inhibitor and the JAK2-STAT3 Pathway Inhibition for the Therapy of Colon Cancer. *Pathology and Oncology Research*, *25*(2), 769–775.

https://doi.org/10.1007/s12253-019-00592-6
24. Kesselring, R., Glaesner, J., Hiergeist, A., Naschberger, E., Neumann, H., Brunner, S. M., … Merkl, S. (2016). IRAK-M expression in tumor cells supports colorectal cancer progression through reduction of antimicrobial defense and stabilization of STAT3. *Cancer Cell*, *29*(5), 684–696.
25. Klampfer, L. (2011). Cytokines, Inflammation and Colon Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, *11*(4), 451–464. https://doi.org/10.2174/156800911795538066
26. Kryczek, I., Lin, Y., Nagarsheth, N., Peng, D., Zhao, L., Zhao, E., … Zou, W. (2014). IL-22+CD4+ T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity*, *40*(5), 772–784. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.03.010
27. Kusaba, T., Nakayama, T., Yamazumi, K., Yakata, Y., Yoshizaki, A., Inoue, K., … Sekine, I. (2006). Activation of STAT3 is a marker of poor prognosis in human colorectal cancer. *Oncology Reports*, *15*(6), 1445–1451. https://doi.org/10.3892/or.15.6.1445
28. Laudisi, F., Cherubini, F., Monteleone, G., & Stolfi, C. (2018). STAT3 interactors as potential therapeutic targets for cancer treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, *19*(6), 1–21. https://doi.org/10.3390/ijms19061787
29. Lavecchia, A., Di Giovanni, C., & Novellino, E. (2011). STAT-3 Inhibitors: State of the Art and New Horizons for Cancer Treatment. *Current Medicinal Chemistry*, *18*(16), 2359–2375. https://doi.org/10.2174/092986711795843218
30. Li, N., Grivennikov, S. I., & Karin, M. (2011). The Unholy Trinity: Inflammation, Cytokines, and STAT3 Shape The Cancer Microenvironment. *Cancer Cell*, *19*(4), 429–431. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.03.018
31. Lin, C. Y., Lee, C. H., Huang, C. C., Lee, S. T., Guo, H. R., & Su, S. Bin. (2015). Impact of high glucose on metastasis of colon cancer cells. *World Journal of Gastroenterology*, *21*(7), 2047–2057. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i7.2047
32. Lin, Q., Lai, R., Chirieac, L. R., Li, C., Thomazy, V. A., Grammatikakis, I., … Amin, H. M. (2005). Constitutive activation of JAK3/STAT3 in colon carcinoma tumors and cell lines: Inhibition of JAK3/STAT3 signaling induces apoptosis and cell cycle arrest of colon carcinoma cells. *American Journal of Pathology*, *167*(4), 969–980. https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61187-X

33. Liu, H., Ren, G., Wang, T., Chen, Y., Gong, C., Bai, Y., … Zhu, L. (2015). Aberrantly expressed Fra-1 by IL-6/STAT3 transactivation promotes colorectal cancer aggressiveness through epithelial–mesenchymal transition. *Carcinogenesis*, *36*(4), 459–468.
34. Mohan, C. D., Rangappa, S., Preetham, H. D., Chandra Nayaka, S., Gupta, V. K., Basappa, S., … Rangappa, K. S. (2022). Targeting STAT3 signaling pathway in cancer by agents derived from Mother Nature. *Seminars in Cancer Biology*, *80*(March), 157–182. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.016
35. Morikawa, T., Baba, Y., Yamauchi, M., Kuchiba, A., Nosho, K., Shima, K., … Ogino, S. (2011). STAT3 expression, molecular features, inflammation patterns, and prognosis in a database of 724 colorectal cancers. *Clinical Cancer Research*, *17*(6), 1452–1462. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2694
36. Morris, R., Kershaw, N. J., & Babon, J. J. (2018). The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science*, *27*(12), 1984–2009.
37. O'Shea, J. J., & Plenge, R. (2012). JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*, *36*(4), 542–550.
38. Pan, Y.-H., Liu, X.-Y., Liu, J.-Q., Liu, Q., Yang, Y., Yang, J.-L., … Wang, Y.-Z. (2016). Necropotosis: a new link between cell death and inflammation. *Neuroimmunology and Neuroinflammation*, *3*(7), 156. https://doi.org/10.20517/2347-8659.2015.59
39. Park, S. Y., Lee, C. J., Choi, J. H., Kim, J. H., Kim, J. W., Kim, J. Y., & Nam, J. S. (2019). The JAK2/STAT3/CCND2 Axis promotes colorectal Cancer stem cell persistence and radioresistance. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, *38*(1), 1–18. https://doi.org/10.1186/s13046-019-1405-7
40. Patel, S. A. A., Bhambra, U., Charalambous, M. P., David, R. M., Edwards, R. J., Lightfoot, T., … Gooderham, N. J. (2014). Interleukin-6 mediated upregulation of CYP1B1 and CYP2E1 in colorectal cancer involves DNA methylation, miR27b and STAT3. *British Journal of Cancer*, *111*(12), 2287–2296.
41. Philips, R. L., Wang, Y., Cheon, H., Kanno, Y., Gadina, M., Sartorelli, V., … O'Shea, J. J. (2022). The JAK-STAT pathway at 30: Much learned, much more to do. *Cell*, *185*(21), 3857–3876.
42. Poria, D. K., Sheshadri, N., Balamurugan, K., Sharan, S., & Sterneck, E. (2021). The STAT3 inhibitor Stattic acts independently of STAT3 to

decrease histone acetylation and modulate gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, *296*, 100220. https://doi.org/10.1074/jbc.RA120.016645

43. Qin, Y., Shembrey, C., Smith, J., Paquet-Fifield, S., Behrenbruch, C., Beyit, L. M., … Hollande, F. (2020). Laminin 521 enhances self-renewal via STAT3 activation and promotes tumor progression in colorectal cancer. *Cancer Letters*, *476*, 161–169.
44. Sadrkhanloo, M., Entezari, M., Orouei, S., Ghollasi, M., fathi, N., Rezaei, S., … Samarghandian, S. (2022). STAT3-EMT axis in tumors: modulation of cancer metastasis, stemness and therapy response. *Pharmacological Research*, *182*(June), 106311. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106311
45. Schulz-Heddergott, R., Stark, N., Edmunds, S. J., Li, J., Conradi, L. C., Bohnenberger, H., … Moll, U. M. (2018). Therapeutic Ablation of Gain-of-Function Mutant p53 in Colorectal Cancer Inhibits Stat3-Mediated Tumor Growth and Invasion. *Cancer Cell*, *34*(2), 298-314.e7. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.07.004
46. Slattery, M. L., Lundgreen, A., Kadlubar, S. A., Bondurant, K. L., & Wolff, R. K. (2013). JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer. *Molecular Carcinogenesis*, *52*(2), 155–166. https://doi.org/10.1002/mc.21841
47. Souza-Neto, J. A., Sim, S., & Dimopoulos, G. (2009). An evolutionary conserved function of the JAK-STAT pathway in anti-dengue defense. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(42), 17841–17846.
48. Stark, G. R., & Darnell Jr, J. E. (2012). The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity*, *36*(4), 503–514.
49. Tamura, H. (2020). Molecular Basis of Preventive EŠects of Habitual CoŠee Intake against Chronic Diseases. *Yakugaku Zasshi*, *140*(11), 1351–1363. https://doi.org/10.1248/yakushi.20-00150
50. Tang, S., Yuan, X., Song, J., Chen, Y., Tan, X., & Li, Q. (2019). Association analyses of the JAK/STAT signaling pathway with the progression and prognosis of colon cancer. *Oncology Letters*, *17*(1), 159–164. https://doi.org/10.3892/ol.2018.9569
51. Tolomeo, M., & Cascio, A. (2021). The multifaced role of stat3 in cancer and its implication for anticancer therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(2), 1–25. https://doi.org/10.3390/ijms22020603
52. Turkson, J. (2004). STAT proteins as novel targets for cancer drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, *8*(5), 409–422. https://doi.org/10.1517/14728222.8.5.409
53. Verhoeven, Y., Tilborghs, S., Jacobs, J., De Waele, J., Quatannens, D.,

Deben, C., … van Dam, P. A. (2020). The potential and controversy of targeting STAT family members in cancer. *Seminars in Cancer Biology*, *60*, 41–56. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.10.002

54. Wang, X., Zhang, Y., Zhao, Y., Liang, Y., Xiang, C., Zhou, H., … Jiang, B. (2016). CD24 promoted cancer cell angiogenesis via Hsp90-mediated STAT3/VEGF signaling pathway in colorectal cancer. *Oncotarget*, *7*(34), 55663.
55. Wang, Z., Hui, C., & Xie, Y. (2021). Natural STAT3 inhibitors: A mini perspective. *Bioorganic Chemistry*, *115*(March), 105169. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105169
56. Xiong, A., Yang, Z., Shen, Y., Zhou, J., & Shen, Q. (2014). Transcription factor STAT3 as a novel molecular target for cancer prevention. *Cancers*, *6*(2), 926–957. https://doi.org/10.3390/cancers6020926
57. Xu, H., Liu, L., Li, W., Zou, D., Yu, J., Wang, L., & Wong, C. C. (2021). Transcription factors in colorectal cancer: molecular mechanism and therapeutic implications. *Oncogene*, *40*(9), 1555–1569. https://doi.org/10.1038/s41388-020-01587-3
58. Yamada, S., Shiono, S., Joo, A., & Yoshimura, A. (2003). Control mechanism of JAK/STAT signal transduction pathway. *FEBS Letters*, *534*(1–3), 190–196.
59. Yang, J., Wang, L., Guan, X., & Qin, J. (2022). Inhibiting STAT3 Signaling Pathway by Natural Products for Cancer Prevention and Therapy: In Vitro and In Vivo Activity and Mechanisms of ActionRunning Title: Natural Products Inhibiting STAT3 Signaling Pathway. *Pharmacological Research*, 106357. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106357
60. Yu, C.-L., Meyer, D. J., Campbell, G. S., Larner, A. C., Carter-Su, C., Schwartz, J., & Jove, R. (1995). Enhanced DNA-binding activity of a Stat3-related protein in cells transformed by the Src oncoprotein. *Science*, *269*(5220), 81–83.
61. Yu, H., Pardoll, D., & Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, *9*(11), 798–809. https://doi.org/10.1038/nrc2734
62. Yue, P., & Turkson, J. (2009). Targeting STAT3 in cancer: How successful are we? *Expert Opinion on Investigational Drugs*, *18*(1), 45–56. https://doi.org/10.1517/13543780802565791
63. Zhang, H., Zhao, B., Wei, H., Zeng, H., Sheng, D., & Zhang, Y. (2022). Cucurbitacin B controls M2 macrophage polarization to suppresses

metastasis via targeting JAK-2/STAT3 signalling pathway in colorectal cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, *287*, 114915. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114915

64. Zhi, Y., Shoujun, H., Yuanzhou, S., Haijun, L., Yume, X., Kai, Y., … Xueli, Z. (2012). STAT3 repressed USP7 expression is crucial for colon cancer development. *FEBS Letters*, *586*(19), 3013–3017. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2012.06.025
65. Zhou, Y., Xiang, S., Zheng, H., Hou, Y., Wang, Y., Li, C.-C., … Chen, X. (2022). Neferine Suppresses Experimental Colitis-Associated Colorectal Cancer by Inhibition of NF-kB, p65 and STAT3. *The American Journal of Chinese Medicine*, 1–14. https://doi.org/10.1142/S0192415X22500598
66. Zimmers, T. A., Fishel, M. L., & Bonetto, A. (2016). STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, *54*, 28–41. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2016.02.009

Kolorektal Poliplerde Yeni Endoskopik Sınıflamalar

Mustafa Sami BOSTAN[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
ORCID:0000-0002-9877-2054

Kolorektal polipler barsak mukozasından kaynaklı lümene doğru uzanan yapılardır. Görünümlerine göre saplı veya geniş tabanlı olarak sınıflandırılırlar. Histopatolojik görünümlerine göre de neoplastik (tübüler, tübülovillöz, villöz) ve non-neoplastik (inflamatuar, hamartomatöz,hiperplastik) olarak 2 gruba ayrılır. Kolorektal polipler kolorektal kanserlere dönüşme riski nedeniyle önemlidir. Kolorektal poliplerde çapın 1 cm'den büyük olması, villöz komponent miktarı, çoğul polip olması, high grade displazi varlığı, flat adenomlar ve genetik hastalıklarla birliktelik kanser riskini arttıran faktörlerdir [1,2].

Kolorektal poliplerin tedavisi polipektomidir. Polipektomi farklı teknikler ile yapılabilmektedir:

1.Forceps polipektomi
2.Hot snare polipektomi
3.Endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR)
4.Endoskopik submukozal diseksiyon (ESD)
5.Cerrahi (laparoskopik/açık)

Ancak endoskopi sırasında poliplerin negatif cerrahi sınırlar ile çıkarılması önemlidir. Bu durum onkoloji cerrahi prensiplerinden olan R0 rezeksiyondur. Ancak polipektomi öncesinde submukozal invazyon derinliğinin değerlendirilmesi R0 rezeksiyon için çok önemlidir. Submukozal invazyon derinliğinin değerlendirilmesinde 1 cm ve üzerindeki sesil veya flat polipler için ileri düzey endoskopik görüntüleme (kromoendoskopi, narrow band imaging) önerilmektedir [3].

Endoskopi sırasında kolorektal poliplerin tanımlanması ve invazyon derinliğinin tahmin edilebilmesi için endoskopik görünümlerine göre sınıflamalar yapılmıştır. Paris, Kudo, Sano sınıflamaları dönemin teknolojisine göre yapılan ilk sınıflamalar olup, sonraki yıllarda yetersiz kalması nedeniyle yeni sınıflamalara ve modifikasyonlara ihtiyaç duyulmuştur. Teknolojik gelişmeler neticesinde endoskopi cihazlarının kromoendoskopi özelliğini kazanması ile poliplerin daha iyi tanımlanması, poliplerin yüzey paterninin ve vaskülaritesinin ortaya konulması sağlandı.

Yüzey Paterni Sınıflamaları

Kudo Pit Patern Sınıflaması

1996'da tariflenen bu sınıflamada, polip yüzeyine boya sprey uygulanarak magnifiye görüntü ile değerlendirilmesi kullanılmıştır [4]. Geniş bir gruplama yapılan bu sınıflamada tip I ve tip II non-neoplastik polipleri tarif ederken, tip III, tip IV neoplastik polipleri, tip V ve tip VI artık malign hale gelmiş lezyonları tarif etmektedir. Kudo Pit Patern sınıflamasına göre tip V ve tip VI lezyonlarda cerrahi önerilirken, diğer lezyonlarda endoskopik rezeksiyon mümkündür. (Tablo 1)

Sano Sınıflaması

2009'da yayınlana bu sınıflama 2016 yılında modifiye edilmiştir. Modifiye Sano sınıflamasında NBI teknolojisi kullanılarak, poliplerin yüzey paterni ve vaskülariteleri değerlendirilmiştir [5]. Tip I non-neoplastik polipleri tarif ederken, tip II ve tip IIIa neoplastik polipleri, tip IIIb invaziv malign lezyonları tarif etmiştir. (Tablo 2)

NICE Sınıflaması (Narrow Band Imaging International Colorectal Endoskopik Classification)

2009'da yayınlanan bir sınıflamadır. Yüzey pit paterni ve vaskülaritesinin NBI görünümlerine göre yapılmış bir sınıflamadır [6]. Bu sınıflamaya göre tip I ve tip II lezyonlarda endoskopik rezeksiyon yapılabilirken, tip III lezyonlarda derin submukozal invazyon nedeniyle cerrahi önerilmektedir. (Tablo 3)

JNET Sınıflaması (Japanese Narrow Band Imaging Expert Team Classification)

NBI tekniği ve magnifiye görüntüleri birleştiren bir sınıflamalardır [7]. NICE sınıflamasının özellikle tip II lezyonlarda submukozal invazyon ve displazinin ayırt edilmesinde kısıtlı olması nedeniyle JNET sınıflaması yapılmıştır. NICE sınıflamasındaki tip I ve tip III tarifleri aynen kullanılırken, tip II lezyonlar tip IIA (low grade displazi) ve tip IIB (high grade displazi, submukozal invaziv kanser) olarak 2 bölüme ayrılmıştır. Bu sınıflamada da yüzey pit paterni ve yüzeyel vasküler görünüme göre değerlendirme yapılmıştır. Tip I ve tip IIA da endoskopik rezeksiyonun yeterli olacağı belirtilirken, tip IIB ve tip III lezyonlarda submukozal invazyon nedeniyle cerrahi önerilmiştir. (Tablo 4)

Morfolojik Sınıflamalar

Geçmiş yıllarda teknolojinin durumuna göre yapılan bu sınıflamalar yüzey görünümlerine göre yapılan sınıflamalardı. Paris, non lifting sign, lateral spreading tumor sınıflamaları submukozal invazyonu değerlendirmede yetersiz kalırken, yapılan çalışmalarda uzman görüşlerine dayanılarak yeterlilikleri orta düzey olduğu gösterilmiştir [8].

Histopatolojik Sınıflamalar

1985 te Haggit ve arkadaşları tarafından tariflenen bu sınıflama saplı polipler için daha kullanışlı bir sınıflamadır. Saplı poliplerdeki kanserin invazyon derinliğini gösteren bir sınıflamadır [9]. (Şekil 1)

1995 te tanımlanan Kikuchi sınıflaması malign polipoid lezyonların invazyon derinliğini temel alan bir sınıflamadır [10]. Submukozal invazyon derinliğine göre SM_1 yüzeyel, SM_2 orta düzey, SM_3 derin submukozal invazyon şeklinde

tanımlanmıştır. Submukozal invazyon derinliği özellikle lenf nodu metastaz riski açısından önemlidir. SM_1 lezyonlarda lenf nodu metastaz oranı %0-4 arasında iken, SM_3 lezyonlarda bu risk %10-18 oranına yükselmektedir [11]. (Şekil 2)

Minimal invaziv girişimsel tekniklerin ön plana çıktığı bu dönemde barsak rezeksiyonu gibi majör cerrahi girişimler yerine endoskopik rezeksiyonlar gündeme gelmiştir. Endoskopik rezeksiyon öncesinde poliplerin malignite potansiyeli göz önünde bulundurulduğunda invazyon derinliği ve displazi varlığı net olarak ortaya konulmalıdır. Teknolojik gelişmeler ile birlikte endoskopi cihazlarında da yenilikler getirilmektedir. NBI, BLI (Blue Light Imaging), i-SCAn gibi teknolojiler kullanılarak geliştirilen sınıflamalar yardımı ile lezyonların yüzeyinde yapısal özellikleri ve vaskülariteleri değerlendirilerek kanser ve invazyon derinlikleri tahmin edilebilmektedir. Sonuç olarak endoskopik polip sınıflamaları kullanılarak lezyonun endoskopik veya cerrahi rezeksiyonuna karar verilebilir.

Tip	Tanımlama	Patoloji	Önerilen Tedavi
I	Yuvarlak pit	Non-neoplastik	Endoskopik
II	Asteroid pit	Non-neoplastik	Endoskopik
IIIS	Tübüler veya yuvarlak pit (tip I'e göre küçük)	Neoplastik	Endoskopik
IIIL	Tübüler veya yuvarlak pit (tip I'e göre büyük)	Neoplastik	Endoskopik
IV	Girus benzeri pit	Neoplastik	Endoskopik
VI	Düzensiz görünümlü pit (tip III ve tip IV pit paterninde)	Neoplastik (invaziv)	Endoskopik veya cerrahi
VN	Pit patern kaybı	Neoplastik (derin submukozal invazyon)	Cerrahi

Tablo 1: Kudo Pit Patern Sınıflaması

(Kudo S, Hirota S, Nakajima T, *et al* Colorectal tumours and pit pattern. *Journal of Clinical Pathology* 1994;47:880-885)

Tablo 2:Modifiye Sano Sınıflaması

	Polip rengi	Polipin vasküler özellikleri	Pit paterni
MS I Hiperplastik polip	Solgun	Çok küçük kapillerlerin varlığı	Yuvarlak pit
MS II Low grade displazili tubuler adenom	Koyu veya hafif koyu renk	Lineer veya oval düzenli kapiller network	Düz veya oval pit
MS IIIA ▪ High grade displazili tubuler adenom ▪ Tübülovillöz adenom ▪ Superfisial kanser	Koyu veya hafif koyu renk	Tortiöz veya dallanan orta düzey düzenli kapiller network	Serebriform veya villöz pit
MS IIIB İnvaziv kanser	Etrafı koyu ile sarılmış ortası solgun	Vasküleritenin olmadığı görünüm	Pit paternin olmadığı görünüm

(Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F et al Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. Gastrointest Endosc. 2009 Feb;69(2):278-83)

Tablo 3:NİCE (Narrow- Band Imaging International Colorectal Endoscopic) Sınıflaması

	Lezyon rengi	Vaskülarite	Yüzey görünümü
Tip I Hiperplastik lezyonlar	Mukoza ile aynı veya daha soluk	Non-vasküler veya isole ince vasküler görünüm	Benzer boyutta solgun veya koyu spotlar
Tip II adenomlar	Kahverengi	Solgun pit paterni çevreleyen kahverengi damarlar	Tubuler veya dallanmış pit
Tip III İnvaziv tümörler (derin submukozal	Kahverengi veya koyu kahverengi	Bozulmuş damarlar	Amorf veya kaybolmuş pit paterni

invazyon veya kanser)			

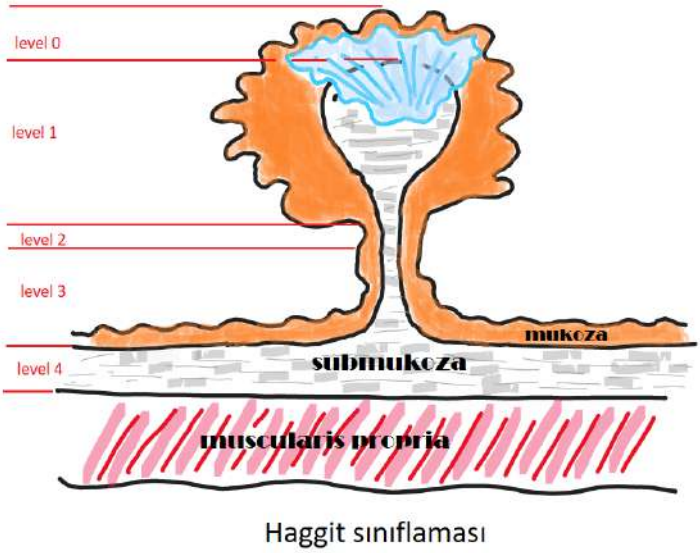
(Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y et al Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):599-607)

Tablo 4: JNET (Japanese Narrow- Band Imaging Expert Team) Sınıflaması

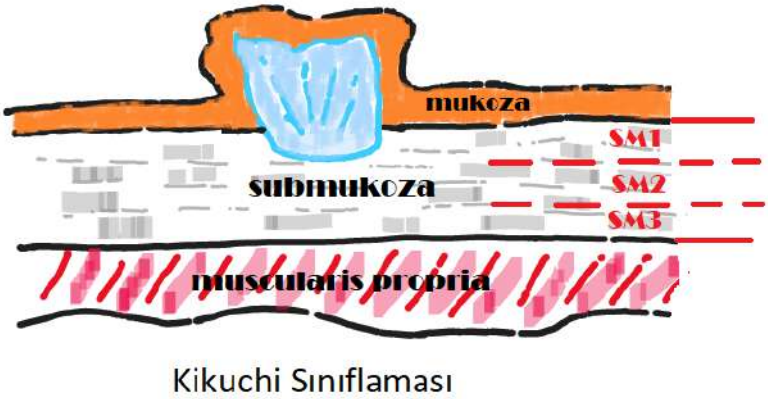
	Damar paterni	Yüzey görünümü	Tahmini histoloji
Tip 1	Vaskülaritenin görülmemesi	Düzenli koyu veya solgun spot görünüm (Çevre mukozaya benzer)	Hiperplastik/sesil serrated polip
Tip 2A	Regüler kalibrasyonda ve regüler dağılım gösteren damarlar	Reguler tubuler, dallanmış veya papillom görünümü	Low grade intramukozal neoplazi
Tip 2B	Değişik kalibrasyonda ve düzensiz dağılım gösteren damarlar	Düzensiz ve belirsiz görünüm	High grade intramukozal neoplazi Superfisial submukozal invaziv kanser
Tip 3	Damarsal yapılarda kaybolma Tıkanmaya bağlı kalın görünen damarlar	Amorf görünümde alanlar	Derin submukozal invaziv kanser

(Iwatate M, Sano Y, Tanaka Set al; Japan NBI Expert Team (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert Team classification of colorectal lesions. Dig Endosc. 2018 Sep;30(5):642-651.)

Şekil 1 (Haggit ve ark. [9] göre uyarlanmıştır)



Şekil 2 (Kukichi ve ark. [10] göre uyarlanmıştır)



Referanslar

1. Turner KO, Genta RM, Sonnenberg A. Lesions of All Types Exist in Colon Polyps of All Sizes. Am J Gastroenterol. 2018 Feb;113(2):303-306. doi: 10.1038/ajg.2017.439. Epub 2017 Dec 12. PMID: 29231190.
2. Gupta N, Bansal A, Rao D, Early DS, Jonnalagadda S, Wani SB, Edmundowicz SA, Sharma P, Rastogi A. Prevalence of advanced histological features in diminutive and small colon polyps. Gastrointest Endosc. 2012 May;75(5):1022-30. doi: 10.1016/j.gie.2012.01.020. Epub 2012 Mar 9. PMID: 22405698.
3. Ferlitsch M, Moss A, Hassan C, Bhandari P, Dumonceau JM, Paspatis G, Jover R, Langner C, Bronzwaer M, Nalankilli K, Fockens P, Hazzan R, Gralnek IM, Gschwantler M, Waldmann E, Jeschek P, Penz D, Heresbach D, Moons L, Lemmers A, Paraskeva K, Pohl J, Ponchon T, Regula J, Repici A, Rutter MD, Burgess NG, Bourke MJ. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. Endoscopy. 2017 Mar;49(3):270-297. doi: 10.1055/s-0043-102569. Epub 2017 Feb 17. PMID: 28212588.
4. Kudo S, Hirota S, Nakajima T, Hosobe S, Kusaka H, Kobayashi T, Himori M, Yagyuu A. Colorectal tumours and pit pattern. J Clin Pathol. 1994 Oct;47(10):880-5. doi: 10.1136/jcp.47.10.880. PMID: 7962600; PMCID: PMC502170.
5. Sano Y, Ikematsu H, Fu KI, Emura F, Katagiri A, Horimatsu T, Kaneko K, Soetikno R, Yoshida S. Meshed capillary vessels by use of narrow-band imaging for differential diagnosis of small colorectal polyps. Gastrointest Endosc. 2009 Feb;69(2):278-83. doi: 10.1016/j.gie.2008.04.066. Epub 2008 Oct 25. PMID: 18951131.
6. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):599-607.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.05.006. Epub 2012 May 15. PMID: 22609383.
7. Iwatate M, Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, Saito S, Matsuda T, Wada Y, Fujii T, Ikematsu H, Uraoka T, Kobayashi N, Nakamura H, Hotta K, Horimatsu T, Sakamoto N, Fu KI, Tsuruta O, Kawano H, Kashida H, Takeuchi Y, Machida H, Kusaka T, Yoshida N, Hirata I, Terai T, Yamano HO, Nakajima T, Sakamoto T, Yamaguchi Y, Tamai N, Nakano N, Hayashi N, Oka S, Ishikawa H, Murakami Y, Yoshida S, Saito Y; Japan NBI Expert Team (JNET). Validation study for development of the Japan NBI Expert

Team classification of colorectal lesions. Dig Endosc. 2018 Sep;30(5):642-651. doi: 10.1111/den.13065. Epub 2018 Jun 26. PMID: 29603399.
8. van Doorn SC, Hazewinkel Y, East JE, van Leerdam ME, Rastogi A, Pellisé M, Sanduleanu-Dascalescu S, Bastiaansen BA, Fockens P, Dekker E. Polyp morphology: an interobserver evaluation for the Paris classification among international experts. Am J Gastroenterol. 2015 Jan;110(1):180-7. doi: 10.1038/ajg.2014.326. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25331346.
9. Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. Gastroenterology. 1985 Aug;89(2):328-36. doi: 10.1016/0016-5085(85)90333-6. PMID: 4007423.
10. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. Dis Colon Rectum. 1995 Dec;38(12):1286-95. doi: 10.1007/BF02049154. PMID: 7497841.
11. Choi JY, Jung SA, Shim KN, Cho WY, Keum B, Byeon JS, Huh KC, Jang BI, Chang DK, Jung HY, Kong KA; Korean ESD Study Group. Meta-analysis of predictive clinicopathologic factors for lymph node metastasis in patients with early colorectal carcinoma. J Korean Med Sci. 2015 Apr;30(4):398-406. doi: 10.3346/jkms.2015.30.4.398. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25829807; PMCID: PMC4366960.

Temporomandibular Eklem Rahatsızlıklarında Ultrasonun Rolü ve Önemi

Nazan KOÇAK TOPBAŞ[1], Fethi ATIL[2],

Esra CENGİZ YANARDAĞ[3], Ayse ÖZCAN KÜÇÜK[4],

Ayse Tuğba ERTÜRK AVUNDUK[5], Melis YILMAZ[6]

1 Doç. Dr. , Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi ABD, 0000-0002-3717-2098

2 Prof. Dr. , Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, 0000-0002-8286-4819

3 Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD, 0000-0002-2651-2755

4 Doç. Dr., Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, 0000-0002-8289-8066

5 Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Restoratif Diş Tedavisi ABD, 0000-0002-7879-8150

6 Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti ABD, 0000-0002-8414-8613

ÖZET

Temporomandibular eklem (TME) bozukluğu, görülme prevalansı %5–16 arasında değişmekte olup, kadınlarda erkeklere oranla 4–6 kat daha fazla görülmektedir. Görülme sıklığıda yaşla birlikte doğru orantılı olarak artmaktadır. Çenelere vuran ağrı ve ağız açmada kısıtlılık ile kendini gösteren, çiğnemeyi, yemek yemeyi, konuşmayı ve yüz ifadesini etkileyen karmaşık bir dizi durumu kapsamaktadır. TME disfonksiyonu, mekanik anormallikler, romatoid artrit (RA) ve jüvenil idiyopatik artrit (JİA) gibi altta yatan inflamatuar artropatilerle ilişkili olabilir. TME karmaşık bir anatomi sergiler ve bu nedenle TME anormalliklerini saptamak için kapsamlı bir araştırma gereklidir. Önemli olarak, TME tutulumu hastalığın erken evrelerinde tamamen asemptomatik olabilir, klinik olarak saptanabilir hiçbir belirti göstermeyebilir, hastaları gecikmiş tanıya maruz bırakabilir ve ilerleyici geri dönüşümsüz kondil hasarına neden olabilir. JİA komplikasyonlarının önlenmesi için, bu nedenle erken teşhis önemlidir. Şu anda, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), literatürde TME'yi değerlendirmek için altın standart yöntem olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte, yüksek maliyetli bir işlemdir, tüm merkezlerde mevcut değildir ve özellikle pediatrik popülasyonda bir sorun teşkil edebilecek görüntü alımı için uzun zaman gerektirir. Ayrıca klostrofobisi olan hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Ultrasonografi (USG), daha ucuz olması, invaziv olmaması ve özel imkanlar gerektirmemesi nedeniyle alternatif bir tanı yöntemi olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır. Bu derlemede, TME değişikliklerinin erken taranmasından ayırıcı tanı ve izlemeye kadar en alakalı literatür taraması yapılarak USG'nin TME bozukluklarını saptamada rolü ve önemi tartışılmıştır.

GİRİŞ

Temporomandibular eklem (TME), kraniyofasiyal bölgedeki tek hareketli eklem olduğu için benzersiz bir eklemdir. Her iki taraftaki eklemler aynı anda çalışır ve insan vücudunda artiküler diskli sternoklaviküler eklem dışında bulunan tek sinovyal eklemdir [1].

TME sorunları tanıya yardımcı olan birçok semptomla kendini gösterir, ancak eklem diski yer değiştirmesi semptomsuz da olabilir. Bu nedenle, hastaya minimum zarar verirken bu ilerleyici durumu tanımlamak için iyi bir tanı yöntemi gereklidir. Kondiler hareket üzerine yapılan çalışmalarda, tatmin edici sonuçlar vermeyen aksiyografi, kinesiograflar, fotoseller ve ışık yayan diyotlar TME'de doğrudan ölçümler üzerine kullanılmıştır. X-ışınları ile doğrudan görüntülemeyi içeren görüntüleme tekniklerinde artroskopi kullanılmıştır. X ışınlarının ana dezavantajı, çevredeki yapıları radyasyona maruz bırakırken statik bir görünüm sağlamalarıdır. Artroskopi, cerrahi risk taşıyan eklemin cerrahi invazyonunun

varlığı nedeniyle normal fonksiyonunu değiştirme olasılığının önemli olduğu durumlarda kullanılmaktadır [2]. Manyetik rezonans görüntüleme, temporomandibular eklemin görselleştirilmesine yönelik görüntüleme teknikleri için altın standarttır. Ancak bazı hastalarda (kalp pili olanlar, klostrofobikler) MRG yapılamaz ve maliyeti ve süresi nedeniyle kullanımı sınırlı kalmaktadır [3]. Hastanın MRG'deki baş pozisyonu anormaldir ve mandibular hareketi etkileyebilir. Bu maliyetli bir işlemdir ve sıklıkla hastanın özel bir sağlık merkezine gitmesini gerektirir [4].

İyi tanısal doğruluğu ve güvenilirliği olan, ucuz, hızlı ve invaziv olmayan alternatif radyolojik tekniklere ihtiyaç duyulmuştur [5 – 7]. Ultrason görüntüleme, özel sağlık merkezlerine gitmeyi gerektirmeyen ve bu nedenle bir dişhekimliği ofisinde kullanıma sunulma potansiyeline sahip olduğu için birkaç önemli avantajı olduğu bir süredir kabul edilen çok basit bir araçtır ve eklemi bir süreklilik içinde görüntülemek için kullanılabilir. Girişimsel bir rahatsızlık içermeden, hastanın normal baş duruşunda değişiklik veya kondil hareketine müdahale olmadan,

1600 Hz'den (saniyedeki devir sayısı) yüksek ses frekansları ultrasonik olarak kabul edilir. Dokudan geçen bir ultrasonik ses dalgası, ses dalgasının bir kısmının geçiş halindeki farklı dokulara yansıyacaktır. Yansıyan bu enerji, arayüzün konumunun belirlendiği ultrasonik ses dalgası yayan cihaza (dönüştürücü) geri döner ve arayüz konturlarını temsil eden uygun bir görüntü üretilir. Son on yılda, ultrasonografi TME disk deplasmanını teşhis etmek için yeni bir yöntem olarak kullanılmıştır. TME ultrasonografisi, yumuşak eklem dokularını içeren, invaziv olmayan, kolayca bulunabilen ve nispeten ucuz dinamik "gerçek zamanlı" bir incelemedir. Hem tanı hem de ayırıcı tanı için ve internal eklem kusurlarının tedavisinde terapötik sonuçların karşılaştırılması için kullanılmaktadır [4].

Ultrasonografi, düşük maliyet, erişilebilirlik, hızlı sonuçlar, kısalmış inceleme süresi ve radyasyona maruz kalmama gibi birçok avantaj sunduğundan, TME için bu görüntüleme modalitesinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ultrasonografinin diğer tanı araçlarına göre avantajları göz önüne alındığında, bu çalışma TME görüntülemede kullanımını değerlendirmek için derlenmiştir.

TME Bozuklukları ve Görüntüleme İnceleme Teknikleri: Ultrasonda Son Teknoloji Nedir?

TMD (Temporomandibular Eklem Disfonksiyonu) için araştırma teşhis kriterleri hastaları üç gruba ayırır: (a) miyojen (kas disfonksiyonu, bruksizm, anormal duruş ve miyofasyal koşullar ile sürdürülür); (b) disk yer değiştirmesi

veya eklem disk bozukluğu; (c) eklem nedenleri (artralji, inflamatuar artrit, osteoartrit ve daha az yaygın olarak ankiloz ve neoplastik durumlar) [8].

TMD'nin en sık nedenleri dental veya orofasiyal fenomenler olmasına rağmen, klinisyenler başta romatoid artrit (RA), psoriatik artrit (PsA) ve ankilozan spondilit (AS) olmak üzere bir artropati kaynağı olarak inflamatuar artriti ihmal etmemelidir [9-11]. Sonuç olarak, bu değerlendirme şu anda rutin tarama ve izleme protokollerine dahil edilmemiş olsa bile, bilinen romatolojik durumları olan hastalar düzenli olarak TMD için taranmalıdır [12].

TME artritinden etkilenen hastaların büyük bir kısmı, hastalığın erken evrelerinde ne ağrıdan ne de TME işlev bozukluğundan şikayet edeler, tamamen asemptomatik olsalar ve TME klinik muayenesini normal gösterseler de, hastalığın erken evrelerinde bile TME hasarının radyografik belirtileri yine de ortaya çıkabilir [13].

Bu nedenle görüntüleme, TME değişikliklerinin erken değerlendirilmesinde önemli bir rol üstlenir ve TME'nin daha fazla bozulmasını önlemeye çalışır. Ek olarak, hastalığın ilerlemesini ve terapötik yaklaşımlara yanıtı değerlendirmek için sıklıkla USG ile takip esastır.

BT (Bilgisayarlı Tomogrofi) doğru anatomik detay sağlaması, TME de ileri düzeydeki hasarları ortaya çıkarması ve cerrahi alanların belirlenmesinde faydalı olsa bile [14], dinamik görüntüleme potansiyelinden yoksundur ve yüksek radyasyon dozu kullanır.

Bu nedenle MRG, hem aktif artrit değişikliklerini hem de artritik sekelleri tanımlayabildiğinden orta ila iyi bir güvenilirlik gösterdiği için TME patolojisindeki inflamatuar süreçlerin değerlendirilmesi için mevcut görüntüleme "altın standart" olarak kabul edilmektedir [15-17].

MRG tekniği, kontrastlı MRG sekansları, eklem efüzyonu ve kemik iliği ödemi ile daha iyi gösterilen sinovit varlığı gibi TME tutulumunun akut belirtilerini tespit edebilir. Ek olarak, kondil değişiklikleri, erozyon ve diskle ilgili anormallikler gibi TME tutulumunun kronik belirtilerini ortaya çıkarır [18].

Birçok avantajına rağmen, MRG'nin bazı dezavantajları da vardır. Yani, görüntü alma süresi ortalama 20 ila 45 dakika arasında değişmektedir ve muayene, özellikle TME ağrısı yaşayan hastalarda zahmetli olan açık ağız pozisyonunu gerektirir. Ayrıca MRG çoğunlukla statik görüntü çalışmasına izin verir, pediatrik popülasyonda veya klostrofobik hastalarda zor olabilen hastanın işbirliğini gerektirmektedir ve her merkezde bulunmayan yüksek maliyetli bir işlemdir. Ayrıca, kalp pili, implante edilebilir kardiyak defibrilatör taşıyan hastalarda metalik yabancı cisim olması durumunda MRG kontrendikedir [19].

USG tekniğinin ana dezavantajları, uzun öğrenme eğrisi ve muayenenin operatöre bağlı olması gerçeğidir. Ayrıca, ultrason görüntüleri, esas olarak kemik

blokaj bariyeri ve bunun sonucunda US ses dalgalarının tüm yerel yapıları tanımlayamaması nedeniyle şüpheli anatomik geçerlilik sunar. Ek olarak, şu anda, bu argüman üzerine, veri tartışmasının kanıtlarını sınırlayan yalnızca birkaç çalışma yayınlanmıştır. Daha yakın tarihli çalışmalar, geleneksel USG tekniklerinin kullanımı için güçlü bir destek sağlar ve umarız, gelecekteki araştırmalar bu konu hakkında daha çok bilgiye katkıda bulunarak, kesin bir fikir birliğine varılmasına olanak sağlar.

Ultrason duyarlılığı ve özgüllüğü açıklığa kavuşturulmaktan çok uzak, USG'nin TME değişikliklerini tanımadaki duyarlılığı ve özgüllüğü, USG'nin MRG ile karşılaştırıldığında performansı nedeniyle hala tartışmalı haldedir [18,20].

Bu devam eden tartışmanın ana nedeni, popülasyon [juvenil idiyopatik artrit (JİA), erişkin romatizmal durumlar, romatizmal olmayan hastalar ve diğer TME düzensizlikleri], USG protokolleri ve dikkate alınan parametreler açısından çalışma tasarımlarının geniş heterojenliğidir. Spesifik akut ve kronik TME değişikliklerinin (disk yer değiştirmesi, eklem efüzyonu, kondiler deformite olarak tanınır, sadece eklem efüzyonu birden fazla yazar tarafından uygun şekilde araştırılmış olsa bile) [18]. Yukarıda belirtilen hususlara ek olarak, karşılaştırmayı zorlaştıran ve olası önyargılara tabi olan konuyla ilgili çalışmaların görece azlığı vardır.

Yukarıda açıklanan tüm nedenlerden dolayı, USG şu anda ne erken TME tutulumu için bir tarama yöntemi olarak ne de son Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği (EULAR) jüvenil idiyopatik artrit (JİA) yönetimi kılavuzlarında izleme amacıyla önerilmemektedir [21], tanı ve takip programı her ikisi için de MRG talep etmektedir.

Bununla birlikte, literatürün yakın tarihli bir incelemesinde ikinci bir yön tartışılmıştır; Makale, USG'nin eklem efüzyonunu saptamada düşük duyarlılığa sahip olduğu sonucuna varmasına rağmen, yazarlar tarafından takip ve izlem sırasında kullanılması savunulmaktadır [18], bu da güncel verilerin USG'nin MRG'ye yardımcı olup olamayacağı sorusunu nasıl yanıtlamadığını tekrar vurgulamaktadır.

TME Hastalığının İzlenmesi

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin JİA hastalarını yönetme ve izleme konusundaki bir araştırması, inflamatuar artritik hastaların remisyonda olduğuna karar verildikten sonra, çoğunun 6-12 aylık aralıklarla izlendiğini göstermektedir [20]. Bu çalışma aynı zamanda, bu hastaları zaman içinde takip ederken remisyon değerlendirmesinin MRG'den ziyade semptomlara ve düz radyografiye dayandığını ortaya koyarken, daha önce belirtildiği gibi, JİA

yönetimi için EULAR kılavuzları hem tanı hem de takip izleme için MRG'yi talep etmektedir [21]. Bu, bireysel hastalar için en iyi görüntüleme yöntemini belirlemek için Romatolog ve Maksillofasiyal cerrahlar arasında devam eden tartışmalara yönelik potansiyel ihtiyacı desteklemektedir [12,20].

USG, muhtemelen, geleneksel ve biyolojik hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla ilgili randomize klinik deneylerin bir sonucu olarak TME'yi içermese bile, tedavi süresi boyunca kapsamlı izlemek için kullanılabilir [22]. Klinik parametreler ve USG detaylarının bir ilişkisi bütünleştirici bir model olarak önerilebilir.

SONUÇ

MRG, hem aktif hem de kronik artritik sekelleri doğru bir şekilde tanımlayabildiğinden, TME patolojisinin değerlendirilmesinde şu anda altın standart görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir [17]. Bu görüş, çok sayıda çalışmadan ve literatürdeki sistematik incelemelerden elde edilen duyarlılık ve özgüllük açısından güvenilir parametrelere dayanmaktadır [16,18,23,24]; sadece JİA yönetimine ilişkin EULAR kılavuzları, TME'nin teşhisi ve takip değerlendirmesi için MRG'yi önermektedir [21].

Ne olursa olsun, USG, MRG'ye göre çeşitli avantajları nedeniyle TMD'nin değerlendirilmesinde yararlı bir inceleme aracı olarak önerilebilir: düşük maliyet, geniş kullanılabilirlik ve gerçek zamanlı hızlı değerlendirme, son ikisi özellikle klostrofobik hastalar ve pediatrik hastalar için olumlu özelliklerdir. Ayrıca USG, TMD'nin patofizyolojik yönlerinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve bir hastayı daha gelişmiş görüntülemeye yönlendirmek için ilk tanısal yaklaşımın elde edilmesi için gerekli olan çevredeki yapıların (kaslar, tendonlar ve bağlar) dinamik ve doğrudan araştırılmasına izin verir. Örneğin, USG'nin TMD tanısı için şüpheli olduğu pozitif bir taramadan sonra MRG yöntemine başvurulabileceği yönünde fikri savunan çalışma mevcuttur [25]. Bununla birlikte, daha önce belirtildiği gibi, asemptomatik veya minimal semptomatik hastalarda aktif ve eroziv TME artriti potansiyeli göz önüne alındığında, şüpheli USG özelliklerinin değerini göz ardı etmemeliyiz (muayene açıkça patoloji için pozitif olmadığında ancak bazı açıklanmamış belirtiler gösterdiğinde). Bu durum, MRG görüntüleri herhangi bir patolojik değişikliği doğrulamıyorsa, elbette gereksiz incelemeye yol açabilir, ancak tersine, hastayı uygun tedaviye ve patolojik durumun erken teşhisine daha erken yönlendirebilir.

Daha da önemlisi, USG incelemesi herhangi bir risk olmaksızın kısa bir süre içinde tekrarlanabilir, bu da çocuklarda tedavi sırasında özellikle patolojilerin sık izlenmesini sağlayarak TME hasarının kümülatif etksisinin oluşmasının önüne geçebileceği düşünülmektedir.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 2019-3-AP5-3832).

KAYNAKLAR

1) Baskan, S., & Zengingul, A., (2006). Temporomandibular joint, disorders and approaches. *Biotechnol biotechnol,* 20(2), 151–155.
2) Text book of contemporary peterson-oral and maxillofacial surgery, (2003), 4th edition, C.V. Mosby Co.
3) Emshoff, R., Bertram, S., Rudisch, A., & Gabner, R. (1997). The diagnostic value of ultrasonography to determine the temporomandibular disk position. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol,* 84, 688–696
4) Melis, M., Secci, S., & Ceneviz, C. (2007). Use of ultrasonography for the diagnosis of temporomandibular disorders. *Am J Dent,* 20, 73–78.
5) De Senna, B.R., Marques, L.S., Feranca, J.P., Ramos-Jorge, M.L., & Bianantina, L.J. (2009). Condyle-disc fossa position and relationship to clinical signs and symptoms of temporomandibular disorders in women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol,* 108, 117–124.
6) Katzberg, R.W. (1989). Temporomandibular Joint Imaging. *Radiology*, 170, 297–307.
7) Brooks, S.L., Brand, J.W., Gibbs, S.J., Hollender, L., Lurie, A.G., Omnell, K.A., Westesson, P.L., & White, S.C. (1997) Imaging of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*, 83, 609–618.
8) Dworkin, S. F., & LeResche, L. (1992). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique. Journal of craniomandibular disorders : facial & oral pain, 6(4), 301–355.
9) Aliko, A., Ciancaglini, R., Alushi, A., Tafaj, A., & Ruci, D. (2011). Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. International journal of oral and maxillofacial surgery, 40(7), 704–709.
10) Crincoli, V., Di Comite, M., Di Bisceglie, M. B., Fatone, L., & Favia, G. (2015). Temporomandibular Disorders in Psoriasis Patients with and without Psoriatic Arthritis: An Observational Study. International journal of medical sciences, 12(4), 341–348.
11) Könönen, M., Wenneberg, B., & Kallenberg, A. (1992). Craniomandibular disorders in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. A clinical study. Acta odontologica Scandinavica, 50(5), 281–287.

12) Covert, L., Mater, H. V., & Hechler, B. L. (2021). Comprehensive Management of Rheumatic Diseases Affecting the Temporomandibular Joint. Diagnostics (Basel, Switzerland), 11(3), 409.
13) Weiss PF, Arabshahi B, Johnson A, Bilaniuk LT, Zarnow D, Cahill AM, et al. High prevalence of temporomandibular joint arthritis at disease onset in children with juvenile idiopathic arthritis, as detected by magnetic resonance imaging but not by ultrasound. Arthritis Rheum. 2008;58:1189–1196.
14) da Motta AT, de Assis Ribeiro Carvalho F, Oliveira AE, Cevidanes LH, de Oliveira Almeida MA. Superimposition of 3D cone-beam CT models in orthognathic surgery. Dental Press J Orthod. 2010;15:39–41.
15) De Boever JA, Nilner M, Orthlieb JD, Steenks MH. Recommendations By The EACD For Examination, Diagnosis And Management Of Patients With Temporomandibular Disorders And Orofacial Pain By The General Dental Practitioner. J Orofacial Pain 2008;22:268-78.
16) Gibbs, S. J., & Simmons, H. C., 3rd (1998). A protocol for magnetic resonance imaging of the temporomandibular joints. Cranio : the journal of craniomandibular practice, 16(4), 236–241.
17) Tolend, M., Doria, A. S., Meyers, A. B., Larheim, T. A., Abramowicz, S., Aguet, J., Appenzeller, S., Arvidsson, L. Z., Averill, L. W., Feldman, B. M., Guleria, S., Inarejos Clemente, E. J., Jaremko, J. L., Junhasavasdikul, T., von Kalle, T., Kirkhus, E., Koos, B., Miller, E., Moineddin, R., Panwar, J., … Kellenberger, C. J. (2021). Assessing the Reliability of the OMERACT Juvenile Idiopathic Arthritis Magnetic Resonance Scoring System for Temporomandibular Joints (JAMRIS-TMJ). Journal of clinical medicine, 10(18), 4047.
18) Hechler, B. L., Phero, J. A., Van Mater, H., & Matthews, N. S. (2018). Ultrasound versus magnetic resonance imaging of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. International journal of oral and maxillofacial surgery, 47(1), 83–89.
19) Jabehdar Maralani, P., Schieda, N., Hecht, E. M., Litt, H., Hindman, N., Heyn, C., Davenport, M. S., Zaharchuk, G., Hess, C. P., & Weinreb, J. (2020). MRI safety and devices: An update and expert consensus. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, *51*(3), 657–674.
20) Kundu, H., Basavaraj, P., Kote, S., Singla, A., & Singh, S. (2013). Assessment of TMJ Disorders Using Ultrasonography as a Diagnostic Tool: A Review. Journal of clinical and diagnostic research : JCDR, 7(12), 3116–3120.

21) Colebatch-Bourn, A. N., Edwards, C. J., Collado, P., D'Agostino, M. A., Hemke, R., Jousse-Joulin, S., Maas, M., Martini, A., Naredo, E., Østergaard, M., Rooney, M., Tzaribachev, N., van Rossum, M. A., Vojinovic, J., Conaghan, P. G., & Malattia, C. (2015). EULAR-PReS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. Annals of the rheumatic diseases, 74(11), 1946–1957.
22) Kinard, B. E., & Abramowicz, S. (2017). Juvenile Idiopathic Arthritis Practice Patterns Among Oral and Maxillofacial Surgeons. Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 75(11), 2333.e1–2333.e8.
23) Müller, L., Kellenberger, C. J., Cannizzaro, E., Ettlin, D., Schraner, T., Bolt, I. B., Peltomäki, T., & Saurenmann, R. K. (2009). Early diagnosis of temporomandibular joint involvement in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study comparing clinical examination and ultrasound to magnetic resonance imaging. Rheumatology (Oxford, England), 48(6), 680–685.
24) Al-Saleh -Saleh, M. A., Alsufyani, N. A., Saltaji, H., Jaremko, J. L., & Major, P. W. (2016). MRI and CBCT image registration of temporomandibular joint: a systematic review. Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale, 45(1), 30.
25) Almeida, F. T., Pacheco-Pereira, C., Flores-Mir, C., Le, L. H., Jaremko, J. L., & Major, P. W. (2019). Diagnostic ultrasound assessment of temporomandibular joints: a systematic review and meta-analysis. Dento maxillo facial radiology, 48(2), 20180144.

D Vitamini ve Periodontitis Üzerine Etkileri

Nichal SALI[1], Hakan ÖZDEMİR[2]

1 Dt., Osmangazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, Eskişehir
ORCID: 0000-0003-3947-6068

2 Doç. Dr., Osmangazi Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji ABD, Eskişehir
ORCID: 0000-0001-9550-1999

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini 1920 yılında bir vitamin olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar ile D vitamininin, bir vitaminden çok 27 Karbonlu steroid yapılı bir hormon olduğu ortaya konulmuştur. D vitamini, yağda çözünen, karaciğer ve yağ dokularında depolanabilen bir vitamindir. D vitamini güneş ışığı vitamini olarakta adlandırılmış ve eksikliği dünya genelinde yaygın bir sorun haline gelmiştir (Turgut ve ark., 2018).

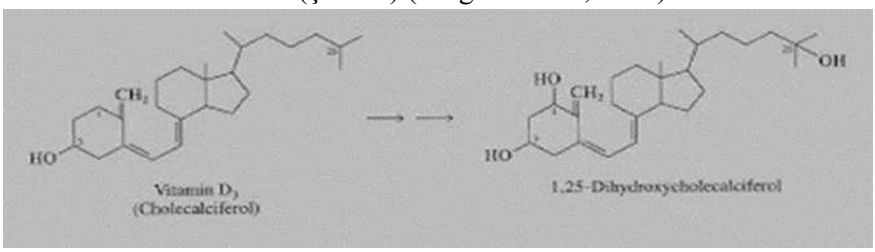
D vitamini ve reseptörünün kemik ve mineral metabolizması üzerindeki etkileri, antienflamatuar ve immünomodületör özellikleri ile ağız sağlığının korunmasında ve periodontitisin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bu sebeplerden dolayı D vitamini eksikliği periodontitis oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (Perayil ve ark., 2015).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini

Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemediğinden besinlerle veya ek yollarla dışarıdan alınması zorunlu olan, enzim tepkimelerinde yardımcı gibi rol oynayan maddelere verilen genel isimdir. (Yanik ve ark., 2015).

D vitamini, 1920 yılında bir vitamin olarak adlandırılmıştır. (İyidir & Eroğlu Altınova, 2012). Ancak yapılan araştırmalar ile vitamin D'nin, vitaminden çok 27 C'lu steroid yapılı bir hormon olduğu ortaya konulmuştur ((Yanik ve ark., 2015). D vitamini yağda eriyen vitaminler arasında bulunmakta ve güneş ışığı vitamini olarak bilinmektedir (Şekil 1) (Turgut ve ark., 2018).



Şekil 1. D vitaminin yapısı (Turgut ve ark., 2018).

2.1.1. D vitamini kaynakları

İnsanlar, D vitaminini besinlerden ve deriden güneş ışığı etkisi ile endojen olarak sentezlemektedirler. Bunun yanı sıra tereyağı, balık yağı, yumurta sarısı, süt ve bazı sebzeler (brokoli, mantar ve maydanoz) gibi hayvansal kaynaklı yiyecekler D vitamini yönünden zengindir. Fakat hiçbir besin maddesi insan vücudunun günlük ihtiyacı karşılayacak kadar D vitamini içermez. Bu nedenle güneş ışığı temel D vitamin kaynağıdır (Yanik ve ark., 2015).

2.1.2. D vitamininin biyokimyası ve fizyolojisi

Vitamin D biyolojik olarak aktif değildir ve yan zincirindeki farklılık nedeni ile çeşitli formlara sahiptir. Vücutta iki temel şekilde bulunmaktadır.

1-Kolekalsiferol (vitamin D3): D vitamininin bu formu suda çözünmez ve üç adet çift bağa sahiptir. Erime noktası 84-85 C olup, maksimum ultraviyole (UV) absorbsiyonu ise 265 nm'dir.

2-Ergokalsiferol (vitamin D2): Bu form ise 4 adet çift bağa sahip olup, kaynama noktası 121 C'dir. Çözünebilirlik ve UV absorbsiyon özellikleri D3 ile aynıdır ((Yanik ve ark., 2015).

2.1.3. D vitamininin metabolizması

D vitaminin biyolojik olarak aktif formuna dönüşebilmesi için iki defa hidroksillenmesi gerekmektedir (İyidir & Eroğlu Altınova, 2012). Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterol'e (7-d.h.c.) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin malpighi tabakasına ulaşır. Deriye penetre olan UV ışınları, deride bulunan ve inaktif yapıda olan provitamin D3'ü (7-d.h.c.) fotoliz yaparak previtamin D3'e dönüştürür. Karaciğerde 7-d.h.c. 25. C. atomunun hidroksilasyonu ile 25-hidroksi vitamin D'ye 25(OH)D dönüşür (Yanik et al., 2015). Plazma 25(OH)D'nin yarı ömrü 1-2 haftadır ve düzeyi D vitamini miktarı hakkında bilgi vermektedir. D vitamininin dolaşımdaki major formu 25(OH)D'dir. Vitamin D'nin aktif formuna dönüşebilmesi için böbreklerde 1 alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25 dihidroksi vitamin D'ye (1,25(OH)2D3, Kalsitriol) dönüşmesi gerekir. Bu metabolit 25(OH)D'den 100-500 kez daha aktiftir ve bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırır. Kalsitriol yeterli düzeye ulaştığında 24 hidroksilaz enziminin salınımı artar ve böbreklerde 24,25-dihidroksi vitamin D3 şekline yani inaktif metabolitine çevrilir (Yanik ve ark., 2015).

2.1.4 D vitamini eksikliği ile ilişkili hastalıklar

D vitaminin etkisi vitamin D reseptörü sayesinde gerçekleşmektedir. Vitamin D reseptörü reseptörü en yoğun olarak bağırsak epitel hücrelerinde bulunmaktadır. D vitamini bu reseptör sayesinde nükleusa gider ve hedef genleri aktive veya inhibe eder. 1,25(OH)2D3'ün yarı ömrü 10-20 saat iken 25(OH)D'nin yarı ömrü ise 15 gündür. Aktif form 1,25(OH)2D3'nin ölçülmesi klinik pratikte kullanışlı değildir. Serum 25(OH)D seviyesi, vücuttaki D vitamini depolarını yansıtmaktadır. Bu nedenle nütrisyonel vitamin D düzeyinin değerlendirilmesinde 25(OH)D kullanılmalıdır (Christodoulou ve ark., 2013; İyidir & Eroğlu Altınova, 2012). D vitamini değerleri (Şekil 2) gösterilmiştir (Yanik ve ark., 2015).

Serum 25- D Hidroksivitamin (ng/mg)	Vitamin D Durumu
≤10	Ciddi eksiklik
10-20	Eksiklik
21-29	Yetersizlik
≥30	Yeterlilik
>150	Toksik

Şekil 2. D vitamini seviyeleri (Yanik ve ark., 2015).

Yaygın olarak D vitaminin fazlalığından çok eksikliği görülmektedir. Bireylerde D vitamini eksikliği yeterli diyet alımı sağlanamadığında veya UV ışınlarına yeterli düzeyde maruz kalınmadığında oluşmaktadır. Vücudun D vitamini gereksiniminin yalnızca küçük bir bölümünü diyet ile elde edilebilmektedir ancak, çoğunluk D vitamini, 7-d.h.c. güneş ışığı UV kaynaklı dönüşüm kapsamında alınmalıdır. Bununla birlikte, bu tedarik yolu, iç mekanlarda yaşama, giyime ve güneş koruyucu kullanımına bağlı olarak güneş UV ışınına maruz kalmanın azalmasının yanı sıra UV ışınınındaki coğrafi ve mevsimsel değişikliklerle sınırlıdır. (Joergensen ve ark., 2010; Wolden-Kirk ve ark., 2011).

Ayrıca D vitamin eksikliğinin ciltte azalmış sentez, azalmış absorbsiyon, annelerde emzirme, 25(OH)D'nin artmış üriner kaybı, genetik ve edinilmiş hastalıklar gibi çeşitli nedenleri de bulunmaktadır (Joergensen ve ark., 2010; Yanik ve ark., 2015).

D vitamini yetmezliği infant ve çocuklarda Rikets hastalığına yol açarken, yetişkinlerde ise osteoporoza ve ağrılı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye neden olmaktadır. Yapılmış olan çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre D vitamini başta kemik gelişimi olmak üzere kardiyovasküler, diabetus mellitus, çeşitli kanser tiplerinin oluşumunda önemli bir role sahipken otoimmun, enfeksiyon ve allerjik hastalıkların ise önlenmesinde etkili olmaktadır (Yanik ve ark., 2015). Ayrıca düşük D vitamini seviyelerinin, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıklara ve kardiyovasküler mortalite riskinde artışa neden olduğuda tespit edilmiştir (Joergensen ve ark., 2010). D vitamini eksikliği ile birlikte bifosfanat kullanımı olduğu durumlarda çenelerde osteonekroz riskinin arttığı çeşitli litaratürlerce kanıtlanmıştır (Yanik et al., 2015). D Vitamini eksikliği, periodontal hastalık dahil olmak üzere birçok bulaşıcı ve enflamatuar hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (Anbarcioglu ve ark., 2018).

D vitamini eksikliği kemik sağlığının ötesinde hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), obezite ve metabolik sendrom, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, koroner kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve mortalite gibi kardiyovasküler durumlarla ilişkilendirilmiştir (Anderson ve ark., 2010).

2.1.5 D vitamini eksikliğini önleme ve tedavi yaklaşımı

D Vitamini Konseyi'ne göre, son tahminler, küresel nüfusun % 50'sinden fazlasının tüm yaş gruplarında D vitamini eksikliğini tehlikeye attığını ve bunun dünyadaki en az tahmin edilen sağlık sorunlarından birini temsil ettiğini göstermektedir. Genetik faktörlere ek olarak, insanlarda D vitamini seviyelerinin yaklaşık % 80'ni güneş ışığına maruz kalmamaktan ve yaklaşık olarakta %15'i diyet alımındaki eksiklikten kaynaklanmaktadır. D vitamini durumu enlem, mevsim, cilt pigmentasyonu, mesleği, yaş ve diyet alışkanlıklarına göre değişmektedir ve en güçlü D vitamini kaynağı güneş ışığıdır. A.B.D. hükümetinin şu andaki oral D vitamini önerisi, ≤50 yaş için günlük 200 IU, 50-70 yaş arasındakiler için günlük 400 IU ve 70 yaşından büyükler için 600 IU'dur. Balık yağı, yiyecekler içinde 100 ile 1.000 IU arasında değişen en yüksek D3 vitamini içeriğine sahiptirler. D vitamini ile güçlendirilmiş süt veya portakal suyu gibi diğer kaynaklar porsiyon başına 100 IU içerirler. Genel bir kural olarak ise, günlük alınan her 100 IU D vitamini, 25(OH)D seviyesini yaklaşık 1 ng/ml arttırmaktadır. D2 ve D3 vitaminlerinin reçetesiz diyet takviyeleri genellikle 400-5,000 IU kapsül içermektedir. D vitamini eksikliği olan bireylerin tedavisine 8-12 haftalık bir süre boyunca haftada 50.000 IU D2 veya D3 ile başlamalıdır (Anand ve ark., 2013).

Bisfosfonatlar, osteoporozlu hastaların çoğunda, omurga, kalça ve diğer vertebral olmayan iskelet bölgelerindeki kırık riskini azaltmada etkinliği kanıtlanmış birinci basamak tedavidir. Ayrıca, bifosfonatlar morbiditede önemli bir azalma ve sağkalımda artış ile ilişkilendirilmektedir. Bu tedavi osteoklast popülasyonlarında hücre ölümüne neden olur ve bunun sonucunda osteoporozda kemik emiliminin azalması ve mineralizasyon kaybının azalması, ancak aynı zamanda diş cerrahisi ile birlikte çene osteonekrozu riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, nihai takviyeleri almadan önce, bifosfonatlarla tedavi gören hastalarda D vitamini serum seviyelerini doğrulamak gerekmektedir. Hastalar ameliyattan bir hafta önce ve bir hafta sonra D vitamini takviyesi ile birlikte koruyucu antibiyotik tedavisi almalıdırlar. D vitamini alımı, bifosfonatlarla yapılan tedavinin yanı sıra, osteonekroz oluşumunu önleyebilmekte ve bu patolojiye bağlı semptomların ve bulaşıcı komplikasyonların azalmasına katkıda bulunabilmektedir (Martelli ve ark., 2014).

2.2. Periodontal Hastalıklar

Periodontal hastalık, primer olarak dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu diş destek dokularında enflamatuar durumla karakterize enfeksiyöz

bir hastalıktır (Loesche & Grossman, 2001). Diğer bir tanım ile periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen ve destekleyen dokuların kompleks inflamatuvar yıkıcı bozuklukları olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar periodontal hastalığın başlaması için bakteri gerekli olsa da, ilerlemenin şiddeti ve hızı, yaş, sistemik koşullar ve sigara içimi gibi çeşitli risk faktörlerinden etkilenmektedir. (Anbarcioglu ve ark., 2018).

Periodontitisin patogenezi ile ilgili olarak hastalığın bakteriyel enfeksiyon ile konakçı tepkisi de dahil olmak üzere çeşitli genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşiminden ortaya çıktığı belirlenmektedir. Tütün kullanımı, yaşlanma ve düşük sosyoekonomik durum gibi diğer önemli risk faktörleride bulunmaktadır. Bazı sitokinlerin aracılık ettiği konakçı yanıt, periodontitisin klinik ekspresyonunda lider bir özellik olarak kabul edilmekte ve bazı enflamatuar biyobelirteçler özellikle prostaglandin E2 (PGE2), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a), interlökin-1 alfa (IL-1 α) ve İnterlökin-1 beta (IL-1 β) ile tutarlı şekilde ilişkilendirilmektedir. İlginçtir ki, periodontal hastalıkların sadece % 20'si bakteri varyansına, % 20'si tütün kullanımına bağlanırken, hastalık ekspresyonunun % 50'si IL-1 a, IL-1, IL-6, TNF-α gibi bazı sitokinleri kodlayan yerlerdeki spesifik polimorfizmlere ve D vitamini reseptörünün polimorfizmi gibi genetik varyanslarla ilişkilendirilmektedir. Periodontal hastalıklar, en sık gingival hastalıklar ve periodontitisler olarak karşımıza çıkmaktadırlar (Baldini ve ark., 2013).

2.2.1. Periondontitisin genel özellikleri

Periodontitis, spesifik mikroorganizmalar veya spesifik mikroorganizma grupları tarafından dişeti çekilmesi, periodontal ligament, alveol kemiği ve ataşman kaybı ile izlenen dişin destek dokularının enflamatuvar hastalıklarının genel adıdır. Bu durum, konak immün cevabı ile patojen bakteriler arasında oluşan bir etkileşim sonucunda meydana gelmektedir (Lauren ve ark., 2012).

Periodontitisleri gingivitislerden ayıran en önemli klinik özellik ataşman kaybının olmasıdır. Bu kayba sıklıkla periodontal cep oluşumu ve alveoler kemik yüksekliğinde görülen değişiklikler eşlik eder. Bazı vakalarda ataşman kaybı ile birlikte marjinal dişeti çekilmesi gözlenir. Hastalık derin dokulara yayıldığı için; periodontal ligamentte yıkım ve alveoler kemikte rezorbsyon vardır. Klinik ve radyografik bulguların senteziyle kemik kaybı ile ilgili kesin bilgilere ulaşılabilmektedir (Newman ve ark., 2006).

Periodontitis aktif ve pasif dönemlere sahip episodik bir ilerleme gösterir. Hastalığın aktif döneminde doku yıkımı gerçekleşirken, pasif döneminde ise doku yıkımı durmakta hatta bazen doku tamiri gerçekleşebilmektedir. Aktif döneminde cep içinde iltihap çıkışı da gözlenebilmektedir. Periodontitisin değişik

tiplerinde aktif ve pasif dönemlerin sıklığının ve süresinin farklılık gösterdiği belirtilmiştir (Newman ve ark., 2006).

1. D VİTAMİNİ ve PERİODONTİTİS

D vitamini, çeşitli organ sistemleri için çok önemlidir ve eksikliği, genel popülasyonun %30-50'sinde oldukça yaygındır. Kanıtlar, D vitamini eksikliğinin bireylerin sadece düşük mineral kemik yoğunluğu/osteoporoz ve osteopeni için değil, aynı zamanda bulaşıcı ve kronik enflamatuar hastalıklar için de risk altına sokabileceğini göstermektedir. Son yıllarda, bağışıklık sistemi hücrelerinde D vitamini reseptörünün keşfi ve bu hücrelerin birkaçının D vitamini hormonunu üretmesi, D vitamininin bağışıklık düzenleyici özelliklere sahip olabileceğinide göstermektedir. D vitamini kemik ve mineral metabolizması, doğuştan gelen bağışıklık ve çeşitli gen polimorfizmleri üzerindeki etkisiyle periodontal sağlık ile ilişkilendirilmektedir. Periodontal sağlık ile D vitamini ve kalsiyum alımı arasında önemli ilişkiler olduğunu saptanmıştır. Kalsiyum ve D vitamini desteğinin günlük 800-1.000 IU'dan daha yüksek dozlarda kullanıldığında periodontal hastalığın şiddetini azaltabileceği, periodontal sağlığı ve mandibuladaki kemik mineral yoğunluğunu artırırken, alveoler kemik rezorpsiyonunu ise inhibe ettiği saptanmıştır (Anand ve ark., 2013).

Tüm bunların yanı sıra D vitamini eksikliği kemikleri etkileyen bir hastalık olan osteoporoz içinde bir risk faktörü oluşturmaktadır. 562 kişide yapılan bir çalışmada; günlük D vitamini alan hastalarda periodontal cep derinliği, ataşman kaybı ve kemik seviyesi gibi olgular incelenmiş ve yüksek D vitamini alan hastalarda periodontal rahatsızlıkların prognozunda azalma saptanmıştır. D vitamini seviyeleri ile periodontal sağlık durumu, iskeletsel kemik yoğunluğu ve implant başarısı arasında güçlü bir ilişki olduğu sonucuna varılmıştır (Turgut ve ark., 2018).

Sorunsuz sağlıklı oral fonksiyon çok önemlidir. Periodontal hastalıklar ile Tip2 DM., kardiyovasküler hastalıklar, prematüre, erken düşük ağırlıklı doğum gibi durumlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Vitamin D seviyesinin artması immün defensi arttırarak periodontal kayıpların önüne geçmektedir. Aksine düşük D vitamini seviyesi ise gingival inflamasyon, diş kaybı, klinik ataşman kaybı gibi durumlarla daha fazla periodontal problem oluşumuna neden olmaktadır (Turgut ve ark., 2018).

D vitamini, üç mekanizma yoluyla periodontal hastalık riskini potansiyel olarak etkilediği düşünülen sekosteroid hormondur: oral kemik sağlığı, anti-inflamatuar aktivite ve anti-mikrobiyal aktivite. D vitamininin çoklu etkilerinin, patogenezi bakteri kaynaklı inflamasyona dayanan kronik periodontitis tedavisinde etkili olabileciğine dair kanıtlar bulunmaktadır. D vitamini statüsünün alveoler kemik kaybını önleyerek veya enfeksiyonda konağın immün tepkisine aracılık

ederek periodontitis riskini değiştirebileceği tahmin edilmektedir (Perayil ve ark., 2015).

D vitamini kemik ve mineral metabolizması üzerindeki etkileri, antienflamatuar ve immünomodülatör özellikleri ile ağız sağlığının korunmasında rol oynamaktadır. Alveoler kemiğindeki rezorbsiyonun periodontal hastalığın temel bir özelliği olması nedeniyle, Vit. D reseptörü ve bunun genetik polimorfizmleri gibi kemik metabolizması aracılarının periodontitis gelişiminde rol oynadığını tahmin edilmektedir. Bu nedenlerden dolayı VİTAMİN D RESEPTÖRÜ geni, periodontal pratikte, tek tek veya diğer enflamatuar belirteçlerle kombinasyon halinde kullanılabilecek bir aday gen olarak kabul edilmektedir.D vitamini takviyesi, periodontitiste kemik kaybını düzenlemenin basit ve çekici bir yolunu temsil etmektedir (Perayil ve ark., 2015).

D vitamini yetersizliğinin, metabolik bozukluklar, osteoporoz gibi çok faktörlü hastalıklar için evrensel bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Osteoporoz periodontal hastalıkta alveolar kemik kaybı için predispozan bir faktör olabilmektedir ve bunun tam tersi, periodontitis osteoporozun en erken belirtisi olabilmektedir. Periodontitisin aktif bölgelerinde azalmış kemik yoğunluğu, parodontopatojenlere karşı konakçı enflamatuar tepkinin hızlandırılmasının, bunun sonucunda kemik yoğunluğu kaybını ve diş kaybı riskini artıran sistemik seviyelerde sitokin yükselmesinin artmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Kesitsel çalışmalar mandibular kemik kitlesinin iskelet kemik kitlesi ile anlamlı şekilde korele olduğunu kanıtlamıştır (Martelli ve ark., 2014).

Bhargama ve arkadaşlarının çalışmasında D vitamini ile Kronik Periodontitis (KP) arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada sağlıklı sonuçların saptanabilmesi için DM'li bireyler, sigara içenler ve yaşlılar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre KP'li hastalarda düşük serum D vitamini seviyeleri saptanmıştır (Bhargava ve ark., 2019).

Jabbar ve ark., yapmış oldukları çalışmada ise, osteoporozu olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda periodontal hastalık ile plazma sitokinleri, D vitamini ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada periodontal hastalığın alveoler kemik kaybı ve diş kaybıyla sonuçlanan, bakteriyel kökenli kronik inflamatuar bir hastalık olduğu ancak genetik, hormonal, diyet ve sigara içmek gibi çeşitli faktörlerin hastalığın gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. Osteoporozun ise genetik, hormonal, diyet gibi risk faktörlerini periodontal hastalıklarla paylaşabilen kronik çok faktörlü bir hastalık olduğu, bu nedenlede osteoporozun periodontal hastalık için bir risk faktörü olabileceğinden bahsedilmektedir. Bu yüzden osteoporozun tedavisinde faydalı olan D vitamini ve kalsiyum takviyesinin çene içindeki kemik mineral yoğunluğunu arttırmanın yanı sıra alveoler kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek periodontal sağlığı

iyileştirebileceğini gösterilmiştir (Jabbar ve ark., 2011).

Perayil ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada orta KP'li bireyleri A ve B grubu olarak ayırmışlardır. A grubundaki bireylere 3 ay boyunca günde 2 doz 250 IU D vitamini ve 500 mg'da kalsiyum takviyesi yapılırken, B grubuna ise oral destek verilmemiştir. Çalışma sonuçlarına göre A grubundaki bireylerde kemik yoğunluğunda hafif iyileşme buna bağlı olarakta gingival enflemasyonda azalma tespit edilmiştir. Bu sonucun ortaya çıkmasında: periodontal hastalık, dişeti iltihabına yol açan patojenik bakterilerin kolonileşmesi ile bağlantılı olduğundan, D vitamininin doğal immün cevap ile herhangi bir antibiyotik direnci olmadan direk antimikrobiyal aktivite ile bu kolonizasyonun önlenmesinde derin bir etkiye sahip olabileceği tahmin edilmektedir. Çalışmanın sonuçlarına göre, kalsiyum ve D vitamini takviyesi periodontal sağlık üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılabilmekte ve daha iyi periodontal sonuçlar için başlangıç periodontal tedaviye ek olarak verilebileceği tavsiye edilmektedir. Ayrıca D vitamininin muhtemelen anti-enflamatuar etkileri nedeniyle periodontal hastalık ve diş kaybı üzerinde faydalı etkileri olabileceğini bildirilmiş fakat D vitamininin anti enflamatuar etkisinin sadece 500 IU ve üzeri dozlarda belirgin olduğu belirtilmiştir (Perayil ve ark., 2015).

Anbarcıoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 25(OH)D konsantrasyonu ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada; AgP'li hastalardaki serum 25(OH)D seviyesinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilirken, KP'li hastalardaki serum seviyesi ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark gözlenmediği saptanmıştır (Anbarcioglu ve ark., 2018).

D vitamini, anti-enflamatuar etkiler, antimikrobiyal etkiler veya kemik mineral yoğunluğu üzerindeki bir etki yoluyla periodontal sağlığı olumlu yönde etkileyebilmektedir. D vitamini, defensinler gibi doğal antimikrobiyal peptitleri aktive ederek doğuştan gelen immün cevabı arttırmaktadır. Özellikle, beta defensin 2 Ag.P'ye bağlı periodontal patojen olan *actinomycetemcomitans'ı* öldürmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği, konağın periodontal patojenlerle savaşma yeteneğini tehlikeye atabilmektedir. AgP'de hastalık sürecinin patojenik mikroorganizmalara uygunsuz veya abartılı bir immün tepkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliğinin, abartılı bir bağışıklık tepkisini önleme kapasitesini azaltarak Ag.P. riskine katkıda bulunmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir. D vitamininin kronik periodontal hastalığın patogenezindeki etkisine bakılacak olursa; serum D vitamini konsantrasyonu ile KP arasında bir bağlantı olduğunu saptanmıştır. Serum D vitamini düzeyleri ile periodontal hastalık ölçütleri arasında ters ilişki, yaşlılarda (> 50

yaş) menopoz sonrası kadınlarda ve hamile kadınlarda bildirilmiştir (Anbarcioglu ve ark., 2018).

Son çalışmalar, D vitamini ve kalsiyum desteğinin, periodontitisin azaltılmasında etkili olduğu üç ana mekanizma olduğunu ortaya koymaktadır (Perayil ve ark., 2015).

D vitamini reseptörü aktif D vitamini formuna bağlanan ve böylece hedef genlerin promotör bölgesi ile etkileşime girerek gen ekspresyonunu modüle eden bir nükleer reseptördür. Vitamin D reseptörü polimorfizmleri, zayıf D vitamini beslenmesi ile birlikte, kronik mikobakteriyel enfeksiyonlara duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (Nibali ve ark., 2008).

Periodontitis ise karmaşık multifaktöriyel etiyopatogenezi olduğuna inanılan kronik bir hastalıktır. Mikrobiyolojik faktörler, hastalığın başlangıcını ve ilerleyişini belirlemek için genetik ve çevresel faktörlerle (sigara içmek gibi) etkileşime girmektedir. Bu nedenle bireyin periodontitise duyarlılığını arttırmada genler arasındaki ve genler ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimler büyük önem taşımaktadır (Nibali ve ark., 2008) (Takashiba & Naruishi, 2006). Periodontitise yatkınlık genetik olarak belirlenebilmekte ve hastalığın oluşumu için spesifik devam eden koşullar da gerekmektedir. Bu nedenle, genetik analiz, çevresel faktörlerin ek analizi olmadan bir teşhis sağlayamamakta ve periodontitis gibi çok faktörlü bir hastalık için, genetik tanı çevresel faktörlerin değerlendirmesi ile birleştirilmektedir (Takashiba & Naruishi, 2006).

2. SONUÇ

Biyolojik olarak aktif D vitaminin, kalsiyum homeostazındaki rolünün yanı sıra, anti-enflamatuar etkisi nedeniyle güçlü bir immüno-modülatördür. D vitaminin, monositlerin veya makrofajların güçlü antibiyotik aktivitesine sahip peptit salgılamasını uyarmaktadır. Bu nedenle D vitamini eksikliğinin diyet veya takviye yoluyla giderilmesi kronik hastalık prevalansı üzerinde faydalı bir etkiye sahip olabilir. Böylece periodontal hastalık prevalansını azaltmada güvenli, etkili ve ucuz bir yöntem sağlanmış olacaktır.

D vitamini ve Vit. D reseptörü sistemi oral sağlıkta önemli rol oynamakta ve disfonksiyonu periodontal hastalıkların oluşumundaki riski arttırmaktadır. D vitamini kemik metabolizması ve antienflamatuar sistem üzerindeki doğrudan etkisi sayesinde periodontal hastalıkların tedavilerinde de fayda sağlayabilmektedir.

Kalsiyum ve D vitamini takviyesi periodontal sağlık üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir. Bu yüzden cerrahi olmayan periodontal tedaviye yardımcı olarak kullanılabilirler. D vitamini kemik yoğunluğunda artışa neden olarak periodontal hastalıkların ilerlemesini durdurabilmekte ve antienflamatuar etkisi sayesinde de

gingivitis seviyesinde azalmaya neden olabilmektedir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin Agresif Periodontitis için potansiyel bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.

5.KAYNAKÇA

1. Anand, N., Chandrasekaran, S. C., & Rajput, N. S. (2013). Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *J Indian Soc Periodontol, 17*(3), 302-308. doi:10.4103/0972-124x.115645
2. Anbarcioglu, E., Kirtiloglu, T., Ozturk, A., Kolbakir, F., Acikgoz, G., & Colak, R. (2018). Vitamin D deficiency in patients with aggressive periodontitis. *Oral Dis*. doi:10.1111/odi.12968
3. Anderson, J. L., May, H. T., Horne, B. D., Bair, T. L., Hall, N. L., Carlquist, J. F., Intermountain Heart Collaborative Study, G. (2010). Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol, 106*(7), 963-968. doi:10.1016/j.amjcard.2010.05.027
4. Baldini, A., Nota, A., Fanti, E., Martelli, F. S., Ottomano, C., & Lippi, G. (2013). Association between periodontal disease and Interleukin-1beta +3953 and vitamin D receptor Taq1 genetic polymorphisms in an Italian caucasian population. *Ann Stomatol (Roma), 4*(2), 191-195.
5. Bhargava, A., Rastogi, P., Lal, N., Singhal, R., Khatoon, S., & Ali Mahdi, A. (2019). Relationship between VITAMIN D and chronic periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res, 9*(2), 177-179. doi:10.1016/j.jobcr.2018.07.001
6. Christodoulou, S., Goula, T., Ververidis, A., & Drosos, G. (2013). Vitamin D and bone disease. *Biomed Res Int, 2013*, 396541. doi:10.1155/2013/396541
7. İyidir, Ö. T., & Eroğlu Altınova, A. (2012). Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 16*(4), 89-94. doi:10.4274/Tjem.1968
8. Jabbar, S., Drury, J., Fordham, J., Datta, H. K., Francis, R. M., & Tuck, S. P. (2011). Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res, 46*(1), 97-104. doi:10.1111/j.1600-0765.2010.01317.x
9. Joergensen, C., Gall, M. A., Schmedes, A., Tarnow, L., Parving, H. H., & Rossing, P. (2010). Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care, 33*(10), 2238-2243. doi:10.2337/dc10-0582
10. Lauren, M., Minire, A., Maldi, X., Mirton, M., & Aferdita, M. (2012). The impact of periodontitis in the preterm birth and body size of newborns. *Mater Sociomed, 24*(1), 44-47. doi:10.5455/msm.2012.24.44-47
11. Loesche, W. J., & Grossman, N. S. (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Rev, 14*(4), 727-752, table of contents. doi:10.1128/cmr.14.4.727-752.2001

12. Martelli, F. S., Martelli, M., Rosati, C., & Fanti, E. (2014). Vitamin D: relevance in dental practice. *Clin Cases Miner Bone Metab, 11*(1), 15-19.
13. Nibali, L., Parkar, M., D'Aiuto, F., Suvan, J. E., Brett, P. M., Griffiths, G. S., Tonetti, M. S. (2008). Vitamin D receptor polymorphism (-1056 Taq-I) interacts with smoking for the presence and progression of periodontitis. *J Clin Periodontol, 35*(7), 561-567. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01233.x
14. Perayil, J., Menon, K. S., Kurup, S., Thomas, A. E., Fenol, A., Vyloppillil, R., Megha, S. (2015). Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J Clin Diagn Res, 9*(6), ZC35-38. doi:10.7860/JCDR/2015/12292.6091
15. Takashiba, S., & Naruishi, K. (2006). Gene polymorphisms in periodontal health and disease. *Periodontol 2000, 40*, 94-106. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00142.x
16. Turgut, C. T., PalancioğLu, A., & Yaltirik, M. (2018). Vitamin D and It's Importance in Oral Healt. *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 24*(3), 239-247. doi:10.5336/dentalsci.2017-56463
17. Wolden-Kirk, H., Overbergh, L., Christesen, H. T., Brusgaard, K., & Mathieu, C. (2011). Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol, 347*(1-2), 106-120. doi:10.1016/j.mce.2011.08.016
18. Yanik, S., Keskinrüzgar, A., Aras, M. H., & Çetiner, S. (2015). Vİtamİn D'nin Biyolojik Önemi ve Diş Hekimliği İle olan İlişkisi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 25*(1). doi:10.17567/dfd.72382

Göç Olgusu içinde Hasta Hakları: Kavram Analizi[1]

Vahide KORKMAZ[2], Nilüfer DEMİRSOY [3]

1 Bu çalışma "Emirdağ'da Yaşayan ve Emirdağ'dan Belçika'ya Göç Etmiş Kişilerin Hasta Hakları Konusundaki Tutumlarının Belirlenmesi" başlıklı yüksek lisans tezinden üretilmiştir.

2 Doktora Öğrencisi, Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, Eskişehir / Türkiye. E-mail: vkorkmaz252@hotmail.com

3 Doç.Dr. (PhD). Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik ABD, Eskişehir / Türkiye. E-mail: nilufer_p2@hotmail.com

1.Giriş

İnsan hakları, postmodern dünyada yükselen bir değerdir. Doğal hukukun kaynağını oluşturan insan; yaşam hakkı başta olmak üzere, ülkelerin anayasaları ve uluslararası metinlerle garanti altına alınmış, ihlal edilemez ve devredilemez haklara sahiptir. İnsan değerini ve onurunu esas alan tüm ilkeleri barındıran "insan hakları" normatif evrenselliktaşır. Evrensel niteliğe 1948 yılında kavuşan insan hakları, küreselleşme süreci ile sürekli gelişmekte ve değişmektedir. Bu sürecin, özgür ve sağlıklı birey kavramına yüklediği anlam, yaşam hakkının "sağlık hakkı olmadan olmazlığı" mümkün olduğunu göstermektedir. İnsan hakları doktrininin temel öğretisi olan "insana ve yaşama saygı" öğretisi, sağlık alanındaki pratiği ve normsal altyapısı "Hasta Hakları"nda karşılık bulmaktadır. Tüm dünyada, Avrupa'da ve ülkemizde yasal ve yapısal değişikliklerle bu haklar tanınmaya, tanıtılmaya ve tutuma dönüştürülerek işlevsel hale getirilmeye çalışılmıştır (Korkmaz,2020).

Hak ve beraberinde getirdiği sorumluluk kavramı, hukuki metinlerde yeraldığı soyut kimlikten ancak tutuma dönüştüğünde barındırdığı hedefeyönelim kazanır. Hasta haklarının temel ilkelerinden etnik, dini ve felsefi ayrım görmeden sağlık hizmeti alma, mahremiyete saygı, tüm yurttaşlarlaeşit sağlık hizmeti alma gibi insanlık onurunun korunması yönündeki normların, küresel düzeyde kullanılması ve sağlık kurumlarınca sunulması, tutum geliştirme ve sürdürülebilirliğin sağlanması ile mümkündür. "Hasta haklarını bilme, farkındalık geliştirme ve tutuma dönüştürme" ülkelerin gelişmişlik düzeyi, sağlık hizmetlerinin etkin sunumu, insan hakları algısı ve kültürle doğrudan ilişkilidir. Düalist bir birliktelik gösteren haklar ve yükümlülüklerin karşılıklı yerine getirilmesinde anahtar rol oynayacak "tutum geliştirme" evresinde kültürel normların etkisi göz ardı edilemez.

Bu çalışmada hak kavramı tüm yönleriyle ele alınmış, göç olgusu, sağlık turizmi, kültür olgusu içinde nasıl şekillendiği açıklanmıştır.

1.1. Hak Kavramı

Kişinin toplumdan isteyebileceği ve kullanabileceği bir yetki olarak hak kavramı özgürlüğü sağlamak için kişilere verilen ve toplumsal hayatla gelişen bir yetkidir. Haklar, bazı yasal sistemlere, sosyal sözleşmelere veya etik teoriye göre, insanlara neye izin verildiğine veya ne ile sorumlu olduklarına dair temel normatif kurallardır. Haklar genellikle medeniyetlerin, toplumun ve kültürün temeli olarak kabul edilir.

Türk Dil Kurumu Sözlüğü'nde hak kavramı; 1. Adalet 2. Adaletin, hukukun gerektirdiği veya birine ayırdığı şey, kazanç 3. Dava veya iddiada gerçeğe uygunluk, doğruluk 4. Verilmiş emekten doğan manevi yetki 5. Pay 6. Emek

karşılığı ücret. 7. Doğru, gerçek olarak tanımlanmıştır (Türk Dil Kurumu, 2020). Arapça'da "hukuk" kavramı, hak sözcüğünün çoğulu olarak karşımıza çıkarken; terminoloji açısından hakkın hukuki bir müessesenin içinde olduğunun da altı çizilmektedir. Hak kavramı en genel anlamıyla tanımlanacak olursa hukuk açısından korunan menfaatlerin gerçekleştirilmesiamacıyla, kişiye yasal sınırlar içerisinde verilmiş olan ve kullanılıp kullanılmaması kişinin takdirine bırakılmış olan hukuksal güç şeklindebelirtilmiştir (Demirhan & Elçioğlu, 2000). Diğer taraftan T.C.Adalet Bakanlığı Hukuk Sözlüğü'nde hak; 1. Hukuk düzeni tarafından şahıslara tanınmış olan yetkilerdir 2. Doğruluk ve insaf; bir insana ait olan şey, dava ve iddiada hakikate uygunluk; harcanmış emek, pay; hisse anlamındadır (Adalet Bakanlığı Hukuk Sözlüğü, 2020). Benzer şekilde Felsefe Sözlüğü'nde ise hak; insana Tanrı, kral, yasa, toplumsal bilinç ya da gelenek gibi bir otorite tarafından verilen, desteklenen, kutsanan yetki, özgürlük ya da ayrıcalıktır. Bireylere toplumsal ilişkiler ve ahlaki bakımdan tanınan davranış özgürlüğü olarak tanımlanmıştır. İrade teorisine göre; hukuki düzenin kişilere tanıdığı irade gücüdür. Çıkar teorisine göre; hak, hukuk düzeninin koruduğu çıkardan başka bir şey değildir. Karma teori açısından bakıldığında; hak, hukukî düzenin kişiye sahip olduğu çıkarı koruması için tanıdığı irade gücü olarak tanımlanmaktadır (Cevizci, 1999). İngilizce sözlüklere bakıldığında Oxford Sözlüğü'nde hak kavramı; "bir şey yapmak veya bir şeye sahip olmak için tanınmış ahlaki veya yasal yetki" (Oxford Dictionary, 2020); Cambridge Sözlüğü'nde, "yasanın, toplumun yararı için koruma sözü verildiği belirli şekillerde hareket etme ve davranma fırsatı" olarak tanımlanır (Cambridge Dictionary, 2020). Etimoloji Sözlüğü'nde ise İngilizce karşılığı *right*; "birinin hak ettiği şey, adil bir iddia, zorunluluk, yasal bir yetki, ayrıcalık anlamlarına gelir" (Online Etymology Dictionary, 2020).Stanford Felsefe Ansiklopedisi'ne göre, "hükümetlerin biçimini, yasaların içeriğini ve ahlak şeklini yapılandıran haklar" olarak tanımlanır (Stanford Encyclopedia of Philosophy, 2020).

Hak; insanı her türlü egemene (kişi, kurum, toplum, devlet) karşı koruyan ahlaki, etik ve yasal düzenlemeler bütünüdür (Funda, 2012). Bu haklar ülkelerin anayasalarınca teminat altına alınmıştır. Türk Dil Kurumu (2020)'na göre "Bir devletin yönetim biçimini belirten, yasama, yürütme, yargılama güçlerinin nasıl kullanılacağını gösteren, yurttaşların kamu haklarını bildiren temel yasa" olarak tanımlanan anayasa kavramı, vatandaşların hak ve ödevlerini, özgürlüklerinin sınırlarını belirlemenin yanı sıra en önemli görevi devleti sınırlandırmaktır. Nitekim anayasaların belirlenmesi, devletin gücü karşısında bireylerin temel hak ve hürriyetlerini güvence altına almak fikrinden kaynaklanmaktadır ve tüm dünya anayasalarında vurgu yapılan bu bölüm, insan hakları kavramını karşımıza çıkarmaktadır.

1.1.1. İnsan Hakları Kavramı ve Kapsamı

İnsanoğlu doğası gereği ayrıcalıklarla donatılmış bir varlıktır. Bilinçli olarak yapma, etme, etkileme, bir şeyden vazgeçme, reddetme, isteme, elde etme ve içgüdüsel olarak korunma yetenekleriyle donatılmıştır. Ancak sayılan bu yeteneklere, hukuki bir statü eklendiğinde "insan hakkı" olma vasfına kavuşur (Mourgeon, 1990).

İnsan hakları doktrini çerçevesinde insan, içinde yaşadığı toplum ve mekândan bağımsız olarak algılanmakta ve hak sahibi kabul edilmektedir. Diline, dinine, sosyal statüsü veya rengine bakılmaksızın, etnik ayrım yapılmadan, milleti ırkı ne olursa olsun, insan olduğu için elde ettiği haklardır (Gündüz, 2002). Yerel ve uluslararası platformda, bireylerin ve grupların içsel, devredilemez, birbirleriyle ilişkili ve evrensel olan haklarını kendisine konu edinir (Human Rights Library, 2020). İnsan hakları "kişinin tek tek kişilerle ve iktidarla ilişkileri içinde kendi malı olarak elinde bulundurduğu, kurallarla yönetilen ayrıcalıklar" olarak özetlenebileceği gibi (Mourgeon, 1990) sadece insan olmak sebebiyle, eşitlik ilkesine dayalı, doğuştan ya da ana rahmine düştüğü andan itibaren sahip olduğu devredilemez haklar olarak da özetlenebilir.

İnsanı değerli kılan; onun düşünmesi, karar verebilmesi, amaçları olması ahlaklı olması, devlet kurması, bilim ve teknolojiyi kullanabilmesidir. Her insanın sadece insan olması yanında yukarıda sayılan özellikleri nedeniyle insan haklarına sahip olması gerekmektedir (Hekimoğlu, 2003). Bu haklar sadece insan, toplum ve hukuk sistemleri ile ilgili değildir. Örneğin; içinde bulunduğumuz dijital çağda, hayatımızı kolaylaştıran teknolojilerin gelişimi, birbirimize karşı olan ahlaki görevlerimizi yeniden göz önünde bulundurmamızı sağlar. İnsan ailesindeki kişilerin sadece birbirleriyle ve devletle ilişkilerini değil, doğal, insan yapımı ve melez olan diğer varlıklarla olan ilişkileri de insan hakları kavramının konusu ve konu ile ilgili örgütlerin sorgulama alanıdır (Simmons, 2014).

1.1.2. İnsan Haklarının Felsefi Arka Planı ve Tarihsel Gelişimi

Haklar, tarihin belirli bir döneminde ortaya çıkmış ve ardışık olarak genişlemiştir. Antik Yunan toplumlarında, şimdiki anlamda insan hakları olarak görmenin mümkün olmadığı, toplumsal rollere bağlı, bireylerin bazı hakları vardı. Aristoteles, *Nikomakos'a Etik* adlı eserinde evrensel bir ölçüt olacak, tüm rasyonel adalet sistemlerinde var olması gerektiğini düşündüğü bir doğal ahlaksal düzenden söz eder (Aristoteles, 2014). Helenistik Dönem'de yönetim biçimi kölelik üzerine kuruludur ve kişi özgürlükleri tanımlı değildir. MÖ 3. yüzyılda yaşayan stoacılar önemli bir sıçrayış gerçekleştirerek, adaletin köleler dahil herkes için olduğu görüşünü savunmuşlardır (Çotuksöken, 2012). Ortaçağda, tüm

insanların, Tanrı'nın ve onun yeryüzündeki temsilcileri olan ruhban sınıfa ve krala tabi olması gerektiği inancı hakimdir (Çırak, 2010). İnsan hak ve özgürlükleri henüz fikir halinde belirmeden çok önce İngiltere'de pratik alanda gerçekleşme yolunu tuttuğu görülür. İngilizler 13. yüzyılın başında, 1215'te krala zorla kabul ettirdikleri "Manga Carta Libertatum" (Büyük Hürriyetler Fermanı) ile kişi haklarının sağlanmasında büyük adım atmışlardır. İngiliz halkının efsaneleştirerek, sonraki yüzyıllarda bu belge üzerinde kendi haklarınısağlama yönünde genişletici yorumlar yaparak önemli haklar kazandığı bilinmektedir (İlal, 1968). Magna Carta Libertatum insan hakları lehine yapılan ilk ve en önemli adım olarak görülür (Çırak, 2010).

İnsanın doğduğu andan itibaren bazı hak ve özgürlüklere sahip olduğu düşüncesi, 17. yüzyıldan itibaren siyasal bir öğreti haline dönüşmüştür. Bu yüzyılın liberal aydınlanmacılığı ve rasyonalizmi, insan haklarının felsefi arka planını oluşturmaktadır (Satıcı, 2015). Modern insan hakları doktrinindeki haklar olgusuna yakın bir hak kavramı en açık şekilde Avrupa'da doğal hukuk bağlamında ortaya çıkmıştır (Gregar, 2007). 18. ve 19. yüzyılda, Avrupa'nın ünlü filozoflarından bazıları, "doğal haklar" olarak kavramlaştırılan ve ayrım gözetmeksizin tüm insanlar tarafından kullanılması gereken haklar bütünü üzerine odaklanmışlardır. Bu büyük düşünürler, insanoğluna verilecek temel haklar grubunu geliştirmişlerdir (Tatar & Toprak, 2015). Çağdaş insan hakları öğretisine zemin hazırlayan, doğal hakların tanınmasının siyasi otoriteden bağımsız olduğu fikri ile ilk kez insan haklarını bilimsel olarak tanımlayan ve sistematize eden düşünür John Locke olmuştur (Zelyut, 2010). Mourgeon (1990)'a göre, bireyler herhangi bir sosyal sözleşmeden önce gelen ve doğumla verilen, yaşama, özgürlük ve mülkiyet hakkı gibi doğal haklara sahiptir.

İnsan hakları öğretisinin kuramsal dayanağı, etiğin ilkelerine odaklanan 18. yüzyıl filozofu Immanuel Kant (1724-1804) ile büyük ölçüde felsefi yönden tamlığa ulaşmıştır (Fagan, 2009). Kuramsal ve felsefi olgunluğa erişen insan hakları olgusu, on sekizinci yüzyılın sonunda yasal ifadelere dönüşmeye başlamıştır. Sırasıyla ABD ve Fransız devrimleri vatandaşlık kavramına hakları bağlamıştır. 1776 tarihli Amerikan Haklar Bildirgesi ve 1789 Fransız İnsan ve Yurttaş Hakları Bildirgesi ilk defa resmî belgeler içinde yer almıştır (Çetin, 2014). Bir rehber görevi gören bu belgeler Fransız ve Amerikan anayasalarının temel taşı olmaya devam etmektedir (Smith, 2016). 20. yüzyılın ilk yarısında insanlığın yaşadığı iki büyük dünya savaşı, insan onuru ve saygınlığının çiğnendiği en trajik tarihi dönemleri içermektedir (Heper, 2012). Bu dönemin ardından, uluslararasısiyasi örgütlenme ile Birleşmiş Milletler bünyesinde, İnsan Hakları Komisyonu oluşturulmuş ve 10 Aralık 1948 tarihinde İnsan Hakları Evrensel Beyannamesi yayımlanmıştır. Bu bildiri ulaşılması gereken hedefleri

belirleyen ideal bir haklar listesidir.

Türkiye'de insan haklarının tarihsel gelişimine bakıldığında anayasal süreçle birlikte pozitif hukuk alanında yer aldığı görülmektedir. 1876 yılında kabul edilen ve ilk anayasamız olan Kanun-i Esasi ile temel kişisel haklaraçıkça tanınmış özellikle "gizli oy" hakkı yer almıştı (Yüce, 2018). 1924 yılındakabul edilen Teşkilat-ı Esasiye Kanunu'nun içeriğinde de benzer biçimde insan haklarına yönelik bazı haklar yer almıştır. Özellikle "Fransız İnsan ve Yurttaş Hakları Bildirisi'nden model alınarak özgürlük kavramı üzerinde durulmuştur (Günaydın, 2018). Tüm bu gelişmelerle beraber Batı'da zaman olarak daha öncesinde yer edinen sosyal haklar ile devletin sosyal niteliği öncelikle ülkemizde 1961 Anayasası'nda yer almıştır. 1961 Anayasası'nda "sosyal nitelik" Batı'daki isleyişine paralel ayrıntılı bir şekilde düzenlenmiştir. Türkiye'de 1982 yılında yürürlüğe giren anayasada 1961 Anayasası'na göre özgürlük kısmı çoğunlukla dışlanmış ama iktisadi ve sosyo-kültürel haklarla beraber çevre hakkı vb. üçüncü kuşak haklar da yer almıştır (Yılmaz, 2014).

1.1.3. İnsan Haklarının Sınıflandırılması

İnsan haklarıyla paralel devlet otoritesi sınırlandırılmış ve devletin müdahale edemeyeceği bireysel bir alanı kapsayan bazı haklar oluşturulmuştur (Turhan, 2013a). Devlet pasif ve aktif eylemlerle insan haklarını geliştirir ve yeri geldiğinde gerçekleştirir. Devletin, bu tutumu karşısında insan hakları kavramı sınıflandırılmaktadır. Negatif-pozitif-aktif statü hakları, bireysel-kolektif haklar ayrımı ve konularına göre yapılan ayrımlar başlıcalarıdır (Gökpınar, 2015). İnsan hakları ve bu alandaki kazanımlar, tarihsel mücadelenin bir ürünüdür.

İnsan haklarında kuşaklara göre yapılan sınıflandırma tarihi süreci ön plana alarak gerçekleştirilmektedir. 1979 yılında Karel Vasak tarafından ilk kez kuşaklara göre sınıflandırma yapılmıştır. Kuşaklara göre yapılan sınıflandırmada, insan hakları birinci kuşak, ikinci kuşak ve üçüncü kuşak insan hakları olarak adlandırılmaktadır. Kuşaklar arası sınıflandırmada devlet ile insan hakları arasındaki ilişkinin niteliği, ne olması gerektiğine vurgu yapılmış ve tarihsel süreç ön plana çıkartılmıştır. Birinci kuşak haklar (siyasal ve kişisel haklar) özgürlük, ikinci kuşak haklar (ekonomik ve sosyal haklar) eşitlik, üçüncü kuşak haklar (dayanışma veya halkların hakları) ise dayanışma veya kardeşlik ilkelerinin siyasal hukuki uzantılarıdır. Günümüzde Karel Vasak tarafından yapılan ayrıma su hakkı, bilimin kötüye kullanılmaması gibi dördüncü bir kuşak hak grubunun da eklendiği bazı kaynaklarda görülmektedir (Turhan, 2013b).

1.2. Hasta Hakları Kavramı ve Kapsamı

İnsan haklarının temeli olan yaşam hakkından hasta ve sağlık hakkına geçiş

bireylerin diğer bütün haklarını tam olarak kullanabilmesi için sağlıklı olmaları gerçeğinden yola çıkarak, hasta hakları kavramı ortaya çıkmıştır (Gümüş, 2016). İnsan hakları kavramının tıp uygulamalarına yansıması hekimi uygulamaların öznesi, hastaları ise bu uğraş alanının nesnesi konumuyla hastalar için haklar kavramını gündeme getirerek gelişmeye başlamıştır (Çobanoğlu, 2009).

Hasta hakları temel insan haklarının bir alt başlığı olarak, insan haklarının sağlık hizmetine uyarlanmasıdır. Hasta hakları, kaynağını uluslararası insan hakları belgeleri ve sözleşmelerinden alır. Temel İnsan Hakları'nın bir alt başlığı olarak "sağlık hizmetlerinden faydalanma ihtiyacı bulunan" herkesin tıbbi müdahale ve tedavi gibi hayati bir alanda haklarını tanımlar (TTB, 2013). Sunulan hizmetin alıcısı sadece hasta değil, tarafların tümüdür. Hasta haklarından söz ederken, hastayla beraber hastalıktan zarar gören ve bu zarardan kurtulmak üzere o hastanın sağlığına kavuşmasına ihtiyaç duyan herkesin hakları birlikte düşünülmelidir. Nitekim, ülkemizdeki hasta hakları yönetmeliğine bakıldığında, sağlık hizmetlerinin üretilip sunulmasında hasta hakları olarak tanımlanan standartların, hasta yakınlarına, refakatçilerine ve hatta ziyaretçilerine gösterilecek davranışlarla ilgili hükümlerin varlığı görülür. Özetle bu haklar, hasta veya sağlıklı sağlık hizmetlerine ihtiyaç duyan herkes için geçerlidir (Özlü & Kurulu, 2005).

Hasta Hakları genel olarak, sağlık hizmetinden faydalanma ihtiyacı bulunan kişi ile sağlık personeli ve sağlık kuruluşları arasındaki ilişkileri düzenlemek üzere; sağlık hizmetleri verilirken insan haklarının gözetilmesi, kişinin sağlıklı kalma hakkına kendi iradesi dışında bir engel olmaksızın sahip olması, hastanın sağlık hizmetlerinden en üst düzeyde ve eşitlik çerçevesinde yararlanırken karşılaşabileceği zorlukların önlenmesi vegiderilmesi, hastalara uygulanan tıbbi tedavinin insani boyutunun desteklenmesi, hasta ile sağlık personeli arasındaki iletişimin geliştirilmesi için tarafların uymakla zorunlu bulundukları esas ve kuralları kapsar (Türkmen, Bayraktar & Arslan, 2017).

1.2.1. Dünyada Hasta Haklarının Tarihsel Gelişimi

Hasta haklarının uygulamaya geçişi hekim sorumluluğu ile karşılık bulmaktadır. İlk uygarlıklarda hekim sorumluluklarının tanımlandığını, "birinin hakkı, diğerinin sorumluluğu" anlayışından yola çıkarak, hekime yüklenen yükümlülüğün, hastalara tanınan bir hak anlamına geldiği ifade edilebilir. Hasta hakları bağlamında tarihsel süreç değerlendirildiğinde, ilk yasal düzenlemelerin antik çağda olduğu görülmektedir. Bunlardan ilki; Mezopotamya Uygarlığı'nda, Hammurabi Anayasası'nda belirtilen yazılı kurallardır. Hammurabi Anayasasında hekimlere (cerrahlara) yüklenen sorumlulukların temelinde olumsuz sonuçların getirisi esas alınmıştır (Güllüoğlu, 2008). Tarihin bilinen ilk

yazılı kanunlarında; dikkatsizlik ve ihmalden kaynaklanan vakalar için cezalar belirlenmiştir. Buradaki amaç mesleki bilginin kötüye kullanılmaması ve görevin daha dikkatli yapılmasıdır (Bayat, 2016). Görevin hizmet öznesi; hasta ve bu durumdan etkilenebilecek yakınları olduğundan, hakkı olan en iyi, en doğru sağlık hizmetini alma yönünde atılmış, bilinen ilk resmi adım olduğu söylenebilir.

Eski Hint'te Manu ve Zorastre kanunlarına göre; hekim sorumluluğu ile ilgili cezai yaptırımlarla karşılaşılmaktadır. Hekimin kusurlu olup olmadığı bir heyet kararı ile belirlenmektedir. Mesleği bir kez kötü uygulamak para cezası ile tekrarı halinde ölüm cezası ile sonuçlandırıldı. İlk defa eski Hint'te, sorumluluğun temelindeki kötü niyet ve dikkatsizlik kusur olarak değerlendirildi (Erer, 2007).

Roma Hukuku'nda ise hekimlerin mesleki açıdan yetersizlik ve ihmallerinden doğrudan sorumlu tutuldukları görülmektedir. Bedensel yaralanmaların yanında, ruhsal yaralanmaların da hukuki hak arama sebebi olabileceği çeşitli metinlerde yer almıştır. Bu metinlerden birinde bulunan; "çok tedbirli bir aile babasından beklenebilecek tedbir ve özen" ifadesine göre, hekimin sorumluluktan kurtulabilmesi için yalnızca verebileceği zarardan kaçınması yetmemektedir. Ayrıca pozitif bir davranışta bulunması yani özen yükümlülüğüne uyması şart olarak belirlenmiştir (Somer, 2008).

İlk kez Dünya Tabipler Birliği'nin Eylül 1948'de Cenevre-İsviçre'de gerçekleşen 2. Genel Kurulu'nda kabul edilen, en son 2017'de güncellenen Dünya Tabipler Birliği Cenevre Bildirgesi'nde "tıbbi uygulamalar hakkında aydınlatılma ve onam verme ya da reddetme hakkının meslek ahlakı yükümlülükleri arasına da eklenmesi" ile güncel halini alan "Hekimlik Andı"ında (TTB, 2020) Hipokrat, doktor-hasta ilişkisinin niteliği ve sınırlarını tartışmış, bu konudaki görüşünü kendi adını taşıyan yemin metninde özetlemiştir. Bilim ve felsefenin altın çağını yaşadığı Antik Yunan medeniyetinde, Hipokrat'la başlayan modern tıp mesleğinin ahlaki ilkelere bağlı olduğu vurgusu ile ulvi bir idealizme kavuşmuştur (Bölükbaşı & Öztürk, 2012). Günümüzde meslek etiği normlarının ilk kuralı olan önce zarar vermeme (primum non nocere) düsturu Hipokratik geleneğinin temel ilkesidir. Nuremberg Kodları (1946) ve ardından Helsinki Bildirgesi (1964), insanlar üzerinde yapılacak tıbbi araştırmalara odaklı olsa da araştırmanın temel öznesi, hasta ya da sağlıklı bireyler ile süreçte onların sahip olduğu haklar üzerine odaklı olması nedeniyle hasta hakları ile ilgili temel sayılabilecek uluslararası metinler olarak kabul edilmektedir. Bu metinleri organ nakilleri ile ilgili olarak 1968 yılında yayınlanan Sidney Deklarasyonu (WMA, 2012), 1977'de Dünya Sağlık Örgütü'nün "2000 yılı Herkes İçin Sağlık"kararları (WHO, 2012) ve son olarak da 1978 yılındaki Alma-Ata Temel Sağlık Hizmetleri Deklarasyonu'nda da (WHO, 2012) hasta

haklarına değinilmiştir. Tarihte hasta haklarına özel bildirge ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde yayımlanmıştır. Hastaların şikayetleri ile ilgili alınmış, olan mahkeme kararları ve bu kararların Amerikan Hastaneler Birliği tarafından uygulamaya alınması ile 1972 yılından itibaren hasta hakları hareketi başlamıştır (Yüce, 2018). Sırasıyla Amerikan Hastane Birliği'nin Hasta Hakları Bildirgesi (1972), Lizbon Bildirgesi (1981), Amsterdam Bildirgesi (1994), Bali Bildirgesi (1995), İnsan Hakları ve Biyotıp sözleşmesi (1997), Roma Sözleşmesi (2002) metinleri hasta haklarının şekillenmesinde dünyada rol oynamıştır.

1.2.2. TTürkiye'de Hasta Haklarının Gelişimi

Ülkemizde insan hakları kavramının başlangıcı olarak tarihsel açıdan ilk Türk uygarlıklarına kadar gidilebilirse de bu bölümde Osmanlı Devleti'nde batılılaşma hareketlerinin başladığı dönem esas alınmıştır. Ülkemizde insan hakları kapsamındaki bireysel, siyasi, ekonomik, sosyal ve kültürel hakların ortaya çıkışı ve gelişimi toplumsal koşulların oluşmasıyla başlamıştır. Tanzimat döneminde, öncelikle padişah fermanları sonrasında ise ilk anayasal yapılanmalar ve cumhuriyetle birlikte anayasalarda yer almaya başlamıştır. Osmanlı Devleti'nde, 1808 tarihli "Sened-i İttifak Belgesi"nin hak ve özgürlükler açısından bir ilk adım olduğu, hükümdarın yetkisinin sınırlandırılması ilkesini benimsediği görülmektedir. Ardından 3 Kasım 1839 tarihli "Tanzimat Fermanı", hak ve özgürlüklerdeki gelişmeler açısından önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilmektedir. 28 Şubat 1856'da ilan edilen "Islahat Fermanı", "Tanzimat Fermanı"ndan sonra bu dönemin diğer önemli bir gelişmesi olmuştur (Günay, 2020). I. Meşrutiyet Dönemi 1876'da "Kanun-i Esasi" adıyla bilinen ilk anayasanın hazırlanıp kabul ettirilmesiyle başlamıştır. "Kanun-i Esasi" maddi ve şekilsel açısından tam bir anayasa niteliğindedir. Bu Anayasa bazı maddeleri Osmanlı İmparatorluğu sınırları içinde temel hak ve özgürlükleri düzenlemektedir. II. Meşrutiyet ile 1909'da "Kanun-i Esasi"nin toplam yirmi bir maddesi değiştirilerek, yeni bir anayasa anlamına gelecek bir düzenleme yapılmıştır. İzleyen dönemde Birinci Dünya Savaşı sonrası Kurtuluş Savaşı sırasında yeni bir anayasa hazırlanarak önemli bir adım atılmıştır. Bu süreçte çıkan 1921 Anayasası'nda kişi hak ve özgürlükleri ile yargılama gibi temel konulara yer verilmemiştir.

Cumhuriyet'in ilanından sonra 1921 Anayasası'nın kabul edilmesiyle, 1876 tarihli "Kanun-i Esasi"de henüz kaldırılmadığı için "iki anayasalı dönem" ortaya çıkmıştır. Bu durum 1924 Anayasası'nda "Kanun-i Esasi"nin yürürlükten kaldırıldığının açıkça belirtilmesiyle ortadan kalmıştır. 1924 Anayasası, kişisel hak ve özgürlükler açısından Fransız İhtilali'nin izlerini taşıyan doğal hukukçu, liberal ve bireyci bir yaklaşımın egemen olduğu bir içerikte hazırlanmıştır. Tüm

bu yasal düzenleme süreçlerinin içinde tarihsel olarak on beşinci yüzyıla kadar dayandırabileceğimiz günümüzün en önemli hasta haklarından biri olan bilgilendirilme ve onam vermeden tıbbi işleme tabi tutulmaması ile ilgili olarak Osmanlı kadı sicillerinde birçok belgebulunmaktadır (Sarı vd., 2007). Aslında hasta haklarıyla ilgili bazı pratiklerin, batı dünyasından önce bizim topraklarımızda uygulandığı söylenebilir. Cumhuriyet'in ilk yıllarından itibaren ise temel insan hakları çerçevesinde sağlık hizmetlerini düzenlemek üzere yürürlüğe giren yasal düzenlemelerde haklar dizini yer bulmuştur. Söz konusu yasal düzenlemeler hasta hakları olarak belirtilmemesinin yanı sıra temel hakları sayılabilecek; bilgilendirme hakkı, özel yaşama saygı hakkı, tıbbi müdahaleyi kabul veya reddetme hakkı, sağlığa yönelik hizmetlere ulaşma hakkı, sağlık kuruluşunu seçme hakkı ve değiştirme hakkı gibi hükümleri içermektedir (Sert, 2004). Hasta haklarının temel alındığı hukuki metinler ise; Tababet ve Şuabat-ı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun (1928), Umumi Hıfzıssıhha Kanunu Genel Sağlığın Korunması Yasası (1930), Hususi Hastaneler Kanunu (1933), Türk Tabipler Birliği Kanunu (1953), Hemşirelik Kanunu (1954,2007),Türk Eczacılar Birliği Kanunu (1956), Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi (1960),Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkında Kanun (1961), Nüfus Planlaması Hakkında Kanun (1983), İlaç Araştırmaları Yönetmeliği (1993,2015), Hasta Hakları Yönetmeliği (1998,2014), Poliklinik Hizmetlerinin Yeniden Yapılandırılması Genelgesi (2004), Hasta Hakları Uygulama Yönergesi (2005),

1.3. Göç Olgusu ve Kültür

Sağlık, birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörler; sosyal, kültürel, ekonomik, fiziksel ve biyolojik olarak sınıflandırılabilir (Birol 1997). Dünya Sağlık Örgütü sağlığı (1974), "Sağlık; yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, mental ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir" şeklinde tanımlamaktadır (Bolsoy 2006). Bu tanım kapsamlı gibi görünse de "iyilik hali (well-being)" kavramı yine de kişiden kişiye ve toplumdan topluma değişmektedir. İyilik hali, her birey tarafından, kendi değer ve inanışlarına göre farklı tanımlanmaktadır. Bireylerin iyilik derecesini algılamaları aile, toplum ve içinde yaşadıkları sosyal konumdan etkilenmektedir. Hastalık da sağlık gibi çok boyutlu bir kavramdır. Hastalık her birey için faklıdır ve bireyin kendi kendini algılaması; vücut yapısındaki ve fonksiyonlarındaki değişikliklerin yanında, toplumsal rollerine, ilişkilerine, inanışlarına ve kültürüne göre değişiklikler gösterir (Bolsoy 2006). Sağlık ya da hastalık kültürlere göre de değişebilen kavramlardır. Sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisinde kültürlere özgü uygulamalar yer almaktadır. Bu nedenle kültür, sağlık ve hastalığın dinamik bir

etkeni olarak da görülebilir (Bekar 2001). Sağlık ve hastalığın algılanması her toplumun kültürünün bir parçasıdır.

İnsana dair tüm fenomenler gibi göç hem tarihsel hem de güncel bir konu olması sebebiyle dinamizmini koruyan siyaset, kültür ve ekonomi gibi başat kurumları şekillendiren bir olgudur. Uluslararası Göç Örgütü (IOM) göçü; bir kişinin ya da bir grubun uluslararası bir sınır ötesi ya da bir devlet içindeki hareketi olarak tanımlamıştır. Uzunluğu, bileşimi ve sebepleri ne olursa olsun, her türlü insan hareketini kapsayan bir nüfus hareketidir; mültecilerin, yerlerinden edilmiş kişilerin, ekonomik göçmenlerin ve aile birleşimi de dahil olmak üzere başka amaçlar için hareket eden kişilerin göçünü içerir (International Organizaton for Migration, 2020).

Mekânsal bir hareketlilik biçimi olarak göç, politik veya idari birimin sınırının belirli bir süre için geçilmesi anlamına gelir. Mültecilerin, yerlerinden edilmiş kişilerin ve yerinden edilmiş kişilerin yanı sıra ekonomik göçmenlerin hareketleri de buna dahildir (Faist, 2008). Birçok disiplinin araştırma sahasına giren göç olgusu yalnızca ekonomi, siyasi bilimler veya sosyoloji disiplinleri gibi göçü tetikleyen sebepleri, gelişme evrelerini, ödül- bedel bağlantılarıyla ele alanların değil, göçle beraber gözlemlenen, bu demografik hareketliliğin oluşturduğu değişimleri de ele alan biyoloji, tıp, sağlık bilimleri gibi bilim dallarının da üzerine eğildiği bir araştırma konusudur (Gezici, 2017). Örneğin, nüfus bilimciler göç kalıpları ve akışları üzerinde yoğunlaşırken, sosyologlar genellikle alıcı ülkelerde yerleşme ve entegrasyon süreçlerine bakarlar. Bugün açık olan, uluslararası göç dokusunu ören bağlantıların bütünsel ve disiplinler arası bir yaklaşım gerektirdiğidir (Joly, 2017). Bunun nedeni insanları evlerinden, menşei ülkelerinden, komşu ülkelere ve kültürel sınırların ötesindeki yeni, daha güvenli yerlere kaçmaya zorlayan sürekli artan sebepler insani krizlere yol açmış, çözüm arayışlarını da beraberinde getirmesidir. Bu bağlamda bilimsel araştırmaların giderek daha fazla katkıda bulunması gerektiğini zorunlu kılmıştır (Fazel, 2018). Neden insanların doğduğu topraklardan, parçası olduğu kültür dokusundan ayrıldığı, organik ve biyolojik bağı bulunan çevreden koptuğu, töresinin, mezarının, bayramının, ağıtının harmonisindeki kimliğini bıraktığı ve mesafeleri, kıtaları aştığı sorusu göç teorilerinin ortaya çıkmasına ve konu ile ilgili klasik, neo-klasik, modern göç teorileri dahil birçok yaklaşımmodelinin oluşmasına zemin oluşturmuştur. Toplumsal dayanışma, toplumsal iş bölümü konusunda önemli çalışmaları ile bilinen ünlü sosyolog Durkheim (1933)'a göre, sosyal büyümenin ilk aşamalarında göç, iş bölümünün gelişmesinde ve işlevlerin uzmanlaşmasında en önemli faktör olmuştur. Göç sanayileşme ve kentleşme sürecini hızlandırmış, köylerdeki homojenlik yerini kentlerdeki heterojenliğe bırakmış, farklılıklar ön plana çıkmış ve alt kültürlerin oluşmasına sebep

olmuştur (Karadeniz, 2005). Günümüzde küresel anlamda göçte belirgin bir yükselme olmuş, özellikle birçok eski göç ülkesi göçmenlerin hedefi haline gelmiştir. Bunun sonucu olarak mevcut araştırma alanında teoriler, kavramsal çerçeveler, bakış açıları ve söylemler çağdaş olayları anlamlandırmak için somutlaşmış ve evrilmiştir (Valtonen, 2016). Geçmişte göçün çeşitli boyutlarını analiz etmek için bazı yaklaşımlar geliştirilmiştir. Göçle ilgili ilk çalışma, 1880'lerde E.G. Ravenstein tarafından yapılmıştır. Ancak teorik bir çerçevenin temelini oluşturmadan sadece genellemeler içeren Ravenstein'ın "Göç Yasası" teorisinin çizgilerini takiben, Lee (1966), göçle ilgili bir dizi genel teori ve hipotez ortaya koymuştur. Orijini ve varış noktasında bir dizi faktör ve bir dizi engel ve bir dizi kişisel faktör içeren insanların mekânsal hareketini açıklamaya çalışan teorisyen Lee ve onun "itici-çekici faktör" (push-pull) teorisi (Lee, 1966) göç yazınında en sık kullanılan teori olmuştur. Adından da anlaşılabileceği gibi hedef ülkenin çekici faktörleri olan yapısal etmenler yani cazip ekonomik fırsatlar, politik bağlamda özgürlük, işgücü talepleri göç almada aktif rol oynamaktadır. İtici faktörler ise, menşe ülkenin düşük hayat şartları, demografik olarak çok büyüme veya politik baskılar gibi göç vermede etkin rol oynayan faktörlerdir (Sert, 2004).

Ulusal ya da uluslararası ölçekte yaşanan mekânsal nüfus hareketliliği için farklı ölçütler temel alınarak sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırma içinde en sık kullanılan gruplamaya göre göç, iç göç (internal migration) ve dış göç (external migration) olarak ikiye ayrılmaktadır. İç göç, bir eyaletten (il,ilçe veya belediye) diğerine geçişi ifade eder. Dış göç ise, insanların ulus devletlerarasında bölgesel bir yer değiştirmesidir. Göç ve toplumsal hareketlilik olarak mekânsal hareketlilik, birbiriyle yakından ilişkili bir küme oluşturur (Faist, 2008). Petersan'a göre göçün dört farklı şekli vardır. Bu göç şekilleri aşağıdaki gibi kısaca özetlenmiştir. *İlkel göç* ile ekolojik sebeplerle endüstrileşme dönemi öncesinde görülen muhafazakâr eğilimler kastedilmiştir. Tarıma elverişli toprak arayışında olan insanlığın ilkel dönemi ile ilişkilendirilmiştir. *Zorlama ile yapılan göçler* kapsamında itici gücün sosyal yapılar olduğu, tarihte örneğini Nazi Almanya'sında Yahudilere karşı görülen, göçerlerin hayatlarının dramatik şekilde değiştiren göç türüdür. *Serbest göç* ise belirleyici faktörün öznel olduğu, yaşadığı yerin yaşam şartlarını herhangi bir sebeple zorlaştırması sonucunda, göç kararını bireyin "tercih ederek" vermesi sonucu gerçekleşen göçtür. *Kitlesel göçler,* serbest göçlerin sonucu olan, öncül birey veya grubun göç etmesinin ardından, memleketiyle kurduğu ilişki sonucu göç olgusuyla pozitif bağlantı oluşarak, kısa sürede çeşitli gerekçelerle kitlesel bir görünüm almasıdır. Türkiye'den Batı Avrupa ülkelerine, köyden kente olan göçler bu göç grubuna örneklerdir (Yalçın, 2004). Göç, küresel manzarayı değiştirmekte, dünyada şu

anda doğdukları ülkeden başka bir ülkede nispeten kalıcı olarak yaşayan insanlar olarak 244 milyondan fazla göçmen bulunmaktadır. Son 15 yılda %40'ın üzerinde bir artış göstermiştir (Göç İdaresi Genel Müdürlüğü, 2016).

Gittikleri ülkenin değer ve normları karşısında, göç edenler kültürel asimilasyon, benzeşme, kültürel bütünleşme, yabancılık gibi sosyal olgulara maruz kalmaktadır. Makro düzeydeki bu değişimler göçmenlerin refahında rolü olan meslek gruplarını bu gelişmeleri takip ederek gündeme gelen sorunlara uygun yanıtları tanımlamak ve çözüm doğrultusunda bilgi inşa etmek için harekete geçirmiştir (Valtonen, 2016).

Birçok bölgede kitlesel boyuttaki göç kararlarının alınmasının çeşitli yollarını ve bireysel kararların bir popülasyonun sosyal uygulamalarına ve kültürel inançlarına nasıl dayandığını gösteren bir kültürel çerçeve çizmek ve bir göç kültürü gerçeğiyle yüzleşmek durumundayız. Başka bir deyişle, göç etme seçiminin yalnızca ekonomik ihtiyaçtan kaynaklanmadığını ya da sınır geçişi için yeterli doğumsal bir ev bırakma arzusunun olmadığını, bunun bir kültür olduğunu söyleyebiliriz. Yani göç kalıplarını anlamak için, ekonomi ile anlaşılması gereken sosyal pratik, anlam ve hareketlilik mantığıperspektifinden de bakılması gerektiği göç literatüründe yaygın olarak kabul edilmektedir. Bu hareketliliğin temel sonuçlarınınım yanı sıra taşıyıcının sosyal evreninde yer alan sonuçları tanımlamak ve çözüm üretmek için ilgili disiplinlerce göç araştırmaları yürütülmelidir (Sirkeci & Cohen, 2015).

Göç, insanın içine doğduğu çevreyi bırakıp yeni bir çevreye gitmesidir. Bu nedenle ani ve hızlı bir çevre değişimi yaratan, böylece sosyal, kültürel ve fiziksel olarak toplumu ve bireyleri etkileyen göç sağlık ve sağlık değişkenleri üzerinde de çok önemli etkilere sahiptir (Topçu & Beşer, 2006). Gerçekleşen göç olgusuyla elde edilen maddi güç sayesinde, farklı ülkelere özellikle Türkiye'ye bazen daha ucuz, bazen aynı dili konuşabildikleri profesyoneli,bazen de sadece manevi olarak hissettikleri rahatlık nedeniyle sağlık hizmeti alma yolunu kullanabilmektedirler. Bugün sağlık turizminin bir kısmını oluşturan bu yaklaşım, bugün ülkemizin birçok bölgesi için de geçerlidir.

Günümüzde küresel anlamda göçte belirgin bir yükselme olması, çağdaş olayları anlamlandırmak için yeni bakış açılarına olan ihtiyacı belirginleştirmiştir (Valtonen, 2016) Göçmenlerin eşit haklara erişimi konusundaki kaygılar göç çalışmalarının temel konularını oluştururken, anavatanlarıyla olan ilişkilerine bağlılıkları ve ulus ötesi yaklaşım sergilemeleri bu engellerin hem nedeni hem de sonucu olabilmektedir (Erçin, 2021).

Toplumsal yapıların değişimi karşısında göçmenler için kültür bir direnç noktası olarak karşımıza çıkabilmektedir. Göç süreçlerinde farklı topluluklar arasındaki "kültür farklılığı", hem bir sınır hem de bir bağlayıcı işlev

yüklenebilir. Bu anlamıyla kültür, önemli bir bağlantı hattı haline gelebilmektedir (Erçin, 2021). Bu miras yeni bir ilaca/aşıya karşı tutumdan, mahremiyet sınırlarını belirlemeye kadar tikel olarak aktif bir rol oynamaktadır. Bu yönüyle sağlığın sosyal belirleyicilerinden olan bu miras sosyal ve kültürel olarak hem kesişen hem de karşılıklı olarak yaşam dünyalarını değiştiren, dönüştüren, yeniden organize eden bir fenomendir. Herhangi bir kültürel analiz zincirinin ardında kişisel, akrabalık ve toplum ilişkileri sosyal kurumlar ve bunların kültürel temelleri, ulus ötesi farklılıklar gibi değişkenler vardır (Grindstaff & Lo, 2020). Türkiye, sosyologlar ve oryantalistlerin genel bakış açısı ile kolektivist bir toplum anlayışının hâkim olduğu ülkelerdendir. Batı Avrupa ülkeleri uzmanlarca belirtilen liberal yani birey merkezli bir toplum anlayışına sahiptir. Göçmenlerin hasta haklarıyla ilgili tutumlarında (ziyaret, refakatçi, şikayet/dava, gibi) kolektivist toplum anlayışı ile bireyci toplum anlayışının harmanlandığı veya keskin sınırlarla ayrıldığı yerlerin de mutlaka etkili olduğu düşünülmektedir.

1.3.1. Kültür Olgusu

Genel bir tanımlamayla kültür yaşam tarzıdır. Toplumların tarihleri boyunca ürettikleri, kullandıkları ve aktardıkları tüm maddi ve manevi öğelerdir. Bu öğeler dil, tarih, bilgi, inanç, ahlak, dünya görüşü, sanat, edebiyat, hukuk, ürünler/üretilenler, gelenekler ve görenekler kısacası insanla ilgili hemen her şeyi kapsar. Kültürün en temel özelliği değişebilir olması, diğer temel özelliği de öğrenilebilir dolayısıyla aktarılabilir olmasıdır. Bu bağlamda kültür bir toplumun üyeleri arasında paylaşılan, devredilen ve bir değişim içinde bulunan öğrenilmiş davranış kalıpları ile bu kalıpların ürünlerinin oluşturduğu bir yaşam tarzıdır. Bir toplumun yaşama biçimi olarak da kısaca tanımlanabilecek olan kültür, insan tarafından içinde yaşadığı toplumun bir üyesi olarak toplumdan elde ettiği bilgi, inanç, sanat, ahlak, kanun kuralları, gelenek, alışkanlıklar ve yeteneklerin meydana getirdiği karmaşık bir bütündür.(Bolsoy, 2006)

Kültürün 4 temel özelliği tanımlanmıştır:

• Kültür öğrenilir ve kuşaktan kuşağa aktarılır. İnsanlar kendi öz kültürlerini doğuştan itibaren öğrenmeye başlarlar.

• Kültür “paylaşılır”.

• Kültür bireyin çevresine “uyumu”dur.

• Kültür “dinamik” ve “değişen” bir süreçtir (Bekar 2001).

Kültürlerin kuşaktan kuşağa aktarılmasında gelenek, inanç ve değerlerin etkisi vardır ve gelenek, inanç ve değerler tüm kültürlerin sağlam yapılarıdır.

Birey, başkalarının kültürel perspektiflerini paylaşan ve normatif beklentileri anlayan, iyi sosyalleşmiş bir aktör olarak kabul edilir. Kabul edilebilir davranışlarla ilgili normlar; açık, bilinir ve kendine veya başkalarınadair, bireyin

sosyal beklentilere uyması ve motive olması için uygulanmaktadır. Bu nedenle, bu kriterler kültürel yönelimlerdeki değişimin, baskın sosyal normlara bağlı kalmanın ve sosyal sistemdeki yerin anlamlandırılmasında çeşitlilik yaratmaktadır (Villatoro, Mays, Ponce, & Aneshensel, 2018).

Kültürel etkilerin saptanması ile ilgili çalışmalarda iki temel problemle karşılaşılır. İlki, kavramın çok net bir tanımının olmayışından, teoriktir. Kültür nedir? Nerede konumlanır? Etkileri nelerdir gibi sorulara ortak bir yanıt, yakın zamanda ortaya çıkmayacak gibi görünmektedir (Polavieja, 2015). Türk Dil Kurumu (2020)'nda kültür, "tarihsel, toplumsal gelişme süreci içinde yaratılan bütün maddi ve manevi değerler ile bunları yaratmada, sonraki nesillere iletmede kullanılan, insanın doğal ve toplumsal çevresine egemenliğinin ölçüsünü gösteren araçların bütünü" olarak tanımlanır. E.B. Tylor'a (1832-1917) göre kültür; toplumun bir üyesi olarak insanoğlununkazandığı bilgi, sanat, gelenekler ve benzeri diğer alışkanlıkları kapsayan karmaşık bir bütündür. E. B. Tylor (1832-1917)'ın kültür tanımı için "karmaşık bir bütün" ifadesi kullanması dört değişken içermektedir. Bu değişkenler; toplum, insan, kültürel içerik ve öğrenme sürecidir. Karmaşık bütünlük ifadesi toplumu oluşturan bireylerin yıllarca süren etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan değerleri, inançları ve davranış kalıplarını içerir (Çetintaş, 2016). Dolayısıyla toplum ve kültür arasında işlevsel bir ilişki vardır. Kültür, bir toplumun geçmişten devraldığı ve geleceğe aktardığı hem tanımlayıcı hem de ayırt edici olan tarihsel birikimidir. Geçmişten devralınan şeylerin miras olduğunu söylemek yerinde olacaktır.

Miras olarak alınan kültür, gelenek, dil, tarih ve aidiyet duygusu yokedilemez ancak parçalanabilir özelliktedir (Chamber'dan aktaran Özdemir,2010). Dinsel aidiyet daha tekelci bir görünüm ortaya koyarken, dilsel aidiyet öyle değildir. Bir kişi birden fazla dil ve kültüre ait olabilir (Maalouf, 2009).Dil, fiziksel ve psikolojik boyutlardaki farklılıklar nedeniyle azınlıklar ve göçmenler, yeni bir kültürle temasa geçtiklerinde belirli uyum stratejilerini seçebilirler. Onların bu uyum stratejileri, kültürlenme biçimleri olarak bilinir. Kültür sayısız kuralı, ritüeller gibi kod sistemine dayalı inanışı, değer ve tutumları kapsamakta, günlük yaşam içinde uyarlanmakta ve yeniden onaylanmaktadır (Gezici, 2017).

Literatürde kültürün etkileri bağlamında tipik olarak iki farklı kavramsallaştırma yapılmıştır. Birincisi, M. Weber (1864-1920) ve T.Parsons (1902-1979) gelenekleri ile bağlantılı olarak, kültürü, insanların davranışlarını motive eden tercihler, inançlar, değerler ve kimliklerin deposu olarak görür. İkincisi aksi şekilde A. Swidler (1944-…)'in 1986 ve 2001'deki çalışmasıyla kültürü, insanların eylemlerini anlamlandırmak için stratejik olarak kullandıkları sembollerin, yeterliliklerin, uygulamaların ve gerekçelerin veri seti olarak görür. Eski görüş kültürü, insanların davranışlarını yönlendirmede güçlü bir nedensel

rol olarak görürken; ikincisi onu çoğunlukla kısıtlayıcı bir güç olarak görmektedir (Polavieja, 2015).

Bireyler toplumun parçası olan sosyal aktörlerdir. Kültür yörüngesinde çeşitli sosyal kategoriler, sosyal kurallar içinde sosyal kimliklerini inşa ederlerve türlü bilişsel temsillere sahip olurlar. Her toplumu çevreleyen sosyal çevre diğerinden farklıdır ve tam olarak farklı olduğu için, algıladıkları dış dünya, bir diğer toplumun algıladıkları ile aynı değildir. Kuşkusuz herkes aynı duyulara sahip, fakat kolektif temsillerin, tüm algıları kuşattığını akılda tutmalıyız (Berry, 1997). Dolayısıyla başka bir ülkeye göç eden insanlar, kültürel olarak kurulmuş bambaşka bir anlamlar sistemi ile karşılaşmaktadır. Bu yeni çevrede başarılı olabilmek için, tamamıyla farklı kültürel gerçekliğin kolektif inşasına katılma ihtiyacı duyar. Hem bireysel hem de birey-üstü bir süreçle karşı karşıyadır. Yeni bir kültüre maruz kalan bireylerin tutumları, değerleri, bireysel normları ve eylemlerinde oluşan değişiklik "kültürlenme" kavramıyla betimlenir. Göç eden insanlar bu kültüre maruz kalma durumuyla onu pasif bir şekilde edinen ancak onu yeniden yaratma kapasitesine sahip olan ve aktif bir şekilde de inşa edendir. Yani sadece edilgen değil, etken bir role de sahiptir (Gezici, 2017).

Literatürdeki egemen sayıltı tekil bir örüntüye sahip olmayan kültürlenme tutumlarını sınıflandırmada iki temel ideoloji olduğudur. Robert Park'ın Asimilasyon Kuramı; kişi ve grupların hatıralarını, duygularını ve tutumlarını elde ettiği bir iç içe geçme ve kaynaşma sürecidir. Diğer kişiler veya gruplar ile deneyimlerini ve tarihlerini paylaşarak, onlarla ortak bir kültürel hayatta buluşulur. Böylece asimilasyon, iki veya daha fazla kültürü, paylaşılan tek bir gelenek ve hatıra kümesinde birleştirir (Duman, 2019). Horace M. Kallen (1882-1974)'in 1924 yılında tanımladığı Kültürel ÇoğulculukKuramı; her bir kültürel topluluğun bir nota, bir ton olduğu benzetmesinden, toplulukların bir arada yaşaması ile melodi oluşacağı benzetmesi ile toplumun kültürel bağlamda zenginleşeceği ve disimilasyon yoluyla değişeceğini öne sürmüştür (Levey, 2011).

Kültür konusunda yapılan çalışmalar, kültürün değerler açısından ülkeler arasında farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların en önemlilerinden bir tanesi Hofstede (1980)'in çalışmasıdır. Bu çalışma kültürlerin değerler boyutunda farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Kültürlerin sahip oldukları farklı bilgi, inanç, değer ve tutumlar bireysel bağlamda davranış, fikir ve düşüncelere yansıdığı gibi, örgütsel ortamlarda da sistem, süreç ve yaklaşımları etkilemektedir. Bunun sonucu olarak; bireysel bağlamda davranışlar, fikir, düşünce ve bakış açıları, kültürden kültüre farklılık gösterdiği gibi, örgütsel bağlamda da sistem, süreç ve yaklaşımlar kültürlere göre değişiklik göstermektedir. Stephens ve Greer (1997, s.108) kültürün; karar alma,

yönetim tarzı, kişilerarası güven, takım çalışması ve kadının iş hayatındaki rolü gibi birçok konuda etkisi olduğunu belirlemişlerdir.(Yeşil,2013) Mead (1998, s.105), Hofstede'in tanımından yola çıkarak kültürün temel özelliklerini şu şekilde açıklamıştır. Kültür; belli bir gruba aittir, doğuştan değil sonradan öğrenilir, nesilden nesile aktarılır, değerler sisteminden oluşur ve grup üyelerinin davranışlarını sürekli ve tahmin edilebilir bir şekilde etkiler. Mutlu (1999), daha genel anlamda kültürün özelliklerini özetlemeye çalışmıştır. Kültür; öğrenilir, uyarlanabilir, kuşaktan kuşağa aktarılabilir, paylaşılabilir, sınırlayıcıdır, simgeleyicidir ve birbirini bütünleyen çeşitli unsurlardan oluşur. Kültürel değerlerin karar verme, yönetim tarzı, takım çalışması, kişilerarası güven ve kadının işyerindeki rolü gibi birçok konuda etkisi olduğunu ortaya koymuşlardır. Yukarıdaki açıklamalar, kültürün birçok alanda bireyleri ve örgütleri etkilemekte olduğunu göstermektedir. Her toplumun kendine has bir takım kültürel özelliklere sahip olduğu ve bunların bireylerin yaşantısına yansıdığı düşünüldüğünde, farklı toplumlarda farklı fikir, düşünce, tutum ve davranışların varlığını kabul etmek gerekmektedir. Toplumların farklı kültürel özellikleri sonucu, örgütsel davranış konuları da farklılık gösterebilecektir. Kültürel farklılıklardan kaynaklanan farklı fikir, düşünce ve davranışlar bireyler arasında çatışma, iletişim ve entegrasyon sorunlarına neden olabildiği gibi, problem çözme, yaratıcılık ve yenilikçilik konularında pozitif etkilere de yol açabilmektedir. Kültürel farklılıklardan elde edilebilecek faydaların elde edilmesinin zor olabileceğini belirtip, bunun ancak büyük çabalar sonucu ve kültürel farklılıkların yönetilmesi ile mümkün olabileceğine işaret etmiştir.(Yeşil,2013) Taylor'a göre kültür; Toplumun bir üyesi olarak insanoğlunun kazandığı bilgi, sanat, gelenekler ve benzeri diğer alışkanlıkları kapsayan karmaşık bir bütündür. Taylor'ın kültür tanımı için "karmaşık bir bütün" ifadesi kullanması dört değişken içermektedir. Bu değişkenler; Toplum, insan, kültürel içerik ve öğrenme sürecidir. Karmaşık bütünlük ifadesi toplumu oluşturan bireylerin yıllarca süren etkileşimleri sonucunda ortaya çıkan değerleri, inançları ve davranış kalıplarını içerir. Dolayısıyla toplum ve kültür arasında fonksiyonel bir ilişki vardır.(Kurt, 2011)Buradan yola çıkarak kültürün öğesi insanla öğrenme ve davranış geliştirme ile kültürel içerik arasında anlamlı bir bağın olduğunu söyleyebiliriz.

Kültür hem bir sosyal süreç hem de bu sosyal sürecin düzenleyicisi konumundadır. Bu sosyal süreç değerler, inançlar, alışkanlıklar gibi birçok faktörle şekillenir. Bireyler arzu ettiği ve öğrenmiş olduğu inanç sayısı kadar değere sahipken, karşılaşmış olduğu nesneler ve durumların sayısı kadar da tutuma sahiptir. Yani değerler ve inançlar tutumların belirleyicisi iken tutum belirlenendir.(Kurt, 2011) Her olgu meydana geliş, işleyiş ya da unsurları

bakımından bir kültür ürünü olarak karşımıza çıkar. Hiçbir olgu onun oluşumunu sağlayan sosyo-ekonomik ve kültürel ortamından ayrı düşünülemez.

1.4. Göç ve Farklı Kültür Olguyla Hasta Haklarının Kullanılmasında Değişen Tutum

İnsanların hangi nedenle organik ve biyolojik bağı bulunan çevreden koptuğu sınırları aştığı konusu kadar, parçası olduğu kültür dokusundan ayrılmasının yansımalarının da araştırılması gereklidir. Bu sebeple bireylerin sosyal evreninde mevcut olan faktörleri tanımlamak bu faktörlerin kamusal alana olan etkilerini araştırmak, tartışmak ve çözüm üretmenin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Sağlık hizmetleri de önemli hakların gözetilmesi gereken kamusal alanların en önemlilerindendir..

Bu kamusal alana giren her birey temel insan haklarının sağlık hizmetine uyarlanması olan hasta haklarına sahiptir (TTB, 2013). Bu hakların tamamı bireylerin insan onurunu gözeten ve süreçlere aktif katılımı destekleyen niteliktedir. Ancak soyut bir kimlikte olan bu hakların işlevsel olabilmesi tutum geliştirme ve sürdürülebilirliğin sağlanması ile mümkündür.

Hasta haklarına yönelik tutum, tıbbi yardım alan kişilerin mahremiyetine saygı duyulması, ayrım görmemesi, tedavi kararlarına katılım gibi haklarından haberdar olması, nasıl kullanacağını bilmesi, aksi durumda talep/itiraz ederek arayarak haklarının korunmasını sağlaması yönünde hareket etme eğilimidir.

Bu anlamda kültür, normatif davranışların repertuarını belirleyerek değerler ve davranış arasındaki ilişkileri de düzenler (Roccas & Sagiv, 2010). Örneğin, "hasta ziyaretine gitmek" Türk toplumunda genel kabul gören, yaygın bir eylemdir. Kültürü oluşturan milli ve dini unsurlarca, Türk toplumunda hasta ziyaret edilmeli, teselli, gerekirse teskin edilmeli kısaca ona destek olunmalı, beraberlik duygusu verilmelidir. Kolektivist kültürün başat olmadığı bir toplumda "bünye olarak zaten zayıf" olan birisini enfeksiyon riski altında bırakmamak, dinlenmesi gereken bir dönemde onu meşgul etmemek adına "hasta ziyareti" uygun görülmeyebilmektedir. Kültür, davranışın anlamını belirler, böylece görünüşte benzer davranışlar farklı kültürlerde farklı anlamlara sahip olabilir (Roccas & Sagiv, 2010).

Antropolog Clifford Geertz'in 1973 yılında ifade ettiği gibi, "*insanlar etraflarına önem ağları örerler ve bu ağlarda dönerler*". Tabii ki, insanların "önem ağlarını nasıl ördüğü" karmaşık ve tarihsel olarak değişkendir; kültürel ve sosyal olarak inşa edilir (Grindstaff & Lo, 2020)

İkinci nesil Müslümanların gayrimüslim nüfus kadar liberal olduğunu gösteren bir çalışmada müslüman göçmenlerin toplumsal cinsiyet normları hakkında tutumlarının yerel halkla aynı olduğunu gösterilmiştir (Ka, 2022).

Nitekim Emirdağ'dan Belçika'ya göç eden popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada Türk kültüründe aile büyüklerinin sosyal konumlarında çok saygı duyulan bir konumdan görmezden gelinen ve küçük görülen bir konuma doğru kayma olduğunu katılımcılar açıkça belirtmişlerdir (Timmerman, 2018)

Benzer şekilde iki ülke arasındaki kültürel, toplumsal ve yasal hatta ekonomik farklılıklar göz önüne alındığında; göçmenlerin hasta haklarına ilişkin tutumlarında hangi ülkenin değerlerini maksimize ettikleri bizim için önemlidir. Bu amaçla araştırmanın evrenini nüfusunun %45'ini göçmenlerin oluşturması, bölgeden halen devam eden düzenli göçlerin çoğunun Belçika'ya olması (Dağdemir, Kartal, Tinas, & Gürbüz, 2018) sebebiyle Emirdağ ilçesi oluşturmuştur. 522'si Belçika'da göçmen, 521'i Emirdağ'da yaşayan kişiler olmak üzere toplam 1043 kişinin oluşturduğu örneklemden veriler yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır.

Göçmenlerin tıbbi hizmet alırken kendi haklarını bilmede, kullanmada, aramada ve korumadaki motivasyonlarının göç etmeyen Emirdağ'lılarla ne kadar ortak paydaya sahip oldukları hasta haklarına yönelik tutumlarda kültürel arka planın fonksiyonunu ortaya koyacaktır.

Tartışmalı olarak çok önemli olmasına rağmen, göçmen nüfusun hak sahibi olması nispeten ihmal edilen bir alan olmuştur. Hak etme, artan sağlık bakım maliyetleri zemininde, bazı grupların, ancak diğerlerinin değil, nasıl ilgiye, yatırıma ve özene layık görüldüğünü ifade eder. Gerçekten de, hak etme, göçmenlik statüsü, dil kullanımı, aksan, algılanan etnik köken veya ırk ve diğer birçok faktörden etkilenebilmektedir (Castañeda, 2015).

Araştırmalar, göçmen gruplarında hizmet kullanım oranlarının düşük olduğunu göstermektedir. Kuzey Amerika'da göçmenler arasında psikolojik yardım aramaya yönelik tutumlarla ilişkili olarak miras kültüründen ziyade hedef ülkeyle daha güçlü özdeşleşme, o ülkenin dilinde akıcı konuşma gibi faktörler bazı göçmen gruplarında yardım aramaya yönelik daha olumlu tutumlarla ilişkilendirilmiştir (Selkirk, Quayle & Rothwell, 2014). İkinci bir komplikasyon olarak göçmen hastaların tıbbi kararlara hasta katılımının önünde kültür ve dille ilgili birçok engelle karşı karşıya kaldığı görülmüştür. Hollanda'da yapılan bir araştırmada hastaların bilgi ihtiyaçlarının kapsamını bilmemeleri, hastalıklar ve tedavilerine ilişkin görüşlerdeki kültürel farklılıklar bu engellerin başında gelmektedir. İletişimi engelleyen aile üyeleri ve hatalı çeviri yapan aile tercümanları hastanın tıbbi kararlara katılımını etkili bir şekilde engellediği görülmüştür (Sungur, Muijsenbergh, Weert & Schouten, 2022). İki dilde iletişimsel bir yeterliliğe sahip olmak iki kültür arasında bütünleşmeyi de sağlayan sosyal bir stratejidir. Kültürel kimlik ile tek bir konuşma esnasında bir dilden diğerine spontane olarak geçme tutumlarını araştıran bir çalışmada (Yim,

2021) bu geçişin iki kültürlü kimlikle bağlantılı olduğu bulunmuştur (Yim, 2021). Kültürel kimliğin, hiçbir zaman tam olarak terk edilmeyen bir ayrıcalık ve aidiyet duygusuyla şekillendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İngiltere'ye göç etmiş Afganlarla yapılmış, anlatılarda açıkça görülen tutumları ve kültürel yönelimleri yansıtan bir araştırmada; paylaşılan tarihin ve sınırların önemli olduğu görülmüştür. Grubun üyesi olmayanların grup değerlerini, inançlarını ve çıkarlarını ihlal ediyor olarak algılanabildiği gösterilmektedir (Solomon, 2015). Literatürde kültürün etkileri bağlamında tipik olarak iki farklı kavramsallaştırma yapılmıştır. Eski görüş kültürü, insanların davranışlarını yönlendirmede güçlü bir nedensel rol olarak görürken; ikincisi onu çoğunlukla kısıtlayıcı bir güç olarak görmektedir (Polavieja, 2015). Dolayısıyla farklı kültürel odaklarla daha az, kendi içlerinde daha aktif etkileşimde bulunan gruplar için kültürün kendisi, diğer kuşaklara aktarılacak durağan bir miras haline gelmektedir (Erçin, 2021). Ancak göç edilen ülkede yaşanılan süre arttıkça, yeni ev sahibi ülkeye daha yüksek düzeyde bir kimlik bağlılığı ve asimilasyon olduğunu da görülmüştür (Bisin, 2008).

Daha kapsamlı araştırmalar, insanların yaşamlarındaki yol gösterici ilkelerin çeşitli davranışlar üzerindeki etkilerini belgelemiştir. Fakat bu ilkeler evrensel olarak tüm kültürel bağlamlardaki davranışlara rehberlik edemez. Kültürler arası farklılıkların değer-davranış ilişkileri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada normlara güçlü bir vurgu yapan kültürel bağlamlarda insanların yol gösterici ilkeler doğrultusunda davrandıklarına dair yaygın inanışın aksine, elde edilen bulgular, durumun böyle olmayabileceğini göstermektedir (Elster& Gelfand, 2021). Kanada'da yakın zamanda yapılan bir anket (Keung, 2016), Müslümanların kendilerinden farklı değerlere sahip olduğunu düşündüklerini ortaya koymuştur (Hanel et al, 2018).

Değerlerimiz hakkında düşünme biçimimizin, toplumsal konulardaki tutumlarımız ve değerlerimizin bu tutumları şekillendirme biçimi açısından önemlidir. Boer ve Fischer'in (2013) kişisel değerlerin sosyal tutumlarla ilişkisini araştıran meta-analiz çalışması çevresel ve kültürel faktörlerin tutum-değer ilişkilerini engellediğini veya desteklediğini göstermektedir. Kolektivizmin, koruma değerleri için daha güçlü tutum-değer bağları ile ilişkili olduğunu gösteren bulgular, bağlamdan bağımsız tutum-değer ilişkileri hakkındaki evrenselci iddialara meydan okumaktadır (Boer & Fischer, 2013). Boer ve Fischer'in bulguları bizim çalışmamızın tek cümlelik sonucunu birebir desteklemektedir: "Anlam bağlam ilişkisi tutumları karakterize eder."

Psikoloji sözlüğünde tutum, "bireyin insan, nesne, olay ve olgularla ilgili düşünce duygu ve davranışlarını düzenli bir biçimde oluşturan eğilim, tavır" olarak tanımlanmıştır. "Tutumlar; inanç, kanı ve değerleri de içeren; insanlara,

gruplara, olay, olgu ve nesnelere yönelik olumlu ya da olumsuz duyuşsal tepki eğilimleridir" şeklinde açıklanmıştır (Bakırcıoğlu, 2012).Sosyoloji sözlüğünde ise "Bir kişi, durum, kurum ya da toplumsal sürece yönelik olarak, çeşitli biçimlerde tanımlanan, temel bir inancı veya değerigösterdiğine inanılan ancak davranışların gözlenmesi ile çıkarabileceğinde ısrarcı olanların düşündüğü üzere, kişilere ve durumlara karşı belli (az çok tutarlı) bir şekilde hareket etme eğilimi olarak görülen davranış" şeklinde bir tanımlama yapılmıştır (Marshall, 1999). Antropolog Clifford Geertz'in 1973 yılında ifade ettiği gibi, "insanlar etraflarına önem ağları örerler ve bu ağlarda dönerler". Tabii ki, insanların önem ağlarını nasıl döndürdüğü karmaşık ve tarihsel olarak değişkendir; kültürel ve sosyal karşılıklı olarak inşa edilir. Herhangi bir kültürel analiz zincirinin ardında şu değişkenleri bulmak mümkündür; kişisel ilişkiler, akrabalık ve toplum, iş ve eğlence, sosyal kurumlar ve bunların kültürel temelleri, teknolojik değişim, ulus ötesifarklılıklar ve küresel difüzyon, ancak bunlardan bir kaçıdır. Sosyal ve kültürel olarak hem kesişen hem de karşılıklı olarak birbirini oluşturan yöntemler yaşam dünyalarını değiştirir, dönüştürür, yeniden organize eder (Grindstaff & Lo, 2020).

Tutumların konusu bir nesne, bir insan, bir fikir veya bir olay olabilir. Yani tutumlar, siyasi bir ideolojiye yönelik tutumlar veya çevre güvenliği ile tutumlar gibi, yeni bir ilaca, tedavi yöntemine ilişkin tutumları konu alanfarklı disiplinlerin ortak çalışma alanıdır. Tutuma kültür ve sağlık bileşeninden yaklaştığımızda, bu üç faktörün birbirini etkilememesi hatta birbirini şekillendirmemesi mümkün değildir. Türkiye, sosyologlar ve oryantalistlerin genel bakış açısı ile kolektivist bir toplum anlayışının hâkim olduğu ülkelerdendir. Batı Avrupa ülkeleri ve Belçika da yine uzmanlarca belirtilen liberal yani birey merkezli bir toplum anlayışına sahiptir. Emirdağ ilçesi de bu toplumcu kültürün ikliminde olan bir yerleşim yeridir. Göçmenlerin tutumlarında, kolektivist toplum anlayışı ile bireyci toplum anlayışının harmanlandığı veya keskin sınırlarla ayrıldığı yerlerin de mutlaka etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, "hasta ziyaretine gitmek" toplumumuzda genel kabul gören, yaygın bir eylemdir. Kültürü oluşturan milli ve dini unsurlarca, Türk toplumunda hasta ziyaret edilmeli, teselli, gerekirse teskin edilmeli kısaca ona destek olunmalı, beraberlik duygusu verilmelidir. Kolektivist kültürün başat olmadığı bir toplumda "hasta ziyareti", "bünye olarak zaten zayıf" olan birisini enfeksiyon riski altında bırakmamak, dinlenmesi gereken bir dönemde onu meşgul etmemek, bu durumuna saygıyla yaklaşıp yalnız bırakmak gerektiği anlamına gelebilir. Bu sebeple, hastalık ve sağlık ile ilgili algılarımızın yanında, hasta kimliğimizle sahip olduğumuz haklarımızı kullanıp kullanmadığımız yani her bir hakka atfettiğimiz değer ve anlamı, toplumsal değerler dediğimiz kültür de filtrelemektedir. Kültür filtresinden

geçen anlamların, tutumun bağlamını belirlediğini varsaymaktayız. Özetle anlam bağlam ilişkisi tutumları karakterize eder ve sağlığımızın korunup sürdürülmesi sürecindesorumlulukların yanı sıra haklarla ilgili farkındalıkları sergilemede bu ilişki kilit rol oynar.

Sonuç ve Öneriler

Hasta hakları konusunda daha çok bilgi düzeyi ölçen araştırmaların yapıldığı ve yıllar içerisinde farkındalığın geliştiğini gösteren bilimsel çalışmaların literatüre katkı sağladığı görülmüştür. Tutum ölçen araştırmaların ise son yıllarda arttığı gözlenmiştir. Düalist bir birliktelik gösteren hastaların hakları yanında sorumlulukları olduğu göz önüne alındığında; toplumsal bilinci artırmak ve bütünsel yaklaşıma katkı bulunmak amacıyla "hasta sorumluluklarını" ölçmeye yönelik çalışmalar yapılması önerilebilir. Hastaların haklarını kullanma yönünde tutum geliştirirken etkin rol oynadığı düşünülen diğer disiplinlerle işbirliği içinde yürütülecek sağlığın sosyal belirleyicileri ekseninde daha spesifik konuları ele alan nicel araştırmaların yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Adalet Bakanlığı Hukuk Sözlüğü, http://sozluk.adalet.gov.tr/hak, Erişim tarihi: 29.05.2020.
2. Bakırcıoğlu, R. (2012). Ansiklopedik eğitim ve psikoloji sözlüğü (1 ed.).
3. Ankara: Anı Yayıncılık.
4. Bayat, A. H. (2016). Tıp tarihi. İstanbul: Üçer Matbaacılık.
5. Bekar M (2001). Kültürler arası (transkültürel) hemşirelik. Toplum ve Hekim 6(2):136-141.
6. Berry, J. W. (1997). Immigration, acculturation, and adaptation. *Applied Psychology, 46*(1): 5-34. doi:10.1111/j.1464-0597.1997.tb01087.x
7. Birol L (1997). Hemşirelik Süreci, 3. Baskı, Etki Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti., İzmir. İnanç N, Hatipoğlu S, Yurt V ve ark. (1999). Hemşirelik Esasları. 4. Baskı, Damla Matbaacılık Ltd. Şti., Ankara.
8. Bisin, A., Patacchini, E., Verdier, T., & Zenou, Y. (2008). Are Muslim immigrants different in terms of cultural integration?. *Journal of the European Economic Association*, *6*(2-3), 445-456.
9. Bolsoy, N., & Sevil, Ü. (2006). Sağlık-Hastalık ve Kültür Etkileşimi. *Anadolu hemşirelik ve sağlık bilimleri dergisi*, *9*(3), 78-87.
10. Boer, D., and Fischer, R. (2013). "How and when do personal values guide our attitudes and sociality? Explaining cross-cultural variability in attitude–value linkages", *Psychological Bulletin*, Vol.139, No.5, pp.1113.
11. Bölükbaşı, O., Öztürk, Ş. (2012). Hipokrat'ın felsefesi. *Turkish Journal of Neurology, 18*(2): 19-21.
12. Cambridge Dictionary, Right. Erişim: https://dictionary.cambridge.org/ ,Erişim Tarihi: 11.05.2020.
13. Castañeda, H., Holmes, S. M., Madrigal, D. S., Young, M. E. D., Beyeler, N., & Quesada, J. (2015). Immigration as a social determinant of health. Annual Review of Public Health 2015 36:1, 375-392
14. Cevizci, A. (1999). *Felsefe sözlüğü* (3 ed.). Ankara: Ekin Yayınları.
15. Çetin, M. (2014). İnsan hakları belgeleri ve mevcut çelişkiler. *Journal of International Management, Educational and Economics Perspectives* 1(1): 41–48. Erişim: http://www.jimep.org/wp-content/uploads/2017/11/2013-1- 3-jimep-t%C3%BCrk-41-48-%C3%A7etin-mehmet-insan.pdf.
16. Çetintaş, B. (2016). Kültür kavramınınkapsamı, anlam vetanımları.
17. *Electronic Turkish Studies, 11*(18): 227-248.
18. Çırak, İ. Ç. (2010). Temel bir insan hakkı olarak adil yargılanma hakkı, Yüksek Lisans Tezi. Çanakkale On Sekiz Mart Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Çanakkale.
19. Çobanoğlu, N. (2009). *Kurumsal ve uygulamalı tıp etiği*. Ankara: Eflatun

Yayınevi.
20. Çotuksöken, B. (2012). *İnsan hakları ve felsefe*. İstanbul: Papatya Yayıncılık.
21. Dağdemir, Ö., Kartal, Z., Tinas, R., & Gürbüz, H. (2018). The impact of migration on poverty and income distribution in a rural region in Turkey. *Remittances Review, 3*(2): 151-176.
22. Demirhan, E., & Elçioğlu, Ö. (2000). Tıp etiği ışığında hasta ve hekim hakları.
23. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi.
24. Duman, D. (2019). Türkiye'de göçmenlere yönelik entegrasyon politikalarının eksikliğinin değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Ekonomi ve Yönetim Araştırmaları Dergisi*, *8*(2): 44-66.
25. Gökpınar, M. (2015). Bir kavram olarak insan hakları ve çeşitli açılardan sınıflandırılması, *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*, (120), Erişim: http://tbbdergisi.barobirlik.org.tr/m2015-120-1507.
26. Günay, M., 2020. Demokrasi ve insan hakları. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Ders Kitabı.
27. Elster, A., & Gelfand, M. J. (2021). When guiding principles do not guide: The moderating effects of cultural tightness on value-behavior links. *Journal of Personality, 89*(2), 325–337. https://doi.org/10.1111/jopy.12584
28. Erçin, Ö. (2021). Kamusal Yaşamın Yapıbozumu, Yurtdışı Türkler ve Akraba Topluluklar Başkanlığı Süreli Yayını. 1(4); 14-21.
29. Erer, S. (2007). Bursa Tabip Odası Onur Kurulu dosyalarında tıp etiği sorunlarının değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Uludağ Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Bursa.
30. Fagan, A. (2009). *Human rights: confronting myths and misunderstandings:*
31. Cheltenham: Edward Elgar Publishing.
32. Faist, T. (2008). Migrants as transnational development agents: an inquiry into the newest round of the migration–development nexus. *Population, space and place,* 14(1): 21-42.
33. Fazel, M. (2018). Refugees and the post-migration environment. *BMC medicine, 16*(1), 164.
34. Funda, M. (2012). İnsan hakları, sağlık hakkı ve hasta hakları, Yüksek Lisans Tezi, Beykent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
35. Gezici, Y. (2017). *Göç psikolojisi*. Ankara: Pharmakon.
36. Göç İdaresi Genel Müdürlüğü (2016). *Türkiye göç raporu.* Ankara: T.C. İçişleri Bakanlığı Göç İdaresi Genel Müdürlüğü Yayınları.
37. Grear, A., (2007) Challenging corporate 'humanity': Legal disembodiment, embodiment and human rights, *Human Rights Law Review*, 7(3): 511– 543, https://doi.org/10.1093/hrlr/ngm013.

38. Grindstaff, L. and Lo, M.-C.M. (2020). *Culturalizing Sociology.* In *The Wiley Blackwell Companion to Sociology* (eds G. Ritzer and W.W. Murphy). doi:10.1002/9781119429333.ch7
39. Güllüoğlu, Y. (2008). Türk Hukuku'nda" hasta hakları" kavramı (hukuki nitelik ve sonuçları), Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Kültür Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
40. Gümüş, Y. (2016). İstek ve şikâyet başvurusu konusunda bilgi edinmişlik ve sağlık personeli ile tartışma açısından hasta yakınlarının hasta hakları farkındalığı analizi: Erciyes Üniversitesi Onkoloji ünitesi örneği. Yüksek Lisans Tezi, Aksaray Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Aksaray.
41. Günaydın, H. (2018). Paris prensipleri çerçevesinde ulusal insan hakları kurumu modeli olarak ombudsmanlık: Türkiye örneği, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Şehir Üniversitesi Sosyal Bilim Enstitüsü, İstanbul.
42. Gündüz, A. (2002). Creeping jurisdiction of the european court of human rights: the bankovic case vs the loizidou case. *Perceptıons: Journal of International Affairs, 7*(3): 1-31.
43. Hanel, PH., Maio, G. R., Soares, A. K., Vione, K. C., de Holanda Coelho, G. L., Gouveia, V. V., ... & Manstead, A. S. (2018). Cross-cultural differences and similarities in human value instantiation. *Frontiers in psychology*, *9*, 849.
44. Heper, A. (2012). Kültürler Arası İlişki Bağlamında İnsan Onuru, Hukuka Felsefi ve Sosyolojik Bakışlar-V Sempozyum Kitapçığı, 13-17 Eylül 2010, 24. İstanbul.
45. Human Rights Library, 2020, http://hrlibrary.umn.edu/
46. International Organization for Migration, Erişim: https://www.iom.int/. Erişim tarihi: 29.04.2020.
47. İlal, E. (1968). Magna Carta. *İÜHF Mecmuası, 34*(1-4): 210-242.
48. Joly, D. (2017). *International migration in the new millennium: Global movement and settlement*. London: Routledge.
49. Karadeniz, E. Y. (2005). Kırıkkale'de şehirsel gelişme, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
50. Ka U. Ng (2022) Are Muslim immigrants assimilating? Cultural assimilation trajectories in immigrants' attitudes toward gender roles in Europe, Journal of Ethnic and Migration Studies, DOI: 10.1080/1369183X.2022.2031927
51. Keung, N. (2016). Ontario facing 'Epidemic of Islamophobia' Survey Finds. Thestar.Com. Available at: https://www.thestar.com/news/immigration/2016/07/04/ontario-facing-epidemic-of-islamophobia-survey-finds.html
52. Korkmaz, V. (2020). *Emirdağ'da yaşayan ve emirdağ'dan belçika'ya göç etmiş kişilerin hasta hakları konusundaki tutumlarının belirlenmesi* (Master's thesis,

ESOGÜ, Sağlık Bilimleri Enstitüsü).
53. Lee, E. S. (1966). A theory of migration. *Demography, 3*(1): 47-57.
54. Lena Seewann (2022) My values, their values: how value conceptualisations influence attitudes towards immigration, Journal of Ethnic and Migration Studies, 48:9, 2091-2114, DOI: 10.1080/1369183X.2021.2004100
55. Levey, G. B. (2011). Multicultural integration in political theory', in Michael Clyne and James Jupp (eds), *Multiculturalism and Integration* (Canberra: ANU E Press 2011), 73–87.
56. Maalouf, A. (2009). Ölümcül kimlikler, (Çev. Aysel Bora). İstanbul: Yapı Kredi Yayınları.
57. Marshall, G. (1999). *Sosyoloji sözlüğü*, (Çev. O. Akınhay ve D. Kömürcü).
58. Ankara: Bilim ve Sanat Yayınları,
59. Mourgeon, J. (1990). *İnsan hakları,* (Çev. A. Ekmekçi ve A. Türker). İstanbul: İletişim Yayınları.
60. Online Etmology Dictionary (2020), Erişim: https://www.etymonline.com/, Erişim tarihi: 19.02.2020.
61. Oxford Dictionary, 2020. Right. Erişim: https://www.oxfordlearnersdictionaries.com/definition/english/right_1?q=right ,
62. Erişim tarihi: 29.05.2020.
63. Özlü, T., & Kurulu, T. E. (2005). *Hasta hakları*. İstanbul: Timaş Yayınları.
64. Özdemir, C., Konak, S., (2015*). Medikal turizm kavramı ve Türkiye'de Medikal Turizm*. (Ed. S. P. Temizkan). *Sağlık Turizmi* içinde (75-101). Ankara: Detay Yayınları.
65. Özen S (1994). Sağlık ve sosyokültürel yapı değişkenleri. Ege Üniversitesi Edebiyat Fakültesi Yayınları 5: 133-145.
66. Polavieja, J. G. (2015). Capturing culture: A new method to estimate exogenous cultural effects using migrant populations. *American Sociological Review, 80*(1): 166-191.
67. Roccas, S., & Sagiv, L. (2010). Personal values and behavior: Taking the cultural context into account. *Social and Personality Psychology Compass*, *4*(1), 30-41.
68. Sarı, N., Altıntaş, A., Başağaoğlu, İ., Özaydın, Z., Doğan, H., Ülman, Y., Hot, İ. (2007). *Tıp tarihi ve tıp etiği ders kitabı*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
69. Satıcı, M. (2015). Hak ve özgürlük ütopyası olarak "İnsan Hakları": Felsefesi ve eleştirisi. *Artvin Çoruh Üniversitesi Uluslararası Sosyal Bilimler Dergisi*, *1*(2), 3-30.
70. Selkirk, M., Quayle, E., & Rothwell, N. (2014). A systematic review of factors

affecting migrant attitudes towards seeking psychological help. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, *25*(1), 94-127.
71. Sert, G. (2004). Hasta Hakları Uluslararası Bildirgeler ve Tıp Etiği Çerçevesinde. Babil Yayınları. İstanbul.
72. Simmons, B. A. (2014). The Future of the Human Rights Movement.*Researchgate*, 28:183-196. doi: 10.1017/S0892679414000227
73. Sirkeci, İ., & Cohen, J. H. (2015). Hareketlilik, göç, güvensizlik. *İdealKent, 6*(15): 8-21.
74. Sungur, H., Muijsenbergh, M. E., Weert, J. C., & Schouten, B. C. (2022). Caring for older culturally and linguistically diverse patients with Cancer: Healthcare Providers' perceived barriers to communication. *Journal of Geriatric Oncology*.
75. Smith, R. K. (2016). *Textbook on international human rights*: Oxford: University Press.
76. Solomon, M. T. (2015). *Afghan Muslim male interpreters and translators: An examination of their identity changes and lived experiences during pre-and post-immigration to the United States during the Afghanistan War (2003-2012)*. Nova Southeastern University.
77. Somer, P. (2008). *Roma Hukuku'nda hekimin sorumluluğu.* Marmara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Makale Koleksiyonu (423), Erişim: http://hdl.handle.net/11424/2039
78. Stanford Encyclopedia of Philosophy (2020), Erişim: https://plato.stanford.edu/, Erişim Tarihi: 18.02.2020.
79. Tatar, V., & Toprak, N. G. (2015). Kendi kaderini tayin kavramının hukuki ve siyasi yönleri üzerine bir inceleme. *Bilge Strateji,* 7(13): 55-69.
80. Timmerman, C., Michielsen, J., Walravens, M., Acar, N., & Praag, L. V. (2018). A migration project in retrospect: The case of the ageing zero generation in Emirdağ. *Social Inclusion*, *6*(3), 260-269.
81. Turhan, A. (2013a). İnsan hakkı kuşakları arasındaki tamamlayıcılık ilişkisi.
82. *İnönü Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi, 4*(2): 357-378.
83. Turhan, A. (2013b). Relationship of Complement Arity between the Generations of Human Rights. *J. Fac. L. Inonu U.*, 4, 357-378.
84. Türk Dil Kurumu, (2020). Hak. Erişim: www.sozluk.gov.tr , Erişim Tarihi: 05.02.2020.
85. Türk Dil Kurumu, (2020). Kültür. Erişim: www.sozluk.gov.tr , Erişim Tarihi: 22.04.2020
86. Türkmen, S., Bayraktar, T., & Arslan, G. (2017). Sağlık *yüksekokulu öğrencilerinin zor hasta algısı ve iletişim becerilerinin belirlenmesi*. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 4*(1): 27-38.

87. Türk Tabipler Birliği (2020). Erişim: https://www.ttb.org.tr/, Erişim Tarihi: 15.06.2020.
88. Valtonen, K. (2016). *Developing and Implementing Social Policy and Social/Settlement Services Policy Models–Integration Principles and Policies in Different*. London: Routledge.
89. Villatoro, A. P., Mays, V. M., Ponce, N. A., & Aneshensel, C. S. (2018). Perceived need for mental health care: The intersection of race, ethnicity, gender, and socioeconomic status. *Society and mental health, 8*(1), 1-24.
90. Yalçın, C. (2004). Göç sosyolojisi. Ankara: Anı Yayıncılık.
91. Yeşil, S. (2013). Kültür ve Kültürel Farkliliklar: Liderlik Açısından Teorik Bir Değerlendirme. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, *12*(44), 52-81.
92. Yılmaz, Z. (2014). Olumlu edim gerektiren sosyal hakların sınırı: karşılaştırmalı hukuk perspektifinden 1961 ve 1982 anayasaları dönemi Uygulamaları. *İstanbul Üniversitesi Hukuk Fakültesi Mecmuası,* 72(1): 695-728.
93. Yim, O., & Clément, R. (2021). Acculturation and attitudes toward code-switching: A bidimensional framework. *International Journal of Bilingualism*, *25*(5), 1369-1388
94. Yüce, İ. N. (2018). Özel hastane çalışanlarının hasta haklarına yönelik bilgi ve tutumlarının ölçülmesi, Yüksek Lisans Tezi, Biruni Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
95. World Health Organization (2020). Erişim: https://www.who.int/ , Erişim Tarihi: 13.05.2020.
96. World Medical Association (2020). Erişim: https://www.wma.net/ , Erişim Tarihi: 14.05.2020.
97. Zelyut, S. (2010). *Dört adalı, Hobbes-Locke-Berkeley-Hume*. Ankara: Doğu Batı Yayınları.

Farmakolojide Proteomik ve Genomiklerin Önemi

Nur AKMAN [1]

1 Öğr. Gör., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, nurakman_6565@hotmail.com,
ORCID NO: 0000-0003-4963-068X)

1. GİRİŞ

İnsanlar yüzyıllar boyunca yaşamı anlamak için çeşitli araştırmalar yapmış anlamlandıramadıkları olayları doğaüstü durumlar olarak kabul etmişlerdir. Bu doğaüstü durumlara olan ilgi ve merak duygusu birçok buluşun ortaya çıkmasına ve bilimsel yöntemlerin gelişmesine ışık tutmuştur. Anton Van Leeuwenhoek'un öncülüğünde gelişen mikroskop insanoğlunun çıplak gözle göremediği ve merak duyduğu yapılar hakkında bilgi sahibi olmasını sağlayarak birçok gelişimin orjin noktası olmuştur. Mikroskopun gelişiminden sonra insanoğlu hücre, çekirdek gibi yapıları tanımlayarak DNA'nın yapısını çözmeye kadar ilerlemiştir (1). Gen yapısını açıklanması ve gen diziliminin oluşturulması ile genetik şifrenin çözülmesi için gerekli adımlar atılmaya başlanmıştır (2). Biyolojik yapılarda bir sistemin genomikten, metabolomiğe doğru incelenmesi gerektiği bildirilmektedir. Genom; bir canlıdaki kromozom yapılarında bulunan genetik şifreleri tanımlamayı içerir. Genom kelimesi ilk olarak 1920 yılında Alman botanikçi Hans Winkler tarafından tanımlanmış ve sonrasında genetikçi Thomas Roderick ise genomu genomun haritalanması, sekanslanması ve karakterizasyonunu tanımlamak için kullanmıştır (3, 4). Şimdilerde genom terimi, haploit kromozom bölümündeki tüm DNA'yı kapsamaktadır. Günümüze kadar insan genomu dahil olamak kaydıyla, binlerce organizmaya ait (bakteri, virüs ve ökaryot türleri) gen dizilimleri açıklanmıştır (5).

* (Öğr. Gör. , Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, nurakman_6565@hotmail.com, ORCID NO: 0000-0003-4963-068X)

İnsan gen diziliminin açıklanabilmesi için gerçekleştirilen insan genom projesi (İPG) verilerine göre insan genomunun %99,9'u tüm insanlarda aynı olan yaklaşık 3.109 nükleotitten oluşmakta ve yaklaşık 20.500 gen içermektedir (5).

2.Genomik ve Proteomikler

Genomik; canlıların yapısal ve işlevsel fonksiyonlarını gerçekleştirmesini sağlayan tüm genleri ele alarak teker teker bu genleri tanımlayıp bu genlerin çevre ve birbirleri ile etkileşimlerini, iletişimlerini, yer, zaman ve miktar olarak bulunmalarını ve fonksiyonlarının denetimini bir bütün olarak inceleyen ve ortaya çıkan sonucu güncel veri tabanlarına aktaran, açıklayan, muhafaza eden bilim dalı olarak tanımlanır (6).

Genomik çalışmalar;

- Fizyolojik ve patolojik süreçlerle ilgili genleri tanımlamaya (7)
- Genlerin birbirleri ile fonksiyonel ve yapısal ilişkilerini açıklamaya,
- Genlerin organizmadaki gelişim süreçlerindeki görevlerini tanımlamaya(8)
- Farklı organizmaların genetik yapılarının karşılaştırılarak farklılıkları açıklamaya olanak sağlar.

Genomik çalışmalar ile bir doku veya hücrenin tüm gen yapıları tamamen değerlendirilerek yorumlanabilmektedir.

Proteom; bir organizmanın belirli bir zaman diliminde ve mekânda sahip olduğu farklı tüm proteinlerin toplamı olarak ifade edilir. Genlerin kodladığı polipeptit yapılar sadece farklı proteinler terimini içermez aynı zaman diliminde sentezden sonra gerçekleşen modifiye yapılarıda içerir. Mekan terimi ise farklı hücre tiplerinde farklı kompartmanlarda farklı proteinlere vurgu yapmaktadır. Zaman terimi ise yaşlılık gibi organizmanın farklı gelişim süreçlerinde çevresel koşullar ve hastalık gibi yapıları ifade eder (9).

Genomiğin tam tersine bir terim olan proteomik, farklı şartlar altında doku, hücre ve organizmadaki proteinlerin kantitatif testlerle tanımlanması olarak ifade edilir (10).

3. Farmakolojide Proteomik ve Genomiklerin Yeri

Farmakogenomik terimi kşiselleştirilmiş ilaç ifadesi olarak 1999'da bilimsel bir makalede kullanılmış fakat konu ile ilgili kavramlar 1960'lardan itibaren gündemdedir (11). İlaç tedavisinin başarısı için tedavinin kişiselleştirilmesi ilk koşullardan biridir. Bunun için en çok dikkate alınan faktörler hastanın yaşı, vücut ağırlığı, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, eşzamanlı kullandığı ilaçlar ve ilacın formülasyonudur. Bu faktörler dikkate alınarak planlanan tedavilerde bile etkililik %25-80 arasında değişmekte, istenmeyen ilaç reaksiyonlarından doğabilecek zarar riski devam etmektedir. Bireyselleştirme özellikle ilaç etkisizliğinin yoğun olarak görüldüğü alanlarda ilaca yanıt vermeyen hasta oranını azaltacak bir yaklaşımdır. Farmakogenomik değerlendirmelerin ilaç etkisizliğinin görüldüğü alanlarda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır.

İlaç bireyselleştirilmesinde genetik faktörlerinin önemi bu alanla ilgili araştırmalar ve bilgiler arttıkça daha çok fark edilmektedir. Bireysel ilaç yanıtını etkileyen faktörler incelendiğinde genetik faktörlerin ilaç ve birey etkileşiminin her basamağında önemli olduğu görülmektedir (12).

Farmakogenomik, ilaç yanıtını belirleyen genomdaki tüm genleri, DNA ve RNA özelliklerindeki değişkenlikleri, hastalığa duyarlılığı hücresel, bireysel veya toplumsal düzeyde ilaç yanıtını belirleyen genlerin ifade edilmesindeki farklılıkları inceler. Farmakogenomik klinik çalışmalarda aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır.

- Hastaları hastalıklarının ilaç tedavisinden sonra tedaviden fayda görüp yada göremez olarak ikiye ayırır.
- Hastaya uygulanan ilacın hangi hastada hangi miktarda toksik olacağını belirlemeye çalışır.

Yukarda bahsedilen iki tanımlamada hastaların en uygun ve en etkili tedaviden faydalanmalarına olanak sağlar (13).

İlacın kişiselleştirilebilmesi olasılığı hastalığa ve ilaca göre de değişkenlik gösterir. İlacın etkililiğini ve toksisitesini belirleyen faktör basit ve iyi tanımlanmışsa kişiselleştirme daha olası hale gelir. Örneğin çoğu psikiyatrik ilaç CYP2D6 ile metabolize edilir ve CYP2D6*3, -*4, -*5 veya -*6 taşıyan bireylerde doz azaltılması gerekir. Burada ilacın metabolizması ilaca yanıtı ve güvenliği etkileyen ana faktör olduğundan ve genetik değişkenlikler belirlenmiş olduğundan bu mümkündür, bazı psikiyatri kliniklerinde reçete etmeden önce CYP2D6 genotipi belirlenmesi rutin haline gelmiştir (14). Fakat durum her ilaç için bu kadar kolay değildir, birden çok faktör ilacın etkililiğini/güvenliliğini belirliyor olabilir (varfarin gibi). Varfarin yanıtı hem hedefi VKORC1 genindeki polimorfizmlerden, hem de ilacı metabolize eden enzimlerdeki polimorfizmlerden etkilenen dikkatle kullanılması ve yakın takip edilmesi gereken bir ilaçtır. İlacın kişiselleştirilebilmesi için öncelikle hastalık patogenezinin çok iyi anlaşılması, patogenezde sorumlu gen(ler)in belirlenmesi, ilaç yanıtındaki değişkenlikten sorumlu olabilecek ilaç hedeflerinde, taşıyıcılarında, metabolize eden enzimlerde genetik polimorfizmin rolünün belirlenmesi gerekir (15, 16). Bu hedefe ulaşmak özellikle hastalıkla ilgili genlerin belirlenmemiş olduğu durumlarda çok güçtür. Klinik farmakoloji ve farmakogenomiğin ana hedeflerinden biri fenotip-genotip belirleyerek hastalığa yatkınlık veya ilaç etkililiği/toksisitesi ile ilişkisinin belirlenmesidir (1).

4.Sonuç

Proteomik ve genomikler birçok alana ışık tutan 'omik-omics' çağının getirdiği dev bilgi birikimiyle hücre, doku ve tüm canlı sistemlerde biyolojik yapıların tamamiyle açıklanabilmesine olanak sağlar. Genlerin birbirleri ile etkileşimlerini, çevre koşullarının protein ve genler üzerindeki etkisini açıklayarak canlılar arasındaki farklılıkları ortaya çıkmasına ışık tutar. Farmakogenomik yaklaşımlar ilaç geliştirme sahasında bireye yönelik ilaç ile tedavinin kişiselleştirilmesi gerektiğini vurgular. Günümüzde proteomik ve genomik disiplinlerinin geniş bir sahada kullanılmasıyla tüm alanlarda omik yaklaşımlar tercih edilmektedir. Özellikle tıp alanında hastalıkların tanısı, tedavisi, tedavide kullanılan ilaçların kişinin genetik yapısına göre farklılık göstereceği, etkili ve güvenli ilaçların geliştirilmesi ve mevcut ilaçların daha iyi hale getirilmesiyle klinik başarılar artacak ve toplumsal düzeyde sağlığa ayrılan kaynaklar daha etkili ve daha adil kullanılacaktır

5.KAYNAKÇA

1. Watson, J. D., & Crick, F. H. (1953, January). The structure of DNA. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 18, pp. 123-131). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
2. Jou, W., Haegeman, G., Ysebaert, M., & Fiers, W. (1972). Nucleotide sequence of the gene coding for the bacteriophage MS2 coat protein. *Nature*, *237*(5350), 82-88.
3. Winkler, H., & Winkler, H. K. A. (1920). *Verbreitung und ursache der parthenogenesis im pflanzen-und tierreiche*. G. FIscher.
4. Kuska, B. (1998). Beer, Bethesda, and biology: how "genomics" came into being.
5. Clamp, M., Fry, B., Kamal, M., Xie, X., Cuff, J., Lin, M. F., ... & Lander, E. S. (2007). Distinguishing protein-coding and noncoding genes in the human genome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(49), 19428-19433.
6. Yarman, B. S., Gürkan, H., Güz, Ü., & Aygün, B. (2003). A new modeling method of the ECG signals based on the use of an optimized predefined functional database. *Acta Cardiologica-An International Journal of Cardiology*, *58*(3), 59-61.
7. Del Boccio, P., & Urbani, A. (2005). Homo sapiens proteomics: clinical perspectives. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanita*, *41*(4), 479-482.
8. BAL, S. H., & BUDAK, F. (2013). Genomik, proteomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, *39*(1), 65-69.
9. Özcengiz, G. (2007). Proteomik: Post-genomik dönemin en güçlü teknolojisi. *ODTÜ Haber*, *15*, 13-9.
10. Başaran, E., Sümer, A. R. A. S., & Cansaran-duman, D. (2010). Genomik, proteomik, metabolomik kavramlarına genel bakış ve uygulama alanları. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, *67*(2), 85-96.
11. Arjmand, B., Goodarzi, P., Mohamadi-Jahani, F., Falahzadeh, K., & Larijani, B. (2017). Personalized regenerative medicine. *Acta Medica Iranica*, 144-149.
12. Spear, B. B., Heath-Chiozzi, M., & Huff, J. (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends in molecular medicine*, *7*(5), 201-204.
13. Kılıç, N., & Cansaran Duman, D. (2017). Pharmacogenomics in Lung Cancer Treatment. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, *74*(2), 175-184.
14. Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. *Pharmacological reviews*, *63*(2), 437-459.

15. Ma, Q., & Lu, A. Y. (2011). Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine. Pharmacological reviews, 63(2), 437-459.
16. Budak, Ş. Ö., & Dönmez, S. (2012). Gıda Biliminde Yeni Omik Teknolojileri. Gıda, 37(3), 173-179.

Ciprofloksasin'in Nörolojik Sistemler Üzerindeki Etkisi

Nur AKMAN [1]

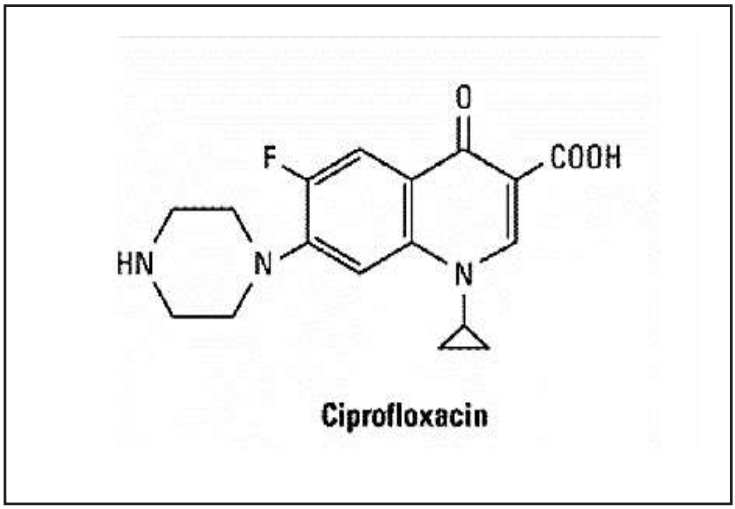
1 Öğr. Gör., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, nurakman_6565@hotmail.com,
ORCID NO: 0000-0003-4963-068X)

1. Giriş

Siprofloksasin, gram negatif ve gram pozitif bakterilerde etkili olan solunum, üriner, gastrointestinal ve abdominal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Siprofloksasin 1987'de tedaviye girdiğinden beri ABD'de en fazla tercih edilen antibiyotik olmuştur. Türkiye'de ise 1989 yılında tedavide yerini almış ve IMS Health verilerine göre ülkemizde en sık tercih edilen ilk 5 oral antibiyotikten biri olmuştur. Siprofloksasin yan etkileri arasında bulantı, kusma, ishal, karaciğer fonksiyon testi bozuklukları, ve nadiren tendonit oluştuğu bildirilmesine rağmen so yıllarda klinisyenler tarafından merkezi sinir sisteminde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir. Hatta bazı çalışmalarda terapötik dozlarda bile siprofloksasinin nörolojik sistemlerde istenmeyen etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Bu olumsuz etkiler baş ağrısı, kafa karışıklığı, halüsinasyon, anksiyete, sinirlilik, kabuslar ve nöbetleri içerir. Özellikle yaşlılarda, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, epilepsi veya tirotoksikoz öyküsü olan hastalarda siprofloksasin kullanımı konvülsif nöbetlerle ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir olgu sunumunda depresif bir hastanın siprofloksasin kullanmaya başladığı 3 gün içerisinde intihar düşüncesinin oluştuğu ve siprofloksasin kullanmayı bıraktıktan sonra bu düşüncenin ortadan kalktığı bildirilmiştir. Siprofloksasin'in bu etkisinin magnezyum ile şelat oluşturarak *N*-metil- d -aspartat reseptörünü aktive etmesi ile ilişkili olabileceğini öne sürülmektedir.

2. Siprofloksasin

Siprofloksasin 1987 yılında piyasaya sürülen 2. kuşak florokinolon ailesine ait geniş spektrumlu antibakteriyel bir ajandır (Pavlic vd., 2022). Biyokimyasal yapısı 4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil), 1-siklo-propil-6-fluoro-1' dir (Şekil 1). Kinolon grubu diğer antibiyotiklerden farkı kinolonlarda bulunan etil grubu yerine molekülün 1. pozisyonunda siklopropil bulundurmasıdır. Bu siklopropil grubu DNA giraz enzimine bağlanma, metallerle şelat yapma ve antibakteriyel etkinlikte artış sağlamaktadır Siprofloksasin kinolon grubu içersinde en sık kullanılan antibakteriyel ajandır (Vance- Bryan vd., 1990).



Siprofloksasin en sık reçetelenen antibiyotikler arasında dördüncü sırada (20.4%) yer almaktadır (Hicks vd., 2013). Siprofloksasin biyolojik sistemler üzerinde üriner sistem hastalıklarının tedavisinin yanı sıra bakteriyel kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde, tüberküloz tedavisinde, mantar hastalıklarının tedavisinde, sıtma, HIV, gonore, şankroid hastalığının tedavisinde, tümör tedavisinde, diyabetik ayak enfeksiyonlarında, sepsis , nazokomiyal pnomoni, gram (-) bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar ve Pseudomonas aeruginosın yol açtığı ciddi enfeksiyonların tedavisinde, anti-iskemik ve anti-oksidatif olarak kullanılmasının yanısıra üreaz inhibitörü ve görüntüleme tekniklerinde de kullanılmaktadır (Appelbaum, 1999; Villar vd., 2000; Zhang vd., 2018). Siprofloksasin çocuklarda kas ve iskelet sisteminde ciddi hasarlara yol açtığı için 2012 yılında FDA çocuklarda görülen şarbon ciddi pyelonefrit ve idrar yolu enfeksiyonlarında ikincil tercih ilacı olarak kullanılmasına izin verdi (Khalel vd., 2022).

2.1. Siprofloksasin'in Etki Mekanizması

Siprofloksasinin etki mekanizması bakteri DNA'sındaki özel bir bölgeye bağlanarak bakteri hücresinde birikip antimikrobiyal aktivite gösterir. Staphylococcus aureus ve Escherichia coli hücre zarında pasif taşıma ile , Gram (-) bakterilerde ise hücre zarının dış kısmındaki porinlerden geçerek etki etmeye başlar (Piddock vd., 1999).

Siprofloksasin'in temel etkisi DNA replikasyonu, rekombinasyonu ve onarımında yer alan DNA jirazı (topoizomeraz II) ve gelişmekte olan bakterilerdeki DNA'ların eşleşmesini sağlayan topoizomeraz IV enzimini inhibe eder (Drlica ve Zhao 1997). Siprofloksasin'in kimyasal yapısındaki N-1

bölümündeki siklopropil bir sterik hidrans mekanizması yoluyla DNA jiraz aktivitesini ve antibakteriyel etkinliğini artırdığı bildirilmiştir (Wolfson ve Hooper, 1985). Kinolonların antibakteriyel etkinliğinde DNA giraz inhibisyonu temel olmakla birlikte protein sentezi inbisyonununda etkili olduğu bildirilmiştir (Roca, 1995; Walker, 1999).

2.2. Siprofloksasin'in Tedavide Kullanılan Dozları

Siprofloksasinin ülkemizde bulunan tablet formları 250 mg, 500 mg, 750 mg, flakon formu ise 200 ve 400 mg dır.. Kronik prostat enfeksiyonlarında ve idrar yolu enfeksiyonlarında 250-500 mg oral olarak kullanılırken, antraks, osteomyelitte, eklem-cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında, gastrointestinal enfeksiyonlarda gün içerisinde iki defa 250-750 mg dozlarında kullanılmaktadır. Komplikasyonsuz gonore ve meningokokların neden olduğu menenjit profilaksisinde tek doz 500 mg, cerrahi girişim öncesinde bir doz 750 mg oral olarak kullanılır. Eliminasyonu böbrekler yoluyla olduğu için kreatinin klirensi 50 ml/dk altında olan hastalarda yeniden doz hesaplaması yapılmaktadır (Kayaalp, 2005).

2.3. Siprofloksasin'in Farmakokinetik Özellikleri

Siprofloksasinin farmakokinetiğinin, terapötik olarak geniş bir doz aralığında doz lineer olduğu bilinmektedir bununla birlikte hastalık ve yaşlanma gibi fizyolojik değişikliklerin farmakokinetik süreçleri etkileyen temel dinamiklerden olduğu da unutulmamalıdır (Schlender vd., 2018). Tüm dünyada sıkça kullanılan siprofloksasin lipofilik yapıya sahip olduğundan dolayı gastrointestinal sistemden %60-80 düzeyinde emilir. Oral olarak kullanıldıktan sonra kanda yaklaşık 1-2 saat sonra en yüksek konsantrasyonda bulunur. Absorbsiyon ve oksidatif metabolizma ile karekterize edilen ilk geçiş etkisinden sonra siprofloksasin bronşlarda, prostat sıvısında ve beyin omurilik sıvısında en yüksek konsantrasyonlara ulaşır (Zhao vd., 2014). Siprofloksasinin yarılanma ömrü 4 saat biyoyararlanımı ise yaklaşık olarak %70'tir. Kan'da yaklaşık olarak %30'un altında plazma proteinlerine bağlanarak dağılım hacmi gösterir. Siprofloksasinin biyolojik sistemlerden atılımında yaklaşık %66 sı tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon ile gerçekleştirir. %33 lük kısmı ise gaita ile atılım, metabolik yıkılım, gibi böbrek dışı diğer atılım yollarıyla gerçekleşir (Vance-Bryan, 1990).

2.4. Siprofloksasin'in Yan Etkileri

Siprofloksasin tendon problemlerinden sinir sistemi problemlerine ruh ve davranış sistemlerinde ciddi yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir (İbrahim vd.,

2022). Siprofloksasin'in intramüsküler ve subkutan enjeksiyonunun uykusuzluğa, huzursuzluğa, nöbetlere,iştahta azalmaya,ishale,kristalüriye, kaşıntı ya neden olduğu bildirilmiştir (Michalak vd., 2017). Siprofloksasin çocuklarda kıkırdak harabiyetine erişkinlerde ise nadir görülen tendonit, tendinit ve tendon rüptürlerine neden olur (Sendzik vd., 2005). Yapılan çalışmalarda siprofloksasin'in tendon rüptürünün matriks metalloproteinazlar ve inhibitörleri üzerindeki oluşturduğu değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Menon vd., 2013; Tsai vd., 2013) . Son yıllarda yapılan çalışmalarda florokinolonların aort disseksiyonu ve aort anevrizması gelişme olasılığını geliştirebileceği de bildirilmiştir. Belirtilen bu yan etkide tendonlarda meydana gelen etkide olduğu gibi matriks metalloproteinazlar ve inhibitörlerinde meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Pasternak vd., 2018). Siprofloksasin vücutta var olan magnezyumun eksikliğine yol açarak kondrosit kaybına ve ekstrasellüer matrikste kıkırdak formasyonunun azalmasına neden olur (Khalel vd., 2022). Yapılan bazı çalışmalarda kardiyak yan etkilerin siprofloksasinin voltaja bağlı potasyum kanallarını, potasyum akım düzenlenmesinde hızlı komponent IKr'yi, bloke ederek QT aralığını uzatarak k kalp repolarizasyonunu geciktirdiği de bildirilmiştir (Kang vd., 2001).

3. Siprofloksasin'in Nörolojik Sistemler Üzerindeki Etkisi

Siprofloksasin kullanımı birçok nörolojik zıt etki ile ilişkilendirilmiştir. siprofloksasin kullanımına bağlı olarak ensofolopati, baş dönmesi, uyuklama, deliryum, ajitasyon, konfüzyon, akut organik psikoz, şiddetli baş ağrısı, anormal görme bozuklukları, katatoni, majör depresyon, anksiyete, manik dönem gibi nörolojik zıt etkiler rapor edilmiştir (İlgin vd., 2015). Ilgın ve ark. (2015) ratlarda yapılan tırmanma ve yüzme davranış testlerinde 50 mg/kg siprofloksasin uygulanan ratlarda uzun süreli hareketsizlik, kısalmış yüzme süresi gözlemlendi ve bu da depresyon benzeri davranışlarla ilişkilendirildi (Ilgın vd., 2015). Al-Naely ve ark (2022) de yaptıkları çalışmada ise siprofloksasin uygulanan ratların beyin dokusunda histopatolojik değişimler gözlendi. Siprofloksasin uygulanan grupların beyin dokusunda kontrol grubuna göre ödem, çoklu nekrotik odaklar, nötrofillerin birikmesi ve tıkanık kan damar ağları görüntülenmiştir. Bu histopatolojik değişimler siprofloksasinin reaktif oksijen türlerini artırarak oksidatif strese yol açtığını göstermiştir. Oksidatif stres beyin dokusundaki hücresel proteinlerde, membran lipitlerinde, DNA ve RNA da anormal değişimlere neden olarak nörotoksiteyi tetikler (Al-Naely vd., 2022).

Yapılan bir çalışmada siprofloksasin uygulanmış gebe ratın fetal beyin dokularında hemoraji alanları ve piamater altında konjesyonlar gözlenmiştir. Serebral kortekste kontrol grubuna göre nöron yoğunluğu azalmış ve nöron

ağında belirgin bozukluklar ve belirgin nöron nükleuslarının dejenerasyonu görülmüştür. Ayrıca siprofloksasin fetal beyin dokusunda oksidatif hasara yol açarak sinaptik fonksiyon ve nöral plastisitenin devamını sağlayan nöronların büyümesi ve hayatta kalmasında oldukça etkili olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeyini de azalttıdığı bildirilmiştir (Doğan vd., 2019). Florokinolonların konvülsif nöbetlere yol açtığıda bildirilmiştir. Florokinolonların merkezi sinir sistemi üzerindeki uyarıcı etkisi öncelikle Gama-amino bütirik asit ($GABA_A$)reseptörlerine bağlanan y-aminobütirik asidin inhibisyonuna bağlanmıştır Siprofloksasin uygulanan farelerde doza bağlı olarak konvülsif nöbetlerin geliştiği bildirilmiştir. Siprofloksasin tarafından indüklenen bu nöbetler beyinde artan glutamat seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Glutamat konsantrasyonunun artması NMDA reseptörlerini aktive ederek beyin korteksi ve nöronal hücre ağında oksidatif stres oluşturur, oluşan oksidatif stres konvülsif nöbetleri tetikler (Abdel-Zaher vd., 2012). Siprofloksasin GABA, glisin ve N-metil-d-aspartat gibi çoklu reseptörler üzerine etki ederek beyin aktivitelerinde etkili olurlar (Rawi vd., 2014). Ek olarak, hidrojen peroksit (H2O2), süperoksit radikal anyonu (O2) ve hidroksil radikalleri (HO) gibi molekülleri içeren reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimindeki değişiklik yoluyla oksidatif stresi tetikleyerek beyinde çeşitli patolojik bozukluklara yol açarak nörodejeneratif hastalıklara yol açarlar (Sayed vd., 2011). Siprofloksasin çekirdeğindeki C-7 sübstitüenti, depresyona neden olan GABA reseptörünü inhibe ederek beyin toksisitesinde önemli bir rol oynar (Kamath, 2013). Siprofloksasin uygulanan ratların beyninde serotonin, dopamin ve GABA düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir. Serotonin depresyonla ilişkili davranışlar, ruh hali, uyku ve iştah gibi birçok psikolojik süreci düzenlemede hayati öneme sahiptir. Dopamin nörotransmitteri ise depresyon semptomlarını hafifletmede rol oynar. GABAerjik nöronlar dopaminerjik aktiviteyi ve depresyon etiyolojisini düzenler. Salama ve ark., (2021) yaptıkları çalışmaya göre ratlara 21 günlük siprofloksasin uygulama sonrası beyinde serotonin, dopamin ve GABA düzeyi önemli ölçüde azalmasının yanı sıra ratların yüzme zamanı ve lokomotor aktivitelerinin azaldığı da gözlendi (Salama vd., 2021). Yapılan başka bir çalışmada ise siprofloksasin uygulanan ratların korteks, hipokampüs ve striatum bölgelerinde süperoksit dismutaz, 3,4-Metilendioksiamfetamin ve nitrik oksit düzeyinde düzeyinde önemli bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca siprofloksasin beyinde astrosit hücrelerde DNA'da ciddi hasarlar oluşturduğu bildirilmiştir (Rawi vd., 2014). 82 yaşında kadın bir hastada siprofloksasin kullanımına bağlı deliryum tablosunun geliştiği ve bu tablonun ilaca bağlı olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (Dikici, 2015).

4. SONUÇ

Siprofloksasin birçok ülkede ençok tercih edilen ilaç olmasına rağmen birçok çalışmayla nörolojik sistemler üzerinde olumsuz etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Sunulan olgu sunumlarında siprofloksasinin deliryum tablosuna yol açtığı hatta bir hastada intihar davranışı ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda siprofloksasinin beyinde dopamin ve serotonin düzeyini değiştirdiği, oksidatif stresi artırarak proinflamatuvar sitokin düzeyini artırdığı, histopatolojik incelemelerde ise lezyonlu bölgelere yol açtığı tespit edilmiştir. Beyinde meydana gelen bu değişimler ruh halinde bozukluklar, depresyon, konvülsif nöbetler, öğrenmede bozulmaya, halüsünasyona, davranış değişiklikleri gibi istenmeyen nörolojik etkilere yol açmaktadır. Siprofloksasin'in olası nörolojik sistemlerde gösterdiği yan etkilerin N-metil D-aspartat, gamma-aminobutirik asid (GABA) reseptörlerine olan afinitelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Birçok hastalığın ilerlemesinde ve önlenmesinde siprofloksasin önemli bir ajan olabilir. Siprofloksasinin nörolojik sistemler üzerindeki yan etkileri üzerine daha fazla araştırmanın yapılması bu ajanın çeşitli hastalıkları tedavi edebilme potansiyelini daha iyi anlamamızı sağlayarak hastaların bu ilacı daha güvenle kullanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1) Abdel-Zaher, A. O., Afify, A. H. M., Kamel, S. M., Farghaly, H. M., El-Osely, G. M., & El-Awaad, E. A. (2012). Involvement of glutamate, oxidative stress and inducible nitric oxide synthase in the convulsant activity of ciprofloxacin in mice. *European journal of pharmacology*, *685*(1-3), 30-37.
2) Al-Naely, A. J., Al-Hamadawi, H. A., & Alumeri, J. K. (2022). An Examination of the Effect of Rutin against Neurotoxicity Induced by Ciprofloxacin Antibiotic in Wistar Rats. *Archives of Razi Institute*, *77*(2), 835-841.
3) Appelbaum, P. C. (1999). Quinolone activity against anaerobes. *Drugs*, *58*(2), 60-64.
4) Dikici, S. (2015). Siprofloksasinin Neden Olduğu Deliryum Olgusu. *Konuralp Medical Journal*, *7*(3).
5) Dogan, Z., Cetin, A., Elibol, E., Vardi, N., & Turkoz, Y. (2019). Effects of ciprofloxacin and quercetin on fetal brain development: a biochemical and histopathological study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *32*(11), 1783-1791.
6) Hicks, L. A., Taylor Jr, T. H., & Hunkler, R. J. (2013). US outpatient antibiotic prescribing, 2010. *New England Journal of Medicine*, *368*(15), 1461-1462.
7) Ibrahim, N. A., Elmorshedy, K. E., Radwan, D. A., & Buabeid, M. A. (2022). The impact of oral ciprofloxacin on the structure and functions of rat gastric mucosa. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *29*(4), 2187-2198.
8) Ilgin, S., Can, O. D., Atli, O., Ucel, U. I., Sener, E., & Guven, I. (2015). Ciprofloxacin-induced neurotoxicity: evaluation of possible underlying mechanisms. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *25*(5), 374-381.
9) Kamath, A. (2013). Fluoroquinolone induced neurotoxicity: A review. *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research Jan-Mar*, *3*(1).
10) Kang, J., Wang, L., Chen, X. L., Triggle, D. J., & Rampe, D. (2001). Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K+ channel HERG. *Molecular pharmacology*, *59*(1), 122-126.
11) Khaleel, A. K., Shaari, R. B., Al, A. M. H., Nawi, M. A. A., & Al-Yassiri, A. M. H. Ciprofloxacin Chemistry, Medical Evaluation and Adverse Effect with Special Attention to Ciprofloxacin.

12) Menon, A., Pettinari, L., Martinelli, C., Colombo, G., Portinaro, N., Dalle-Donne, I., ... & Gagliano, N. (2013). New insights in extracellular matrix remodeling and collagen turnover related pathways in cultured human tenocytes after ciprofloxacin administration. *Muscles, ligaments and tendons journal*, *3*(3), 122.
13) Michalak, K., Sobolewska-Włodarczyk, A., Włodarczyk, M., Sobolewska, J., Woźniak, P., & Sobolewski, B. (2017). Treatment of the fluoroquinolone-associated disability: the pathobiochemical implications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2017*.
14) Pasternak, B., Inghammar, M., & Svanström, H. (2018). Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *bmj*, *360*.
15) Pavlić, A., Gobin, I., Begić, G., Tota, M., Abram, M., & Špalj, S. (2022). The effect of nickel ions
16) Piddock, L. J., Jin, Y. F., Ricci, V., & Asuquo, A. E. (1999). Quinolone accumulation by Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, *43*(1), 61-70.
17) Rawi, S. M., Alshibly, N. M., & El-Nasr, F. S. (2014). Neurotoxic effect of ciprofloxacin on albino rat. *Journal of Applied Pharmacy*, *6*, 121-131.
18) Salama, A., Mahmoud, H. A. A., Kandeil, M. A., & Khalaf, M. M. (2021). Neuroprotective role of camphor against ciprofloxacin induced depression in rats: modulation of Nrf-2 and TLR4. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, *43*(3), 309-318.
19) Sayed, M. R., Iman, M. M., Nadia, M. A., & Naema, I. A. (2011). Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on some oxidative stress parameters in brain regions of male albino rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *5*(16), 1888-1897.
20) Schlender, J. F., Teutonico, D., Coboeken, K., Schnizler, K., Eissing, T., Willmann, S., ... & Stass, H. (2018). A physiologically-based pharmacokinetic model to describe ciprofloxacin pharmacokinetics over the entire span of life. *Clinical pharmacokinetics*, *57*(12), 1613-1634.
21) Sendzik, J., Shakibaei, M., Schäfer-Korting, M., & Stahlmann, R. (2005). Fluoroquinolones cause changes in extracellular matrix, signalling proteins, metalloproteinases and caspase-3 in cultured human tendon cells. *Toxicology*, *212*(1), 24-36.
22) Tsai, W. C., Hsu, C. C., Chen, C. P., Chang, H. N., Wong, A. M., Lin, M. S., & Pang, J. H. S. (2011). Ciprofloxacin up-regulates tendon cells to express matrix metalloproteinase-2 with degradation of type I collagen. *Journal of Orthopaedic Research*, *29*(1), 67-73.

23) Vance-Bryan, K., Guay, D. R., & Rotschafer, J. C. (1990). Clinical pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Clinical pharmacokinetics*, *19*(6), 434-461. on the susceptibility of bacteria to ciprofloxacin and ampicillin. *Folia Microbiologica*, 1-9.
24) Villar, J., Widmer, M., Lydon-Rochelle, M., Gülmezoglu, A. M., & Roganti, A. (2000). Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).
25) Walker, R. C. (1999, October). The fluoroquinolones. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 74, No. 10, pp. 1030-1037). Elsevier.
26) Wolfson, J. S., & Hooper, D. C. (1985). The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*, *28*(4), 581-586.
27) Zhang, G. F., Liu, X., Zhang, S., Pan, B., & Liu, M. L. (2018). Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. *European journal of medicinal chemistry*, *146*, 599-612.
28) Zhao, W., Hill, H., Le Guellec, C., Neal, T., Mahoney, S., Paulus, S., ... & Jacqz-Aigrain, E. (2014). Population pharmacokinetics of ciprofloxacin in neonates and young infants less than three months of age. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, *58*(11), 6572-6580.

Türkiyede ve Dünyada Getat Uygulamaları

Nuran AKINCI EKİNCİ[1]

1 Dr. Anesteziyoloji ve Reanimasyon uzmanı, Konya Şehir Hastanesi, Orcid no: 0000 0003 3269 3481

Hastalıkların tarihi insanlık tarihi kadar eskidir. İnsanlar her dönem kültür, inanç, gelişmişlik düzeyi, atalarından edindikleri deneyimlerle hastalıklara şifa aramışlardır. İnsan hayatının doğayla iç içe olduğu tarihin ilk dönemlerinde tedavi amacıyla doğadan faydalanılmıştır. Toplumlara özgü olan yöntemler geliştirilerek günümüze kadar gelmiştir. Konusu insan ve insan sağlığı olan tıp bilimi çok hızlı gelişen bir alandır. Bu süreçte eski ve yeni yaklaşımlar karşı karşıya gelebilmektedir. Son yıllarda tüm dünyada geleneksel ve tamamlayıcı tıp (GETAT) uygulamalarına artan bir ilgi görülmektedir. Bu durum hekimlerin bu alanla ilgilenmelerini zorunlu kılmaktadır.

1. GETAT Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre; geleneksel tıp "fiziksel ve ruhsal hastalıklardan korunma, tanı koyma, tedavi etme ve bunların yanında sağlıklı yaşam sürdürülmesinde de kullanılan, farklı kültürlere özgü teori, inanç ve tecrübelere dayalı -izahı yapılabilen veya yapılamayan bilgi, beceri ve uygulamalar bütünüdür" ve uzun bir geçmişe sahiptir (1).

GETAT folklorik tıp, doğal tıp, holistik tıp, tamamlayıcı tıp, alternatif tıp, integratif (bütünleştirici) tıp gibi farklı isimlerle anılmakta ve bu konuda bir kavram kargaşası bulunmaktadır. GETAT yöntemlerinin modern tıp ile beraber kullanılması tamamlayıcı tıp, modern tıp yöntemleri yerine kullanılması alternatif tıp, modern tıbbın güvenirliği kanıtlanmış GETAT yöntemleriyle beraber kullanılması ise integratif tıp olarak ifade edilir (2). Türkiye'de son yıllarda DSÖ'nün tanımı da göz önüne alınarak tıbbın alternatifi değil tedavinin alternatifi olabileceğine karar verilerek 'geleneksel ve tamamlayıcı tıp' tanımı ön plana çıkmıştır.

2. GETAT'ın Tarihsel Gelişimi

Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları antik Çin tıbbı ve Hindistan Ayurvedik tıbbına kadar uzanmaktadır. Antik dönemde tıbbi uygulamalar şifacı ve şamanlar tarafından yapılmaktadır.

MÖ 5. yy'da Hipokrat tarafından tıp, geleneksel yöntemlerden ayrılarak, akıl ve deney odaklı bir sistem olarak ortaya konulmuştur (3). Bu nedenle Hipokrat modern tıbbın babası kabul edilmektedir. Eski Yunanlar sağlığın, hayati önemde olan ruh halinin dengesini ile sağlanabileceğine inanırken, Asya kültürleri hayati enerjilerin vücuttaki akışına ve dengesine bağlı olduğuna inanıyorlardı.

Eski Mısır da kan alma, masaj yapma, dağlama, kusturma, hacamat, lavman yapma, ilaçlar ve zehirli maddelerin kullanımı görülmektedir.

Akupunktur, refleksoloji, kupa terapisi, fitoterapi, manuel terapiler, hirudoterapi, müzikoterapi farklı kültürlerde uygulanan geçmişi çok eskiye dayanan tedavi yöntemleridir.

ABD'de 1998 yılında kurulan "Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Ulusal Merkezi (NCCAM)" tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini beş grupta sınıflandırmıştır (4):

- Zihin–vücut tıbbı
- Alternatif tıp sistemleri
- Biyolojiye dayalı tedaviler
- Manipülatif ve bedene dayalı tedaviler
- Enerji terapileri

NCCAM tedavi yöntemlerinin, 2014 yılında GETAT yönetmeliği ile ülkemizde kabul edilen uygulamalardan çok daha kapsamlı olduğu dikkat çekmektedir.

3. Dünyada GETAT Kullanımı ve Yasal Düzenlemeler

Son yıllarda GETAT uygulamalarına artan ilginin sebepleri üzerinde çok sayıda araştırma vardır. Modern tıbbın mekanikleşmesiyle hastalara ayrılan sürenin azalması, modern tıbbın bazı hastalıklarda çaresiz kalması, ulaşılamaz oluşu, artan hasta memnuniyetsizliği, modern tıptaki ilaçların yan etkilerinden korkma, maddi yetersizlikler, GETAT'ın doğal olduğuna ve yan etkisinin daha az olduğuna inanma gibi nedenler önde gelmektedir (5). GETAT kullanımı arttıkça bu yöntemlerin güvenilirliği, bilimselliği ve etkinliğini gösteren kanıtlara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkelerin GETAT uygulama oranları değişiklik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, İsviçre, Almanya, Küba, Şili, Japonya, gibi ülkelerde nüfusun %40'ından fazlası geleneksel ve tamamlayıcı tıbbı çoğunlukla senede bir defa kullanırken, Kore % 86, Çin % 60, Etiyopya'da % 80 oranında kullanmaktadır (6, 7, 8, 9, 10).

4. Türkiye'de GETAT

Ülkemizde GETAT konusundaki ilk düzenleme 1991 yılında "Akupunktur Tedavi Yönetmeliği" nin çıkarılmasıdır (11). Yönetmelikte, akupunktur ve uygulama yöntemleri, kimlerin hangi tedavileri uygulayabileceği açıklanmış ve denetimi amacıyla 'üst kurul' oluşturulmuştur. 2002 de yayımlanan yeni yönetmelik ile bu yöntemleri uygulayan özel sağlık kuruluşlarına yönelik kurallar düzenlenmiş, bazı üniversitelerin akupunkturla ilgili eğitim vermesinin önü açılmıştır (4).

2012 yılında Türkiye'de Sağlık Bakanlığına bağlı Geleneksel, Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Uygulamaları Daire Başkanlığı kurulmuştur. 27 Ekim 2014 tarihli ve 29158 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan 'Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları Yönetmeliği' ile 15 GETAT yöntemi kabul edilerek yöntemlerin amaçları, verilecek eğitimler, endikasyonları, kontrendikasyonları, kimler tarafından ve hangi sağlık kuruluşlarında uygulanabilecekleri açıklanarak, yetkisiz insanların kontrolsüz uygulamalarının önüne geçilmesi amaçlanmıştır. 2014 yılında Türkiye GETAT Enstitüsü kurulmuştur.

Cumhurbaşkanlığı Kararnamesinin (Kararname No:1) 355. Maddesi ile Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü görev tanımlarının kapsamına geleneksel, tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamalarına yönelik yasal düzenleme hazırlama ve denetleme görevleri de tanımlanmıştır.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda GETAT kullanım oranları farklılık göstermekle beraber son yıllarda ciddi oranda artış görülmektedir. Türkiye geneli kanser hastalarında GETAT kullanımına yönelik yapılmış bir literatür taramasında oran % 22,1 ile % 84,1 arasında dağılım göstermektedir (12).

5. GETAT Uygulamaları

2014'te yürürlüğe giren 'Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Uygulamaları' yönetmeliği ile 15 uygulama için gerekli düzenlemeler yapılmıştır. Bunlar;

- Akupunktur
- Apiterapi
- Fitoterapi
- Hipnoz
- Hirudoterapi
- Homeopati
- Karyopraktik
- Kupa Uygulaması
- Larva Uygulaması
- Mezoterapi
- Proloterapi
- Osteopati
- Ozon uygulaması
- Refleksoloji
- Müzik terapisi olarak sınıflandırılmıştır.

a. Akupunktur

Latince "Acus= iğne" ve "Puncture= batırma" anlamına gelen Akupunkturda hastalığın enerji akışındaki problemden kaynaklandığına inanılır ve cilt üzerine

yerleştirilen ince iğneler vasıtasıyla enerji kanalları uyarılarak kanalların ilişkili olduğu organlara uyarı verilmesi yoluyla tedavi sağlanır (13).

Akupunktur öğretisinin merkezinde, bedenin "hayati enerjisi" olarak tanımlanan Qi teorisi bulunur. Qi, bir durumdan başka bir duruma ve her bir durumun birbirine dönüşme potansiyelini gösteren, havadan (hava qi), yiyeceklerden (tahıl qi) ve genetik (orijinal qi) yollardan olmak üzere üç farklı kaynaktan elde edilir. Bu hayat enerjisinin birbirine bağlanan meridyenler aracılığıyla vücut boyunca derin organlardan cilde aktığına inanılmaktadır. Qi'nin akışı, geleneksel Çin uygulamalarında yin ve yang olarak bilinen tamamlayıcı ve çelişkili güçlerin etkileşimi ile belirlenir. Yang'ın aktivite, güç, gün ışığı ve erkeklik ile yin esneklik, alıcılık, yağmur, durgunluk ve kadınlık ile ilişkilidir. Sağlıklı iken yin ve yang birbiriyle dengededir Hastalık ise yin ve yang arasında dengesizlik, qi'nin olmaması veya engellenmesidir (14, 15).

DSÖ 1979'larda 6. Dünya Akupunktur Kongresinde almış olduğu kararla Akupunktur modern batı tıbbında resmi olarak yerini almıştır (16).

b. Apiterapi

Apiterapi tedavi amacıyla bal arısı ürünlerinin kullanılmasıdır. En sık bal, polen, balmumu, propolis, arı zehri ve arı sütü kullanılır. Apiterapi üzerine bulunmuş en eski belge yaklaşık 6000 yıl kadar öncesine dayanan bir Sümer tabletidir. Apiterapiye dair daha modern araştırmalar ise, Avusturyalı doktor Phillip Terc'in katkılarıyla 1800'lerin sonuna doğru başlamıştır (17,18).

Apiterapinin oldukça geniş bir kullanım alanı vardır. Bunlar; ateroskleroz, periferik damar hastalığı, varis, hipertansiyon, hipertiroidi, hipoglisemi, dismenore, reynaud hastalığı, mentrüel düzensizlikler, kortizol sekresyon bozukluğu, multipl skleroz, guillain barre sendromu, kronik ağrı sendromu, fasiyal paralizi, diyabetik nöropati, siyatik nevralji, koroner kalp hastalığı, bursit, tendinit, dupuytren kontraktürü, psöriatik artrit, gut artriti, romatoid artrit, skleroderma, dermoid lupus, sistemik lupus erithematozis, saç dökülmesi, melanom, mikozis fungoides, psöriazis, cilt skarları, egzemadır (19).

c. Fitoterapi

Yunan Phyton (=bitki) ve terapi kelimesinden gelen fitoterapi terimi, "bitkilerle şifa" anlamına gelir. Bitkilerin tedavi amacıyla kullanımı M.Ö. 4000 yıllarına dayanır.

Bitkilerin hastalık tedavisinde kullanılabilmesi için etken maddenin ne olduğu, üründeki miktarı, etkinlik ve güvenilirliği, standardizasyon yapılması çok önemlidir. Bitkilerin, hastanın kullandığı ilaçlar ile etkileşimleri hekim tarafından bilinmelidir. Bazı Avrupa ülkelerinde, bitkisel ürünlerin standardizasyonu DSÖ,

ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) ve gibi kurumlar tarafından değerlendirilmektedir (20). Bitkilerin kontrolsüz kullanımı birçok ciddi tablonun ortaya çıkmasına sebep olabilmektedir.

d. Hirudoterapi

Tedavi amaçlı sülük kullanımı M.Ö. 1500'lü yıllara uzanır, 17. ve 18. yy Avrupasında kullanımı çok yaygındır, bu dönem sülük bulmakta zorluklar yaşandığı bilinmektedir.1950'lerden sonra rekonstrüktif ve travma cerrahisi alanında kullanılmıştır (21,22).

Ülkemizde doğal yaşam alanlarında bulunan tıbbi sülükler; Hirudo verbana Carena, Hirudo medicinalis Linnaeus ve Hirudo sulukii türleridir (23).

Günümüzde sülük tedavisinin kullanıldığı durumlar; inflamasyon, tromboflebit, artroz, varis, emboli, tromboz, pasif konjesyon, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, osteroartrit, periartrit, romatoid artrit, hipertansiyon, katarakt, glokom, travmatik yaralanma, hemoroid, hematom, kardiyovasküler hastalıklar, gingivit, paradondit gibi diş hastalıkları, kronik ülser, psöriazis, dermatit gibi dermatolojik hastalıklar, endometriozis, mastit, kadın ve erkek infertilitesi, astım ve akut rinofarenjit, omurganın ağrılı sendromlarıdır (24, 25).

Sülüğün, salgısında bulunan hirudin, bdellin, apiraz, eglin, destabilaz, hyaluronidaz, lipaz ve esteraz, anti elestaz gibi biyoaktif moleküllerle tedavi edici etkisini sağladığı düşünülmektedir (26). Hirudin trombinin aktivasyonunu, fibrinojenin fibrine dönüşümünü, trombositlerin adezyon ve agregasyonun inhibe ederek güçlü antikoagülan etki gösterir (27).

Sülük tedavisinin komplikasyonları uzun süren kanama, bakteriyel enfeksiyon ve allerjik reaksiyondur. Sülüğün sindirim kanalında bulunan Aeromonas hydrophilia bakterisi enfeksiyona neden olabilmektedir. Özellikle immün yetmezlik durumlarında profilaktik antibiyotik kullanılmalıdır (27).

Kontrendikasyonları; hemofili, lösemi, anemi, gebelik, sülük salgısının aktif içeriğine allerji olması durumu, hipotoni, immün supresyon varlığıdır.

e. Hipnoterapi

Hipnoz kelimesi yunan mitolojisinde "Uyku Tanrısı" olan "Hypnos"dan gelir ve uyku anlamındadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı, Hipnoz Eğitim Programında, hipnoz "telkin yoluyla diğer bir kişinin bilinç ve farkındalık düzeyinde, hisler, duygular, düşünceler, hafıza veya davranışlarında değişiklik elde etmek üzere tasarlanmış veya bu sonucu ortaya çıkaran eylem veya prosedür" olarak tanımlanmaktadır. 1958 yılında, Amerikan Tabipler Birliği (American Medical Association-AMA) hipnozu tıbbi tedavilere entegre etmiştir.

Hipnozun farklı klinik durumlarda kullanılmasına önemli katkıları olan Op. Dr. Hüsnü İsmet Öztürk, İstanbul Tıp Fakültesi ve Almanya Jena Tıp Fakültesi'nde eğitimini tamamladıktan sonra 1953 yılında Haydarpaşa Numune Hastanesinde operatör ve anestezi uzmanı olarak çalışmaya başlamıştır. Bu süreçte guatr, apandisit, bademcik ameliyatları, tırnak çekme, ağrısız doğum, sezaryen, diş çekimi, gibi işlemleri "Bilinçli Hipnoz" metodu ile hiçbir farmakolojik ajan kullanmadan gerçekleştirmiştir. Ayrıca aşırı kilolardan kurtulma, eğitime yönelik başarı, motivasyon ve performans artışı sağlama, sigara-alkol bağımlılığından kurtulma, konuşma bozuklukları tedavisi, ağrı yönetimi, psikosomatik bozukluklar gibi pek çok farklı alanda "Bilinçli Hipnoz" metodunu başarıyla kullanmıştır (28,29).

f. Homeopati

Homeopati yunanca homoios (benzer) ve pathos (acı çekmek) kelimelerinin birleşmesinden oluşan, "benzeri benzerle tedavi etmek'' düşüncesine dayanan bir GETAT uygulamasıdır. Sağlıklı insanda hastalık belirtileri oluşturan bir madde, aynı belirtilerin görüldüğü başka bir hastada tedavi edici olabilir (30).

Homeopati Fransa, Hollanda, İngiltere, Almanya'da olmak üzere Batı Avrupa ülkelerinde sıkça kullanılmaktadır. Norveç'te en sık (%37) kullanılan GETAT yöntemidir. Ülkemizde homeopati diğer ülkeler kadar sık kullanılmamaktadır. Homeopati de; mineral, bitki ve hayvanlardan türetilmiş, ilaçlar kullanılır. Bu ilaçların hazırlanmasında, hammaddenin hidroalkolik çözelti veya diğer yardımcı maddeler içinde seyreltilmesi ve ürünün farklı derecelerde güçlendirilmesi tekniği kullanılır. Etkin tedavi için belli kalite standardının yakalanması önemlidir (31).

g. Karyopraktik

Elle yapılan anlamına gelen kayropraktiğin bulunuşu 1895 yılında Amerika Birleşik Devletlerine dayanır. Omurga manipülasyonunu içeren manuel tedavi yöntemlerinin en sık kullanılan türlerinden biri olan Kayropraktik yöntemi, bel-boyun ağrısı, yumuşak doku travmaları, servikal kaynaklı baş ağrısı, lomber spinal stenoz durumlarında kullanılır.

h. Kupa (Hacamat) Tedavisi

Kaynağını geleneksel Çin tıbbından alan kupa tedavisinin geçmişi 5 bin yıl öncesine dayanmakta olup Asurlular, Mısırlılar, Hintliler ve Araplar tarafından kullanılmıştır (32). Hacamat yalnızca vakum etkisi ile yapıldığında kuru kupa, epidermal insizyonlarla birlikte yapıldığında ise yaş kupa tedavisi olarak adlandırılır. Yaş kupa tedavisinde kupa uygulanmadan önce bölgeye çok küçük

epidermal kesiler yapılır ve kupa ile negatif basınç oluşturularak kan aspire edilir, negatif basınç oluşturmak için plastik ve cam kupalar kullanılır.

Kupa terapisinin kapiller geçirgenlikte artış, immun stimülasyon, lenfatik dolaşımı artırma, bağ dokusunda bulunan toksinlerin eliminasyonu, dolaşımdaki toksinlerin atılması, Nitrik oksit, β endorfin, ACTH salınımı ile etki etmektedir.

Fibromiyalji, romatizmal hastalıklara bağlı kronik ağrı, eklem kısıtlılığı, kas-iskelet sistemi mekanik ağrıları, osteoartrit, migren- gerilim tipi gibi organik olmayan başağrıları, organik olmayan uyku bozuklukları, bulantı, kusma, kabızlık gibi durumlarda tedavi amacıyla kullanılır.

Tromboflebit, açık yaralar, dekompanse kalp hastalığı, kanama/pıhtılaşma bozukluğu, anemi, hemofili, antikoagülan kullanımı durumlarında uygulanması kontendikedir (33).

ı. Larva Uygulaması

Maggot debritman tedavisi (MDT), Lucilia Sericata isimli yeşil sineğin larvalarının dezenfekte edilerek kronik yaralarda biyodebritman amacıyla kullanılması yöntemidir, Maggot uygulamasına dair ilk yazılı belgeler 16. yy a aittir. Bu yöntem 2004 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onay almıştır (34).

Diyabetik ülseri, venöz staz ülserleri, bası ülseri, travmatik iyileşmeyen yaralar, osteomyelit, nekrotizan fasit, bası ülseri tedavisinde kullanılır.

Etki mekanizması: proteolitik enzim salgılamak, mikroorganizmaların biyofilm tabakası oluşturmasını önlemek, allantoin, üre, amonyum bikarbonat salgısıyla yara iyileşmesini uyarmaktır.

İnsektisitlere alllerji, koagülopati, hayati organlara bağlantısı olan fistüller, hemorajik apse varlığında uygulanmaz (34).

i. Mezoterapi

”Mezo” kelimesi yunanca orta ve ortalama anlamına gelmektedir. Mezoterapi ise çok küçük ilaç dozlarının vücudun belli bölgelerine cilt içi veya cilt altı enjekte edilerek uygulandığı bir tedavi metodudur. Doğal bitki ekstreleri, homeopatik ilaçlar, mineraller ve vitaminler ilaç olarak kullanılabilir. Bu yolla ilaç uygulaması sistemik yan etkilerden korunmayı sağlar. 1958 yılında bu yöntem ilk kez tanımlanmış ve mezoterapi terimi kullanılmıştır. Mezoterapi 1987 yılında Fransız Tıp Akademisi tarafından farklı bir uzmanlık dalı olarak kabul edilmiş ve günümüzde dünyanın birçok ülkesinde kullanılmaya başlanmıştır.

j. Proloterapi

Proloterapi, çeşitli proliferatif ve irritan maddelerin hasarlı bölgeye (eklem, tendon, entezis, ligament) enjekte edilmesiyle kontrollü inflamasyon oluşturarak normal iyileşme sürecinin tetiklenmesi, fibroblastik aktivite ve kollajen doku depolamasını artması böylece ağrıya neden olan bölgeyi güçlendirilmesi yoluyla ağrının azaltılması yöntemidir (35).

Enjeksiyon dokuların kanlanmasının az olduğu tendonun kemiğe yapışma noktasına yapılmaktadır. İşlemden önce ve iki hafta sonrasına kadar nonsteroid antiinflamatuar veya steroid kullanımı, iyileşmeyi sağlamak için uyarılmış olan inflamasyonu baskılayacağı için önerilmez (36).

Proloterapi osteoartrit, kronik bel ağrısı, plantar fasiitis, rotator kılıf veya bisipital tendinozis, osteoitis pubis, whiplash yaralanmaları, torokal ve servikal ağrı sendromu, spor yaralanmaları endikasyonlarında kullanılmaktadır (37, 38).

k. Osteopati

Osteon (kemik) ve 'pathos' (ıstırap) kelimelerinden türettiği osteopati kavramını ik kez 1874 yılında kullanan Andrew Taylor Still (Amerika Birleşik Devletleri)dir (39). Osteopatiyi bireyin kasları ve eklemlerini hareket ettirerek, masaj yaparak ve esneterek uygulanan tanı, tedavi ve önleme yöntemidir. Osteopati mobilizasyon, sirkülasyonu düzenleyen manuel, direkt ve indirekt tekniklerle uygulanır.

Bu yöntem boyun ağrısı, bel ağrısı ve diz ağrıları, spor yaralanmaları, kalça problemleri ve spastisite, serebral palsi. Uyku bozuklukları, bazı vertebra bozuklukları, siyatalji, postural kusurlar, siyatalji, diskopatik ağrılar gibi geniş bir endikasyonda kullanılabilmektedir.

l. Ozon Terapisi

Ozon (O_3) üç oksijen atomundan oluşan kuvvetli okside edici, kararsız, renksiz ve keskin kokulu bir gazdır. Yunanca "koklamak" anlamına gelen "ozein"den adını alır. Ozon oldukça reaktif bir gaz olup virüs, bakteri, mantarların tüm biyolojik membranlarını oksitleyerek parçalar, bu özelliği nedeniyle uzun yıllar dezenfektan olarak kullanılmıştır. Ozon gazının antimikrobiyal, antihipoksik, antiinflamatuvar immunomodülatör ve yara yeri iyileştirici etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Ozonun hem humoral, hem de hücresel immün sistemi tetiklediği, immünkompetan hücrelerin çoğalmasını ve immünglobulinlerin sentezini uyardığı tespit edilmiştir. Her uygulamayı takiben ozona maruz kalan kandaki lenfosit ve monositlerin yaklaşık %4'ünde immünmodülasyon gözlenir (40).

Majör otohemoterapi, minör otohemoterapi, rektal veya vaginal insuflasyon, torbalama, enjeksiyon metotları kullanılarak uygulanır.

Myofasiyal ağrı, fibromiyalji, gingivit, peridondit, nöropatik ağrı, enfekte diyabetik yaralar, iskemik ekstremite yaraları endikasyonlarıyla uygulanır.

Kontrendikasyonları: Glikoz 6 P dehidrogenaz eksikliği, malign hipertansiyon, kontrolsüz hipertiroidi, trombositopenidir (<50.000).

m. Refleksoloji

El ve ayaklarda vücudu temsil edildiği bölgeler olduğu düşüncesine dayanan refleksolojinin 12 bin yıllık geçmişi vardır. El- ayaktaki spesifik noktalara uyarı verilerek, kan ve enerji dolaşımının düzenlenmesi amaçlanır.

Endikasyonları: ajitasyon, anksiyete, depresyon, kronik yorgunluk, kronik kas iskelet ağrıları, migren, romatizmal ağrılarda, dismenore, tiroidt fonksiyon bozuklukları, kan şekeri regülasyonu, konstipasyon, irritabl bağırsak sendromu, bazı üriner sistem hastalıkları, egzama, astım, bazı alerjiler, bağışıklık sistemini güçlendirme, enfeksiyon süresini azaltma, insomnia, karpal tunel sendromu, kanser ağrıları azaltma ve kemoterapinin istenmeyen etkilerini hafifletme, doğum sırasında ağrı, bulantı ve kusma, servikal dilatasyonu arttırmak, postpartum dönemde uterus involüsyonu sürecine yardım etme ve süt miktarını arttırmadır (41, 42).

n. Müzikoterapi

Alanında uzman bir profesyonel tarafından, müziğin ve uygulamalarının bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal ve zihinsel ihtiyaçlarını karşılamada, klinik ve kanıta dayalı kullanıldığı uygulamalardır. Müziğin hastaları tedavi amacıyla kullanılması M.Ö. 2000 lere dayansada ruh hastalıklarında müzikle terapiyi ilk defa düzenli ve bilinçli şekilde uygulayan Türklerdir. En sistemli şekilde Selçuklu ve Osmanlı döneminde kullanılmış, belli gün ve saatlerde darüşşifalarda ruh hastalarının tedavisine dahil edilmiştir.

Günümüzde müzik terapi, psikiyatri kliniklerinde, yoğun bakımlarda, cerrahi servislerinde, kadın doğum ve pediatri alanlarında, onkoloji, radyoterapi ve kemoterapi kliniklerinde ve hastalara uygulanan diğer girişimsel işlemlerde ağrı ve anksiyetenin azaltılması amacıyla kullanılmaktadır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. (2013). *WHO traditional medicine strategy: 2014-2023*. World Health Organization.
2. National Centre for Complementary and Alternative Medicine. (2019). Complementary, alternative, or integrative health: what's in a name?[Internet].
3. Bayat, A. H. (2016). Tıp Tarihi (3. Baskı). *İstanbul: Zeytinburnu Belediyesi Yayınları*.
4. Somer, P., & EE, V. L. (2017). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği'nin hukuki ve etik açıdan değerlendirilmesi. *Anadolu Kliniği*, *22*(1), 58-65.
5. Polat, G., Yıldırım, G., & Polat, H. H. (2014). Tamamlayıcı alternatif tıp ile ilgili gazete haberlerinin gazetecilik, halk sağlığı ve tıbbi etik boyutuyla değerlendirilmesi. *International Journal of Human Sciences*, *11*(1), 814-835.
6. Park, Y. L., Huang, C. W., Sasaki, Y., Ko, Y., Park, S., & Ko, S. G. (2016). Comparative study on the education system of traditional medicine in China, Japan, Korea, and Taiwan. *Explore*, *12*(5), 375-383.
7. Karahancı, O. N., Öztoprak, Ü. Y., Ersoy, M., Ünsal, Ç. Z., Hayırlıdağ, M., & Büken, N. Ö. (2015). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamaları yönetmeliği ile yönetmelik taslağı'nın karşılaştırılması. *Türkiye Biyoetik Dergisi*, *2*(2), 117-26.
8. Altın A, Avcı İA. Evde alzheimer hastasına bakım verenlerin hasta bakımına yönelik kullandıkları tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemleri. TAF Prevent Med Bull 2016;15(6):525-31.
9. Sağkal, T., Demiral, S., Odabaş, H., & Altunok, E. (2013). Kırsal kesimde yaşayan yaşlı bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerini kullanma durumları. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, *27*(1), 19-26
10. Dedeli, Ö., & Karadakovan, A. (2011). Yaşlı bireylerde ilaç kullanımı, tamamlayıcı ve alternatif tedavi uygulamalarının incelenmesi. *Spatula Dd*, *1*(1), 23-32.
11. Mollahaliloğlu, S., Uğurlu, F. G., KALAYCI, M., & Öztaş, D. (2015). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp uygulamalarında yeni dönem. *Ankara Medical Journal*, *15*(2).
12. Kav, S., Hanoğlu, Z., & Algier, L. (2008). Türkiyede Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. *International Journal of Hematology & Oncology/UHOD: Uluslararasi Hematoloji Onkoloji Dergisi*, *18*(1).

13. Kalyon, T. A. (2007). Akupunktur Tedavisi. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, *53*.
14. Beal, M. W. (2000). Acupuncture and Oriental body work: traditional and biomedical concepts in holistic care: history and basic concepts. *Holistic nursing practice*, *14*(3), 69-78.
15. Kaptchuk, T. J. (2002). Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Annals of internal medicine*, *136*(5), 374-383.
16. Ceyhan, D., & Yiğit, T. T. (2016). Güncel tamamlayıcı ve alternatif tıbbi tedavilerin sağl Turan, N.16., Öztürk, A., & Kaya, N. (2010).
17. Aydın, Y., & Tekeoğlu, İ. (2018). TAMAMLAYICI TIP VE GÜNCEL APİTERAPI UYGULAMALARI. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, *2*(2), 64-73.
18. Trumbeckaite, S., Dauksiene, J., Bernatoniene, J., & Janulis, V. (2015). Knowledge, attitudes, and usage of apitherapy for disease prevention and treatment among undergraduate pharmacy students in Lithuania. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2015*.
19. Tekeoğlu, İ., Kaleli, S., & Akdoğan, M.(2016). Apiterapi ve arı zehiri akupunktur. *Akupunktur Ankara*, 30.
20. Uğurlu, M., Üstü, Y., & Dağcıoğlu, B. F. (2016). Fitoterapide soğan (bulbus allii cepae) ve sarımsak (bulbus allii sativi) kullanımı. *Ankara Medical Journal*, *16*(1), 119-122.
21. Gündüz, İ. (2021). Bir üçüncü basamak hastanesinde çalışan hekimlerin geleneksel ve tamamlayıcı tıp ile ilgili bilgi düzeyleri ve yaklaşımları.
22. Marsden, M. B., & Ng, A. (2014). Hirudotherapy: a guide to using leeches to drain blood from tissue. *Clin Pharm*, *6*, 69.
23. Ayhan H, Mollahaliloğlu S, AD HS. Tıbbi Sülük Tedavisi: Hirudoterapi. Ankara Medical Journal. Ankara Med J 2018;(1):141-8.
24. Jha, K., Garg, A., Narang, R., & Das, S. (2015). Hirudotherapy in medicine and dentistry. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, *9*(12), ZE05.
25. Wollina, U., Heinig, B., & Nowak, A. (2016). Medical leech therapy (Hirudotherapy). *Our Dermatology Online/Nasza Dermatologia Online*, *7*(1).
26. Das, B. K. (2014). An overview on hirudotherapy/leech therapy. *Ind Res J Pharm Sci*, *1*(1), 34.
27. Gödekmerdan, A., Arusan, S., Bayar, B., & Sağlam, N. (2011). Tıbbi sülükler ve hirudoterapi. *Turkiye Parazitol Derg*, *35*(4), 234-239.

28. Öztürk, A. Ö., & Öztürk, G. Tıbbi Hipnozun Klinik Uygulamalarına Dair Güncel Gelişmeler ve Bilinçli Hipnoz Farkındalığı Metodu.
29. Öztürk, A. Ö. (2013). The Retrospective Analysis of the Use of AUCH© Ozturk (Awareness Under Conscious Hypnosis) Method in Surgery. In *7th International Medical Hypnosis Congress: "Awareness and Hypnosis*.
30. Pekmezci D, Gültiken N. Homeopatinin prensipleri ve veteriner hekimlikte kullanımı. Erciyes Üni Veteriner Fak Derg 2015;12(1):49-56.
31. Unlu, A., Kirca, O., & Ozdogan, M. (2017). Homeopathy and cancer. *Journal of Oncological Sciences*, *3*(2), 77-80.
32. Tamam, C., & Tamam, Y. Farklı bir bozucu alan nedeni: Hacamat. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp Regülasyon ve Nöral Terapi Dergisi*, *12*(1), 26-27.
33. Sert E, Arar Sakarya A, Yüksel ŞB, Sert A, Kalaycı MZ. Kupa uygulaması ve kupa uygulamasının klinik araştırmaları. Turk J Integr Med 2015;3(2):19-25.
34. Tanyüksel, M., Koru, Ö., Araz, R. E., Güçlü Kilbaş, H. Z., Yıldız, Ş., Alaca, R., ... & Beşirbellioğlu, B. A. (2014). Kronik yaraların tedavisinde steril Lucilia sericata larva uygulamaları. *Gülhane Tıp Dergisi*.
35. Solmaz, İ., Yıldız, S., Çifçi, Ö. T., & Öztürk, G. Y. (2013). Tarihin tozlu raflarında bekleyen bir tedavi yöntemi: proloterapi. *İntegratif Tıp Dergisi*, *1*(2), 65-72.
36. Ünal, M., & Dağdeviren, H. N. (2019). Geleneksel ve tamamlayıcı tıp yöntemleri. *Eurasian Journal of Family Medicine*, *8*(1), 1-9.
37. Özcan, E., & Sert, A. T. (2016). Kas iskelet ağrısı tedavisinde proloterapinin kanıta dayalı kullanımı. *Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation/Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi*, *62*(2).
38. Yaman, H., & Vural, R. (2016). Proloterapi: Aile Hekimliği'nde Kronik Ağrı Yönetiminde Yeni Bir Yöntem. *Ankara Medical Journal*, *16*(2).
39. Parsons, J., & Marcer, N. (2005). *Osteopathy: models for diagnosis, treatment and practice*. Elsevier Health Sciences.
40. Remondino, M., Valdenassi, L., & Franzini, M. (2018). Pharmacoeconomic analysis of ozone therapy supported by agent based process simulation and data mining. *Ozone Therapy*, *3*(1).
41. Doğan, H. D. (2014). Ellerin iyileştirme sanatı: refleksoloji. *Eur J Basic Med Sci*, *4*(4), 89-94.
42. Embong, N. H., Soh, Y. C., Ming, L. C., & Wong, T. W. (2017). Perspectives on reflexology: a qualitative approach. *Journal of traditional and complementary medicine*, *7*(3), 327-331.

Palyatif Bakımda Hasta ve Yakınlarına Verilen Psikososyal Destek Hizmetlerinin Önemi

Ayşe Saba YALÇIN[1], Nurhan BİNGÖL [2]

1 Psk. Dr., Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Bölümü Emekli Öğretim Görevlisi, Orcid: 0000-0003-0980-6249

2 Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid: 0000-0003-1372-1141

Giriş

Sağlık gibi hastalık kavramı da gibi bireyin yaşam dengelerinin tümünü değiştirebilen, bireysel ve çevresel nedenlerle ortaya çıkan çok boyutlu bir kavramdır. Hastalık, sadece biyolojik değil, aynı zamanda psikolojik, sosyal ve kültürel olgudur, bireyin kendilik algısını, hayat tarzını, iletişim durumunu olumsuz etkileyen ve yeni uyum süreçleri gerektiren bir durumdur (Yalçın, 2022). Hastalığın tanımı toplumdan topluma ve bir toplum içinde zamanla değişir.

Günümüzde ölümcül hastalıklarla karşılaşan bireylerin daha mutlu yaşamaları için psikososyal yaklaşımların uygulanması çok önemlidir. Palyatif bakım, yaşamı tehdit eden hastalıklarda psikososyal destek hizmetleri ile ağrıdan, stresten kurtularak rahatlamaya, denge sağlamaya odaklanan bir yaklaşımdır.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından, palyatif bakım ilk defa 1989 yılında "Tedavilere yanıt alınamayan hastaların bütüncül bakımı" olarak tanımlanmıştır. 2002 yılında, "Palyatif bakım, ölümcül hastalıklarda hasta ve yakınlarının yaşam kalitesini, ağrı duymanın ve tüm fiziksel, psikososyal ve ruhsal problemlerinin etkili değerlendirmeler yapılarak önlenmesini sağlayan bir yaklaşım" olarak ifade edilmiştir. İyileşmenin mümkün olmadığı hastalıklarda tedaviler bu konuda eğitim almış kişiler tarafından uygun ortamlarda verildiğinde etkili olmaktadır.

Palyatif bakım anlayışı, hasta, yakınları ve bakım veren bireylerin birlikte değerlendirildiği küçük çabalar ile bireyin çevreye uyum durumunun arttırıldığı yaşamının sonuna kadar bireye psikolojik destek olan, hasta kaybından sonra da yas sürecinde yardım eden bir yaklaşım olduğundan sadece sağlık kurumlarının desteği ile sürdürülemeyen bütüncül hizmetleri kapsamaktadır. Disiplinlerarası olarak sürdürülen palyatif bakım esnasında hastaya stres veren durumun ortadan kaldırılması istenmektedir.

Tedavilerde hasta ve yakınları birlikte değerlendirilerek, biyolojik ve psikolojik streslerin azaltılmasına yönelik çabalar ile bireyin kendini iyi hissedebilmesine ve çevresine uyum yapabilmesine yardım edilmektedir (Almada vd., 2018). Palyatif bakımın amacı, hastayı anlamak, gereksinimlerini karşılamak, hasta yakınlarına bakım konusunda eğitim vererek onların da bu sürece aktif olarak katılımlarını sağlamak, hastanın yaşam kalitesinin artırılması yolu ile hastalık durumunu olumlu algılayabilmesine destek olmaktır. Palyatif bakım ekibindeki sağlık çalışanın, hastanın ve ailesinin duruma yönelik tepkilerini anlamaya çalışma, onların yanında olduğunu hissettirme rolü önemlidir (İnci ve Öz, 2012).

Palyatif bakımda;

- Kanser başta olmak üzere, yaşamı tehdit eden hastalıklar önemlidir.
- Hasta ve yakınlarını bir bütün olarak değerlendirme esastır.

- Fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörler birlikte incelenir.
- Hastalık esnasında semptomları azaltarak bireyin kendisini iyi hissetmesine, yönelik davranışlar önemlidir.

Palyatif Bakım Hizmetleri

Palyatif bakım yaklaşımı gönüllülük ve vakıf kavramını içerdiğinden, bu bakımın etkili olmasında sağlık ve sosyal hizmetlerle ilgili kurumların ve sivil toplum kuruluşlarının birlikte çalışmaları önemlidir.

Palyatif bakım hizmetleri dünyada 1967 yılında başlamıştır. Türkiye'de ilk olarak 1990'ların başında ağrı polikliniklerinin bünyesinde kurulan Palyatif Bakım Birimleri ile başlayan çalışmalar (Kabalak, 2017), 2010 yılında Gaziosmanpaşa Üniversitesi'nde Palyatif Bakım Çalışma Grubu adı altında yapılan eğitim toplantılarında fiziksel, psikolojik ve sosyal koşulların birlikte değerlendirilmesine ilişkin çalışmalar ile devam etmiştir. Palyatif bakım hizmetleri, 2014 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan ve 2015 yılında revize edilen Palyatif Bakım Hizmetleri Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge ile Bakanlığa bağlı hastanelerde kurulan palyatif bakım merkezleri aracılığıyla düzenli olarak verilmeye başlanmıştır. Yaşamı tehdit eden hastalıklara sahip olan bireyler ile yakınları bu hizmetlerin temelini oluşturmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015).

Terminal dönemde ve ciddi hastalıkların tedavi sürecinde bulunan hastaların kendilerini daha huzurlu hissederek yaşama daha olumlu bakabilmelerinde palyatif bakım yararlı olmaktadır (Gamaluddin vd., 2017). Eğitim ve araştırma merkezlerinde düzenli olarak verilen eğitim programları ile bu hizmetler çok yönlü olarak devam etmektedir.

Palyatif Bakımda Psikososyal Destek Hizmetleri

Birey, aile ve toplumların psikososyal iyi olma halini artırmak amacıyla psikososyal destek hizmetleri yürütülmektedir (The Inter-Agency Network for Education in Emergencies [INEE], 2016). WHO başta olmak üzere birçok kurum ve kuruluş tarafından yapılan palyatif bakım tanımları, bakımda psikososyal yönlerin etkili kullanımı ile bireylere destek sağlama gerekliliğini ortaya koymuş, ancak hizmetlerin kim tarafından sağlanması gerektiği açıkça tanımlanmamıştır. Palyatif bakımda tıbbi bakım ve hemşirelik bakımının hekim ve hemşireler tarafından sağlandığı belirtilirken, psikolojik ve psikososyal destek hizmetlerinin psikologların görevi olarak tanımlanmadığı görülmektedir (Jünger vd., 2010; Jünger ve Payne, 2011).

Psikososyal bakım, hastanın içinde bulunduğu tedavi sürecine ve hastalığının sonuçlarına uyum yapabilme özelliklerini, sosyal ilişkilerini içeren, sadece

kendisinin değil yakınlarının da psikolojik ve sosyal yönlerden iyi olma hali olarak açıklanmaktadır. Palyatif bakım esnasında psikolojik yaklaşım, hastanın kayba ve ölüme ait duygu ve düşüncelerini içeren içsel iletişimini, stresi ile başetme yollarını ele almaktadır. Bu süreç esnasında hastanın iyileşeceğine olan inancı, günlük yaşamına uyum çabalarındaki isteklilik ve kararlılık özellikleri çok önemlidir.

Yaşa bağlı olarak, bireyin gelişim sürecinde vücut sistemlerinde işlevsel ve yapısal değişim meydana gelirken, toplumun diğer bireyleri ile iletişim becerisi ve içinde yaşadığı çevrenin kurallarına uyum çabaları da değişir. Biyolojik, psikolojik, sosyolojik olarak meydana gelen bu değişimler ile, bireyin fiziksel etkinliklerinde, sahip olduğu rollerde azalma ya da kayıp meydana gelmektedir.

Organların çalışma düzeninde yaşanan bozulmalar nedeniyle yaşanan sağlık sorunları yaşlılarda umutsuzluk duygularını, ölüm korkusunu başlatabilmektedir. Yaşlı birey, ölümün gerçekliği algısından kaynaklanan üzüntü, yakında bu dünyadan ayrılacak olma endişesi ile olumsuz duygular hissedebilmekte, içsel ve kişilerarası iletişimi bozulmaktadır.

Çoğu insan yaşlanma sürecinde eski dönemlerde olduğu gibi artık bir işe yaramadığını düşünerek kaygı, karamsarlık ve uyumsuzluk yaşar. Akranlarının yaşamlarının sona ermesi ile, artık ölüm sırasının kendilerine geldiğini düşünen bireyler kendilerine yapılacak bakım hizmetlerinin ne kadar iyi olursa olsun yeterli olamayacağı düşüncesi ile ölmenin tek çare olduğunu belirtir, çoğunlukla kendi evlerinde olmayı ve orada ölmeyi ister (Ulrichová, 2018). Psikososyal bakım için yaşlı ve hastanın kişilik özelliklerini bilmek, empati yaparak, bilişsel özelliklerini, duygularını anlamaya çalışmak, hastalığa bakış açılarını anlayabilmek önemlidir. Psikososyal bakım hastanın ve yakınlarının gereksinimlerine odaklandığında kaygılar azalır ve bireyin uyumuna destek artar (Kocaman, 2006). Hasta ve yakınları açısından etkili bir palyatif bakım sürecinde, mide bulantısı, iştah, uyku ve dinlenme gibi **fiziksel**, birey ve yakınlarının stresle başetme yolları, çaresizlik, ümitsizlik, bakım verenlerin tükenmişliği, iletişim becerileri gibi **sosyal,** anksiyete, depresyon, ağrı, mutluluk, korku, umut gibi **psikolojik** faktörler bir bütünsellik içerisinde ele alınmalıdır (Kang, 2018). Ölümcül hastalıklarda kaygının kontrol edilememesi, sık görülen bir durumdur. Kontrol altına alınamadığında daha önemli sıkıntılar yaşanmakta uyumsuz davranışlar ve mutsuzluk artarak devam etmektedir (Yalçın, 2019). Depresyon, kalıtsal, biyokimyasal faktörler, hormonal bozukluklar ve psikososyal etkenlere bağlı olarak zamanla ya da bireyin yaşamını etkileyebilecek önemli bir sıkıntı ile ortaya çıkabilmektedir (Karakaya, 2012). Stres, bireyin bedeninin ve zihinsel sınırlarının tehdit edilmesi ile ortaya çıkan içsel ve dışsal uyarıcıların etkisi ile meydana gelen ve dengesini bozan bir

durumdur (Yalçın, 2022). Birey stres karşısında karmaşık tepkiler geliştirir ve uyum gösterme eksikliğinden kaynaklanan birçok rahatsızlık ortaya çıkar (Yalçın, 2018). Anksiyete, bazı bedensel değişimlerin yaşandığı, bireysel farklılıklara göre tepkiler gösterilen ve sık rastlanan bir durumdur (Karakaya, 2012; Bal,2010). Nedenlerine bakıldığında, kalıtsal (Arnold vd., 2004) psikolojik (Marneros, 2006) ve çevresel faktörlerin etkisi olduğu görülmektedir. Stres iyi yönetilmediğinde isteksizlik, içe kapanıklık gibi özelliklerin artarak devam etmesi, belirtilerin kronik hale gelmesi tükenmişlik durumuna, depresyona neden olur. Kanser gibi palyatif bakımı gerektiren yaşamı tehdit eden hastalıklarda bireyin kaygı düzeyi yüksek ve depresyon belirtileri yaygındır. Güçlü ve diğerleri (2018); Tokgöz ve diğerleri (2008), çalışmalarında kanser hastalarında depresyon belirtilerinin %22 olduğunu, Linden vd., (2012), kanser hastalarının %12,9'unun depresyon, %19'unun anksiyete belirtileri gösterdiği sonuçları bulunmuştur. Orum ve diğerleri (2019), yaptıkları çalışmada palyatif bakım sürecindeki hastaların sık uyku bozuklukları ve majör depresif bozukluk yaşadıkları görülmüştür. Araştırmalar hasta ve yakınlarında yorgunluk, uyku sorunları, depresyon, stres yönetimi bozuklukları ve bitkinlik tepkileri gibi olumsuz sonuçlar ortaya çıkabileceğini göstermiştir.

Palyatif Bakım konusuna ilişkin yapılan bir çalışmada, katılımcıların hastalarda depresyon ve anksiyete semptomlarının yoğun olarak görüldüğü, sosyal destek aldıklarında kaygı ve depresif belirtilerde azalma olduğu sonuçları bulunmuştur (Arkın, 2017). Torun, (2019), hasta ailelerinin palyatif bakım deneyimleriyle ilgili yapmış olduğu çalışmada, bazı katılımcıların bu süreç esnasında iletişim becerilerinde sıkıntılar yaşadıklarını ifade etmiştir.

Ülkemizde, kapsamlı bir palyatif bakım merkezinde yatarak tedavi gören kanser hastalarının yakınlarında %43,1 oranında depresyon, %66,7 oranında anksiyete görüldüğü tespit edilmiştir (Güçlü vd., 2018).

Psikososyal destek hizmetlerinin başarılı olması için tedaviler esnasında her bireyin kendisini iyi ifade etmesine yardım edilmesi, hizmet verenlerin hasta ve yakınlarını etkili dinleyerek onları anlaması önemlidir. Kanser hastalarının psikolojik destek arzularını değerlendiren bir çalışmada dört kadın hastadan birinin ve on erkek hastadan birinin psikolojik destek alma arzusunda olduğu belirlenmiştir (Merckaert vd., 2010). Hastanın duyguları olduğu gibi kabul edilmeli, şefkat, sevecenlik, sabırlı ve hoşgörülü olma gibi olumlu duygularla yaklaşarak umutsuzluk hissedilmemesine özen gösterilmeli, empatik iletişim kurulmalıdır (Onyeka, 2010; Rego vd., 2018). Müzik, güçsüz, çaresiz hissedilen anlarda rahatlık verme gücüne sahip olduğundan bireylerin üzerindeki olumlu etkisi önemlidir (Vesel ve Dave, 2018). Müzik, eski tarihlerden günümüze kadar bireylerin duygu ve davranışlarına olumlu etkisi nedeniyle tedavi amacıyla

kullanılmıştır. Müzik terapi, hastaların yaşam kalitesini artırmada, sosyal bağlarının güçlendirilmesinde, sağlıklı iletişimde etkilidir (Karslı, 2019; Pommeret vd., 2019). Müzik terapide, hastaların duygu durumlarını olumlu yönde etkileyen müziklerin tercih edilmesi önemlidir (Kitici, 2018; Karslı, 2019; Gutgsell vd., 2013).

Psikolojik ve bedensel hastalıkların tedavisinde, müzik terapisinin kullanımı yararlıdır. Gallagher ve diğerleri (2018) nin 293 palyatif bakım hastası ile müzik terapinin etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, hastaların %96 'sının bu terapiye katılmaya olumlu yanıt verdiği ağrı, anksiyete, depresyon ve nefes darlığı durumları üzerinde anlamlı iyileşmeler kaydedildiği tespit edilmiştir.

Bir bireyin yaşamında rastlayacağı en kaçınılamaz kayıp olgusu ölümdür, insan ölüm karşısında değişik savunmalar geliştirir. Hasta kaybından sonra yaşanan yas sürecine uyum önemlidir. Bireyin yeni duruma alışabilmesinde doğal bir yanıt olarak gösterilen bir tepkidir (Agnew vd., 2010). Bireyler arasında yaşam esnasında karşılaşılan stres durumlarına tepkileri, başetme yolları ve yas sürecine uyum bakımından farklılıklar vardır.

Hasta kaybı sonrasında yakınların ve bakım verenlerin desteklenmesi palyatif bakımın temel amaçlarındandır. Özellikle sağlık durumu olumsuz olan yaşlı aile üyelerine psikososyal destek verilmesi yaşlının kendine ilişkin düşünceleri toparlamasını, hastalık, ölüm korkuları yerine sakinlik, huzur, hoşgörü gibi olumlu duygular yaşamasını sağlar. Bazı aile üyeleri ölüm konusunu yaşanılan doğal bir durum olarak kabul ederken, bazıları psikolojik, sosyal, fiziksel yönlerden yoğun karmaşık duygular yaşayabilir (Onyeka, 2010). Yaşamı tehdit eden hastalıklarda aile üyelerinin ekonomik durumları göz önünde bulundurularak uygun destek hizmetlerine yönlendirilmeleri de güven içinde olarak daha güçlü olmalarında önemlidir (Götze vd., 2018).

Yas desteği, her bireyin ve ailesinin ihtiyaçlarına göre değişebildiği için uzmanlar tarafından konunun uygun değerlendirmeler yapılarak gerekli hizmetlerin bu duruma göre sunulması önemlidir (Agnew vd., 2010; Breen vd., 2014; Otuzoğlu, 2020). Yaşamın devam ettiği dönemlerde ölümle yüz yüze kalındığı anlarda istekler önemini yitirmektedir. Hastanın psikolojik gerçekliğini anlamaya çalışmak, hastayı dinlemek ve izlemekle mümkündür. Ciddi hastalıklarda bireyin iyileşme sürecinde yapılabilecek herşeyin yapıldığı konusuna olan inançlarını yükseltmek hastalığa bakış açılarında olumlu değişmelere ve iyileşmelerine etkili olmaktadır (Kocaman, 2006). Palyatif bakım kapsamında hizmet alan hasta ve yakınlarının psikososyal yaklaşımlara duyulan gereksinimin ve sunulan desteğin önemi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (Ayraler vd., 2020; Başdinç, 2019; Karakaya ve Işıkhan, 2020; Özdemir, 2016).

Ülkemizde palyatif bakım hizmetlerinin sunumuna ilişkin ilgili mevzuatta (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2015) psikososyal destek hizmetlerinin kavramsal tanımına yer verilmekle birlikte, kimler tarafından sunulması gerektiğine ilişkin detaylı bilgi verilmemiştir. Sosyal hizmet uzmanları ve psikologlar, psikososyal destek hizmetlerinin sunucuları olarak palyatif bakım alanında önemli meslek elemanlarıdır. Palyatif bakımda, psikososyal yaklaşım esnasında bireyin yalnızca ağrı yönetimi gibi belirli semptomlarına odaklanmak yerine, hasta ve yakınlarının tüm yaşantılarına odaklanılması iyileşme üzerinde çok önemlidir (Jeffrey, 2003). Sosyal hizmet uzmanı, psikolog ve psikiyatristlerin palyatif bakım merkezlerinde tedavi sürecinde bu konuya yönelik çalışmaları hasta ve yakınlarının yaşananlara daha olumlu yaklaşarak, içsel huzurun ve yaşam kalitelerinin artırılmasını sağlamaktadır.

Dolayısıyla, ölümcül hastalıklara sahip bireylere ve yakınlarına palyatif bakım merkezleri aracılığıyla sunulan psikososyal destek hizmetlerinin etkili olarak sunulması ve çalışmaların değerlendirilmesi çok önemlidir. Bu yaklaşımlar ile geleceğe ilişkin belirsizliklerin neden olduğu endişeleri azaltmak mümkündür.

Sonuç

Hasta ve yakınlarının günlük yaşam durumu, kişisel bakım gereksinimleri, iletişim becerileri sağlıklı yaşam açısından önemlidir. Psikososyal açıdan olumlu sonuçlar alabilmek için palyatif bakımda hasta ve yakınları karar alma süreçlerine katılmalıdır. Bakım veren bireylere ölüm karşısında hangi davranışları uygulaması gerektiği konusunda bilgi verilmelidir, yas sürecinde ortaya çıkabilecek tepkiler için hasta yakınlarının destek alması sağlanmalıdır. Palyatif bakım hastalarına bakım veren bireylerin (hemşire) gerginlik ve sıkıntılarının azaltılması için sosyal destek ağlarının güçlendirilmesine yönelik çalışmalar yapılmalıdır.

Hastanın bakım ve tedavisinde görev alan tüm bireylerin psikososyal durumları izlenmeli, bütüncül bir yaklaşımla gereksinimleri değerlendirilmelidir.

Palyatif bakımda hasta ve yakınlarının fiziksel, psikolojik ve sosyal sorunlarının birbiri ile ilişkili olduğu unutulmaksızın psikososyal destek hizmetlerinin önemine ilişkin seminerler, eğitim programları hazırlanmalı, sağlık kurumları başta olmak üzere tüm kuruluşlara ve topluma yönelik bilgi veren etkinlikler düzenlenmelidir. Psikososyal hizmetlerin sunumunda, görevlerinin önemli olmasından dolayı sosyal hizmet uzmanları ve psikologların sayıları arttırılmalı, hasta ve yakınlarının bu hizmetlerden yararlanabilmeleri için kurumlar arası işbirliği ve palyatif bakım merkezlerinde ekip yaklaşımının geliştirilmesi sağlanmalıdır.

Palyatif bakım hizmetleri kapsamında verilen psikososyal destek hizmetlerinin hastanın iyileşmesindeki öneminden dolayı konuya ilişkin eğitim toplantıları ve bilimsel çalışmalar artırılmalıdır. Hasta ve yakınlarında olumlu düşünme tarzını arttırmaya yönelik eğitimler, bakım verenlerin sosyal destek düzeylerinin arttırılması için çalışmalar planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Agnew, A., Manktelow, R., Taylor, B.J., Jones, L. (2010). Bereavement needs assessment in specialist palliative care: a review of the literature. *Palliative Med.* 24: 46-59.
2. Almada, A.L., Casquinha, P., Heitod dos Santos, M.J., Caixeiro, A. (2018). The potantial role of psychosocial rehabilitation in palliative care. *J R Coll Physicians Edinb*. 48: 311-317.
3. Arkın, S. (2017). Palyatif bakım hastalarına bakım verenlerde anksiyete, depresyon ve sosyal destek düzeylerinin incelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İzmir.
4. Arnold, P.D., Zai, G., Richter, M.A. (2004). Genetics of anxiety disorders. *Current Pshichatry Reports.* 6: 243-354.
5. Ayraler, A., Akturan, S. Kumlu, G. (2020). Onkolojik Palyatif Bakım Servisi'nde Yatan Hastaların Bakımını Üstlenen Bireylerin Algılanan Stres Düzeyleri ve Strese Etki Eden Faktörlerin Belirlenmesi: Kesitsel Bir Çalışma. *Konuralp Tıp Dergisi,* 12(2), 227-235.
6. Bal, U. (2010). Anksiyete Bozukluklarında Cinsiyete Göre Semptom Farklılıkları. Psikiyatri Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana.
7. Başdinç, Ş.E. (2019). Palyatif Bakımda Yatan Hasta Yakınlarının Bakım Verme Yükü ve Psikososyal Gereksinimleri. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
8. Breen, L.J., Aoun, S.M., O'Connor, M., Rumbold, B. (2014). Bridging the gaps in palliative care bereavement support: an international perspective. *Death Studies.* 38: 54-61.
9. Gallagher, L.M., Lagman, R., Rybicki, L. (2018). Outcomes of music therapy interventions on symptom management in palliative medicine patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 35: 250-257.
10. Gamaluddin, S.A., Keating, S.S., McKenzie, R.R. Kim, K.Y. (2017). Palliative Care For Persons With Severe Mental Illness. M. Silbermann (Ed.) içinde, Palliative Care : Perspectives, Practices and Impact on Quality of Life, a Global View (s. 3-21).

11. Gutgsell, K.J., Schluchter, M., Margevicius, S., et al. (2013). Music therapy reduces pain in palliative care patients: a randomized controlled trial. *J Pain and Symptom Manage.* 45: 822-831.
12. Götze, H., Brähler, E., Gansera, L., Schnabe,l A., Gottschalk-Fleischer, A., Köhler, N. (2018). Anxiety, depression and quality of life in family caregivers of palliative cancer patients during home care and after the patient's death. *Eur J Cancer Care.* 27: e12606.
13. Güçlü, Y.A., Can, H., Sezik, H.A., Kurnaz, M.A., Bulut, U. (2018). Assessment of the signs of anxiety and depression in relatives giving care to cancer patients hospitalized in the palliative care service. *Family Practice and Palliative Care*. 3: 98-101.
14. İnci, F., Öz, F. (2012). Palyatif Bakım ve Ölüm Kaygısı. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-*Current Approaches in Psychiatry.*4(2):178-187.
15. Jeffrey, D. (2003). What Do We Mean By Psychosocial Care in Palliative Care? M. Lloyd-Williams (Ed.) içinde, Psychosocial Issues in Palliative Care (s. 1-13). New York: Oxford University Press.
16. Jünger, S., Payne, S., Costantini, A., Kalus, C. Werth, J.L. (2010). The EAPC task force on education for psychologists in palliative care. *Eur J Palliat Care,* 17(2), 84-87.
17. Jünger, S., Payne, S. (2011). Guidance on postgraduate education for psychologists involved in palliative care. *Eur J Palliat Care,* 18(5), 238-252.
18. Kabalak, A.A. (2017). Türkiye'de Palyatif Bakım Çalışmaları. *Turkiye Klinikleri Anesthesiology Reanimation-Special Topics,* 10(1), 7-12.
19. Kang, K.A. (2018). Models for spiritual care in hospice and palliative care. *Korean J Hosp Palliat Care.* 2018; 21: 41-50.
20. Karakaya, İ. (2012). Psikiyatrik Hastalıklar ve Psikiyatrik Tedavi Gören Hastalarda Diş Hekimliği Yönünden Yaklaşım. Bitirme Tezi, Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, İzmir.
21. Karakaya, C., Işıkhan, V. (2020). Palyatif Bakım Hastalarına Bakım Veren Aile Üyelerinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Toplum ve Sosyal Hizmet*. 31(4), 1437-1458.

22. Karslı, N. (2019). Manevi bakımı destekleyici bir uygulama: müzik terapi. *Hitit Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Derg.* 18: 259-386.
23. Kitici, B. (2018). Palyatif bakım ünitelerinde uygulanan müzik terapi çalışmaları üzerine bir araştırma. *AKÜ AMADER.* 8: 64-89.
24. Kocaman, N. (2006). Konsültasyon liyezon psikiyatrisi hemşireliği ve genel hastanede psikososyal bakım. *J Int Med Sci*. 2006; 2: 97-107.
25. Linden, W., Vodermaier, A., Mackenzie, R., Greig, D. (2012). Anxiety and depression after cancer diagnosis: prevalence rates by cancer type, gender, and age. *J Affect Disord.* 141: 343-351.
26. Marneros, A .(2006). Mood disorders: epidemiology and natural history. *Psychiatry Elsevier*. 5: 119- 122.
27. Merckaert, I., Libert, L.Y., Messin, S., Milani, M., Slachmuylde, J.L., Razavi, D. (2010). Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. *Psychooncology.* 19: 141-149.
28. Onyeka, T. (2010). Psychosocial issues in palliative care: a review of five cases. *Indian J Palliat Care*. 16: 123-8.
29. Orum, M.H., Kara, M.Z., Orum, G., Eğilmez, O.B. (2019). Evaluation of the psychiatry consultations of inpatients in Palliative Care Unit of Adiyaman Training and Research Hospital: 2018 data. *FNG & Demiroğlu Bilim Tıp Dergisi.* 5: 81-6.
30. Otuzoğlu, M. (2020). Kanser hastalarının manevi gereksinimlerini değerlendirmeye ilişkin ölçek çalışmalarının incelemesi. *J Contemp Med.* 10: 138-145.
31. Özdemir, F. (2016). Palyatif Bakım Alan Hastaların Yakınlarının Yaşadıkları Psikososyal Sorunlar İle Dini Başa Çıkma Tarzları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
32. Pommeret, S., Chrusciel, J., Verlaine, C., et al. (2019). Music in palliative care: a qualitative study with patients suffering from cancer. *BMC Palliative Care.* 18: 78.
33. Rego, F., Pereira, C., Rego, G., Nunes, R. (2018). The psychological and spiritual dimentions of palliative care: a descriptive systematic review. *Neuropsychiatry (London).* 8: 484-494.

34. The Inter-Agency Network for Education in Emergencies. (2016). Psychosocial Support and Social and Emotional Learning for Children and Youth in Emergency Settings. Erişim Tarihi: 11.03.2021, https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/INEE.pdf.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). Palyatif Bakım Hizmetlerinin Uygulama Usul ve Esasları Hakkında Yönerge. Erişim Tarihi: 13.03.2021, https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/2817,palyatif-bakim-hizmetleri-yonergesipdf.pdf?0.
36. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). Sağlık Alanı Sertifikalı Eğitim Standartları Palyatif Bakım Hemşireliği. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Eğitim ve Sertifikasyon Hizmetleri Daire Başkanlığı, Ankara.
37. Tokgöz, G., Yaluğ, İ., Özdemir, S., Yazıcı, A., Uygun, K., Aker, T. (2008). Kanser hastalarında majör depresyon yaygınlığı ve ilişkili etkenler. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 9: 59-66.
38. Torun, N. (2019). Palliative care experiences of the patient family. *Cukurova Med J.* 44: 358-365.
39. Ulrichová, M. (2018). Existential analysis and logo therapy on a good way to die. *J Palliat Care Med.* 2018; 8: 330.
40. Vesel, T., Dave, S. (2018). Music therapy and palliative care: systematic review. *J Pain and Symptom Manage.* 56: e74.
41. Yalçın, A.S. (2018). Mutluluk İçin Pozitif Düşünme. Songür Eğitim Hizmetleri.
42. Yalçın, A.S. (2019). İletişim Becerileri. Songür Eğitim Hizmetleri.
43. Yalçın, A.S. (2022). Tüm Yönleriyle ve Vakalarla Anestezi Eğitimi. Sağlık Psikolojisi. Bölüm 6. Hasta Olma Psikolojisi. 86-99. Hedef CS Yayın.

Yaşamsal Bulguları Doğru Ölçmenin Hasta Bakımı ve Psikolojisine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Nurhan BİNGÖL[1], Ayşe Saba YALÇIN [2]

1 Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Orcid: 0000-0003-1372-1141

2 Psk. Dr., Ankara Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Emekli Öğretim Görevlisi, Orcid: 0000-0003-0980-6249

Giriş

Yaşamsal bulgular, canlı bir organizmanın temel fizyolojik işlevlerinin objektif bir ölçümüdür. Ölçümleri ve doğru bir şekilde değerlendirilmeleri hastanın klinik seyri için kritik ilk adım olduğu için "hayati" adını taşırlar. Bu nedenle ilk klinik muayene, hastanın yaşamsal bulgularının değerlendirilmesi ile başlamaktadır (Sapra vd., 2022; Mariani vd., 2006). Bu bulgular; bireyin genel sağlık durumunun değerlendirilmesi, ortaya çıkan tıbbi sorunların tespit edilmesi veya bu sorunların izlenmesi, uygulanan tedavinin etkilerinin/yan etkilerinin, cerrahi müdahalenin (ameliyatın) olumlu/olumsuz gidişatının hızlı bir şekilde değerlendirilmesinde en önemli ölçütlerden biridir. Bu yaşamsal bulgular hastane ortamında, evde, tıbbi bir acil durum sahasında (hastane öncesi alanda) veya başka herhangi bir yerde ölçülebilir. Ayrıca yetişkin veya çocuk hastanın hastanede yatış sırasındaki tıbbi sorunlarının saptanmasında veya izlenmesinde de önemli bir bileşendir (Lockwood vd., 2004). Yaşamsal bulgular, bir hastanın sağlık durumunun temel göstergelerini elde etmek için önemli birer ölçüttür. Normal bir değer aralığının dışındaysa, işlev bozukluğuna veya bir hastalık durumuna işaret edebilirler. Hastaneye başvuran bir hastanın tıbbi sürecinde gerçekleştirilen en yaygın müdahale, yaşamsal bulguların ölçülmesidir ve bunlar geleneksel olarak vücut ısısı, nabız sayısı, solunum hızı ve kan basıncından oluşmaktadır (Wojcik ve Kang, 2022; Zeitz ve McCutcheon, 2003). Bu dört değer aracılığıyla beden ile ilgili biyolojik durum hakkında bulgular elde edilmiş olur (Vital Signs, 2019; Asgar Pour ve Yavuz, 2010).

Yaşamsal bulgular:

1. Vücut ısısı

Vücut ısısı karmaşık olduğu kadar doğrusal olmayan ve birçok iç ve dış değişken kaynağından etkilenen bir değişkendir (Johansson, 2019). Sağlıklı bir yetişkin için normal vücut ısısı 36,5 °C ile 37,2 °C arasında değişmektedir. Vücut ısısı, alınan gıdalar ile metabolizmanın artmasına ve azalmasına bağlı olarak bedende ısı değişimleri olur. Bir kişinin normal vücut ısısı yiyecek ve sıvı tüketimine, günün saatine ve cinsiyete bağlı olarak değişir. Klasik (civalı), dijital olarak ikiye ayrılan termometrelerden dijital olanlar, kullanılması kolay ve hata olasılığı az olduğundan dolayı daha çok kullanılmaktadır (Wojcik ve Kang, 2022; Vital Signs, 2022; Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000).

Vücut Isının Ölçüldüğü Yerler:

Ağız yolu (Oral):

Sıcaklık, vücut sıcaklığını ölçmek için elektronik bir sonda ile daha modern dijital termometreler kullanılarak ağızdan alınabilir (Wojcik ve Kang, 2022).

Nefes darlığı olanlarda, burun tıkanıklığı nedeniyle ağızdan nefes alan hastalarda, arka arkaya hapşıranlarda, bilinci bulanık veya kapalı olanlarda bu yolla ölçüm uygun olmayabilir. Küçük çocuklarda, termometreyi ısırabilecekleri için uygun olmayabilir. Çok sıcak veya çok soğuk bir şey tükettikten sonra ölçüm için 15-20 dakika beklenmesi uygundur. Oral yolla vücut sıcaklığı ölçmede 36.5-37.5 °C (ort 37 °C) ortalama değerlerdir (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000). Yapılan bir çalışmada, en sık kullanılan yöntem olan ağız yolu ile vücut ısısının ölçümü en uygun ve güvenilir yol olarak kabul edilmektedir. Burada termometreyi dilin altına yerleştirip dudakları çevresine kapatıyoruz. Posterior dilaltı vücut ısısı ölçümünde en yüksek güvenilirliği sağlayan alandır (Minzola ve Keele, 2018). Eskiden sıkça kullanılan civa içeren cam termometreler; çevrenin yanı sıra insan sağlığına da tehdit oluşturan zehirli bir madde (civa) içerdiğinden dolayı artık günümüzde kullanılmamaktadır. Civa içeren cam termometreler kırılma riski nedeniyle kullanılmayarak uygun şekilde imha edilmiştir (Vital Signs, 2022).

Alından ölçüm:

Kızılötesi (infrared) ışınlarını kullanan dijital bir termometre ile yapılan alından ölçüm, kişi ile temas etmeden ısıyı ölçebilmesi ile avantajlıdır. Çok sayıda kişinin bakılması gereken salgın zamanlarında kullanılması özellikle yararlıdır (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000).

Koltuk altı (Aksiller):

Cam veya dijital termometre ile koltuk altından (aksiller) ateş ölçümü yapılabilir (Wojcik ve Kang, 2022). Aksiller yoldan vücut sıcaklığı ölçmede normal değer 36-37 °C (ort 36.5°C)'dir (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000).

Timpanik Membran Yol (Kulak):

Vücut sıcaklığının belirlenmesinde en ideal bölge dış kulak yoludur. Özel bir termometre, vücudun çekirdek sıcaklığını (iç organların) yansıtan kulak zarının sıcaklığını 1- 2 saniyede ölçebilir (Wojcik ve Kang, 2022). Hızlı ölçüm olanağı, ortam sıcaklığından etkilenmemesi, enfeksiyon riski taşımaması ve kullanım kolaylığı açısından da avantajlıdır. 3 yaşın altında kullanıcı eğitimi gerektirmektedir. Ölçümlerde hata yapıldığından değişken sonuçlar vermektedir. Ayrıca kulak ameliyatı veya enfeksiyonu olanlarda ölçüm sonuçlarının etkilenebilmesi olumsuz yönlerindendir (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000).

Makat yolu (Rektal):

Diğer yollarla vücut sıcaklığı ölçülemeyen hastalarda, bebeklerde, çocuklarda, bilinçsiz ve zayıf hastalarda bir cam veya dijital termometre kullanılarak rektal olarak vücut sıcaklığı ölçülebilir (Wojcik ve Kang, 2022). Rektal yoldan vücut sıcaklığı ölçmede normal değer 37-38 °C (ort 37.5 °C)'dir (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000).

Hayati bulgular fizyolojik süreçlerdeki değişikliklerin bir göstergesi olduğundan, yaşla birlikte değişme eğilimindedirler. Özellikle pediatrik popülasyonda, hastanın vücut ısısının yüksek olduğunu gözden kaçırmak veya yanlış yüksek değer okunması, hastanın yanlış tedavi almasına neden olabilir (Minzola ve Keele, 2018). Yine aynı şekilde yaşlı bir hastada ise bu yüksek vücut ısısı daha ciddi bir enfeksiyona işaret edebilir ve yaşamı tehdit eden sonuçlara neden olabilir. Bu yaş gruplarında vücut sıcaklığından hafif sapmalar bile önemli bir bulgu olarak değerlendirilmelidir (Chester ve Rudolph, 2011).

2. Nabız Sayısı

Kalbin kasılıp gevşerken sol ventrikülünün sistolü sırasında kanın damar duvarına yaptığı basıncın deri yüzeyinden hissedilmesi (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000) yani kalbin dakikadaki atış sayısıdır. Elle palpe edilen bütün arterlerden nabız alınabilir. Periferik nabızların en sık ölçüldüğü yerler, üst ekstremitede radyal nabız, ulnar nabız, brakiyal nabız ve alt ekstremitede posterior tibialis veya dorsalis pedis nabzının yanı sıra femoral nabızdır (Deakin ve Low, 2000).

Dinlenirken nabız daha düşüktür ve egzersiz esnasında artar (çünkü egzersiz sürecinde vücut daha fazla oksijence zengin kana ihtiyaç duyar). Yetişkinlerde dinlenme halinde nabız sayısı dakikada 60 ila 100 atımdır (Wojcik ve Kang, 2022; Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000). Nabız sayısı egzersiz, hastalık, yaralanma ve duygularla dalgalanabilir ve artabilir. Sporcuların kalp atışları dakikada 40 atım civarında olabilir ve herhangi bir sorun yaşamazlar (Vital Signs, 2022). Hastanedeki tüm hastalar için rutin olarak kullanılmasına rağmen, nabız hızı değerlendirmesiyle ciddi fizyolojik değişiklikler tespit edilebilir (Lockwood vd., 2004).

3. Solunum Hızı

Dakikada aldığımız nefes sayısıdır. Organizma nefes alırken oksijeni kullanır, karbondioksit olarak dışarı atar (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000). Yaşamın devam edebilmesi solonum ile oksijenin vücut hücrelerine ulaşmasına bağlıdır (Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000). Dinlenen yetişkin bir kişi için normal solunum hızı 12-

20/dakika aralığındadır (Wojcik ve Kang, 2022). Ateş, astım, kaygı, pnömoni (zatürree), konjestif kalp yetmezliği, akciğer hastalığı, aşırı dozda ilaç kullanımı, normal solunum hızını değiştirebilen durumlardır. Solunum hızıyla ilgili sapmalar ciddi bir hastalığın göstergesi olabilmektedir (Lockwood vd., 2004). Dört yaşamsal belirtiden, özellikle solunum hızı, hastanın birincil sorunu solunum sorunu olsa bile genellikle doğru bir şekilde değerlendirilmemekte ve kaydedilmemektedir (Hogan, 2006). Bu konuda yapılan bir çalışmada, solunum hızı değerlendirmesinin bazen hastanede yatan hastalarda bildirilen yaşamsal belirtiler arasında en çok ihmal edileni olabildiği, ancak kritik bir hastayı teşhis etmede diğer yaşamsal belirtilerden daha önemli olduğu belirtilmiştir (Subbe vd., 2003). Goldhill ve diğerlerine göre (2005), yoğun bakımda yatan hastalarda değerlendirilen solunum hızı 25-29/dakika olan hastaların %21'inin hastanede ex olduğunu bildirmişlerdir.

4. Kan Basıncı (Tansiyon)

Kalbin sol ventrikülünün ritmik kasılması sonucu pompalanan kanın arter duvarlarına uyguladığı basıncın veya kuvvetinin ölçümüdür. Dinlenmiş erişkin bir bireyde sağlıklı arteriyel kan basıncının normal değerleri: 120/80 milimetre civa (mm Hg)'dır. Hipertansiyon (yüksek kan basıncı), yetişkin bir bireyde, 140/90 mmHg veya daha yüksek bir değer olarak kabul edilir. Uzun süre yüksek kalan kan basıncı, ateroskleroz, kalp yetmezliği ve felç gibi sağlık sorunlarına neden olabilir (Wojcik ve Kang, 2022; Çakırcalı, 2014; Ulusoy ve Görgülü, 2001; Kozier vd., 2000). Çalışmalar, sağlık çalışanlarının kan basıncını sıklıkla yanlış ölçtüğünü göstermiştir (Lockwood vd., 2004).

Yeni lieratür bu dört belirtiye ek olarak nabız oksimetresi/pulse oksimetre (oksijen satürasyonu) ve ağrı değerlendirmelerini de bu bulgulara dahil etmektedir (Moola vd., 2008). Nabız oksimetresi/pulse oksimetre (oksijen satürasyonu); bir kişinin arteriyel kanındaki oksijenin doygunluğunu ölçmek için ağrısız, invazif olmayan bir yöntemdir (Çelik, 2020; Schriger, 2007). Sağlıklı bir kişinin SpO2'si ≥ %97 olmalıdır. Bu bulgu da hastaların durumlarını yönetmek (tedaviyi planlamak, bakım uygulamak vb.) için önemli bir parametredir (Dutta, 2021). Literatürde bir diğer bulgu olarak değerlendirilen ağrı ise, hem hastalar tarafından doğru bir şekilde ifade edilmemekte (ağrı birçok kişi için günlük bir deneyim, bazıları için küçük ve geçici olağan bir durum, diğerleri için çözülmesi zor olabilecek büyük bir sorun ve sağlık hizmeti aramanın en yaygın nedenlerinden biridir) (Jacox vd., 1994; Bajwa ve Borsook, 1996; Page ve Ben-Eliyahu, 1997) hem de sağlık çalışanları tarafından doğru değerlendirilmemekte ve giderilmemektedir. Ağrıyı bir yaşamsal bulgu olarak kabul etmek ve yönetimi hakkında bilgi sahibi olmak, hemşirelerin ve diğer sağlık hizmeti ekibinin ağrı

kontrolünü başarılı bir şekilde yönetmesine yardımcı olacaktır. Başarılı bir ağrı kontrol planı, ağrı tanısını koymayı, mümkün olduğunda ağrının nedenini tedavi etmeyi, analjezik kullanımını optimize etmeyi, fiziksel ve psikolojik rahatlık ve işlevi en üst düzeye çıkarmak için farmakolojik olmayan müdahaleleri uygulamayı ve gerektiğinde invaziv ağrı yönetimi seçenekleri için hastayı yönlendirmeyi içerir (Lynch, 2001). Dindirilmeyen ağrı iyileşmeyi geciktirebilir, bağışıklık fonksiyonunu bozabilir, stresi artırabilir, ayrıca kaygı, depresyon, genel fiziksel ve psikolojik düşüş ve ekonomik (iş gücü) kayıplara neden olabilir (Jacox vd. 1994; Bajwa ve Borsook, 1996; Page ve Ben-Eliyahu, 1997).

Yaşamsal bulguların değerlendirilmesinde ve normalden sapma durumunda gereken tedavi ve bakımın uygulanmasında bakım verici rolünde olan hemşirelere büyük görevler düşmektedir. Bunun için hemşirenin kişinin sağlık durumunu etkileyen değişkenlerin yaşam bulgularına nasıl yansıdığını ve uygulaması gereken hemşirelik girişimlerini bilmesi önemlidir (Asgar Pour ve Yavuz, 2010). Hayati bulgular ne kadar sıklıkta ölçülürse, hastanın klinik durumundaki değişimlerin o oranda hızlı bir şekilde tespit edilmesini arttıracaktır. Bu da, klinik durumun ve yürütülen müdahalenin gidişatına, mevcut personel miktarına, maliyet konularına, bakım uygulamalarına olumlu ölçüde yansıyacaktır (Smith vd., 2016; Rothschild vd., 2010).

Bu yaşamsal bulgular için normal aralıklar yaşa, cinsiyete, kiloya, hastalık durumuna ve diğer faktörlere göre değişir. Yaşamsal bulguların ilk değerlendirmesi sıklıkla hastaneye yatış kararını belirler. Benzer şekilde, bu bulgulardaki anormalliklerin çözülmesi de hastanın taburcu olma kararında önemli bir belirleyicidir (Moola vd., 2008). Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda, birçok hastanede yaşamsal belirtilerin belgelenme seviyesinin zayıf olduğu bulunmuştur (Hillman vd., 2005).

Öte yandan bu yaşamsal bulguların ölçümünün daha hızlı olması için günümüz teknolojisine paralel olarak, sağlık uygulamalarının her alanında olduğu gibi bu alanda da elektronik teknikler kullanılmaktadır. Ancak bu tekniklerin çoğunun ölçümleri doğru yapıp yapmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili yapılan sistematik bir çalışma, geleneksel yöntemlerle yapılan yaşamsal bulgu ölçümlerini otomatik ölçümlerle karşılaştırdı ve otomatik ölçümlerin kişi başına 20 saniye zaman kazandırdığını bulmuştur. Tabiki bu araştırmada belirtilen süre hastanede/klinikte bulunan tüm hastalar açısından bakıldığında önemli bir zaman tasarrufu anlamına gelmektedir. Ancak çalışma, makineler ve monitörler kullanılarak alınan yaşamsal belirtilerin doğruluğu konusunda kesin veriler sağlamadı (Byers vd., 1990). Ek olarak, şu anda kullanılan otomatik tansiyon ölçüm cihazlarının tansiyon seviyelerini doğru olarak ölçmediği vurgulanmaktadır (Braam ve Thein, 2005). Yaşamsal bulgular

çoğunlukla, kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarından ziyade geleneksel kalıplar dikkate alınarak yani rutin olarak ölçülmektedir. Hemşirelerle yapılan bir anket çalışmada bunu desteklemektedir, yaşamsal bulguların hastaların ihtiyaçlarına bakılmaksızın rutin bir prosedür olarak ele alındığını göstermiştir (Zeitz ve McCutcheon, 2006). Öte yandan yaşamsal bulguların hangi sıklıkta izlenmesi gerektiğine ilişkin yalnızca sınırlı bilgi vardır ve bunların çoğu anketlere, klinik uygulama raporlarına ve uzman görüşüne dayanmaktadır (Lockwood vd., 2004).

Yaşam Bulgularını Doğru Ölçmenin Psikolojik Etkileri

Hemşirelerin, hastaların ve yakınlarının sorun yaşadığında ilk başvurdukları kişiler olarak iletişimdeki rolleri çok önemlidir (Bilazer vd., 2008). Bu nedenle özellikle hastalarla en fazla zaman geçiren sağlık çalışanı hemşiredir. Mesleğini severek yapan hemşire olumlu tutuma sahip olduğundan, yaşam bulguları değerlendirmesinin her aşamasında titiz davranır. Hasta ile ilk karşılaştığı andan itibaren kendisini tanıma çabası içinde olan ve yaşam bulguları ölçüm sıklığını hastanın durumuna göre yapılması gerektiğini ifade eden hemşire hastasına güven verir, gereksinimlerini başarı ile karşılar. Bu doyum hissi mesleğine daha çok ilgi duymasını, hastalarının duygularına yoğunlaşarak, onları anlamasını sağlar. Bu başarı motivasyonunu arttırır.

Sağlık personelinin kişilik özellikleri, saygı, empati, özellikle iletişim becerisi hastayı anlayarak onun mutlu olmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda değer verilen ve kendisini evinde gibi hisseden hastalar hem tedavilerine hem de iletişim kurdukları sağlık elemanlarına güven duymaktadır (Eryılmaz vd., 2004). Yapılan bir başka araştırmada hastaya önem verilerek ortaya konan bakımın, hissedilen olumlu duygu ve düşünceler ile tedaviyi kolaylaştıran etkileri belirtilmiştir (Suhonen vd., 2005). Yoğun bakım biriminde görev yapan hemşireler, yöneticileri ile yaşadıkları sorunların sonucunda duygusal olarak etkilenmeleri, hasta ve yakınlarıyla yaşadıkları tartışmalar, rol belirsizlikleri, enfeksiyon riski, yoğun bakıma gereksinimi olan ve ölmek üzere olan hastalara bakım sunmak ve duygusal destek vermek zorunda olmaları gibi yoğun stres kaynakları altında görev yapmaktadırlar (Alan ve Yıldırım, 2016). Stres yönetiminde başarısız olan hemşireler hastalarının gereksinimlerini etkili olarak karşılayamamaktadır.

Hemşirelerin ölüm karşısında olumlu tutumlarının olması durumunda, ölmekte olan hastaların yaşadıkları gerginlik ve korkuyu azaltmalarına ve hasta yakınlarının yas sürecine hazırlanmalarına yardımcı olabilmektedir (Seven, 2015; Kabalak vd., 2013). Hemşirenin ölüme yakın olan hastalarını hisseden onu ve yakınlarını anlayarak destek olan bir etkileşim kurması çok önemlidir

(Özdemir ve Şenel Çelik, 2011). Hastaların bakımında, yaşam bulgularının doğru değerlendirilmesi, aileye gerekli desteğin verilmesi ve bu sürece yakınların katılımının sağlanması tedavide olumlu gelişmeler sunmaktadır. Hemşire hasta ve ailesi ile iyi bir iletişim kurmalıdır, saygıya dayalı, yansız, içten bir iletişim kurduğunda hasta güven duymaktadır (Moore, 2005). Hastasını tanıyan hastasının yaşam bulgularını etkili olarak değerlendirerek gereksinimlerini anlamaya çalışan hemşire hastasına değer verir, yakınları ve kendisi ile sağlıklı iletişim kurmasına yardım eder. Hasta bakımı ve tedavisine istek duyarak yaklaşan hemşire onun iyileşeceğine olan inancını kaybetmemesine, umutlu olmasına yardımcı olur (Elçigil, 2012).

Hemşire, kendi iç iletişimi huzurlu ise hastası ile de iletişimi başarılı olmakta ve bakım uygulamalarını da etkili olarak yapabilmektedir. Hemşire mesleğine olumlu tutumla yaklaştığında hastasının zihinsel, duyuşsal özelliklerini anlama çabası göstererek davranışlarını gerçekleştirmektedir. Hemşire-hasta ilişkisinin temelinde, empatik iletişim ile başka bir bireyi anlayabilme çabası vardır. Bu etkileşim hasta bireyin kendisini iyi ve önemli hissederek iyileşmesine olumlu katkı sağlar (Kaya, 2011). Empati kurabilen kişi karşıdaki kişinin sıkıntısını algılar ve konuya ilişkin vereceği tepkiyi önceden tahmin eder (Güven Özdemir, 2015). Bireye özgü bakım sunmak ve tedavi eden ortam sağlamak için empati kurmak büyük önem taşımaktadır (Altunoluk, 2014).

Empatik anlayışla yaklaşan hemşire hastasının duygularına yoğunlaşmakta, yaşam bulgularını etkili olarak değerlendirmekte hastasının bakımında başarılı olmaktadır (Karaca vd., 2013).

Hemşirenin, sahip oldukları özellikleri, geçmiş yaşantıları, beklentileri ile her hastanın ayrı bir birey ve hastalığının tanımlamasını yaparken davranışlarının kendisine özgü olduğunun farkında olması önemlidir.

Sonuç

Bu derleme, yaşamsal bulguların ölçümünün; hasta güvenliği, hemşirelik uygulamaları/bakımı için önemli bilgiler/faydalar sağlamayı amaçlamaktadır. Çoğu hasta, bir doktor muayenesi görmeden önce bir hemşire tarafından yaşamsal bulguları ölçülmüş olacaktır. Hemşireler yaşamsal bulgularda görülen en küçük değişikliklere karşı dikkatli olmalı ve beklenmedik bir değişiklik olduğunda bu bulgular belli aralıklarla yeniden kontrol etmelidir. Yaşamsal bulgu anormallikleri uzun vadeli hasta sağlığı sonuçlarını, acil servis ve kliniklere tekrar başvuru sıklığını ve sağlık kaynaklarının kullanımı üzerinde etkin bir düzeye sahiptir.

Öneri; bu konuda daha fazla çalışmanın planlanarak yaşamsal bulguların ölçümlerin optimal ölçüm sıklığını destekleyen kanıtları, hemşirelik bakımına

etkilerini ve ayrıca bu bulguların sık sık toplanmasının hasta sonuçları üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığını belirlenmeye çalışılmalıdır. Hemşirelerin çalışma yaşamındaki stres faktörlerinin belirlenip, ortadan kaldırılmasına yönelik çalışmalar yapılmalı, psikolojik ve sosyal destek programları uygulanmalıdır.

Kendisini tanıyan ve başarılı şekilde ifade eden, hastasını dinleyip anlayan yaşam bulgularını titiz şekilde değerlendiren hemşirelerin hastalıkların iyileşme sürecindeki öneminden dolayı hizmet içi eğitim programlarında özellikle iletişim yeteneklerinin geliştirilmesi ile ilgili programlar, hemşirelerin tükenmişlik düzeylerinin belirlenmesine ve stres yönetimi konularına yönelik eğitimler düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alan, H., Yıldırım, A. (2016). Hemşirelerin İş Yaşam Kalitesi ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi, Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi, Vol:3 No:2, s.86-98.
2. Altunoluk, H. (2014). Hemşirelerde Empatik Eğilim ve Becerilerin Değerlendirilmesi (Denizli Servergazi Hastanesi Örneği), Beykent Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
3. Asgar Pour, H., Yavuz, M. (2010). Vücut Sıcaklığındaki Yükselmenin (Ateşin) Hemodinamik Parametrelere Etkisi. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi,* Cilt:3, Sayı:3. 73-79.
4. Bajwa, Z.H., Borsook, D. (1996).The pain management imperative. In: Borsook D, Lebel AA, McPeek B, eds. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. Boston, MA: Little, Brown and Company.
5. Bilazer, F.N., Konca, G.E., Uğur, S., Uçak, H. (2008). Türkiye'de Hemşirelerin Çalışma Koşulları, Türk Hemşireler Derneği Yayınları, Ankara.
6. Braam, R.L, Thein, T. (2005). Is the accuracy of blood pressure measuring devices underestimated at increasing blood pressure levels? *Blood Press Monit,* 10(5): 283-289.
7. Byers, P.H., Gillum, J.W., Plasencia, I.M., Sheldon, C.A. (1990). Advantages of automating vital sign measurement. *Nurs Econ,* 8:267.
8. Chester, J.G., Rudolph, J.L. (2011). Vital signs in older patients: age-related changes. *J Am Med Dir Assoc,* 12(5):337-343.
9. Çakırcalı, E., (2014). Yaşamsal Bulgular. Hemşirelik Esasları. Hemşirelik Bilimi ve Sanatı. Bölüm:27. 1. Cilt. (Ed. Ataberk Aştı, T., Karadağ, A.)Akademi Basın ve Yayıncılık. İstanbul.
10. Çelik, S. (2020). Pulse Oksimetre ile Oksijen Satürasyonu İzlemi ve Hemşirelik Yaklaşımları *Sağlık ve Toplum,* 30 (2) 11-15.
11. Deakin C.D., Low, J.L. (2000). Accuracy of the advanced trauma life support guidelines for predicting systolic blood pressure using carotid, femoral, and radial pulses: observational study. *BMJ,* 16;321(7262):673-674.
12. Dutta, S.S. (2021). What is Oxygen Saturation? Erişim Tarihi: 11.12.2021. https://www.news-medical.net/health/What-is-Oxygen-Saturation.aspx.
13. Elçigil, A. (2012). Palyatif Bakım Hemşireliği, Gülhane Tıp Dergisi, Vol:54, No:4, s.329- 334.
14. Eryılmaz, İ., Pehlivan, N., Önder, A. ve ark (2004). Doç. Dr. Mustafa Kalemli Tavşanlı Devlet Hastanesinde (MKTDH) Hasta Memnuniyeti

Araştırmaları ve Kalite Çemberleri Çalışmasına Bir Örnek: Diyaliz Ünitesinin İyileştirilerek Hasta Memnuniyetinin Arttırılması. Erişim Tarihi: 12.11.2022. http://www.tavsanlimkdh.gov.tr/tdh/kb_bildiri.jsp.
15. Goldhill, D.R., McNarry, A.F., Mandersloot, G., et al. (2005). A physiologically-based early warning score for ward patients: the association between score and outcome. *Anaesthesia,* 60: 547-553.
16. Güven Özdemir, N. (2015). Hemşirelerin Empatik Eğilim ve Empatik Becerileri İle Bireyselleştirilmiş Bakım Algıları Arasındaki İlişki, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul (Tez No: 408302).
17. Hillman, K., Chen, J., Cretikos, M., et al; (2005). MERIT study investigators. Introduction of the medical emergency team (MET) system: a cluster randomised controlled trial. *Lancet,* 365: 2091-2097.
18. Hogan, J. (2006). Why don't nurses monitor the respiratory rates of patients? *Br J Nurs,* 15: 489-492.
19. Jacox, A., Carr, D., Payne, R., et al. (1994). Management of Cancer Pain. Clinical Practice Guideline No. 9. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research; AHCPR publication no. 94-0592.
20. Johansson, A. (2019). Core Temperature-The Intraoperative Difference Between Esophageal Versus Nasopharyngeal Temperatures and the Impact of Prewarming, Age, and Weight. *AANA J.,* 87(1):6.
21. Kabalak, A.A., Öztürk, H., Çağıl, H. (2013). Yaşam Sonu Bakım Organizasyonu; Palyatif Bakım, Yoğun Bakım Dergisi Vol:11, No:2, s.56-70.
22. Karaca, A., Açıkgöz, F., Akkuş, D. (2013). Eğitim ile Empatik Beceri ve Empatik Eğilim Geliştirilebilir Mi? Bir Sağlık Yüksekokulu Örneği, Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, Vol:4, No:3, s.118-122.
23. Kaya, F. (2011). Hemşirelerin İletişim ve Empatik Beceri Düzeyleri ile Hastaların Hemşirelik Bakımının Algılayışlarının Karşılaştırılması, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin (Tez No: 298870).
24. Kozier, B., Erb, G., Berman, A.J., Burke, K., (2000). Fundamentals of Nursing: Concepts, Process, and Practice, 6th Edition, California: Addison-Wesley Publishing Company.
25. Lockwood, C., Conroy-Hiller, T., Page, T. (2004). Vital signs. *JBI Reports,* 2(6): 207-230.
26. Lynch, M. (2001). Pain as the Fifth Vital Sign. *Journal of Intravenous Nursing,* Volume 24 - Issue 2 - p 85-94.
27. Mariani, P., Saeed, M.U., Potti, A., Hebert, B., Sholes, K., Lewis, M.J., Hanley, L.F. (2006). Ineffectiveness of the measurement of 'routine' vital

signs for adult inpatients with community acquired pneumonia. *Int J Nurs Pract,* 12: 105-109.
28. Minzola, D.J., Keele, R. (2018). Relationship of Tympanic and Temporal Temperature Modalities to Core Temperature in Pediatric Surgical Patients. *AANA J.,* 86(1):19-26.
29. Moola, S., Xue, Y., Lockwood, C., Schultz, T. (2008). Vital signs to monitor hospital patients: a systematic review. *JBI Library of Systematic Reviews,* Volume 6 - Issue 4 - p 1-11.
30. Moore, C.D. (2005). Communıcatıon Issues And Advance Care Plannıng, Seminars in Oncology Nursing, Vol:21, No:1, p.11-19.
31. Page, G.G., Ben-Eliyahu, S. (1997). The immunosuppressive nature of pain. *Semin Oncol Nurs*, 1,10–15.
32. Rothschild, J.M., Gandara, E., Woolf, S., Williams, D.H., Bates, D.W. (2010). Single-parameter early warning criteria to predict life-threatening adverse events. *J Patient Saf.,* 6(2):97-101.
33. Sapra, A., Malik, A., Bhandari, P. (2022). Vital Sign Assessment. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553213/. E.T. 13.12.2022.
34. Schriger, D.L. (2007). Approach to the patient with abnormal vital signs. Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa:Saunders Elsevier. chap 7.
35. Seven, A. (2015). Hemşirelerin Palyatif Bakım Hakkındaki Bilgi Düzeyleri ve Ölmekte Olan Hasta Bakımına İlişkin Tutumları, Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sakarya (Tez No: 396479).
36. Smith, G.B., Prytherch, D.R., Jarvis, S., Kovacs, C., Meredith, P., Schmidt, P.E., Briggs, J.A. (2016). Comparison of the Ability of the Physiologic Components of Medical Emergency Team Criteria and the U.K. National Early Warning Score to Discriminate Patients at Risk of a Range of Adverse Clinical Outcomes. *Crit Care Med.* 44(12):2171-2181.
37. Subbe, C.P., Davies, R.G., Williams, E., Rutherford, P., Gemmell, L. (2003). Effect of introducing the Modified Early Warning score on clinical outcomes, cardio-pulmonary arrests and intensive care utilisation in acute medical admissions. *Anaesthesia.,* 58(8):797-802.
38. Suhonen, R., Valimaki, M., Leino-Kilpi, H. (2005) Individualized care, quality of life and satisfaction with nursing care, Journal of Advanced Nursing, 50: 282-292.
39. Özdemir, Z. ve Şenel Çelik, S. (2011). Terminal Dönemde Olan Hastanın Bakımı, Türkiye Klinikleri J. Nurs Sci, Vol:3, No:2, s.81-88.

40. Ulusoy, M.F., Görgülü, R.S., (2001) Hemşirelik Esasları: Temel Kuram, Kavram, İlke ve Yöntemler, Cilt:I,5. bs., Ankara:72 TDFO Ltd.Şti.
41. Vital Signs. (2019). Cleveland Clinic medical professional on 01/23/2019. Erişim Tarihi: 26.10.2021, https://my.clevelandclinic.org/health/articles/10881-vital-signs.
42. Vital Signs. (2022). Vital Signs (Body Temperature, Pulse Rate, Respiration Rate, Blood Pressure). Erişim Tarihi: 26.10.2021. https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/vital-signs-body-temperature-pulse-rate-respiration-rate-blood-pressure.
43. Wojcik, S., Kang, S. (2022). Vital Signs (Body Temperature, Pulse Rate, Respiration Rate, Blood Pressure). Erişim Tarihi: 26.10.2021. University of Rochester Medical Center Rochester. https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?ContentTypeID=85&ContentID=P00866.
44. Zeitz, K., McCutcheon, H. (2006). Observations and vital signs: ritual or vital for the monitoring of post-operative patients? Appl Nurs Res., 19(4): 204-211.
45. Zeitz, K., McCutcheon, H. (2003). EBP- to be or not to be, this is the question! Int J Nurs Pract., 9: 272-279.

Eklenmiş Şeker ve Besin Bağımlılığı

Nursel ŞAHİN[1]

1 Araştırma Görevlisi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ORCID: 0000-0001-9045-4177

Giriş

Eklenmiş şekerler, diyetimiz için bir enerji kaynağıdır. Besinlerde doğal olarak bulunan şekerlerden kimyasal olarak farklı olmasa da doğal şekerlerin kaynakları olan yiyecek ve içeceklere kıyasla eklenmiş şekerlerin besin değeri oldukça düşüktür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, eklemiş şeker içeren yiyeceklerin ve içeceklerin aşırı tüketiminin fazla kiloluluk, obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbidite risklerini artırdığını göstermektedir. Yakın zamanda ise eklenmiş şeker, potansiyel bir bağımlılık yapan bileşen olarak değerlendirilmekte ve besin bağımlılığında önemli bir etkisinin olduğu varsayılmaktadır. Bu doğrultuda, bu derlemede eklenmiş şeker ve besin bağımlılığı ilişkisi ile ilgili mevcut literatür incelenmiştir.

Eklenmiş Şeker

Günlük diyetimiz farklı şeker türlerini içermektedir. Örneğin; sakkaroz, desktroz gibi şekerler, yiyeceklerin hazırlanması veya besinlerin işlenmesi sırasında eklenirken glikoz, fruktoz ve laktoz gibi şekerler meyvelerde, sebzelerde ve sütte doğal olarak bulunur. Ayrıca yiyecek ve içeceklere eklenen monosakkaritler ve disakkaritler ile bal, şuruplar, meyve suları ve meyve suyu konsantrelerinde doğal olarak bulunan serbest şekerler vardır. Süt ve meyvelerdeki gibi birçok besleyici yiyecek ve içecekte doğal olarak bulunan şekerler ve serbest şekerler “toplam şeker” olarak ifade edilir. Eklenmiş şekerler ise besinlerde doğal olarak bulunmayan, besinlerin hazırlanması ve işlenmesi sırasında eklenen beyaz şeker, esmer şeker, nişasta bazlı şeker gibi şeker içeren ürünleri kapsar. Yani meyve, sebze ve sütte bulunan şekerler ile meyve suları ve meyve konsantrelerinde bulunan doğal şekerleri içermez. Besin sanayiinde işlem görmüş paketli gıdaların etiketinde yer alan “kahverengi şeker, mısır kaynaklı tatlandırıcılar, mısır şurubu, meyve suyu konsantresi, yüksek fruktozlu mısır şurubu, bal, invert şeker, malt şekeri, melas, şurup, ham şeker, şeker, dekstroz, fruktoz, glikoz, laktoz, maltoz, sükroz” o besinde bulunan eklenmiş şekeri belirtmektedir.

Uluslararası otoriteler, eklenmiş şekeri farklı olarak tanımlamakta ve önerilerini buna göre yapmaktadır. Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) eklenmiş şekerleri, “sofra şekeri ve yiyecek hazırlamada kullanılan rafine şekerler” olarak tanımlamakta, beslenme açısından yeterli bir diyetin parçası olarak eklenmiş ve serbest şeker alımının mümkün olduğunca düşük olması gerektiğini vurgulamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), şeker önerilerinde "eklenmiş şeker" yerine "serbest şeker" terimini kullanmaktadır. Buna göre serbest şeker, meyve sularında ve meyve suyu konsantrelerinde doğal olarak bulunan şekerlerin yanı sıra eklenmiş şekerleri de içerir. Yeni kılavuzunda,

yetişkinler ve çocuklar için günlük serbest şeker alımının toplam enerji alımının %10'unu geçmemesi ve mümkünse ek sağlık yararları için %5'in altına çekilmesini önermektedir. Amerikalılar için Diyet Rehberi'nde ise besin gruplarının her birinden (sebzeler, meyveler, tahıllar, süt ürünleri ve proteinli besinler) sağlıklı seçimler içeren genel bir sağlıklı beslenme düzeninde, sınırlı miktarda eklenmiş şeker alınabileceği belirtilmektedir.

Eklenmiş Şeker ve Sağlık

Çeşitli eklenmiş şeker kaynaklarının aşırı tüketimi, büyüyen obezite pandemisine katkıda bulunan faktörlerden biridir. Bu durum tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi komorbidite risklerini artırmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen klinik öncesi ve klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, yüksek şeker içeren yiyecek ve içeceklerin tüketiminin obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi gibi bir dizi metabolik bozukluk riskini artırdığını göstermektedir. Nitekim son zamanlarda yapılan birkaç meta-analiz, şekerle tatlandırılmış içecekler dahil olmak üzere eklenmiş şeker içeren kaynakların tüketimi ile obezite ve tip 2 diyabet gelişimi arasındaki güçlü ilişkiyi doğrulamıştır. Bunun yanı sıra yüksek miktarda alınan eklenmiş şekerlerin (özellikle yüksek fruktozlu mısır şurubu) obeziteden bağımsız olarak metabolizmada hızla emildiği ve aşırı glisemik yük oluşturduğu için tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı bildirilmiştir. Eklemiş şekerlerin kanıta dayalı sağlığa olumsuz bu etkileri nedeniyle 2015-2020 yılındaki Amerikalılar için Diyet Rehberi'nde belirtilen günlük toplam enerjinin %10'undan az eklemiş şeker alımı önerisi, 2020-2025 rehberinde günlük toplam enerji alımının %6'sından az olması yönünde güncellenmiştir. Türkiye Beslenme Rehberi'nde (TÜBER, 2015) ise yiyeceklerin doğal yapısında bulunan şekerler hariç üretim aşamasında besinlere eklenen şekerler ile çay şekerinin (sakkaroz) toplam günlük alım miktarı, günlük enerji gereksiniminin %10'unu geçmemesi önerilmektedir.

Eklenmiş Şeker ve Bağımlılık

Son zamanlarda bağımlılık benzeri süreçlerin obezite salgınına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. "Zararlı sonuçlara ve madde üzerindeki kontrolün yitirilmesine rağmen kompülsif madde kullanımı ile kendini gösteren karmaşık bir durum, bir beyin hastalığı" olarak tanımlanan bağımlılık, alkol veya diğer uyuşturucular gibi maddelerin kullanımına psikolojik veya fiziksel bağımlılık (veya her ikisi) durumunu da ifade etmektedir. Sağlık Bakanlığı bağımlılığı, "tek bir madde (tütün ya da diazem gibi) ya da bir madde grubu (opiyum içeren ilaçlar gibi) için dayanılmaz kullanma isteği duyma, maddeyi

bırakma halinde sıkıntı, ajitasyon veya fiziksel belirtiler gösterme durumu" olarak tanımlamıştır. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı (DSM) IV versiyonunun revize edilmiş hali olan DSM-V'te madde kötüye kullanımı ve madde bağımlılığı tanı kriterleri, "madde kullanım bozuklukları" olarak aynı başlıkta birleştirilmiştir. DSM-V'e göre madde kullanımına ilişkin bozukluklara alkol, amfetamin vb. etkili ajanlar, kafein, nikotin, kokain, inhalanlar, fensiklidin, opiyatlar ya da sedatif ve hipnotik ajanlar veya anksiyolitik ilaçlar gibi maddeler neden olmaktadır. Bunların yanı sıra son yıllarda, obezite ve ilişkili sağlık sorunlarının nedenlerinden biri olarak gösterilen eklenmiş şeker, potansiyel bir bağımlılık yapan bileşen olarak değerlendirilmektedir.

Madde bağımlılığında, bireyin bağımlı olduğu belirli bir madde (örneğin; kokain) söz konusudur ve bu maddeye maruz kalma, bağımlılığın gelişiminde nedensel olarak yer almaktadır. Madde alımı, ödül merkezi olan nükleus accumbens (NAc) kabuğunda dopamin salınımının artışını sağlar. Ancak bu yanıt zamanla alışmadan farklı olarak körelir ve bunun yerine maddeyle ilgili uyaranlar, dorsal striatumda beklenen bir dopaminerjik salınım üreterek güçlü madde isteklerine neden olur. Dorsal striatum ve bazolateral amigdaladaki aktivasyon, "madde arama" davranışını yönlendirir ve bu davranış, maddeyle ilgili ipuçları daha fazla ortaya çıktıkça bir "uyaran-tepki alışkanlığı" olarak pekiştirilir. Diğer taraftan duygusal davranış bozukluklarının madde bağımlılığının habercisi olabileceği belirtilmektedir. Nitekim bağımlılık yapan maddelerin ve bazı yiyeceklerin, beyin ödüllendirici nörotransmisyon sinyallemesinin hassasiyetini değiştirdiği bildirilmiştir. Özellikle yüksek şekerli bir diyetin dürtüsel davranış, stres, kaygı ve depresyon gibi ruh hali bozukluklarının gelişimini artırdığı ve eklenmiş şekerin besin bağımlılığı oluşturabileceği belirtilmektedir. Madde kullanım bozukluklarında olduğu gibi şeker tüketimi, nükleus accumbenste dopaminerjik salınımını uyararak D2 reseptörleri üzerinden beyinde pozitif bir yanıtı tetiklemekte ve haz duyusu oluşturmaktadır. Uzun süreli şeker tüketimi söz konusu olduğunda ise madde bağımlılığında görülen D2 reseptör seviyesinde azalma ve dopamin D1 reseptör bağlanmasında artışa bağlı olarak önce yoksunluk, sonrasında ise şeker tüketmeye yönelik davranış sergilenmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda, eklenmiş şeker içeren diyet tüketimi ile aşırı yeme, aşerme, tolerans, yoksunluk, çapraz duyarlılık, ödül ve opioid etkiler gibi ilaç benzeri etkiler rapor edilmiştir. Ayrıca bağımlılık sürecine hem davranışsal hem de maddeyle ilgili faktörler dahil olsa da herhangi bir besine ya da besin bileşenine olan bağımlılık semptomları, madde kullanım bozukluğu kriterlerine davranışsal bağımlılıklara göre daha benzer görünmektedir. Bununla birlikte, bahsedilen

bağımlılık benzeri davranışların madde bağımlılığında olduğu gibi belirli bir besin bileşenine maruz kalmanın bir sonucu olup olmadığı açık değildir.

Eklenmiş Şeker ve Besin Bağımlılığı İlişkisi

Yiyecek seçimi ve diyet kalıpları, fizyolojik veya homeostatik ihtiyaçlar dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Obezitenin gelişiminin altında yatan olası mekanizmalar ve besin, besin ögeleri, beyin ve vücut ağırlığı kontrolü arasındaki karmaşık ilişki hakkındaki anlayışımızı genişletmek amacıyla son yıllarda besin bağımlılığı ve şeker bağımlılığı gibi terminolojiler türetilmiştir. Küresel boyutta hem çocuklarda (%2,6-49,9) hem de yetişkinlerde (%3,3-56,8) obezite ve ilişkili sağlık sorunlarına yol açabilen besin bağımlılığının görüldüğü rapor edilmiştir.

İlk olarak 1956 yılında "bireyin duyarlı olduğu ve düzenli olarak tükettiği bir veya daha fazla besine karşı spesifik bir adaptasyon" olarak tanımlananan besin bağımlılığı aynı zamanda beyin ödül sisteminin aktivasyonunun eşlik ettiği lezzetli yiyeceklerin kontrolsüz ve bilinçsiz tüketimi ile karakterize edilen davranışsal bir bağımlılık olarak da ifade edilmektedir. Ayrıca besin bağımlılığı, bazı bireylerde istenmeyen aşırı yeme, homeostatik ihtiyaçların ötesinde aşırı işlenmiş/aşırı lezzetli besinlerin alımının artması veya olumsuz sonuçlara rağmen öncelikle zevk için yemenin meydana geldiği bağımlılık tepkisini tanımlamaktadır. Besin bağımlılığı için evrensel bir tanım bulunmamakla birlikte DSM-IV madde bağımlılığı kriterlerine ve daha yakın zamanda DSM-V'e uyarlanabilirliği konusunda çalışmalar sürmektedir. Ancak bazı besinlerin tüketimi ile bağımlılıkla ilişkili bozukluklar arasında davranışsal, nörobiyolojik ve genetik benzerlikler tespit edilmiştir. Buradan yola çıkarak "besin bağımlılığı", bağımlılık benzeri yemeyi genellikle de yüksek enerjili ve işlenmiş besinlerin bir bağımlılık tablosu oluşturduğu süreci tanımlamak için kullanılmaktadır. Bununla birlikte, yüksek şeker alımına önemli ölçüde fiziksel ve/veya psikolojik bağımlılık olduğunda veya şeker içeren besinlere yönelik isteklerde artış olduğunda "şeker bağımlılığı" teriminin kullanımı kabul edilmiştir.

Besin tüketimi, lezzetliliği ve yutma sonrası glukoz ve insülin artışları nedeniyle beyindeki dopaminerjik ödülle ilgili merkezleri aktive etmektedir. Nitekim şeker bağımlılığı, şeker alımıyla salınan doğal endojen opioidlere bağımlılık ile benzerlik göstermektedir. Mevcut kanıtlar, yüksek oranda işlenmiş, aşırı lezzetli, yağ ve şeker içeren yiyeceklerin bağımlılık benzeri bir yanıtı kolaylaştırdığını göstermektedir. Özellikle tatlı yiyecekler, ağızda bıraktıkları his ve sindirim sonrası etkileriyle NAc'de hızlı dopamin salınımını aktive etmede etkilidir. Ayrıca besinlerin bağımlılık potansiyelinde toplam yağ içeriği ve

glisemik indeks değerleri, önemli faktörler olarak ele alınmaktadır. Rafine karbonhidratların kan glukozunu hızlı yükseltme ve yağların vagus sinirini aktive etme yeteneği, dopamin salınımını tetiklemektedir. Bu nedenle çikolata, dondurma, patates kızartması, pizza gibi yüksek miktarda hem rafine karbonhidrat hem de yağ içeren yiyecekler, çoğunlukla bağımlılık yapıcı davranışlarla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, rafine tahıllar ve eklenmiş şeker içeren yüksek glisemik indeksli besinlerin besin tüketme isteğini artıran ve kontrol kaybına yol açabilen mezolimbik dopamin sistemleri ile etkileşime girdiğini ve buna bağlı olarak eklenmiş şekerler bakımından zengin ultra işlenmiş besinlere bağımlılığa yol açabileceğini bildirmektedir. Eklenmiş şekerle tatlandırılmış bir içeceğe tekrar tekrar maruz kalmanın toleransla ilişkili nöral adaptasyonlar üzerinden striatal aktivasyonu azaltacağı ve buna bağlı olarak bireylerde toleransa ve geri çekilmeye yol açabileceği belirtilmektedir. Özellikle çocukluk döneminde yüksek işlenmiş besinlerin bağımlılığı, eklenmiş şekerlerin yüksek tüketimi, duygusal yeme davranışı ve daha yüksek beden kütle indeksi ile ilişkili bulunmuştur.

Sonuç

Aşırı eklenmiş şeker alımının sağlık üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle kılavuzlarda tüketiminin sınırlanması yönünde ortak bir görüş bulunmaktadır. Diyette eklenmiş şekerlerin alımının mümkün olduğunda az olması, ambalajlı ve işlenmiş besinlerin etiket bilgilerine dikkat edilmesi, sağlıklı bir yaşam için önemli fayda sağlayabilir. Ancak diyetin yeterli ve dengeli bileşenlerden oluşması sağlanmaksızın sadece eklenmiş şeker alımının azaltılmasının önemli bir fayda sağlamasının olası görünmediği de vurgulanmalıdır. Bunun yanı sıra yüksek oranda işlenmiş, eklenmiş şeker ve yağ içeren besinlerin tüketimi, obezite ve ilişkili sağlık sorunları ile besin bağımlılığına yol açabilmektedir. Klinik çalışmaların az sayıda olması nedeniyle insanlarda bağımlılık benzeri bir yanıtı tetikleyebilecek belirli bir besin veya eklenmiş şeker gibi bir bileşeni kesin olarak belirlemek zordur. Öte yandan besin bağımlılığının klinik profilinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasının klinisyenlerin yakın gelecekte önleme ve terapötik odaklı müdahaleler bulmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

1. American Heart Association (AHA). Added Sugars. Erişim adresi: https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/sugar/added-sugars. Erişim tarihi: 20.10.2022.
2. Arslan, S., İmamoğlu, İ., & Yıldıran, H. (2020). Şeker Bağımlılığı: Gerçek mi hayal ürünü mü?. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 13(3), 444-456.
3. Burger, K. S. (2017). Frontostriatal and behavioral adaptations to daily sugar-sweetened beverage intake: a randomized controlled trial. The American Journal of Clinical Nutrition, 105(3), 555-563.
4. Carter, A., Hendrikse, J., Lee, N., Yücel, M., Verdejo-Garcia, A., Andrews, Z. B., & Hall, W. (2016). The neurobiology of "food addiction" and its implications for obesity treatment and policy. Annual review of nutrition, 36, 105-128.
5. de Araujo, I. E., Schatzker, M., & Small, D. M. (2020). Rethinking food reward. Annual review of psychology, 71, 139-164.
6. De Jong, J. W., Vanderschuren, L. J., & Adan, R. A. (2016). The mesolimbic system and eating addiction: What sugar does and does not do. Current Opinion in Behavioral Sciences, 9, 118-125.
7. DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Wilson, W. L. (2018). Sugar addiction: is it real? A narrative review. British Journal of Sports Medicine, 52(14), 910-913.
8. European Food Safety Authority (EFSA). (2022). Added and free sugars should be as low as possible. Erişim adresi: https://www.efsa.europa.eu/en/news/added-and-free-sugars-should-be-low-possible. Erişim tarihi: 20.10.2022.
9. Filgueiras, A. R., de Almeida, V. B. P., Nogueira, P. C. K., Domene, S. M. A., da Silva, C. E., Sesso, R., & Sawaya, A. L. (2019). Exploring the consumption of ultra-processed foods and its association with food addiction in overweight children. Appetite, 135, 137-145.
10. Food and Drug Administration (FDA). (2020). Added Sugars: Now Listed on the Nutrition Facts Label. Erişim adresi: https://www.fda.gov/food/new-nutrition-facts-label/added-sugars-new-nutrition-facts-label. Erişim tarihi: 20.10.2022.
11. Freeman, C. R., Zehra, A., Ramirez, V., Wiers, C. E., Volkow, N. D., & Wang, G. J. (2018). Impact of sugar on the body, brain, and behavior. Frontiers in Bioscience-Landmark, 23(12), 2255-2266.
12. Gearhardt, A. N., White, M. A., Masheb, R. M., Morgan, P. T., Crosby, R. D., & Grilo, C. M. (2012). An examination of the food addiction construct

in obese patients with binge eating disorder. The International journal of eating disorders, 45(5), 657–663.
13. Gordon, E. L., Ariel-Donges, A. H., Bauman, V., & Merlo, L. J. (2018). What is the evidence for "food addiction?" A systematic review. Nutrients, 10(4), 477.
14. Güleç, G., Köşger, F., & Eşsizoğlu, A. (2015). DSM-5'te alkol ve madde kullanım bozuklukları. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar, 7(4), 448-460.
15. Hebebrand, J., Albayrak, Ö., Adan, R., Antel, J., Dieguez, C., De Jong, J., ... & Dickson, S. L. (2014). "Eating addiction", rather than "food addiction", better captures addictive-like eating behavior. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 47, 295-306.
16. Johnson, R. J., Sánchez-Lozada, L. G., Andrews, P., & Lanaspa, M. A. (2017). Perspective: a historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. Advances in Nutrition, 8(3), 412-422.
17. Khine, M. T., Ota, A., Gearhardt, A. N., Fujisawa, A., Morita, M., Minagawa, A., ... & Yatsuya, H. (2019). Validation of the Japanese version of the yale food addiction scale 2.0 (J-YFAS 2.0). Nutrients, 11(3), 687.
18. Köroğlu, E. (2013). DSM-5 tanı ölçütleri başvuru el kitabı. Beşinci baskı, Ankara: HYB, 22-130.
19. Laurent, J. S., & Sibold, J. (2016). Addictive-like eating, body mass index, and psychological correlates in a community sample of preadolescents. Journal of Pediatric Health Care, 30(3), 216-223.
20. Lustig, R. H. (2020). Ultraprocessed food: Addictive, toxic, and ready for regulation. Nutrients, 12(11), 3401.
21. Meule, A., & Gearhardt, A. N. (2014). Food addiction in the light of DSM-5. Nutrients, 6(9), 3653-3671.
22. Mies, G. W., Treur, J. L., Larsen, J. K., Halberstadt, J., Pasman, J. A., & Vink, J. M. (2017). The prevalence of food addiction in a large sample of adolescents and its association with addictive substances. Appetite, 118, 97–105.
23. Onaolapo, A. Y., Onaolapo, O. J., & Olowe, O. A. (2020). An overview of addiction to sugar. Dietary Sugar, Salt and Fat in Human Health, 195-216.
24. Pursey, K. M., Davis, C., & Burrows, T. L. (2017). Nutritional aspects of food addiction. Current Addiction Reports, 4(2), 142-150.
25. Randolph, T. G. (1956). The descriptive features of food addiction. Addictive eating and drinking. Quarterly journal of studies on alcohol, 17(2), 198-224.
26. Ravichandran, S., Bhatt, R. R., Pandit, B., Osadchiy, V., Alaverdyan, A., Vora, P., ... & Gupta, A. (2021). Alterations in reward network functional

connectivity are associated with increased food addiction in obese individuals. Scientific reports, 11(1), 1-15.
27. Rippe, J. M., & Angelopoulos, T. J. (2016). Relationship between added sugars consumption and chronic disease risk factors: current understanding. Nutrients, 8(11), 697.
28. Schulte, E. M., Avena, N. M., & Gearhardt, A. N. (2015). Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. PloS one, 10(2), e0117959.
29. Schulte, E. M., Jacques-Tiura, A. J., Gearhardt, A. N., & Naar, S. (2018). Food addiction prevalence and concurrent validity in African American adolescents with obesity. Psychology of addictive behaviors : journal of the Society of Psychologists in Addictive Behaviors, 32(2), 187–196.
30. Skinner, J., Jebeile, H., & Burrows, T. (2021). Food addiction and mental health in adolescents: A systematic review. The Lancet Child & Adolescent Health, 5(10), 751-766.
31. Small, D. M., & DiFeliceantonio, A. G. (2019). Processed foods and food reward. Science, 363(6425), 346-347.
32. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2012). Madde bağımlılığı tanı ve tedavi kılavuzu el kitabı. Ankara. Erişim adresi: https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/maddebagimliligi.pdf. Erişim tarihi: 10.11.2022.
33. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2015). Türkiye Beslenme Rehberi (TÜBER) 2015. T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1031, Ankara, 2016.
34. Westwater, M. L., Fletcher, P. C., & Ziauddeen, H. (2016). Sugar addiction: the state of the science. European journal of nutrition, 55(2), 55-69.
35. Wiss, D. A., Avena, N., & Rada, P. (2018). Sugar addiction: from evolution to revolution. Frontiers in psychiatry, 545.
36. Wiss, D. (2022). Clinical considerations of ultra-processed food addiction across weight classes: An eating disorder treatment and care perspective. Current Addiction Reports, 1-13.
37. Witek, K., Wydra, K., & Filip, M. (2022). A high-sugar diet consumption, metabolism and health impacts with a focus on the development of substance use disorder: A narrative review. Nutrients, 14(14), 2940.

Yeni Çıkan Malpraktis Yasasına Güncel Bakış

Nusret AYAZ[1], Muhammed Emin PARLAK[2]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Malatya Turgut Özal Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0001-9302-2820

2 Uzm. Dr., T.C. Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Şırnak Şube Müdürlüğü ORCID: 0000-0002-6614-9903

Malpraktis Tanımı

Latince "Male" ve "Praxis" sözcüklerinden türeyen malpraktis "kötü uygulama" anlamına gelmektedir. Herhangi bir meslek mensubunun, mesleğini icra ederken ortaya çıkan hatalı, kusurlu hareketleri için kullanılan malpraktis kavramını Türk Dil Kurumu "Özen göstermeksizin veya yanlış uygulanan tedavi sonucunda ortaya çıkan, görevi kötüye kullanma anlamına gelen hukuki durum" olarak belirtmiştir. "Tıbbi Malpraktis" kavramı ise sağlık çalışanlarının hatalı, kusurlu davranması sonucu ortaya çıkan durumları ifade etmektedir (Celbiş & İşcan, 2016; Gupta et al., 2018).

Dünya Tabipler Birliğinin 1992 tarihli genel kurulunda tıbbi uygulama hatalarını; "doktorun tedavi sırasında standart uygulamayı yapmaması, beceri eksikliği veya hastaya tedavi vermemesi ile oluşan zarardır" şeklinde tanımlamıştır (Hancı, 2002). Türk Tabibler Birliği'nin 1999 yılında yayınlamış olduğu Hekimlik Meslek Etiği Kuralları Madde 13'de hekimliğin kötü uygulanması (malpraktis); "bilgisizlik, deneyimsizlik ya da ilgisizlik nedeni ile bir hastanın zarar görmesi anlamına gelir" olarak tanımlanmıştır (Türk Tabipleri Birliği, 1999). Doktor, tanı ve tedavide güncel kabul gören standart seviyede bir uygulama yapmak durumundadır. Bu standart tecrübeli bir uzman hekim seviyesidir ve tıp biliminin genel olarak kabul gören mesleki kurallarını içermektedir. Zamanla birlikte bu standartta gelişim göstermektedir. Malpraktis iddiasında uygulanan tanı ve tedavi yöntemlerinin uygun olup olmadığına karar verilirken o günün şartlarını göz önünde bulundurmak doğru olacaktır (Pakiş & Polat, 2008).

Danıştay 15. Daire'nin Esas 2015/6119 karar 2015/5733 sayılı kararında; malpraktis (hatalı tıbbi uygulama) 3 başlıkta tanımlanmıştır. Bu başlılar;

1. Tıbbi uygulamada görülen kusurlar: Hastanın tedavisi esnasında, tanı, endikasyon, alınacak tıbbi tedbir, bunların uygulanması, tedavi ve / veya cerrahi müdahale sonrası bakım alanı,
2. Aydınlatmada görülen kusurlar: Hastanın yapılacak tedavi ve işlemler için yeterince aydınlatılması ve anamnez alınması,
3. Organizasyonda görülen kusurlar: Yeterli ve nitelikli personelin bulundurulması, konsültasyon gibi hekimlerin birbirleri ile iş birliği konularını kapsamaktadır (Celbiş, Keser, Börk, & Öner, 2018).

Prevalans

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan çalışmada yılda 98 bin kişinin hastanelerde malpraktis nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ABD'de malpraktise bağlı ölümlerin kalp-damar hastalıkları, kanserler, serebrovasküler hastalıklar ve kronik akciğer hastalıklarından sonra beşinci sırada yer aldığı

belirlenmiştir (Birgen, 2006; Rubin & Bishop, 2013). Malpraktis davaları sonucunda ciddi tazminat miktarları ödendiği bildirilmiştir (Vidmar, MacKillop, & Lee, 2006). Japonya'da yapılan bir çalışmada ise 1802 malpraktis davasında 939 kişinin hayatını kaybettiği, 694 kişide ise kalıcı hasar olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada en sık şikayet edilen bölüm %23,5 ile dahiliye, ikinci sırada %18,8 ile genel cerrahi, üçüncü sırada ise %18,6 ile kadın hastalıkları ve doğum bölümleri olarak bulunmuştur (Watari et al., 2020). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ilk sırada kadın hastalıkları ve doğum, ikinci sırada genel cerrahi, üçüncü sırada ise dahiliye bölümlerinin en sık şikayet edilen bölümler olduğu bildirilmiştir (Ertem, Oksel, & Akbıyık, 2009).

Malpraktis Nedenleri

Tıbbi uygulama hatalarının oluşmasına en sık neden olan durumları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Ehliyetsiz-yetkisiz kişilerin tıbbi girişim yapması,
- Aydınlatılmış onam alınmaması,
- Hastaya muayene esnasında yeterli zaman ayırılmaması,
- Eksik veya yetersiz tanı,
- Gerekli konsültasyon istenilmemesi,
- Yetersiz takip, müdahalede gecikmesi,
- Hasta sevkinde gecikmeler, hastanın yeterli önlem alınmadan sevk edilmesi,
- Komplikasyonları engelleyecek şekilde tedavi düzenlenmemesi,
- Hatalı ve dikkatsiz tedavi,
- Yasalara aykırı tıbbi girişimin neden olduğu ölümler (Celbiş & İşcan, 2016).

Günümüzde malpraktis davalarının sayısında artış bulunmaktadır. Bu durumun nedenleri olarak tıp eğitimindeki eksiklikler, tıp ve teknolojideki gelişmelerin hızlı olması ve bunu takip edemeyen hekimler, sağlık sistemindeki sorunlar ve eksiklikler, medyanın toplum üzerindeki yanıltıcı etkisi, yüksek tazminat miktarları, toplumun daha fazla bilinçlenmesi nedeniyle aldıkları sağlık hizmetini sıkça sorgulamaları gösterilebilir (Celbiş & İşcan, 2016).

Komplikasyon Kavramı

Sağlık mensubunun tıbbi uygulamaları sırasında hata veya ihmal suretiyle meydana gelmeyen, gerekli bütün dikkat ve özen gösterilmesine rağmen ortaya çıkabilecek riskler her zaman bulunmaktadır. Gerekli özen ve dikkat gösterilse dahi meydana gelen istenmeyen sonuçlar tıbbi müdahalelerin normal sapmaları, riskleri olarak değerlendirilmektedir (Hakeri, 2014). Her insanın farklı yapı ve

özellikte olması, aynı şikayet ve bulguların birçok hastalıkta görülebilmesi, her hastalığın farklı kişilerde farklı şekillerde gelişebilmesi, cerrahi girişimlerin hemen hepsinin bir takım riskler barındırması gibi sebepler, tıbbi müdahalelerin istenmeyen sonuçlarının her zaman sağlık mensubunun sorumluluğunu gerektirmez (Özcan & Özcanoğlu, 2020). Sağlık mensuplarına yüklenebilecek bir kusur bulunmadığı ve güncel tıbbi standartlara uygun müdahaleye rağmen zararın doğduğu hallerde, sağlık mensubunun sorumluluğu doğmaz. Bu duruma "komplikasyon" veya hukukta "izin verilen risk" denir.

Kişilerin tıbbi müdahalelerin komplikasyonları hakkında aydınlatılması ve onam vermesi durumunda, tıbbi müdahale hukuka uygun olur ve işlem esnasında ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonlardan sağlık mensubu sorumlu tutulamaz. Buna karşın, her komplikasyon için sağlık mensubu kusursuz sayılmaz. Komplikasyon ortaya çıktıktan sonra erken tanı ve gerekli müdahalelerin güncel tıbbi standartlara uygun ve zamanında yapılmaması durumunda da kusur ortaya çıkabilir (Koç & Can, 2011). Hastada meydana gelen durum öngörülemez ve önlenemez veya öngörülse bile önlenememiş ise hastanın aydınlatılmış onamı alınmışsa ve uygulamada kusur bulunmaması şartı ile ortaya çıkan istenmeyen durumlar da komplikasyon olarak nitelendirilebilir (Celbiş & İşcan, 2016).

Sözleşme

Hasta ile hekim arasındaki ilişki Borçlar Kanununun 386. maddesi ve devamında düzenlenmiş olan "vekalet sözleşmesi" olarak kabul edilir. Hastanın hekime başvurduğu ve hastalığına dair işlemlerin başlamasından itibaren aralarında imzalandığı varsayılmaktadır. Hekim bu vekalet sözleşmesi ile tam iyileşme garantisi vermemektedir. Ancak hastanın sağlık durumunun korunması ya da iyileştirilmesi için, tıbbın dünyada kabul görmüş güncel ve standart bilgi düzeyinde elinden geleni yapacağını, gerekli özen ve dikkati göstereceğini, tıp alanındaki bütün bilgi ve becerisini onun yararına kullanacağını, kayıtları düzenli tutacağını, sırlarını saklayacağını, tedavi süreçlerini bu bağlamda sürdüreceğini yükümlülük altına almaktadır (Demir, 2008)

Sözleşmedeki yükümlülükleri hekimin yerine getirmemesi sonucu zarar oluşursa, Türk Borçlar Kanunu 112 vd. maddeleri kapsamında sağlık mensubu sözleşmedeki gerekli yükümlülük ve sorumluluklarını yerine getirmediği durumlarda meydana gelecek zararlardan sorumluluğu doğar. Bunları şu şekilde sıralayabiliriz;

- Hekim ile hasta arasında açık veya zımni şekilde yapılmış bir sözleşmenin varlığı,

- Hekim, sözleşme ile belirlenen yükümlülüklerini kasten veya ihmal ile ihlal etmiş olmalı, görevini gereği gibi yerine getirmemiş olması ve sözleşmenin hekim tarafından ihlal edilmesi,
- Hastanın maddi veya manevi bir zarara uğramış olması gerekmektedir,
- Hastanın zararı, hekimin kusurlu davranışı sebebiyle doğmuş olmalıdır (Celbiş & İşcan, 2016).

Estetik cerrahi girişimler ve diş hekimliği uygulamalarında ise hasta ile sağlık mensubu arasında "eser sözleşmesi" yapıldığı varsayılmaktadır. Eser sözleşmesi, Borçlar Kanunu 470. Maddesinde; "*yüklenicinin bir eser meydana getirmeyi, iş sahibinin de bunun karşılığında bir bedel ödemeyi üstlendiği sözleşme*" şeklinde tanımlanmıştır. 471. Maddede ise; "*yüklenicinin üstlendiği edimleri iş sahibi haklı menfaatlerini gözeterek, sadakat ve özenle ifa etmek zorunda olduğu*" belirtilmiştir. Estetik müdahale ya da diş hekimliği uygulamalarında müdahaleyi yapacak sağlık mensubu (diş hekimi veya cerrah), hastanın beklentisini karşılayacağını ve hastanın istediği sonucu oluşturacağını, imzalandığı varsayılan eser sözleşmesi ile garanti altına almıştır (Arıncı & Usta, 2017).

Yasal Prosedür

Hekimler, belirtilen özen yükümlülüğüne aykırı hareket ettikleri durumlarda çeşitli hukuksal süreçlerle karşı karşıya gelebilmektedirler. Bunlar;

- Ceza yargılaması,
- Tazminat (Hukuk) davası,
- İdari soruşturma,
- Meslek oda ve kuruluşları tarafından yürütülen disiplin işlemleridir.

Hekimler, mesleğin gereği olarak yapmış olduğu tıbbi müdahale sonucunda oluşabilen zararlardan sorumludur. Ülkemizde malpraktis konusunda özel bir yasal bir düzenleme bulunmamaktadır. Bu nedenle hekimin ceza sorumluluğu, TCK kapsamında değerlendirilmektedir. Kanunlarımıza göre eğer bir hekim taksirle hastanın ölümüne neden olursa TCK 85. Madde, Eğer yaralanmasına neden olursa TCK 89. madde kapsamında yargılanır. Hekimin suçlanabilmesi için eylem ya da eylemsizliğinin oluşan zarar ile arasında illiyet bağı bulunması gerekir. Hastaya tanı, tedavi ve takip süreçlerinde uygulanan işlemin uygun olup olmadığının tespiti için bilirkişi incelemesi gerekmektedir. Sağlık personelinin malpraktis iddiasıyla soruşturulduğu ya da yargılandığı durumlarda Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu, Üniversite ya da kamu hastanelerindeki alanında uzman kişilerin bilgisine başvurulmaktadır. Ancak bağlı oldukları kurumların davasında bilirkişi olarak görevlendirilemezler. Mahkemelerin bilirkişinin kararına uyma zorunluluğu yoktur, başka bilirkişilerden de görüş isteyebilirler (Aşçıoğlu, 1993; Koç, 2004).

Hekimin sorumlu tutulabilmesi için aşağıdaki şartlar oluşmuş olmalıdır;

- Hukuka aykırı fiil olması,
- Kusurlu davranış olması (taksirle ya da ihmal)
- Zarar oluşması,
- Nedensellik bağı (illiyet bağı)

Kişinin sözleşmeden doğan hukuki sorumluluğu ile cezai sorumluluğu kendi kusuruna bağlı olsa da kusursuz sorumluluk kapsamında yanında çalışan yardımcı sağlık mensuplarının hatalarından da sorumludur. Bu nedenlerle kalite kontrol planlamaları yapılmalı ve yardımcı sağlık mensuplarına yönelik hizmet içi eğitimler düzenlenmelidir. Patolojide hatalı tanı konması, parçanın kaybolması, isimlerin ya da tanıların karışması gibi hatalar meydana gelebilir. Bunun sonucunda hastanın zarar uğraması durumunda patolog dava ile karşı karşıya kalabilir. Örnek olarak patoloji teknisyeninin parçaları karıştırması sonucu hastanın tedavisinde gecikme yaşaması durumunda patoloğun kusursuz sorumluluğu nedeniyle sorumlu tutulacaktır. Çünkü patolog patoloji laboratuvarının yöneticisi konumundadır ve çalışanlardan sorumludur (Pakiş & Polat, 2008).

Anayasamızın 40/3, 125 / son, 128, 129 / 5 madde hükümleri ile Devlet Memurları Kanunu (DMK) m. 13 hükmünün birlikte değerlendirilmesi sonucunda kamu görevlilerinin üçüncü kişilere vermiş oldukları zararlardan dolayı idare aleyhine dava açılabilir. İdare tarafından daha sonradan bu zararın ilgili kamu görevlisinin kusurundan kaynaklandığı tespit edilirse, ödediği bu bedeli ilgili kamu görevlisine rücu edebilir. Hekimlerin tıbbi uygulama hataları sonucunda yargılanmaları belirli aşamalar ile gerçekleşir. Soruşturma aşamasında hekimin çalıştığı kurumdan soruşturma izni alınır. Lüzumu muhakeme sonucu çıkarsa yargılama aşamasına geçilir. Eğer men-i muhakeme sonucu çıkarsa karar danıştaya götürülebilir. Danıştay bu kararı bozarsa yargılama aşamasına geçilir. Danıştaydan red kararı gelirse şikayetçi, idare mahkemelerine kararın iptali için dava açabilir.

Kamu hastanelerinde (yani devlet hastanesi, araştırma hastanesi, vakıf üniversitesi veya devlet üniversitesi hastanesi, ruh ve sinir hastalıkları hastanesi, aile sağlığı merkezi vb. gibi hastanelerde veya özel hastaneler, özel muayenehaneler gibi özel sağlık kuruluşları) meydana gelen tıbbi malpraktis durumlarında sağlık mensuplarının ceza yargılamaları asliye ceza mahkemelerinde görülür.

Kamu kurumunda çalışan bir hekimin verdiği sağlık hizmeti nedeni ile oluşan zarar sonucunda direkt olarak hekim aleyhine dava açılması mümkün değildir. Hasta idare hukuku hükümleri uyarınca kamu kurumu aleyhine idari yargıda dava açabilir. Tüm kamu hastanelerinde meydana gelen tıbbi malpraktis durumlarında,

tam yargı davası olarak nitelendirilen maddi ve manevi tazminat davalarına idare mahkemesi bakar.

İdarenin ödediği tazminatı kamu personeline rücu etmesi, Anayasamızın 40. ve 129. maddelerinde, ayrıca DMK m. 13'de düzenlenmiştir. Rücu işleminin gerçekleştirilebilmesi için kamu görevlisinin kusuru olması gerekmektedir. Hekime rücu edilmesi durumunda, hekimler Zorunlu Mali Sorumluluk Sigortası (ZMSS)'nın kapsamında sigortanın koruması altındadır. Ancak sigortanın rücu edilen miktarı eksik ödemesi ya da hiç ödememesi durumunda hekimlerin sigorta şirketine karşı açılacakları davada görevli mahkeme "asliye ticaret mahkemesi" olarak düzenlenmiştir (Bu durum yeni yasa ve yönetmelikle birlikte değişmiş olup yazımızın ilerleyen bölümlerinde detaylı olarak anlatılacaktır).

6502 sayılı Tüketicinin Korunması Hakkında Kanun m.3 hükmüne göre; bağımsız çalışan doktorlar ve özel hastanelere karşı açılacak maddi ve manevi tazminat davaları tüketici mahkemesinde görülür.

Aynı zamanda tıbbi malpraktis durumu karşısında çalıştıkları kurum tarafından da soruşturma yapılabilir, sonucunda kusurlu bulunmaları takdirde çeşitli disiplin cezası verilebilir hatta meslekten ihraç edilebilirler. Türk Tabibler Birliği tarafından da uyarı cezası, para cezası ve çalışmanın yasaklanmasına kadar giden cezalar verilebilir. Ancak bu durum özel sağlık kuruluşlarında çalışan hekimler üzerinde bağlayıcılığı vardır. Kamu kurumlarında çalışan hekimler üzerinde herhangi bir bağlayıcılığı yoktur. Türk Tabibler Birliği Disiplin Yönetmeliğinde mevcut olan geçici olarak meslekten alıkoyma cezasının 657 sayılı DMK'da ya da YÖK yasasında karşılığı bulunmamaktadır.

Malpraktis kaynaklı tazminat davalarında, zaman aşımı süresi beş yıldır. Tıbbi uygulama sonucunda kişide zarar meydana gelmişse, bu durumu öğrendiği andan itibaren belirtilen süre içerisinde tazminat davası açabilir. Kamu hastanelerine (Devlet Hastaneleri, Eğitim ve Araştırma Hastaneleri, Üniversite Hastaneleri) karşı açılan tazminat davaları idari yargıda (İdare Mahkemeleri); özel hastane, tıp merkezi veya özel muayenehanelerde çalışan sağlık mensubu aleyhine açılan davalar ise adli yargıda (Tüketici Mahkemeleri) görülmektedir (Celbiş et al., 2018).

Yeni Yasa: 7406 SAYILI KANUN

12 Mayıs 2022 tarih, 7406 sayılı Kanun, Madde 14 uyarınca; 3359 sayılı Kanuna aşağıdaki ek madde eklenmiştir (Resmi Gazete, 2022b).

"EK MADDE 18- Yükseköğretim Kanununun 53 üncü maddesinde yer alan soruşturma usulüne tabi olanlar hariç olmak üzere, kamu veya özel sağlık kurum ve kuruluşları ve vakıf üniversitelerinde görev yapan hekim ve diş hekimleri ile

diğer sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar nedeniyle yapılan soruşturmalar hakkında 2/12/1999 tarihli ve 4483 sayılı Memurlar ve Diğer Kamu Görevlilerinin Yargılanması Hakkında Kanun hükümleri uygulanır. Soruşturma izni, Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulan Mesleki Sorumluluk Kurulu tarafından verilir. Mesleki Sorumluluk Kurulu, özel sağlık kurum ve kuruluşları ve vakıf üniversitelerinde görev yapan hekim ve diş hekimleri ile diğer sağlık meslek mensupları bakımından il sağlık müdürlüklerinde görevli başkan veya yardımcılarını da ön inceleme yapmak üzere görevlendirebilir. Soruşturma izni verilmesine ilişkin 4483 sayılı Kanunun 7 nci maddesindeki süreler, iki kat olarak uygulanır. Mesleki Sorumluluk Kurulunun kararlarına karşı Ankara Bölge İdare Mahkemesine itiraz edilebilir.

Kamu kurum ve kuruluşları ve Devlet üniversitelerinde görev yapan hekim ve diş hekimleri ile diğer sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar nedeniyle idare tarafından ödenen tazminattan dolayı ilgilisine rücu edilip edilmeyeceğine ve rücu miktarına, ilgilinin görevinin gereklerine aykırı hareket etmek suretiyle görevini kötüye kullanıp kullanmadığı ve kusur durumu gözetilerek Mesleki Sorumluluk Kurulu tarafından bir yıl içinde karar verilir.

Mesleki Sorumluluk Kurulu, Sağlık Bakanı tarafından belirlenen;

a) Bakan yardımcısı,

b) Sağlık Hizmetleri, Kamu Hastaneleri, Hukuk Hizmetleri, Yönetim Hizmetleri genel müdürleri veya yardımcıları,

c) Profesör veya doçent unvanlı biri dâhilî, diğeri cerrahi branştan iki hekim, olmak üzere yedi üyeden oluşur. Mesleki Sorumluluk Kurulunun başkanı Bakan yardımcısıdır. (c) bendi uyarınca belirlenen üyelerin görev süresi iki yıldır.

Mesleki Sorumluluk Kurulu, üye tam sayısının salt çoğunluğuyla toplanır ve üye tam sayısının salt çoğunluğuyla karar alır. Oylamalarda çekimser oy kullanılamaz.

Sağlık Bakanı gelen işin niteliği ve sayısına göre, başka bir Bakan yardımcısının başkanlığında üçüncü fıkrada gösterilenlerden, yeni kurullar oluşturabilir.

Mesleki Sorumluluk Kurulu üyeleri, ikinci fıkra kapsamında verdikleri kararlar sebebiyle görevinin gereklerine aykırı hareket ettiklerinin kesinleşmiş bir ceza mahkemesi kararıyla tespit edilmesi dışında mali ve idari yönden sorumlu tutulamaz.

Bu maddenin uygulanmasına ilişkin usul ve esaslar, Sağlık Bakanlığı tarafından yürürlüğe konulan yönetmelikle belirlenir."

Sağlık Meslek Mensuplarının Tıbbî İşlem Ve Uygulamaları Nedeniyle Soruşturulmasına Ve İdarece Ödenen Tazminatın Rücu Edilmesine Dair Usul Ve Esaslar Hakkında Yönetmelik (Resmi Gazete, 2022a)

"MADDE 1- (1) Bu Yönetmeliğin amacı; 4/11/1981 tarihli ve 2547 sayılı Yükseköğretim Kanununun 53 üncü maddesinde yer alan soruşturma usulüne tabi olanlar dışındaki sağlık meslek mensupları hakkında sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbî işlem ve uygulamalar nedeniyle yapılacak soruşturmalara ve kamu kurum ve kuruluşları ile Devlet üniversitelerinde görev yapan sağlık meslek mensuplarının, söz konusu işlem ve uygulamaları nedeniyle idare tarafından ödenen tazminatın, görevinin gereklerine aykırı hareket etmek suretiyle görevini kötüye kullandığı kesinleşmiş ceza mahkemesi kararı ile tespit edilmesi halinde ilgilisine rücu edilmesine ilişkin usul ve esaslar ile Mesleki Sorumluluk Kurulunun çalışma usul ve esaslarının düzenlenmesidir."

"MADDE 5- (1) Kurul, Sağlık Bakanı tarafından belirlenen;

a) Bakan yardımcısı,

b) Sağlık Hizmetleri, Kamu Hastaneleri, Hukuk Hizmetleri, Yönetim Hizmetleri genel müdürleri veya yardımcıları,

c) Profesör veya doçent unvanlı biri dâhilî, diğeri cerrahi branştan iki hekim, olmak üzere yedi üyeden oluşur."

"MADDE 6/b/2/ii) İdarî yargı kararı uyarınca ödenen meblağın hangi miktarının sağlık meslek mensubunun kesinleşmiş ceza mahkemesi kararına konu fiilinden kaynaklandığını gerekirse uzman bilirkişiye tespit ettirmek, **iii)** Sağlık meslek mensubunun tazminata konu olaydaki kusur oranına göre rücu edilip edilmeyeceğine, edilecek ise miktarına görevin kötüye kullanıldığını tespit eden ceza mahkemesi kararının kesinleştiği tarihten itibaren bir yıl içinde gerekçeli olarak karar vermek ve verilen kararın usulüne uygun olarak ilgili idarelere, sağlık meslek mensubuna ve varsa sigorta şirketine bildirilmesini sağlamak,"

"MADDE 8/(3) Kurul, özel sağlık kurum ve kuruluşları ve vakıf üniversitelerinde görev yapan sağlık meslek mensupları bakımından müdürlüklerde görevli başkan veya yardımcılarını ön inceleme yapmak üzere görevlendirebilir. Ön inceleme neticesinde hazırlanan raporun karar vermeye yeterli olduğu değerlendirilir ise Kurul tarafından soruşturma izni konusunda gerekçeli olarak bir karar verilir. Kurul aydınlatılması gereken hususlar tespit

ederse, bizzat veya ön incelemeyi yapan aynı veya başka görevliler eliyle yeni bir inceleme yaptırabilir."

Soruşturma izni

"MADDE 9- (1) Soruşturma izni Kurulun; Cumhuriyet başsavcılığının sağlık meslek mensubu hakkında 4/12/2004 tarihli ve 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu hükümlerine göre soruşturma yapabilmesine izin vermesidir.

(2) Kurul, soruşturma izni konusundaki kararını suçun Kurul tarafından öğrenildiği tarihten itibaren ön inceleme dâhil en geç altmış gün içinde verir. Bu süre, zorunlu hallerde otuz günü geçmemek üzere bir defa uzatılabilir. Sürenin son günü bir tatil gününe rastlarsa süre, tatil gününü izleyen çalışma gününün bitimine kadar uzar.

(3) Kurulca, her halde ikinci fıkrada belirtilen süreler içinde soruşturma izni verilmesi veya verilmemesi konusunda gerekçeli olarak karar verilmesi zorunludur."

Kararların bildirimi

"MADDE 10- (1) Soruşturma izni verilmesine ya da verilmemesine dair Kurul kararı; Cumhuriyet başsavcılığına, hakkında ön inceleme yapılan sağlık meslek mensubuna, şikâyet edene ve müdürlüğe gönderilir."

Rücu

"MADDE 12/(2) Rücu istemi, kamu kurum ve kuruluşları ve Devlet üniversitelerinde görev yapan sağlık meslek mensuplarının sağlık mesleğinin icrası kapsamında yaptıkları muayene, teşhis ve tedaviye ilişkin tıbbi işlem ve uygulamalar sebebiyle idare aleyhine açılan davada mahkeme kararına göre idarece ödenen meblağın; ancak kasten görevinin gereklerine aykırı hareket etmek suretiyle görevini kötüye kullandığı kesinleşmiş ceza mahkemesi kararı ile tespit edilmesi halinde ilgili sağlık meslek mensubundan tazminata konu olaydaki kusur oranı gözetilerek Kurul tarafından belirlenen miktarının ödenmesinin istenilmesidir.

(3) Rücu istemi, ceza mahkemesi kararının kesinleşmesi sonucunda tespit edilen sorumlu kişiye yöneltilir."

Sonuç ve Öneriler

Dünya genelinde pek çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de gerek sağlık hizmetleri sunumunda gerekse bu hizmetlere olan talepte arzulanan sonuçların elde edilmesi çabaları hızla ilerlemekte ve bu yapı sürekli kendini yenilemektedir. Ancak ciddi tazminat yükü taşıyan malpraktis davaları nedeniyle hekim ve sağlık

çalışanları defansif yaklaşımlar göstermektedir (Jr, Burke, & Semelka, 2013; Studdert et al., 2005). Yeni yayınlanan yasa ve yönetmelikle kamuda çalışan (sağlık bakanlığı, üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri) sağlık çalışanının ceza mahkemesinde herhangi bir "kasıt" nedeniyle kusuru bulunmadığı takdirde kendisine herhangi bir tazminat rücu edilmeyeceği bildirilmiştir. Bu durum kamuda görev alan sağlık çalışanlarını bir nebze rahatlatan bir uygulama olacaktır. Ancak yasa ve yönetmelikte ceza mahkemesinde görülen davalar için bu durum belirtilmiş olup doğrudan hukuk ve ticaret mahkemelerine açılan tazminat davaları için bir belirsizlik oluşturmaktadır. Çıkan yasa ve yönetmeliğin diğer bir olumlu tarafı özel sektörde görev yapan sağlık çalışanları için malpraktis davaları idari izne tabi tutulmasıdır. Daha önceki uygulamada Cumhuriyet Savcılığına şikayette bulunulduğunda doğrudan özel sektör çalışanlarına dava açılmaktaydı. Bu yeni uygulama ile öncelikle sağlık çalışanının kusurlu olup olmadığı İl Sağlık Müdürlüklerinde yapılacak ön incelemeden sonra belirlenerek soruşturma açılmasına izin verilecektir. Ancak yönetmelikle belirlenen komisyonun henüz bu tür davalarda işleyişi hakkında örnek kararlar bulunmadığı için sürecin nasıl yürütüleceği belirsizlik taşımaktadır. Sonuç olarak çıkan yasa ve yönetmelik sağlık çalışanları açısından olumlu yönler taşısa da bazı belirsizlikler işleyiş oturdukça açıklığa kavuşacaktır.

Kaynaklar

1. Arıncı, A., & Usta, S. (2017). Estetik amaçlı tibbi müdahalelerde hekimin hukuki sorumlulukları ve eser sözleşmesi. *Türk Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 25(2), 84–93. Retrieved from https://doi.org/10.5152/TurkJPlastSurg.2017.2152
2. Aşçıoğlu, Ç. (1993). *Tıbbi Yardım ve El Atmalardan Doğan Sorumluluklar*. Ankara: Tekışık ofset teisleri.
3. Birgen, N. (2006). Tibbî uygulama hatalarina adlî tip açisindan yakla im. *ANKEM Derg*, 20(2), 20–25.
4. Celbiş, O., & İşcan, M. Y. (2016). *Adli Bilimler: Kimlik, Yeniden Yapılandırma ve Ölüm*. ANKARA: Akademisyen Tıp Kitabevi.
5. Celbiş, O., Keser, H., Börk, T., & Öner, B. S. (2018). *Yüksek Yargı Kararlarında Tıbbi Uygulama Hataları*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
6. Demir, M. (2008). Hekimin Sözleşmeden Doğan Sorumluluğu. *Ankara Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi*, 57(3), 225–252. Retrieved from https://doi.org/10.1501/hukfak_0000001527
7. Ertem, G., Oksel, E., & Akbıyık, A. (2009). Hatalı Tıbbi Uygulamalar (Malpraktis) ile İlgili Retrospektif Bir İnceleme. *Dirim Tıp Gazetesi*, 84(1), 1–10.
8. Gizli İlimler / Hukuk / Hammurabi Kanunlari (Hammurabi Yasalari - Hammurabis Code) II. (n.d.). Retrieved 7 September 2022, from https://www.gizliilimler.org/Hammurabi-Kanunlari--k1-Hammurabi-Yasalari-_-Hammurabis-Code-k2--II.htm
9. Gupta, A., Snyder, A., Kachalia, A., Flanders, S., Saint, S., & Chopra, V. (2018). Malpractice claims related to diagnostic errors in the hospital. *BMJ Quality and Safety*, 27(1), 53–60. Retrieved from https://doi.org/10.1136/bmjqs-2017-006774
10. Hakeri, H. (2014). Distinction between malpractice and complication in medical law. *Toraks Cerrahisi Bulteni*, 5(1), 23–28. Retrieved from https://doi.org/10.5152/tcb.2014.003
11. Hancı, İ. H. (2002). *Malpraktis. Tıbbi girişimler nedeniyle hekimin ceza ve tazminat sorumluluğu*. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
12. Jr, J. E., Burke, L. M. B., & Semelka, R. C. (2013). National Health Care Systems. Health Care Reform in Radiology, 159–169.
13. Koç, S. (2004). Yasal Düzenlemeler Çerçevesinde Hekim Sorumluluğu, 33–38.
14. Koç, S., & Can, M. (2011). *Birinci Basamakta Adli Tıp* (2nd ed.). İstanbul Tabip Odası.
15. Ovalı, F. (n.d.). Tıbbi Malpraktis. Retrieved from

https://www.sdplatform.com/Dergi/1389/Tibbi-malpraktis.aspx
16. Özcan, Z., & Özcanoğlu, A. B. (2020). Yargıtay İçtihatları Işığında Malpraktis Komplikasyon Ayırımına Bağlı İspat Sorunları. *Uyuşmazlık Mahkemesi Dergisi*, 8(16), 289--315.
17. Pakiş, I., & Polat, O. (2008). Patolojide Tıbbi Uygulama Hataları. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, 28, 342–348.
18. Resmi Gazete. (2022a). Sağlık Meslek Mensuplarının Tıbbî İşlem Ve Uygulamaları Nedeniyle Soruşturulmasına Ve İdarece Ödenen Tazminatın Rücu Edilmesine Dair Usul Ve Esaslar Hakkında Yönetmelik. Retrieved 31 October 2022, from https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/06/20220615-14.htm
19. Resmi Gazete. (2022b). Türk Ceza Kanunu ve Bazı Kanunlarda Değişiklik Yapılmasına Dair Kanun. Retrieved 31 October 2022, from https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/05/20220527-7.htm
20. Rubin, J. B., & Bishop, T. F. (2013). Characteristics of paid malpractice claims settled in and out of court in the USA: A retrospective analysis. *BMJ Open*, 3(6), 1–7. Retrieved from https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002985
21. Studdert, D. M., Mello, M. M., Sage, W. M., DesRoches, C. M., Peugh, J., Zapert, K., & Brennan, T. A. (2005). Defensive medicine among high-risk specialist physicians in a volatile malpractice environment. *Jama*, 293(21), 2609–2617. Retrieved from https://doi.org/10.1001/jama.293.21.2609
22. Türk Tabipleri Birliği. (1999). Hekimlik meslek etiği kuralları.
23. Vidmar, N., MacKillop, K., & Lee, P. (2006). Million dollar medical malpractice cases in Florida: Post-verdict and pre-suit settlements. *Vanderbilt Law Review*, 59(4), 1343–1381.
24. Watari, T., Tokuda, Y., Mitsuhashi, S., Otuki, K., Kono, K., Nagai, N., … Kanda, H. (2020). Factors and impact of physicians' diagnostic errors in malpractice claims in Japan. *PLoS ONE*, 15(8 August), 1–12. Retrieved from https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237145

Yeni Hormonlar

Oğuzhan KAVRIK[1]

1 Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ORCID- ID: 0000-0003-1694-8931

Ghrelin hormonu

Ghrelin oreksijenik bir hormondur ve mideden salgılanır. Bu hormon vücudumuzda büyüme hormonu salgılanmasını indükler. Ghrelin 28 amino asit uzunluğunda bir peptid hormon türevidir. Midenin mukozasındaki X/A benzeri endokrin hücrelerinden salgılanır. Ghrelin 1999'da ilk olarak reseptörü bulunmuş ardından, bu reseptöre bağlanan hormon olan ghrelin molekülü bulunmuştur. Ghrelin, 'ghre' ve 'relin' kelimelerinden türetilmiştir. 'ghre' kelimesi Hint, Avrupa dillerinden köken alır ve anlamı büyümektir. Diğer kelime 'relin' ise salgılatıcı anlamına gelmektedir. Literatürde ise ghrelin kelimesi büyüme hormonu salgılatıcı hormon olarak adlandırılmaktadır. İzole edilen sıçan ve insan ghrelin molekülleri birbirlerinden iki amino asit farklılığı vardır. Ayrıca, ghrelin hormonu diğer büyüme hormonu salgılatıcı moleküllerden farklı bir yapıya sahiptir. Ghrelin hormonu ile yapısı benzerlik gösteren tek hormon motilindir (1, 2).

Ghrelin hormonun gen yapısı

Ghrelin geni 3. Kromozomda bulunur. Bu gen 5 kilobazlık bir nükleotid çifti uzunluğuna sahiptir. Bu gende 4 ekzon ve 3 intron bölümü bulunur. Ghrelin hormonu preproghrelin molekülü olarak ribozomlarda üretilir. Preproghrelin molekülü 117 amino asit uzunluğundadır. Preproghrelin molekülünde 23 amino asit sinyal peptidi, ghrelin hormonu, 66 amino asit uzunluğunda kuyruk kısmından oluşur. Mide endokrin hücrelerinde bulunan prohormon konvertaz 1/3 enzimi, preproghrelin molekülünden 28 amino asit uzunluğundaki ghrelin hormonunu ayırır. Bu enzim bir endoproteaz'dır. Ghrelin molekülü ribozomlarda üretildikten sonra post-translasyonel modifikasyon geçirir. Bu modifikasyonda, ilk olarak olgun ghrelin molekülündeki üçüncü amino asit olan serin hidroksil grubundan asetillenir. Bu asetilasyon işlemi ghrelin aktivitesi için gereklidir.

Ayrıca asetilenmiş ghrelin hormonu reseptörüne olan afinitesi yüksektir. Asetilasyon işlemini ghrelin O-asetil transferaz enzimi katalizler (3). Bu işlemden sonra, asetilenmiş ghrelin molekülü protein kinaz C tarafından on sekizinci amino asit kalıntısından fosforlanarak ikincil yapısı oluşturulur. Plazmada asetilenmiş ve asetillenmemiş ghrelin birlikte bulunur. Asetillenmiş olan molekül asetillenmemiş olana göre daha fazla bulunur. Ayrıca ghrelin plazmada HDL'ye bağlı olarak bulunmuştur. Bunun nedeni ise, ghrelin HDL içinde bulunan paraksonaz enzimine bağlanır (1, 2).

Ghrelin hormonun üretildiği yerler

Ghrelin hormonu ilk olarak mideden izole edilmiştir. Mide dokusunda birçok endokrin hücre bulunur. Ghrelin molekülü X/A benzeri endokrin hücrelerden

sentezlenir. Bu hücreler yuvarlak veya oval şeklindedir. Bu endokrin hücreler mide lümeni ile bağlantısı yoktur. Fakat kapiller damarlarla bağlantısı vardır. Ghrelin mRNA'sı midenin fundus bölümündeki hücrelerde ve oksintik hücrelerde eksprese edildiği tespit edilmiştir. Duedonumdan aşağıya doğru gidildikçe, ghrelin üreten endokrin hücrelerinin sayısı azalmaktadır. Ghrelin üretiminin %20'si ince ve kalın bağırsakta gerçekleşir. Üretimin %80 ise, midede gerçekleşir. Ghrelin hipotalamusta bulunan arkuat, ventromedial, dorsomedial, paraventriküler çekirdeklerde ve üçüncü ventriküldeki ependimal tabaka hücrelerinde sentezlenir. Ayrıca, hipofiz bezi, immün hücreler, akciğer, ovaryum, plasenta, testis, böbrek, pankreasta da üretildiği belirlenmiştir (1, 2).

Ghrelin reseptörü

Ghrelin reseptörü geni üçüncü kromozomda bulunur. Reseptörün iki tipi vardır. Bunlar GSH-R 1a ve GSH-R 1b dir. Ghrelin hücrelerde bulunan bu reseptörlerine bağlanarak hücre içi kaskadı başlatır. GSH-R 1a reseptörü 366 amino asit uzunluğunda ve 7 tane transmembran domain içerir. Bu reseptör hücre zarında bulunan G proteinine bağlıdır. Bundan dolayı bu reseptöre G protein eşlenikli reseptör adı verilir. Reseptörün moleküler ağırlığı 41 kilo Dalton'dur (1, 2).

Ghrelin reseptörün doku dağılımı

Ghrelin reseptörü hipotalamusta antereventral preoptik, suprakiazmatik, lateroanterior hipotalamik, supra optik, ventromediayal, arkuat, paraventriküler çekirdeklerde ve hipofiz bezinde bulunur. Beyinde ise, gyrus dentatus, hippokampal formasyon, talamik alan, substantia nigra, raphe çekirdeklerinde bulunur. Ayrıca mide, ince ve kalın bağırsak, pankreas, kalp, aort, yağ dokusunda da bulunur.

Hedef hücrede hücre içi sinyal iletim mekanizması

Ghrelin hormonu reseptörüne bağlandığında, G proteini aktiflenir ve fosfolipaz C enzimini aktive eder. Fosfolipaz C enzimi zarda bulunan PIP2 molekülünden DAG ve IP3 oluşturur. IP3 endoplazmik retikulumdaki reseptörüne bağlanır ve hücre içine kalsiyum salınmasını sağlar. Diğer bir taraftan DAG molekülü protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C potasyum kanallarının tirozin amino asit kalıntılarını fosforlayarak kanalı inhibe eder. Bu inhibisyon hücre içi Na^+ konsantrasyonunu artırarak zarda depolarizasyon oluşmasına sebebiyet verir. Oluşan depolarizasyon sonucu voltaja bağımlı kalsiyum kanalları açılır ve içeri kalsiyum girer, kalsiyum büyüme hormonu içeren veziküllerin zara taşınmasını ve ekzositoza uğramasına aracılık eder.

Ghrelin hormonu ayrıca AMP aktive eden protein kinaz ve asetil KoA karboksilaz enzimini aktive eder. Bunun aksine yağ asit sentaz enzimini inhibe eder (1, 2).

Ghrelinin iştahı artırma mekanizması

Santral sinir sisteminde hipotalamusta bulunan arkuat ve paraventriküler çekirdekler ghrelin hormonu ve leptin hormonunun esas etki gösterdikleri yerlerdir. Arkuat ve paraventriküler çekirdeklerde nöropeptit Y ve Agouti bağlantılı protein moleküllerini üreten nöronlar bulunur. Ghrelin bu nöronlardaki reseptörüne bağlandığında, bu nöronlarda c-fos (trans-aktivatör) miktarı artar ve NPY ve AgRP moleküllerinin ekspresyonu artmış olur. Üçüncü ventrikülde ve arkuat ve paraventriküler çekirdeklerde ghrelin üreten nöronlar bulunur. Bu nöronlar arkuat ve paraventriküler çekirdeklerde bulunan NPY ve AgRP nöronlarına, POMC/CART üreten nöronlara, CRH üreten nöronlara, oreksin üreten nöronlara projeksiyon yapar. Projeksiyon yapılan bu nöronlarda, GSH-R 1a reseptörü bulunmaktadır. Ghrelin üretilip salındığında bu nöronlardaki reseptörüne bağlanır ve NPY ve AgRP nöronlarından NPY ve AgRP üretimini ve salınmasını sağlar. Bu moleküller iştahı artırır ve insanda kilo alımına sebebiyet verir. Ayrıca NPY molekülü CRH üreten nöronlarda GABA sentezini baskılar ve CRH sentezini indükler. POMC/CART üreten nöronlarda ise POMC/CART moleküllerinin üretimini baskılar (1, 2).

Ghrelinin hormonun vagal etkisi

Ghrelin hormonu vücutta üç şekilde hipotalamusa ulaşarak etki gösterir. Birincisi, hipotalamustaki çekirdeklerde bulunan ghrelin üreten nöronlardan salınır ve kan beyin bariyerini geçerek NPY ve AgRP nöronlarındaki reseptörlerine bağlanır. İkincisi ise, periferdeki dokularda üretilen ghrelin hormonu kan yoluyla hipotalamusa ulaşır fakat burada bir problem oluşur ve ghrelinin kan beyin bariyerinden geçmesi, ghrelinin plazmadaki miktarı ile ilişkilidir. Kan beyin bariyerinden geçen ghrelin molekülü ilgili hücredeki reseptörüne bağlanır. Üçüncüsü ise, ghrelin periferdeki dokularda üretilir ve nervus vagusdaki reseptörüne bağlanır oluşan uyarı beyinde nukleus traktus solitariusa iletilir ve buradan da ilgili hipotalamus çekirdeklerine sinyal iletilir (1, 2).

Ghrelin hormonun diğer endokrin etkileri

Ghrelin hormonunun birçok doku ve organda etkileri mevcuttur. Bu etkileri hala araştırılmaktadır. Ghrelin hipotalamusta üretilen GHRH hormonu gibi hipofiz bezinden büyüme hormonu sentezlenmesini indükler. Bu yüzden ghrelin

literatürde büyüme hormonu salgılattırıcı hormon olarak isimlendirilir. Ghrelin ayrıca kan beyin bariyerini geçerek arkuat çekirdeklerdeki NPY ve AgRP nöronlardaki reseptörlerine bağlanarak, NPY/AgRP salınmasını indükler ve iştahı artırır. Ayrıca paraventriküler çekirdekteki nöronlarda CRH üretimini indükleyerek plazmadaki aldosteron ve kortizol hormonu miktarlarının artmasına neden olur.

Ghrelin plasentadan salgılanır, bunun en büyük etkisi büyüme hormonunu salgılatmasıdır. Çünkü doğumdan öncesinde ve sonrasında büyüme hormonu çocuk için vazgeçilmezdir. Dolayısıyla ghrelinin plasentadan üretilmesi çocuk için bir nevi ikincil güvenlik önlemidir. Çünkü çocukta oluşabilecek herhangi bir GHRH hormon probleminde plasentadan üretilen ghrelin hormonu büyüme hormonu salgılanmasını devam ettirecektir. Yapılan çalışmalar, ghrelin hormonunun prolaktin salınımını, uykuyu, kalp kasılmasını, damarların vazodilatasyonunu, hücrelerin çoğalmasını stimüle ettiği termoregülasyonu azalttığı belirlenmiştir (1, 2).

Leptin hormonu

Leptin 'leptos' kelimesinden gelir ve anlamı cılız demektir. Leptin adipoz dokudan üretilen bir hormondur ve ilk olarak 1994'te tanımlanmıştır. Leptin hormonu iştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır. Bu fonksiyonunu NPY/AgRP nöronları üzerinden gerçekleştirir. Dolayısıyla ghrelin hormonun tersine leptin hormonu anti-obezite hormonudur (6).

Leptin hormonunun gen yapısı

Leptin hormonunun geni 7. kromozomda bulunur. Aslında leptin geni ob geninin içerisinde yer alır yani aslında leptin molekülü ob geninin ürünüdür. Bu gen 3 ekzon ve 2 intron DNA dizisi içerir. Bu genin uzunluğu 18 kilo baz çiftidir. Bu genin promotor bölgesinde cAMP ve glukokortikoit cevap elementlerinin bağlanma bölgeleri bulunur. Leptin molekülünün birçok dokuda üretilir fakat esas üretim yeri beyaz yağ dokusudur. Ayrıca az oranda mide, kalp, plasenta, epitel dokusundan da sentezlenmektedir. Leptin molekülünün ağırlığı 16 kilo Dalton'dur. Bu hormonun yapısı sitokin molekülleri ile benzerlik göstermektedir. Leptin hormonu 166 amino asit uzunluğundadır.

Leptin reseptörü

Leptin hormonu hedef hücrelerde OBR reseptörüne bağlanır. OBR resptörü birinci kromozomda bulunur. Bu gen 18 ekzon ve 17 intron DNA dizisine sahiptir. Bu genin kodladığı molekül 1162 amino asit dizisinden oluşmaktadır. Ayrıca OBR reseptörü sınıf 1 sitokin ailesindendir. Leptin mRNA'sının farklı

birleştirme formaları vardır. SLR, OBR mRNA'sının farklı bir formudur. SLR'nin görevi ise, plazmada leptine bağlanıp leptinin böbrekler tarafından atılmasını engellemektir (6).

Leptin reseptörünün doku dağılımı

OBR başlıca ve çok miktarda hipotalamusun arkuat, paraventriküler, dorsomedial, ventromedial çekirdeklerinde eksprese edilir. Ayrıca, iskelet kası, kalp adrenal bezler, böbrek, yağ dokusu, immün hücreler, karaciğer, pankreatik beta hücrelerinde sentezlenmektedir. Leptin hormonu reseptörüne bağlandığında, reseptör aktifleşir ve JAK 2 enzimini aktive eder. JAK 2 enzimi OBR reseptörünün spesifik tirozin kalıntılarını fosforlar. Bu fosforlama, tirozin kalıntılarının her birinin farklı bir yolağı aktifleştirmesine olanak verir. Bu yolaklar, MAP kinaz, AMPK, PI3K, SHP-2'dir. STAT 3 trans-aktivatörler fosforlanan bu kalıntılar tarafından aktive edilir. Aktifleşen STAT 3 molekülleri dimerleşerek çekirdeğe doğru hareket eder ve DNA'da uygun gen bölgesinin transkripsiyonunu artırırlar. İnsülin hormonu IRS-IP3 yolağını kullanır. Leptin de IRS2 molekülü üzerinden bu yolağı kullanmaktadır. Dolayısıyla leptin ve insülin hormonlarının hücrelerdeki etkisinde bir interaksiyon söz konusudur. Yapılan çalışmalarda IRS2 mutant farelerde aşırı iştah ve yağlanma görülmüştür. Leptin kas dokusunda AMPK yolağını indükleyerek yağ oksidasyonunu artırır. Ayrıca asetil KoA karboksilaz enzimini inhibe eder (6).

Leptin hormonunun etkileri

Büyüme hormonu eksikliğinde, leptin düzeyleri artmış olmasına rağmen akromegalide yüksek bulunmaktadır. Hipoglisemik bir etkiye sahip olan Leptin, karaciğer hücrelerinde insülin hormonuna antogonist bir etki gösterir. Yağdan zengin diyet leptin düzeylerini düşüşe neden olur. Ayrıca, Leptin hormonu vücut ağırlığı, enerji sarfının ve besin alınmasının düzenlenmesiyle görevli olduğu için, beyinde açlık ve tokluk merkezleriyle ilişkilidir. Leptinin asıl görevi, enerji fazlalığından ziyade enerjinin yeterliliği açısından bir metabolik sinyal olarak görev görmesidir.

Yağ depolarının dolu olduğunda Leptin salgılanır ve hipotalamusta reseptörüne bağlanır. Bağlanma sonrası, oreksijenik olan peptidlerin ekspresyonunu, bilhassa nöropeptid Y ekspresyonu baskılarken, anoreksijenik olan peptidlerin ekspresyonunu artırır. Bunun sonucunda, hücrelerde besin alımının azalması ve enerji tüketimi artışı gerçekleşir. Enerji tüketiminin arttırmasının sebebi, leptin hormonunun norepinefrin üretiminde artış yapmasıdır. Norepinefrinin artması da sempatik sinir sistemini aktive etmesinin

bir sonucudur. Diğer taraftan, Leptin hormonu yağ moleküllerinin lipolizini uyarmaktadır.

Kalori kısıtlaması ve kilo düşmesini takiben leptin hormınu seviyelerinde hızla azalma görülür. Bu azalma, bu azalma, enerji tüketiminde azalma ve iştah artışını da içeren, açlığa karşı vücudun fizyolojik uyum cevabıyla da ilişkilidir. Sonuç olarak leptin hırmonu, yağ depolanması ve besin tüketimini azaltır, enerji tüketimini de arttırarak obezite gelişmesine karşı direnç sağlar. Genel olarak, obezite de yüksek leptin seviyeleri görülür. Dolayısıyla, obezitenin tedavisinde ne endojen olarak bulunan ne de dışarıdan leptin hormonu uygulanması etkin bir tedavi yöntemi değildir. Çünkü bu hastalarda aynı zamanda leptin direnci olduğunun bir göstergesidir.

Leptin gen mutasyonuna sahip sıçanlarda, obezite, insülin direnci, hiperfaji görülmektedir. Hatta, hipotalamo-hipofizer-adrenal aks aktive olurken, hipotalamo-hipofizertiroid, gonadal akslar baskılanmaktadır. Ayrıca, leptin gem mutasyonunu taşıyan insanlarda, pubertal gelişim olmadığı belirlenmiştir (7).

Leptin hormonunun hipotalamik çekirdeklere taşınması

Leptin hormonu beyaz yağ dokusunda üretildikten sonra, kanda plazma proteinleri ile taşınır. Kandan, kan beyin bariyerinden geçerek hipotalamusa ulaşması birkaç şekilde olur. Birincisi, bu geçişte plazma leptin düzeylere çok önemlidir. İkincisi reseptörüne bağlanarak geçtiği düşünülmektedir. Üçüncüsü, leptin reseptörü koroid pleksusda fazlaca sentezlenmektedir. Dolayısıyla reseptörüne bağlanarak serebrospinal sıvıya geçer ve hedef çekirdeklere ulaşır.

Leptin hormonunun iştah azaltma mekanizması

Hipotalamusta arkuat, ventromediyal, dorsomediyal çekirdeklerde leptin hormonuna duyarlı nöronlar bulunur. Leptin arkuat çekirdekte bulunan NPY/AgRP nöronlarındaki reseptörüne bağlanır ve bu nöronlardan NPY/AgRP moleküllerinin salgılanmasını inhibe eder. Fakat leptin POMC/CART nöronlarındaki reseptörüne bağlandığında, bu nöronlardan POMC/CART moleküllerinin salgılanmasını indükler. Sonuçta POMC/CART moleküller iştah artışına neden olur (6).

Leptin direnci

Leptin üretiminden hedef hücredeki reseptörüne bağlanmasına kadar süreçte oluşabilecek bozukluklar leptin direncine neden olur. İlk olarak leptin direncine, beyaz yağ dokusundan salgılanan leptin hormonunun yapısındaki kusurlar veya leptin sekresyonun da oluşabilecek sorunlar neden olabilir. İkinci olarak ise, leptin hormonunun plazmada taşınmasında bozukluklar olabilir. Üçüncü olarak,

leptin hormonunun kan beyin bariyerini geçmesinde oluşabilecek sorunlar leptin direncine neden olur. Dördüncü ve son olarak ise, leptin reseptöründe oluşabilecek problemler dirence neden olabilir (6).

Adiponektin hormonu

Adiponektin 1995'te 4 çalışma grubu tarafından aynı zamanda keşfedildi. Adiponektin yağ dokusundan salgılanan bir hormondur. Bu hormon yapısal olarak kollojen 8 molekülüne benzerlik göstermektedir. Yapılan araştırmalarda leptin hormonu obez insanlarda zayıf insanlara göre daha az salgılanmaktadır (8, 9). Leptin hormonu aynı zamanda anti-inflamatuvar ve aterojenik etkileride olduğu belirlenmiştir. Plazma konsantrasyonu 5-30 ug/ml dir. Bu konsantrasyon diğer sitokinlere göre çok yüksektir. Ayrıca adiponektin miktarı kadınlarda erkeklere göre yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni kadınlardaki yağ oranı erkeklerden fazla olmasından kaynaklandığından dolayı düşünülmektedir.

Adiponektin hormonunun gen yapısı

Adinopektin geni üçüncü kromozomda bulunur. İlginç olarak bu gen lokusu tip 2 diyabet genleri ile ilişkili bulunmuştur. Bu gen 17 kilo baz çifti uzunluğundadır ve 3 ekzon, 2 intron DNA dizisi içerir. Adiponektin molekülü 247 amino asit uzunluğundadır ve molekül ağırlığı 30 kilo Dalton'dur. Adiponektin hormonunda 4 farklı domain bulunur ve hormon globuler yapıdadır. Bu globuler proteinler birleşerek 3 farklı yapı meydana getirir. Bu yapılar trimer, hekzamer, oligomer yapılarıdır. Bu 3 yapı sırasıyla düşük, orta, yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin olarak isimlendirilir. Plazmada daha çok orta ve yüksek moleküler ağırlıklı adinopektin bulunur.

Adiponektin hormonunun reseptörü

Adiponektin hormonunun AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki reseptörü bulunmaktadır. AdipoR1 reseptörü geni 13.kromozomda bulunur. AdipoR2 reseptörü geni ise 10 ve 5 kromozomlarda bulunur. Her iki reseptör de integral proteindir. AdipoR1 reseptörü daha çok iskelet kası hücrelerinde, AdipoR2 reseptörü ise karaciğerde sentezlenir. Her iki reseptörde G protein eşlenikli reseptör yapısındadır. AdipoR1 globuler adiponektin molekülüne yüksek afinite gösterir, fakat hekzamer yapısındaki adiponektin molekülüne düşük afinite gösterir. Adipo R2 ise her iki adiponektin formuna eşit afinite gösterir (8, 9).

Adiponektin hormonunun reseptörünün doku dağılımı

Adiponektin reseptörleri iskelet kasında, pankreatik beta hücrelerinde, makrofajlarda, hipotalamustaki çekirdeklerde, endometriumda da tespit edilmiştir.

Adiponektin hormonunun hepatik hücredeki etkisi

Adiponektin hormonu hepatositlerde AdipoR1 ve AdipoR2 üzerinden ayrı ayrı etki gösterir. AdipoR1 reseptörüne bağlandığında AMPK yolağını aktive eder. AMPK yolağı glikoz-6-fosfataz, fosfoenol prüvat karboksilaz enzimlerinin miktarını azaltır. Ayrıca sterol düzenleyici element bağlayıcı proteininin miktarını azaltır. Bu sayede karaciğerde endojen glikoz üretimini azaltıp, hücreye glikoz girişini artırarak diyabeti düzelttiği düşünülmektedir. AdipoR2 ise karaciğerde, PPAR-alfa üzerinden glikokinaz, UCP2, Asetil Koa Oksidaz enzimlerinin miktarını artırarak diyabetin düzenlenmesinde rol alır (10).

Adiponektin hormonunun iskelet kas hücresindeki etkisi

Adiponektin hormonu karaciğerdeki hepatik hücrelerdeki AdipoR1 ve AdipoR2 üzerinden etkisini gösterir. Bu iki reseptör sırasıyla PPAR-alfa ve AMPK yolaklarını aktive ederler. Ayrıca adiponektin asetil KoA karboksilaz miktarını azaltır, beta oksidasyonu artırır. Dahası, GLUT4 miktarını ve translokasyonunu artırır (10).

Adiponektin hormonunun aterojenik etkileri

Adiponektin hormonu intrasellüler adezyon molekülü-1, vasküler adezyon molekülü-1, E-selektin ekspresyonunu inhibe eder. Ayrıca monositlerin endotele yapışmasında rol alan NFKb molekülünün TNF-alfa ile stimülasyonunu inhibe eder. Dahası platelet türevi büyüme faktörü, heparin bağlı epidermal büyüme faktörü, temel fibroblast büyüme faktörlerinin DNA sentezlerini engeller. Makrofajlarda TNF-alfa ve IL-6 üretimini baskılar ve anti-inflamatuvar etki gösterir. Sonuç olarak, adiponektin hormonu köpük hücre formasyonunu engeller ve aterosklerozisi önler (8, 9).

Apelin hormonu

Apelin hormonu beyaz yağ ve kahverengi yağ dokusundan sentezlenir. Birçok dokuda reseptörü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar apelin hormonunun akut olarak verildiğinde kan basıncını düşürdüğünü ortaya koymuştur. Fakat bazı çalışmalarda tam tersi olarak kan basıncını yükselttiği görülmüştür. Ayrıca apelin hormonunun renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi ile ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir. Obezlerde apelin hormonu 2 kat daha fazla sentezlendiği belirlenmiştir (11).

2.4.1. Apelin hormonunun gen yapısı

Apelin geni 25. X kromozomunda bulunur. Bu genin transkripsiyonu sonucu preprohormon olarak 77 amino asit uzunluğunda ribozomlardan sentezlenir. Bu molekül hücre içinde bulunan prohormon konvertaz enzimleri ile üç hormona ayrılır. Bu hormonlar 36, 17, 13 amino asit uzunluğundadır. Apelin hormonunun molekül ağırlığı 8569 kilo Dalton'dur. Apelin hormonu kalp, akciğer, karaciğer, testis, böbrek, ovaryum, yağ dokusu ve endokrin bezlerde üretilir ve salgılanır. Ayrıca spinal kord, korpus kallaozum, amigdala, substantia nigra, hipofiz bezi ve plasentadan da sentezlendiği belirlenmiştir (11).

Apelin hormonunun reseptörü

APJ reseptörü 11. kromozomda bulunur. Bu reseptörün moleküler ağırlığı 42660 kilo Dalton'dur. Bu reseptör 380 amino asit uzunluğunda ve G proteini eşlenikli reseptördür yapısına sahiptir. APJ en çok kalp ve akciğerde eksprese edildiği belirlenmiştir. Bunun yanında APJ, böbrek, hipofiz bezi, ovaryum, iskelet kası, dalak, timüs, prostat, testis, ince bağırsak, CD4 reseptörünü taşıyan T lenfositlerde ve düz kas dokusunda sentezlenmektedir. Ayrıca apelin reseptörü, serebral korteks, hipotalamus, hipokampüs, korteks, striatum, talamik ve hipotalamik çekirdeklerde de sentezlenmektedir.

Apelin hormonunun hücre içi sinyal yolağı

Yapılan araştırmalarda apelin hormonunun anjiyotensin konvertaz enzimi tarafından parçalandığı belirlenmiştir. Bu keşif apelin ile renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini ve dâhilinde anjiyo tensinin apelin ile ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir. Apelin intravasküler olarak injekte edildiğinde kan basıncını azalttığı ve kalp hızını arttırdığı belirlenmiştir. Fakat yapılan başka bir çalışmada endotel dokusu hasarlanmış doku içerisine apelin enjeksiyonu yapıldığında, düz kas dokusunun kasıldığı görülmüştür.

Sonuç olarak apelin, eğer damar endotelinde herhangi bir hasar yoksa vazodilatasyona neden olduğu, fakat damar endotelinde hasar varsa apelin düz kas hücresindeki reseptörüne bağlanarak düz kas hücrelerinde kasılmaya neden olduğu belirlenmiştir. Şekil 12'de gösterildiği gibi, ilk durumda apelin endotel sağlamsa, apelin reseptörüne bağlanır ve G proteini aktifleşir. Aktive olmuş G proteini endotelyal nitrik oksit sentaz enzimini aktive eder. Bu enzim L-arjininden NO oluşumunu katalizler. Oluşan NO molekülü difüzyonla düz kas hücresine geçer. Burada sGC enzimini aktive ederek, GTP 'den cGMP molekülünün oluşmasını sağlar. Bu molekül düz kas hücrelerinde ilgili yolakları başlatarak vazodilatasyona nenden olur.

Diğer bir taraftan, eğer endotel dokusunda bir hasar var ise apelin düz kas hücresindeki APJ reseptörüne bağlanır ve G proteini aktifleşir. G proteini fosfolipaz C enzimini aktive eder. Bu enzim PIP2 molekülünden IP3 ve DAG oluşturur. Bu iki molekül düz kasın kasılmasındaki olayları başlatır (11, 12).

Apelin hormonunun sıvı elektrolit dengesi üzerine etkileri

Hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler çekirdekteki nöronlarının sıvı dengesinin düzenlenmesinde önemli roller üstlendikleri bilinmektedir. Merkezi sinir sisteminde salıverilen apelin, antidiüretik hormonu (ADH) ve başka mediyatörler yoluyla da çevre dokuları ve böbreği etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda susuz bırakılan farelerde apelin-13 molekülünün intraserebro-ventriküler uygulamasının su alımında artışa neden olduğunu ve böylece apelin-13'ün sıvı homeostazisini düzenleyici bir fonksiyonunun olabileceğini ileri sürmüşlerdir (13). Sıçanlara apelin-13 molekülünü intraperitonal (ip) ve intraserebro-ventriküler enjeksiyonunun su tüketimini arttırdığı bildirilmiştir. Hipotalamik supraoptik çekirdek içine mikrodiyaliz yöntemiyle apelin-13 uygulamasının ADH nöronlarının elektrofizyolojik aktivitesini uyardığı ve somatodendritik ADH salıverilmesini indüklediği gösterilmiştir. Bu bulgular apelinin su tüketimini arttırdığını ortaya koymakta ancak mekanizmalar hakkında detaylı bilgiler vermemektedir.

Apelin hormonunun sindirim sistemi üzerine etkileri

APJ'nin mide enterokromafin hücrelerinde, pankreas hücrelerinde ve kolon epitel hücrelerinde bulunması; mide fundusunda, barsaklarda, duodenumda, kolon ve ileumda da apelin ekspresyonun gösterilmesi, apelinin gastro-intestinal sistemde de rollerinin olabileceğini düşündürmektedir. Apelinin kemirgen intestinal dokudan kolesistokinin sekresyonunu uyardığı ve mide hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Paryetal hücreler tarafından üretilen apelin enterokromafin hücre reseptörlerini aktive ederek bu hücrelerden histamin salınımını bloklamakta ve sonuçta paryetal hücrelerden daha az asit sekrasyonuna sebep olmaktadır. Farelere apelin-13 molekülünü intraserebro-ventriküler uygulanmasının doz bağımlı mide boşalması ve bağırsak geçişi üzerinde inhibitör etki yaptığı, intra-peritoneal uygulanmasının ise mide boşalmasına etki etmediği gösterilmiştir.

Apelin-36 uygulanan farelerde, normal şartlarda hiperglisemiye yanıt olarak oluşan insülin salgısının meydana gelmediği tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada insülinin adipoz dokudan apelin sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Bu durum apelin sinyalleri ile insülin sinyallerinin fonksiyonel olarak bağımlılığını ortaya koymaktadır. Aç bırakılan farelerde hem plazma insülin

düzeyi hem de adipoz dokuda apelin ekspresyonun azaldığı görülmüş ve sonuç olarak plazma apelin düzeyinin azaldığı tespit edilmiştir. Beslenme sonrasında ise hem plazma apelin düzeyi hem de adipoz dokudaki apelin mRNA seviyesinin normal düzeyine geri döndüğü gösterilmiştir.

Apelinin gastrointestinal sistem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı çalışmalar genellikle peptidin ve reseptörünün lokalizasyonunu belirlemeye ve insülin ile ilişkisini açıklamaya yönelik olarak gerçekleştirilmiştir. Fizyolojik etki ve mekanizma açıklamaya yönelik çalışmalar nispeten daha az sayıdadır (13).

Kisspeptin hormonu ve reseptörü

1996'da kanser metastazını baskılayan gen olarak keşfedilmiştir. En çok hipotalamustaki ARC ve AVPV çekirdeklerinde üretilir. Kisspeptin üreme sisteminde etkin bir rol oynar. Bu rolünü GNRH salgılanmasını indükleyerek yapar (14-16). Kisspetin hormonu kiss1 geninden transkripe edilir. Transkripsiyon sonucu oluşan bu mRNA'dan ribozomlarda kisspeptin molekülü sentezlenir. Bu molekül 145 amino asit uzunluğunda bir prohormon dur. Bu prohormonu prohormon konvertaz enzimi belirli yerlerinden keserek 4 farklı kisspetin hormonu oluşur. Oluşan 54, 14, 13, 10 amino asit uzunluğundaki moleküllerin hepsi aynı aktiviteye sahip kispeptin molekülleridir. Kisspeptin hormonu plasenta, testis, pankreas, karaciğer, ince bağırsak ve ARC, AVPV çekirdeklerinde üretilir.

Kiss1r kisspeptin hormonunun bağlandığı reseptörüdür. Bu reseptör G protein bağlı reseptör familyasındandır. Bu reseptör 7 transmembran domain ve 3 tane glikolizasyon bölgesi içerir. Kisspeptin reseptörü plasenta, hipofiz bezi, spinal kort, pankreas, mide, ince bağırsak, timüs, dalak, akciğer, testis, böbrek ve hipotalamustaki çekirdeklerde sentezlenir (14-16).

Kisspeptin hormonu hücre içi sinyal iletimi

Kisspeptin hormonu kiss1r reseptörüne bağlandığında G proteini aktive olur. Aktifleşmiş G proteini fosfolipaz C enzimini aktive eder. Aktive olmuş fosfolipaz C enzimi membrana bağlı PIP2 molekülünden IP3 ve DAG oluşturur. IP3 endoplazmik retikulumdaki reseptörüne bağlanır ve hücre içine kalsiyum salınır. DAG molekülü ise protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C TRPC kanallarını fosforlayarak aktive eder. Aynı zamanda potasyum kanallarını inhibe eder. Ayrıca kisspeptin molekülü ERK yolağını aktifler. Sonuçta kisspeptin GnRH salgılanmasını stimüle etmiş olur (17, 18).

Kisspeptin hormonunun üremedeki rolü

Kisspeptin hormonu, GPR54 reseptörünün C terminaldeki ilgili amino asit dizisine bağlandığında, fosfalipaz C enzimi aktive olur. Sonrasında, inozitol 1,4,5 trisfosfat artışı ve Ca^{+2} meydana gelir. En son olarak da ekstrasellüler sinyal ile düzenlenen kinaz ve p38 mitojen ile aktive edilen protein kinaz yolakları aktive olur.

İnsan ve farelerde bulunan GPR54 reseptör mutasyonları, GPR54 reseptörü fonksiyon kaybına yol açmaktadır. Bunun sonucunda, hipogonadotropik hipogonadizm gelişmektedir. Yapılan çalışmalar, bu reseptörün pubertede normal GnRH aktivitesi için gerekli olduğunu ortaya koymuş ve kisspeptin-GPR54 sisteminin üreme sistemi üzerine etkilerini araştıran birçok çalışmaya da ön ayak olmuştur.

Kisspeptin-GPR54 sistemini etkileyen, yedi tane GPR54 reseptör mutasyonu belirlenmiştir. Bunu sonucunda, farklı derecelerde hipogonadizim, kısmi ya da tamamen oluşmamış puberte görülmektedir. GPR54 mutasyonları sonucunda seksüel gelişim, üreme ve fertiliteyi etkileyen tüm farklı fenotipik gelişim bozuklukları, kisspeptin-GPR54 sisteminin GnRH nöronlarının aktif olduğu, fetal gelişim, neonatal yaşam, puberte ve erişkinlikte de gerekli olduğunu düşündürmektedir (19). GPR54 -/- (GPR54 geni homozigot olarak delesyona uğratılan) erkek farelerde testislerin küçüldüğü, dişilerde foliküler matürasyonun görülmediği ve vaginal açılmada gecikme olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, bu durumun tersine bir şekilde, kisspeptin yanıtına yönelik intrasellüler uyarıların uzamış aktivasyonuna yol açan GPR54 mutasyonlarının da insanlarda merkezi puberte prekoksa neden olduğu bilinmektedir.

GPR54 -/- farelerde hipogonadizm görülmesine rağmen, GnRH nöronlarının normal morfolojiye sahip oldukları ve median eminense projekte olduklarının gösterilmesi, bu patolojinin oluşmasında GnRH nöronlarından daha üstte yer alan mekanizmaların devreye girdiğini göstermektedir. GPR54 -/- farelerde, etkilenmemiş bir GnRH hücre topluluğu ile birlikte, reseptör-ligand ilişkisinin reseptör yönünden engellenmesi sonucunda pubertenin ortaya çıkışının etkilendiğini gösteren çalışmalar, kisspeptin-GPR54 sisteminin üreme fonksiyonlarının gelişimindeki önemli başlatıcı ve uyarıcı etkilerine de ışık tutmaktadır. Kisspeptinlerin, GnRH bağımlı LH ve FSH salınımına neden oldukları GPR54 mutasyonlu fareler yanında sıçanlarda da gösterilmiş ve periferik yolla verilen metastinin dişi ve erkek sıçanlarda gonatropin düzeylerini arttırdığı, prepubertal dişilerde ovulasyona neden olduğu bildirilmiştir (19). Bu etkinin GnRH antagonistleri ile engellenebilmesi de önemli bir bulgudur. Primatlarda da kisspeptin verilmesinin GnRH ve LH düzeylerinde GnRH antagonisleri ile geri döndürülebilen salınım artışına neden olduğu bilinmektedir.

Kisspeptin nöronlarının GnRH nöronlarına olan etkileri ve bu etkinin mekanizmaları, GPR54 reseptörünün GnRH nöronlarındaki ko-lokalizasyonlarının ortaya çıkarılması ve ileri araştırmalar ile tartışabileceği gibi bu konu da ek bazı noktaların da orta çıktığını görmekteyiz. Farelerde, medio-bazal-hipotalamik eksplant kültürlerinde kisspeptin uyarımı ile GnRH salınımı olduğu ve tetradoksin ile bu kisspeptin bağımlı GnRH salınımının değişmediği gösterilmiştir (19). Tetradoksin potent bir voltaj kapılı Na^{++} kanal blokeri olarak median eminense projekte olan GnRH nöronlarındaki aksiyon potansiyellerini engelleyeceğinden, kisspeptinlerin direkt olarak medio-bazal hipotalamustaki GnRH sinir terminallerine etkili olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ovarian siklusun foliküler fazında artan östrojen seviyelerinin hipofiz kaynaklı ve ovulasyondan sorumlu olan LH salınımına neden olacak şekilde hipotalamustan GnRH salınımını artırdığı bilinmektedir. Östrojenin GnRH nöronları üzerindeki pozitif geri bildirimininin anteroventral periventriküler, median preoptik ve periventriküler preoptik çekirdeklerde bulunan ve östrojen alfa reseptörü (ERα) eksprese eden nöronlar aracılığı ile dolaylı yoldan olduğu düşünülmektedir.

GnRH nöronları ile ilişkide olan bu nöronların kisspeptin de dahil olmak üzere glutamat, GABA ve nörotensin salınımında bulundukları gösterilmiştir. Bulgular artıkça hipotalamik kisspeptin nöron topluluklarının rol dağılımlarındaki önemli bir noktanın da östrojen bağımlı GnRH ve LH salınımlarının düzenlenmesi olduğu ortaya çıkmıştır. Östrojen alfa reseptörü (ERα) eksprese eden nöronlar üzerinde yapılan çalışmalarda, kemiricilerde arkuat çekirdekteki kisspeptin nöron topluluklarının GnRH salınımında negatif feed-back rolü üstlendiklerini, antero-ventral-paraventriküler çekirdekteki (AVPV) kisspeptin nöronlarının ise pozitif feed-back görevi yaptığını düşündürmektedir. Koyunlarda da arkuat çekirdek kaudalindeki kisspeptin nöronlarının hemen hemen tamamının ve preoptik alandakilerin yarısının değişen yoğunluklarda ERα taşıdıkları gösterilmiştir. Farklı türlerde yapılan çalışmalar ile kisspeptin nöronlarının ayrıca seks steroidlerine duyarlı oldukları görülmektedir. Kastrasyon ya da overektomi ile primatlar ve kemiricilerin arkuat çekirdeklerinde kisspeptin ekspresyonu artmakta, kemiricilerde AVPV'de azalma görülmekte, koyunlarda da overektomi ile arkuat çekirdekte ekspresyon artışı izlenmektedir (19).

Kisspeptin hormonu ile gelecekte yapılabilecekler

Plazma kisspeptinin miktarı hamile olan kadınlarda olmayan kadınlara göre 7000 kat fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca hipertansiyon, diyabet vb. hastalıklara sahip hamile kadınlarda plazma kisspeptinin miktarı hasta olmayan hamile kadınlara göre düşüktür. Düşük yapmış kadınlarda plazma kisspeptinin

miktarı gebeliğin ilk trimestırında sağlıklı kadınlara nazaran düşük bulunmuştur. Sonuç olarak, plazma kisspeptinin miktarı düşük riskini tanımlamada yeni bir potansiyel belirteç olabilir (17,18).

KAYNAKLAR

1. Korbonits, M., Goldstone, A. P., Gueorguiev, M., & Grossman, A. B. (2004). Ghrelin—a hormone with multiple functions. *Frontiers in neuroendocrinology*, *25*(1), 27-68.
2. Asakawa, A., Inui, A., Yuzuriha, H., Ueno, N., Katsuura, G., Fujimiya, M., ... & Kasuga, M. (2003). Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology*, *124*(5), 1325-1336.
3. Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., Broglio, F., Benso, A., Gottero, C., ... & Ghigo, E. (2001). Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(3), 1169-1174.
4. Houseknecht, K. L., Baile, C. A., Matteri, R. L., & Spurlock, M. E. (1998). The biology of leptin: a review. *Journal of animal science*, *76*(5), 1405-1420.
5. Emral, R. (2006). Adiponektin ve diğer sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci*, *26*, 409-420.
6. Kadowaki, T., Yamauchi, T., Kubota, N., Hara, K., Ueki, K., & Tobe, K. (2006). Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, *116*(7), 1784-1792.
7. Garaulet, M., Hernandez-Morante, J. J., de Heredia, F. P., & Tébar, F. J. (2007). Adiponectin, the controversial hormone. *Public health nutrition*, *10*(10A), 1145-1150.
8. Dıez, J. J., & Iglesias, P. (2003). The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, *148*(3), 293-300.
9. Bełtowski, J. (2006). Apelin and visfatin: unique" beneficial" adipokines upregulated in obesity?. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, *12*(6), RA112-9.
10. Kleinz, M. J., & Davenport, A. P. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacology & therapeutics*, *107*(2), 198-211.
11. Sandal, S., & Tekin, S. (2013). Adipoz dokudan salgılanan bir hormon: apelin. *Annals of Health Sciences Research*, *2*(1), 55-62.
12. Oakley, A. E., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2009). Kisspeptin signaling in the brain. *Endocrine reviews*, *30*(6), 713-743.

Antianginal Tedavide Yeni Trendler

Osman KUKULA[1]

1 Dr. Öğretim Üyesi, Ondokuzmayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Samsun, okukula@gmail.com. Orcid No: 0000-0001-5503-2462.

Angina pektoris yaşam kalitesini bozan bir durumdur. Stabil angina, koroner arter hastalığının en yaygın belirtilerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Mevcut angina tedavileri içerisinde kullandığımız klasik ilaçlar; beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleridir(1). Bazı yeni ilaçlar angina tedavisinde denenmektedir.

Ranolazin

Yeni antianginal ilaçlardan biridir, etki mekanizması şöyledir; oksijen tüketimine, diyastolik fonksiyon bozukluğuna, koroner kan akımına olumlu etkileri vardır, aksiyon potansiyeli esnasında geç sodyum akışını inhibe etmektedir(1). Etki mekanizması diğer klasik ilaçlardan farklılık göstermektedir(1). Kalsiyum bağımlı yolakları da etkileyebilen bir ilaçtır, iskemik miyositlerde aşırı kalsiyum yükünü azaltmaktadır(1).

Yan etki olarak kabızlık, mide bulantısı, asteni, baş ağrısı, baş dönmesi yapabilmektedir(1). EKG'de QT'yi uzatabilir, QT'si uzun olan hastalarda problem oluşturabilir(1). Genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır ancak ciddi böbrek ve karaciğer yetmezliklerinde kullanılmamalıdır(1). Karaciğer sitokrom enzimleri aracılığı ile ilaç etkileşimlerine girebilmesi muhtemeldir(1).

Ranolazinin kalp hızı ve kan basıncı üzerine etkisi yoktur(2). Angina semptomları bulunan hastalarda (düşük kan basıncı veya bradikardisi varsa) beta blokerlere veya kalsiyum kanal blokerlerine alternatif olarak verilebilir(2). Beta blokerlerle ya da kalsiyum kanal blokerleri ile kontrol sağlanamıyorsa tercih edilebilir(2). Angina sıklığı ve nitrogliserin ihtiyacını azaltmada plaseboya göre daha etkilidir, ancak miyokard infarktüsü ve ölüm riskini azaltmamaktadır(2).

Piperazin türevi bir ilaç olarak ranolazin, geç sodyum akımını bloke ederek sitozolik kalsiyum düzeyindeki artışı engeller(3). Koroner kan akımı üzerinde olumlu etkileri vardır ve miyokard duvarındaki gerilimi düşürür(3). Atrial fibrilasyonda da etkili bir ilaçtır(3). Anti-glisemik olduğu ve hemoglobin A1c'de azalma yaptığı iddia edilmektedir(3). Genel olarak dozu, günde iki kez 500-1000 mg.dır(3).

Trimetazidin

Beta oksidasyonu düzenleyerek miyokard metabolizması üzerinde olumlu etkiler göstermektedir(4). Kalp yetmezliğinde etkinliği olan bir ilaçtır(4). Yağ asitlerinin aerobik oksidasyon oranını azalttığı gösterilmiştir(4). Uzun zincirli 3-ketoasil-CoA tiyolitik enzimi üzerinde inhibisyon yaparak yağ asidi metabolizmasını azaltır(4). Glikoz aerobik oksidasyonunun hız sınırlayıcı enzim etkinliğini artırarak, glikoz metabolizmasını üzerinde artırıcı etkinliği vardır(4). Glikolizin aşırı yapılmasını engeller; sitoplazmadaki hidrojen iyonlarını ve laktik

asit seviyesini azaltır(4). Temel etkisi, serbest oksijen radikallerinin oluşmasının inhibisyonudur(5). Bunun sonucu olarak da inorganik fosfat salınımında azalma, ATP kaybının azalması, lipidlerde peroksidasyonun azalması, mitokondri fonksiyonlarının korunması, hücre içindeki asidozun modülasyonu meydana gelmektedir(5). Hipoksi ve iskemi olduğunda enerji metabolizmasını korumaya alarak hücre içinde bulunan ATP miktarının azalmasına engel olur(5). Bu şekilde sodyum ve potasyum giriş çıkışını modüle ederek hücredeki homeostazın korunmasına katkısı vardır(5). Angina pektoris krizlerinin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır; bunun yanı sıra vasküler kökenli olan vertigolarda, Meniere sendromunda, tinnitus tedavisinde ve koryoretinal vasküler bozukluklarda kullanılmaktadır(5).

Trimetazidinin ilaca bağlı böbrek hasarında koruyucu etkileri vardır(6). Oksidatif stresi azaltarak, inflamatuar sitokinlerin salınımında azalma sağlayarak, oksijen ve enerji dengesini koruyarak böbrekler üzerinde koruyucu etkisini göstermektedir(6). İmmün hücreleri inaktive ederek iltihaplanmayı, apopitozu, böbrekte fibroz gelişmesini azaltarak böbrekleri koruyucu eki göstermektedir(6).

Anti-iskemik ilaç olarak kullanımda günde 60 mg. kullanılır, yarılanma ömrü yaklaşık altı saattir(5). Tedavi dozlarında parkinsonizm ve ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilir(5). Suistimal amacıyla yüksek doz kullanıldığında dört saat kadar sonra hastaya müdahale edilmesi durumunda hayati risk meydana gelmemektedir; uykuya eğilim ve hipotansiyon gibi bulgular oluşsa da, sıvı replasmanı ve hasta takibi ile klinik düzelmektedir(5).

İvabradin

Sadece sino-atrial düğümde aktif haldeki if akımını inhibe ederek kalp hızını modüle eder(7). Kalp hızını seçici olarak azaltır, diyastolde miyokardın kanlanması için daha fazla süre sağlar ve bunun sonucu olarak da iskemiyi azaltır(7). Angina sıklığını azaltır, egzersiz kapasitesinde artış oluşturur(7). Beta blokerleri kullanamayacak olan hastalarda alternatif bir ilaç olarak kullanılabilir(8).

Sinüs düğümünün hızını azaltan bir ilaçtır, eğer hasta sinüs ritminde değilse bu hastalarda endikasyonu yoktur(9). Angina pektorisi bulunan hastalarda egzersiz toleransında artış yaparlar, yürüme mesafesine de olumlu etkileri gözlenmiştir(9). Bazı son çalışmalarda; ivabradinin beta blokerlere alternatif bir ilaç olmasının yanı sıra, beta blokerlerle kombine kullanımının da etkili olabileceği belirtilmektedir(9).

Stabil anginada kalp kasının oksijen ihtiyacı artar; ivabradin, if akımının direkt ve seçici inhibitörüdür(10). Miyokardial oksijen tüketimini azaltır, diyastolik zamanı azaltır; bunu yaparken koroner vazomotor tonusu değiştirmez

ve myokardial kontraktiliteyi etkilemez(10). Kalp atım hızını azaltır(11). Kalp atım hızındaki azalma; anginada, kalp yetmezliğinde ve koroner arter hastalığında yararlıdır(11). Tolerans ve güvenlik profili kabul edilebilir düzeydedir(11). Etkisi sinüs düğümündedir, intraatrial iletide ve intraventriküler iletide etkisi yoktur(12).

İvabradin, siklik nükleotit kapılı kanalları inhibe ederek kalp atım hızını düşürür(13). Bu kanalların inhibe edilmesi, diyastolik depolarizasyonu yavaşlatır, aksiyon potansiyeli oluşumunu geciktirir(13). Kalsiyum kanal inhibitörleriyle ve beta blokerlerle yapılan tedavi ile kıyaslandığında, ivabradin ile hipotansiyon ve negatif inotropik yan etkiler oluşmaz(13). İvabradin, siklik nükleotit kapılı kanallara yüksek seçicilik göstermektedir(13).

Nikorandil

Nikorandil, nikotinamid esteridir(7). ATP duyarlı potasyum kanallarını açarak etkisini gösterir, koroner kan akımını artırır, kalbin ön ve arka yükünü azaltır(7). Arterleri ve venleri dilate eder(7). Kalbin kasılması ve iletisi üzerine etkisi yoktur(7). Kalbi koruyucu etkisi vardır, nadiren ağız ve perianal bölgede ülser yapabilir(7).

Kalsiyumun aşırı yüklenmesini önler(14). Anti-inflamatuar, anti-apoptotik, anti-proliferatif etkileri vardır(14). Kalbin iletimine, kan basıncına ve kasılmasına etki etmeden kalbi fonksiyonel olarak olumlu etkiler(14). Hem arterleri hem de venleri etkilemektedir(14). Nitrik oksit seviyesinde artış yapar(14).

Hem nitrik oksit donörü hem de ATP duyarlı potasyum kanallarının agonistidir, ikili etki mekanizmasına sahip bir vazodilatördür(15). Ortalama olarak 20 mg. tek dozluk nikorandil verilmesi, epikardial koroner arterlerin lümen çapında %30 civarı bir artış yapar(15). Plasebo kontrollü olarak yapılan bir çalışmada nikorandil, angina atak sıklığını önemli ölçüde azaltmıştır, egzersiz toleransını da artırmıştır(15).

Antiaritmik etkisi bulunmaktadır(16). Hayvanlar üzerindeki ve klinik deneylerde mikrovasküler perfüzyona olumlu etkileri vardır, mikrovasküler spazmı rahatlatmaktadır, trombosit agregasyonunu azaltmaktadır(16).

Fasudil

Rho kinaz inhibitörü bir ilaçtır(17). Rho kinaz yolağı kardiyovasküler sistemin fizyolojisi ile ilişkilidir(17). Rho kinaz, damar düz kas hücrelerinde adhezyon ve proliferasyonda önemlidir(17). Aterosklerozun patogenezinde de rolü vardır(17).

Fasudil, ilk önce hücre içi kalsiyum antagonisti olarak bulunmuştur(18). Serebral vazospazm, pulmoner hipertansiyon tedavisinde etkilidir ve yan etkileri minimal düzeydedir(18). Yapılan hayvan deneyleri ve klinik deneylerde koroner arter spazmı, akut iskemik inme, miyokard enfarktüsündeki olumlu etkileri gösterilmiştir(18).

Bir araştırmada fasudil, ratlarda kronik intermittent hipoksi ile indüklenen endotel hasarını anlamlı olarak iyileştirmiştir(19). Aynı çalışmada; eNOS (endotelyal nitrik oksit sentaz) ile nitrik oksit düzeyini artırmıştır, vazokonstrüktör endotelin-1 düzeyini ise azaltmıştır(19).

Perheksilin

Yağ asidi metabolizmasını azaltan; miyokard etkinliği/oksijen tüketimi arasında kıyaslama yapıldığında, miyokard etkinliğini artırabilmek için mitokondriyal karnitin palmitoil transferaz-1'i inhibe eden anti-anginal bir ilaçtır(20). Uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondriye taşınımını bozar ve bunun sonucunda myokardial metabolizmayı düzeltir(21). Myokardial enerjiyi olumlu olarak etkiler, glikoz kullanımını daha verimli hale getirir(21). Dirençli angina pektoris tedavisinde kullanılır; ancak özellikle iskemik kalp ve kalp yetmezliği birlikte bulunan hastalarda değerli bir ilaçtır(21). İn vivo ve in vitro olarak lökosit-endotel hücresi etkileşimlerini azaltır(20). Hipertrofik kardiyomiyopatili hastalarda semptomlara da iyi geldiği hususunda deliller bulunmaktadır(21). Ayrıca perheksilin NADPH oksidazın (nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz) inhibisyonu ile oksidatif stresi modüle etmektedir(22).

Endotelin reseptör antagonistleri:

Endotelin-1 kalpte koroner arterlerde, vazomotor tonusun düzenlenmesinde rolü olan bir peptiddir(23). Koroner vasküler bozuklukta endotelin-1 düzeyleri artmıştır(23). Pulmoner hipertansiyonda faydası gösterilmiştir, endotel hücrelerinden salgılanır ve vazokonstrüksiyon yapar(23). Endotelin reseptörlerinin uyarılması, anginanın artmasına ve miyokardial perfüzyonun azalmasına neden olmaktadır(23). Bu grupta bosentan ilacı bulunmaktadır(23). İlave olarak; endotelin-1'in vazokonstrüksiyon, nötrofil adezyonu, trombosit kümelenmesine neden olması da koroner arter hastalığı ile bağlantısının olabileceğini düşündürmektedir(24).

Kaynaklar:

1. Cavallino C, Facchini M, Veia A, Bacchni S, Rosso R, Rognoni A, et al. New Anti-Anginal Drugs: Ranolazine. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2015;13(1):14–20.
2. Braun MM, Stevens WA, Barstow CH. Stable Coronary Artery Disease: Treatment. Am Fam Physician. 2018 Mar 15;97(6):376–84.
3. Ghosh GC, Ghosh RK, Bandyopadhyay D, Chatterjee K, Aneja A. Ranolazine: Multifaceted Role beyond Coronary Artery Disease, a Recent Perspective. Heart Views Off J Gulf Heart Assoc. 2018 Sep;19(3):88–98.
4. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in Heart Failure. Front Pharmacol. 2020;11: 569132.
5. Demirci H, Küçükardali Y, Terekeci H, Solmazgül E. Yüksek Doz Trimetazidin ile İntihar Girişimi: Olgu Sunumu. Balk Med J. 2008 Mar 1;2008(3):249–51.
6. Gupta K, Pandey S, Bagang N, Mehra K, Singh G. Trimetazidine an emerging paradigm in renal therapeutics: Preclinical and clinical insights. Eur J Pharmacol. 2021 Dec 15;913:174624.
7. Tekin G, Tekin A. Current Medical Treatment of StableCoronary Artery Disease. Arşiv Kaynak Tarama Derg. 2015 Sep 15;24(4):592–613.
8. Durusoy E, Yildirim T, Altun A. Koroner Arter Hastalığı Poliklinik Takibi. Balk Med J. 2010 Jan 1;2010(1):13–8.
9. Soylu K. Kararlı angina pektoris. J Exp Clin Med. 2013 Feb 6;29(3s):117–21.
10. Kaski JC, Gloekler S, Ferrari R, Fox K, Lévy BI, Komajda M, et al. Role of ivabradine in management of stable angina in patients with different clinical profiles. Open Heart. 2018;5(1):e000725.
11. Gammone MA, Riccioni G, D'Orazio N. Ivabradine: a new frontier in the treatment of stable coronary artery disease and chronic heart failure. Clin Ter. 2020;171(5):e449–53.
12. Kalvelage C, Stoppe C, Marx N, Marx G, Benstoem C. Ivabradine for the Therapy of Chronic Stable Angina Pectoris: a Systematic Review and Meta-Analysis. Korean Circ J. 2020 Sep;50(9):773–86.
13. Haechl N, Ebner J, Hilber K, Todt H, Koenig X. Pharmacological Profile of the Bradycardic Agent Ivabradine on Human Cardiac Ion Channels. Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol. 2019;53(1):36–48.
14. Ahmed LA. Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. Indian J Pharmacol. 2019;51(5):296–301.

15. Tarkin JM, Kaski JC. Nicorandil and Long-acting Nitrates: Vasodilator Therapies for the Management of Chronic Stable Angina Pectoris. Eur Cardiol. 2018 Aug;13(1):23–8.
16. Zhang Y, Wang X, Liu R, Li Q, Tian W, Lei H, et al. The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021 Jan 15;100(2):e23888.
17. Türkdoğan K, Güven FK, Türkdoğan FT, Karabacak M, Orhan H, Polat ZA, et al. Fasudil Umblikal Ven Endotelinde Hücre Proliferasyonunu artırıyor. SDÜ Tıp Fakültesi Derg. 2014 Jun 30;21(2):41–4.
18. Dai Y, Luo W, Chang J. Rho kinase signaling and cardiac physiology. Curr Opin Physiol. 2018 Feb;1:14–20.
19. Li JR, Zhao YS, Chang Y, Yang SC, Guo YJ, Ji ES. Fasudil improves endothelial dysfunction in rats exposed to chronic intermittent hypoxia through RhoA/ROCK/NFATc3 pathway. PloS One. 2018;13(4):e0195604.
20. Hu W, Lu H, Zhang J, Fan Y, Chang Z, Liang W, et al. Krüppel-like factor 14, a coronary artery disease associated transcription factor, inhibits endothelial inflammation via NF-κB signaling pathway. Atherosclerosis. 2018 Nov;278:39–48.
21. Ananthakrishna R, Lee SL, Foote J, Sallustio BC, Binda G, Mangoni AA, et al. Randomized controlled trial of perhexiline on regression of left ventricular hypertrophy in patients with symptomatic hypertrophic cardiomyopathy (RESOLVE-HCM trial). Am Heart J. 2021 Oct;240:101–13.
22. Velagic A, Qin C, Woodman OL, Horowitz JD, Ritchie RH, Kemp-Harper BK. Nitroxyl: A Novel Strategy to Circumvent Diabetes Associated Impairments in Nitric Oxide Signaling. Front Pharmacol. 2020;11:727.
23. Abraham GR, Morrow AJ, Oliveira J, Weir-McCall JR, Davenport EE, Berry C, et al. Mechanistic study of the effect of Endothelin SNPs in microvascular angina - Protocol of the PRIZE Endothelin Sub-Study. Int J Cardiol Heart Vasc. 2022 Apr;39:100980.
24. Günay Ş, Sarandöl E, Aydinlar A. Subklinik Aterosklerozun Serum Endotelin-1 Düzeyi ile Değerlendirilmesi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg. 2021 Apr 1;47(1):63–6.

Ortodontide Dijital Yenilikler

Soukrie Sekertzi[1] (Şükriye Şekerci)

1 Uzm. Dt., ORCID: 0000-0001-6054-6265

1. Giriş

Üç boyutlu (3B) teknolojiler, ortodonti de dahil olmak üzere diş hekimliğinin pek çok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Hem ortodonti hem de maksillofasiyal cerrahide dijital teknolojilerin kullanımının yaygınlaşmaya başlaması ile hekimlerin teşhis, tedavi planlaması ve sonuç değerlendirme yöntemleri de teknolojiye paralel olarak değişmektedir (Impellizzeri et al., 2020; Martin et al., 2015).

Doğru bir teşhis ve tedavi planlaması için dişler ile birlikte yüzün yumuşak ve sert dokularının da değerlendirilmesi gerekmektedir (Becker, 2012). Ortodontistler, kraniyofasiyal anatomiyi kaydetmek için çoğunlukla iki boyutlu (2B) konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine başvurmaktadır. Ancak konvansiyonel radyografilerin önemli anatomik yapılarda süperpozisyon, magnifikasyon ve görüntülerin distorsiyonu gibi dezavantajları bulunmaktadır (Scarfe & Farman, 2008).

Ortodontide kullanılan en popüler üç boyutlu teknikler konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), stereofotogrametri, 3 boyutlu yüzey görüntüleme sistemleri, 3B ağız içi tarayıcılar ve CAD/CAM (bilgisayar destekli tasarım ve üretim) teknolojisine sahip 3B baskı cihazlarıdır. Ortodontide üç boyutlu yazıcılar indirekt braket yapıştırma, cerrahi kılavuz, ortodontik braketler ve şeffaf plaklar üretmek için kullanılmaktadır (Karatas & Toy, 2014; Martin et al., 2015). Üç boyutlu yöntemler, elde edilen verilerin dijital olarak saklanabilmesine ve kraniyofasiyal yapıların üç boyutlu olarak değerlendirilmesine olanak sağlamalarından ötürü iki boyutlu görüntüleme yöntemlerine ve fiziksel olarak saklaması zor olan katı alçı modellere göre daha avantajlı hale gelmiştir (de Grauwe et al., 2019; Hippisley-Cox, 2003).

Bu amaçla; bu bölümde ortodontide üç boyutlu dijital teknolojilerin olası uygulamaları ve kullanım alanları değerlendirilmiştir.

2. Teşhis Amacıyla Kullanılan Üç Boyutlu Dijital Teknikler

2.1. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi ilk kez 1982 yılında anjiyografi, mamografi ve radyografide kullanılmıştır (Robb RA, 1982). Diş hekimliğinde ise ilk kez 1997 yılında maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde kullanılmıştır (Becker, 2012; Drage & Sivarajasingam, 2009). İki boyutlu konvansiyonel radyografilerin yetersiz kaldığı vakalarda oral ve maksillofasiyal bölgedeki anatomik ve patolojik yapılar ile temporomandibular eklemin (TME) incelenmesi, periapikal lezyonlar, kök kırıkları, internal ve eksternal kök rezorpsiyonları, periodontal defektler, maksillofasiyal kırıklar ve maksiller sinüsler ile diş ilişkilerinin değerlendirilmesi gibi diş hekimliğinin birçok alanında KIBT kullanılmaktadır

(Becker, 2012; Guerrero et al., 2006; Hechler, 2008; Tadinada, Marczak, Yadav, & Mukherjee, 2017; Tyndall & Rathore, 2008)

Üç boyutlu görüntüleme sağlayan KIBT, özellikle gömülü diş konumlarının daha doğru tespit edilebilmesi ve gömülü dişe uygulanacak cerrahi prosedürlerin minimuma indirgenmesini sağlayabildiğinden konvansiyonel iki boyutlu radyografilere göre daha üstündür. Gömülü dişlerin etrafında ve çevre dokularda oluşan patolojiler geleneksel radyografiler ile de tespit edilebilmesine rağmen, KIBT'nin özellikle kök rezorpsiyonlarının tespitinde daha güvenilir olduğu bildirilmiştir (Becker, Chaushu, & Casap-Caspi, 2010; Ericson & Kurol, 2000; Mah, Danforth, Bumann, & Hatcher, 2003).

KIBT yöntemi kullanılarak elde edilen 3B sefalometriler, kraniyofasiyal yapının daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanımakta ve bu sayede kraniyofasiyal asimetriler, vertikal yöndeki büyüme miktarı ve minimal oklüzal değişikliklerin hekim tarafından daha kolay saptanıp ve ölçülebilmesini sağlamaktadır (Juerchott et al., 2020; Pinheiro et al., 2019).

Son çalışmalar, 3B sefalometrik görüntülerin yalnızca doğru olmadığını, aynı zamanda kafatasının doğrudan ölçümleri ve geleneksel sefalometrik analizlerle karşılaştırılabilir olduğunu göstermiştir (Pittayapat, Limchaichana-Bolstad, Willems, & Jacobs, 2014). Bununla birlikte, iki boyutlu görüntüdeki bir çizgi üç boyutlu görüntüde bir düzlemi temsil edebildiğinden iki boyutlu değerlendirmelerde kullanılan bazı referanslar üç boyutlu değerlendirmelerde uygulanamamaktadır. Bu nedenle yeni noktaları ve düzlemleri tanıtmak için hala daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Tanna, AlMuzaini, & Mupparapu, 2021).

KIBT kullanılarak havayolunun üç boyutlu ölçümleri doğru bir şekilde elde edilebilmektedir. Böylece obstrüktif uyku apnesi sendromunda (OUAS) uygulanan tedavilerden önce ve sonra havayolunun üç boyutlu ölçümlerinin karşılaştırılması sağlanabilmektedir (Brunetto, Velasco, Koerich, & Araújo, 2014). Yine vücutta en son kemikleşen sfeno-oksipital sinkondrozisin kemikleşme aşamasını KIBT kullanarak değerlendirilebilmektedir. Böylece olası büyüme paternlerini ve istenmeyen sonuçları en aza indirebilecek ileri tedavi planları oluşturmak mümkündür (Vale et al., 2020).

2.2 Üç Boyutlu Tarayıcılar

İlk ortodontik dijitalleştirme sistemi 1999 yılında Cadent tarafından üretilmiş ve bu teknoloji son yıllarda büyük ölçüde geliştirilmiştir. Bu teknoloji ile alçı modeller, ölçüler veya doğrudan ağız boşluğu taranarak, diş arklarının üç boyutlu bir görüntüsü oluşturulmaktadır (Martin et al., 2015). Dijital çalışma modelleri, geleneksel ölçü alma yöntemlerine göre hastaya daha iyi tolerans, daha düşük

alerjik reaksiyon riski ve daha fazla konfor sağlamaktadır. Bunların yanı sıra elde edilen verilerin daha kolay saklanması, depolanması ve veri paylaşımı gibi avantajları mevcuttur (Martin et al., 2015; Rheude, Sadowsky, Ferriera, & Jacobson, 2005).

Ağız içi tarayıcıların güvenilirliği, kullanım kolaylığı, zaman verimliliği ve laboratuvar ihtiyacını ortadan kaldırması dolayısıyla yıllar içinde daha popüler hale gelmiştir (Kravitz, Groth, Jones, Graham, & Redmond, 2014). Ağız içi tarayıcılarla elde edilen dijital üç boyutlu modeller, KIBT ve alçı modeller ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların çoğu, ağız içi tarayıcıların KIBT görüntülerinden daha üstün güvenilirlik sağladığını ve özellikle iki nokta arası lineer ölçümlerde alçı modellerle benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir (Luu et al., 2012; Nalcaci, Topcuoglu, & Ozturk, 2013).

3. Ortodontik Tedavide Kullanılan Dijital Teknolojiler

3.1. Dijital İndirekt Yapıştırma Tekniği

Doğru ortodontik diş hareketi ancak ideal braket pozisyonlandırılması ile mümkündür. İndirekt braket yapıştırma teknikleri, direkt yapıştırma esnasında dişlerin anatomik ve morfolojik varyasyonlarına bağlı oluşan insan hatalarını önlemek için geliştirilmiştir. Dijital indirekt yapıştırma tekniği, karmaşık laboratuvar ve klinik süreçleri elimine ederek hasta başında geçen süreyi kısaltmaktadır.

Braket pozisyonlarının dijital planlaması esnasında dijital kurulumların kullanılması braket pozisyonlamadaki hassasiyeti arttırmaktadır (Garino & Garino, 2005).

Dijital indirekt yapıştırma tekniğinin hasta başında geçen süreyi ve laboratuvar aşamalarını azaltmasına rağmen braket pozisyonlamasındaki yüksek hata oranı konusunda endişeler süregelmektedir (Christensen LR & Cope JB, 2018). Özellikle posterior dişlerde daha sık pozisyonlandırma hatası yapıldığı ve tekniğin daha dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Kim, Chun, & Kim, 2018).

3.2. Kişiye Özel Aparey Dizaynı ve Üretimi

CAD/CAM teknolojisi ve çeşitli yazılım programları kullanılarak kişiye özel ortodontik apareylerin yapılması mümkündür. Ortodontik tedavi amacıyla kullanılan şeffaf plaklar, hareketli ve sabit pekiştirme aygıtları, Herbst apareyi, braketler, oklüzal splintler, ev tipi beyazlatma plakları ve horlama apareyleri üç boyutlu yazıcılar aracılığıyla kişiye özel olarak üretilebilmektedir

3.2.1. Şeffaf Plaklar

Şeffaf plaklar, KIBT ve ağız içi tarayıcılar gibi 3B teknolojilere bağlı sistemlerdir. Dijital olarak üretilen şeffaf plakların endikasyonları başlangıçta sınırlı olmasına rağmen, materyal, bilgisayar teknolojisi ve klinik araştırmaların gelişmesiyle şeffaf plakların endikasyonları büyük ölçüde genişletilmiştir. Şeffaf plaklarla tedavi edilen başarılı vakaları gösteren ve bu plakların farklı maloklüzyona sahip çeşitli vakaları nasıl tedavi edebileceğini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Gu et al., 2017; Ke, Zhu, & Zhu, 2019; Kuncio, Maganzini, Shelton, & Freeman, 2007; Lanteri, Farronato, Lanteri, Caravita, & Cossellu, 2018).

Dijital 3B teknolojiler hem tasarım hem de üretimde büyük rol oynamakla birlikte yapay zekanın katkısı ile ortodontik tedavilerde umut verici gelişmeler göstermektedir. Hatta bazı durumlarda şeffaf plak tekniğinin sabit ortodontik tedaviye göre avantajlarının bulunduğu bildirilmiştir (Ke et al., 2019).

Ağız içi tarayıcının kullanımı ile ortodontist, hastaların ağız içi görüntülerinin 3B modellerini oluşturabilir ve yumuşak dokular için özel bir otomatik ayar yazılımı kullanarak istenilen ortodontik diş hareketlerini ayarlayabilmektedir. Tek bir şeffaf plak vakasında, öngörülen sonucu elde etmek için birden fazla plağa ihtiyaç duyulmaktadır. Hizalama sekansı kademeli bir ortodontik hareketten sorumludur ve bu nedenle, her bir diş hareketi için farklı bir model ve ardından farklı bir plağa ihtiyaç duyulmaktadır. Teşhis sonrası elde edilmek istenen tedavi sonucu yazılım üzerinde belirlenmelidir. Bu aşamada her plakta istenen diş hareketi yazılımda işlenerek gerekli olan plak sayısı belirlenmektedir. Tüm tasarımlar oluşturulduktan sonra her bir üç boyutlu model bir STL dosyasına dönüştürülmekte ve daha sonra bu STL modeller ısıyla şekillendirilmiş plastik şeffaf plakları yapmak için kullanılmaktadır (Ritto, 2011).

3.2.2. Kişiye Özel Ortodontik Braketler

Lingual ortodontik braketler dişlerin lingual yüzeylerine yerleştirildikleri için günümüzde kullanılan en estetik apareylerden biridir. Lingual morfoloji oldukça değişken olduğundan standart braket tabanlarının, konvansiyonel labial braketlerde olduğu gibi dişlerin lingual yüzeyinde kullanılması tercih edilmemektedir (Singh & Cox, 2011). Geçmişte model oluşturma ve kişisel kompozit tabanlarının hazırlanması oldukça zaman alıcı bir laboratuvar süreci gerektirmektedir. Modern lingual braket sistemlerinde dijital dental modeller kullanılarak her bir diş için sanal ortamda özelleştirilmiş bir taban tasarlanmakta ve 3B yazıcılar kullanılarak üretilmektedir (Wiechmann, Rummel, Thalheim, Simon, & Wiechmann, 2003).

Kişiye özel braket sistemleri konvansiyonel labial braketler için de uygulanmaktadır. Özellikle kişiye özel şekillendirilmiş ark telleri ile kombine edildiğinde, kişiye özel braket sistemleri farklı diş morfolojilerinin zorluklarının üstesinden gelmeyi kolaylaştırmakta ve tedavinin etkinliğini arttırmaktadır (Brown et al., 2015; Weber, Koroluk, Phillips, Nguyen, & Proffit, 2013).

3.2.3. Dijital Cerrahi Rehber ile Mini Vida Uygulaması

Son yıllarda ortodontide mini vida kullanımı oldukça artmıştır. Mini vidalar, iskelet ankrajı sağlama ve ortodontik tedavi süresince hasta kooperasyonuna olan ihtiyacı azaltmasından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır (Papadopoulos & Tarawneh, 2007).

Mini vidaların doğru bir konumda yerleştirilmesi olası komplikasyon riskini azaltacağından vidaların hassas konumlandırılması 3B yazıcılardan cerrahi rehberler üretilmektedir. KIBT görüntüleri ve dijital diş modelleri kullanılarak üretilen dijital cerrahi rehberleri, implant uygulamalarında sıklıkla kullanılmaktadır. KIBT görüntülerini kullanmanın en önemli avantajı, köklerin üç boyutlu görüntüsünün çakıştırılması ve böylece gerçek üç boyutlu anatomi ve morfolojiye göre planlama yapılmasıdır (Qiu et al., 2012).

Dijital cerrahi rehberler hem bukkal hem de palatinal bölgede güvenle kullanılmaktadır. Mini vidaların manuel yerleştirme yöntemiyle karşılaştırıldığında kök hasarı riskini büyük ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Bae et al., 2013; Qiu et al., 2012).

3.3. Ortognatik Cerrahi Planlaması

3.4.1. İşlenmiş Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinin Fotogerçekçi Görselleştirilmesi

KIBT incelemesi yumuşak dokuların doğru bir şekilde görselleştirilmesi için gerekli olsa da özellikle dudak-damak yarığı teşhisi, skar değerlendirilmesi ve ortognatik cerrahi prognozunda ihtiyaç duyulan fotogerçekçi görünüm tam manasıyla elde edilememektedir. Fotogerçekçi sanal yüz “photorealistic virtual face”, hastanın KIBT yumuşak doku görüntüleri ile 3B stereofotografik görüntülerinin birleştirilmesi ile elde edilmektedir (Lin, Hsung, & Khambay, 2015; Plooij et al., 2011).

Stereofotogrametri, üç boyutlu bir nesnenin aynı düzlem üzerinde bulunan iki farklı kameradan ve farklı açılardan elde edilen görüntülerinin yeniden işlenerek üç boyutlu bir görüntü oluşturma yöntemidir (Ras, Habets, van Ginkel, & Prahl-Andersen, 1995; Tzou & Frey, 2011). Bu yöntemde perspektiften bağımsız olarak gözlemlenebilen ve ölçülebilen bir 3B model oluşturabilmek için hastanın yüzünün her iki tarafından iki görüntü elde etmek gereklidir (Tzou & Frey, 2011).

3B stereofotogrametrik görüntüler üzerinde anatomik noktalar güvenilir bir şekilde belirlenebilmektedir. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen 3B görüntüler karşılaştırılarak yumuşak dokuda meydana gelen değişimler değerlendirilebilmektedir (Weinberg & Kolar, 2005). Yine ortognatik cerrahi uygulanan hastalardan alınan pre-operatif ve post-operatif 3B görüntülerin çakıştırılması ile cerrahi sonucunun planlanan tedaviyle uygunluğu ve yüzün yumuşak dokularında oluşan değişiklikler saptanabilmektedir (Winder, Darvann, McKnight, Magee, & Ramsay-Baggs, 2008).

Sadece KIBT ve stereofotogrametri kullanımı özellikle dişlerin ve oklüzyonun görüntülenmesinde tek başına yetersiz kalmaktadır. Kraniyomaksillofasiyal tedavi planlamalarında KIBT, stereofotogrametrik görüntüler ve dijital dental modellerin birleştirilerek kullanılması gerçeğe en yakın 3 boyutlu modellemeyi oluşturmaktadır (Naudi et al., 2013; Plooij et al., 2011).

3.4.2. Üç Boyutlu Dijital Ortognatik Cerrahi Planlaması

Konvansiyonel ortognatik cerrahi planlaması, fotoğraf ve sefalometrik radyografileri entegre eden bilgisayar destekli iki boyutlu cerrahi simülasyon sistemlerine dayanmaktadır (Aristizábal, Martínez-Smit, Díaz, & Pereira Filho, 2018; Donaldson, Manisali, & Naini, 2021). Bu sistemlerle birlikte, yarı ayarlanabilir bir artikülatörde hastanın kapanışını doğru bir şekilde kaydetmek için bir yüz arkı kullanılmaktadır. Buna ek olarak cerrahi splint üretimi için hastanın alçı modelleri kullanılarak cerrahi hareketlerin simülasyonu sağlanmaktadır (Vale et al., 2016). Bu yöntem uzun yıllardır yaygın olarak uygulanmasına rağmen, geleneksel bir artikülatörün kullanılması ve iki boyutlu görüntüleme yöntemleri ile üç boyutlu hareketlerin planlanması bazı belirsizliklere neden olabilmektedir (Donaldson et al., 2021).

KIBT ile üç boyutlu simülasyon oluşturma yöntemi, iki boyutlu planlama ile oluşan bazı sorunlara çözüm olarak ortaya çıkmıştır (Aristizábal et al., 2018; Donaldson et al., 2021; Vale et al., 2016). Bu yöntemde hastanın baş pozisyonunun doğal olduğu ve kapanışının sentrik ilişkide sağlandığı bir KIBT görüntüsüne ihtiyaç duyulmaktadır (Donaldson et al., 2021; Elnagar, Aronovich, & Kusnoto, 2020).

Ağız içi yapılar ve dental artefaktlarda düzeltmeler alçı modellerin dijitalleştirilmesi, intraoral 3B tarama ve dental ölçülerin KIBT veya yüzey lazer tarayıcı kullanılarak taranmasıyla elde edilebilir (Aristizábal et al., 2018; Donaldson et al., 2021; Vale et al., 2016).

Üç boyutlu modelleme işlemi sırasında herhangi bir sorunu önlemek için tarama işlemi KIBT'dan hemen sonra yapılmalıdır. Kapanış kaydı hassas bir

şekilde elde edilmelidir. Sentrik sapmalara veya oklüzal interferanslara bağlı çift kapanış (dual-bite) durumunda birkaç kapanış kaydı alınmalıdır (Elnagar et al., 2020). Ayrıca maksiller sinüs, diş kökleri ve inferior alveolar sinir gibi osteotomi süresince komplikasyona neden olabilecek çevre dokuları belirlemek mümkündür (Donaldson et al., 2021). Üç boyutlu cerrahi planlamanın ardından cerrahi splintler CAD/CAM teknikleri kullanılarak üretilebilmektedir. Cerrahi kesi yerleri ile vida ve cerrahi plakların konumunun doğru belirlenebilmesi için rehber modeller 3B program üzerinde planlanabilmektedir (Donaldson et al., 2021; Elnagar et al., 2020). Ayrıca üç boyutlu uygulamalar ile veri alışverişi ve paylaşımı oldukça kolay bir hale gelmiştir (Vale et al., 2016).

Konvansiyonel ortognatik cerrahi planlaması ile karşılaştırıldığında 3B dijital planlamanın bazı avantajları bulunmaktadır. Bunlar;

- Konvansiyonel yöntemle tespit edilmesi zor olan asimetri ve deformitelerin görselleştirilmesi,
- Hasta için en iyi sonuçları elde edebilmek adına farklı cerrahi prosedürleri üç boyutlu olarak simüle etme özgürlüğü,
- Çevre dokulara bağlı olası komplikasyonların tespit edilebilmesi,
- Temporomandibular eklemde hatalı sentrik ilişkinin değerlendirilebilmesi ve düzeltilebilmesidir (Haas Jr., Becker, & de Oliveira, 2015; Stokbro, Aagaard, Torkov, Bell, & Thygesen, 2014).

Görüntülerin çakıştırılması açısından literatürde bahsedilen üç boyutlu sistem ve protokollerden hiçbiri henüz altın standart olarak kabul edilmemektedir (Tonin et al., 2020).

4. Sonuçlar

Diş hekimliğinde üç boyutlu teknolojiler ve dijitalleşme son yıllarda oldukça hızlı bir şekilde gelişmeye devam etmiş ve ortodontik tedavi rutininde de sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle teşhis, tedavi planlaması ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel yöntemlere göre önemli avantajlar sunmaktadır. KIBT ve hızlı prototipleme teknikleri ile dijital modellerin kullanımı modern ortodontinin geleceği olan yeni ortodontik tedavi tekniklerinin de gelişmesini sağlamıştır. Bu teknolojilerin kapsamlı bir şekilde incelenmesi, ortodontistin zamanını ve bilgilerini optimize etmesine ve uygulanan tedavinin kalitesini yükseltmesine olanak sağlamaktadır. Ortodontide dijital yenilikler genel iş akışını olumlu anlamda ve önemli derecede değiştirmiştir. Halen daha fazla çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte pek çok yenilik ileride “altın standart” olarak kabul edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Aristizábal, J. F., Martínez-Smit, R., Díaz, C., & Pereira Filho, V. A. (2018). Surgery-first approach with 3D customized passive self-ligating brackets and 3D surgical planning: Case report. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *23*(3), 47–57. doi:10.1590/2177-6709.23.3.047-057.oar
2. Bae, M.-J., Kim, J.-Y., Park, J.-T., Cha, J.-Y., Kim, H.-J., Yu, H.-S., & Hwang, C.-J. (2013). Accuracy of miniscrew surgical guides assessed from cone-beam computed tomography and digital models. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *143*(6), 893–901. doi:10.1016/j.ajodo.2013.02.018
3. Becker, A. (2012). *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth: Third Edition*. *Orthodontic Treatment of Impacted Teeth: Third Edition*. John Wiley and Sons. doi:10.1002/9781118709641
4. Becker, A., Chaushu, S., & Casap-Caspi, N. (2010). Cone-beam Computed Tomography and the Orthosurgical Management of Impacted Teeth. *The Journal of the American Dental Association*, *141*, 14S-18S. doi:10.14219/jada.archive.2010.0360
5. Brown, M. W., Koroluk, L., Ko, C.-C., Zhang, K., Chen, M., & Nguyen, T. (2015). Effectiveness and efficiency of a CAD/CAM orthodontic bracket system. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *148*(6), 1067–1074. doi:10.1016/j.ajodo.2015.07.029
6. Brunetto, D. P., Velasco, L., Koerich, L., & Araújo, M. T. de S. (2014). Prediction of 3-dimensional pharyngeal airway changes after orthognathic surgery: A preliminary study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *146*(3), 299–309. doi:10.1016/j.ajodo.2014.05.024
7. Christensen LR, & Cope JB. (2018). Digital technology for indirect bonding. *Semin Orthod.*, *24*(4), 451–460.
8. de Grauwe, A., Ayaz, I., Shujaat, S., Dimitrov, S., Gbadegbegnon, L., vande Vannet, B., & Jacobs, R. (2019). CBCT in orthodontics: a systematic review on justification of CBCT in a paediatric population prior to orthodontic treatment. *European Journal of Orthodontics*, *41*(4), 381–389. doi:10.1093/ejo/cjy066
9. Donaldson, C. D., Manisali, M., & Naini, F. B. (2021). Three-dimensional virtual surgical planning (3D-VSP) in orthognathic surgery: Advantages,

disadvantages and pitfalls. *Journal of Orthodontics*, *48*(1), 52–63. doi:10.1177/1465312520954871

10. Drage, N. A., & Sivarajasingam, V. (2009). The use of cone beam computed tomography in the management of isolated orbital floor fractures. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *47*(1). doi:10.1016/j.bjoms.2008.05.005
11. Elnagar, M. H., Aronovich, S., & Kusnoto, B. (2020). Digital Workflow for Combined Orthodontics and Orthognathic Surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, *32*(1), 1–14. doi:10.1016/j.coms.2019.08.004
12. Ericson, S., & Kurol, P. J. (2000). Resorption of incisors after ectopic eruption of maxillary canines: a CT study. *The Angle Orthodontist*, *70*(6), 415–423. doi:10.1043/0003-3219(2000)070<0415:ROIAEE>2.0.CO;2
13. Garino, F., & Garino, G. B. (2005). Computer-aided interactive indirect bonding. *Progress in Orthodontics*, *6*(2), 214–223.
14. Gu, J., Tang, J. S., Skulski, B., Fields, H. W., Beck, F. M., Firestone, A. R., … Deguchi, T. (2017). Evaluation of Invisalign treatment effectiveness and efficiency compared with conventional fixed appliances using the Peer Assessment Rating index. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics : Official Publication of the American Association of Orthodontists, Its Constituent Societies, and the American Board of Orthodontics*, *151*(2), 259–266. doi:10.1016/j.ajodo.2016.06.041
15. Guerrero, M. E., Jacobs, R., Loubele, M., Schutyser, F., Suetens, P., & van Steenberghe, D. (2006). State-of-the-art on cone beam CT imaging for preoperative planning of implant placement. *Clinical Oral Investigations*, *10*(1), 1–7. doi:10.1007/s00784-005-0031-2
16. Haas Jr., O. L., Becker, O. E., & de Oliveira, R. B. (2015). Computer-aided planning in orthognathic surgery—systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *44*(3), 329–342. doi:10.1016/j.ijom.2014.10.025
17. Hechler, S. L. (2008). Cone-Beam CT: Applications in Orthodontics. *Dental Clinics of North America*, *52*(4), 809–823. doi:10.1016/j.cden.2008.05.001
18. Hippisley-Cox, J. (2003). The electronic patient record in primary care--regression or progression? A cross sectional study. *BMJ*, *326*(7404), 1439–1443. doi:10.1136/bmj.326.7404.1439
19. Impellizzeri, A., Horodynski, M., de Stefano, A., Palaia, G., Polimeni, A., Romeo, U., … Galluccio, G. (2020). CBCT and Intra-Oral Scanner: The Advantages of 3D Technologies in Orthodontic Treatment. *International*

Journal of Environmental Research and Public Health, *17*(24), 9428. doi:10.3390/ijerph17249428

20. Juerchott, A., Freudlsperger, C., Weber, D., Jende, J. M. E., Saleem, M. A., Zingler, S., … Hilgenfeld, T. (2020). In vivo comparison of MRI- and CBCT-based 3D cephalometric analysis: beginning of a non-ionizing diagnostic era in craniomaxillofacial imaging? *European Radiology*, *30*(3), 1488–1497. doi:10.1007/s00330-019-06540-x
21. Karatas, O. H., & Toy, E. (2014). Three-dimensional imaging techniques: A literature review. *European Journal of Dentistry*, *08*(01), 132–140. doi:10.4103/1305-7456.126269
22. Ke, Y., Zhu, Y., & Zhu, M. (2019). A comparison of treatment effectiveness between clear aligner and fixed appliance therapies. *BMC Oral Health*, *19*(1), 24. doi:10.1186/s12903-018-0695-z
23. Kim, J., Chun, Y.-S., & Kim, M. (2018). Accuracy of bracket positions with a CAD/CAM indirect bonding system in posterior teeth with different cusp heights. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *153*(2), 298–307. doi:10.1016/j.ajodo.2017.06.017
24. Kravitz, N. D., Groth, C., Jones, P. E., Graham, J. W., & Redmond, W. R. (2014). Intraoral digital scanners. *Journal of Clinical Orthodontics : JCO*, *48*(6), 337–347.
25. Kuncio, D., Maganzini, A., Shelton, C., & Freeman, K. (2007). Invisalign and traditional orthodontic treatment postretention outcomes compared using the American Board of Orthodontics objective grading system. *The Angle Orthodontist*, *77*(5), 864–869. doi:10.2319/100106-398.1
26. Lanteri, V., Farronato, G., Lanteri, C., Caravita, R., & Cossellu, G. (2018). The efficacy of orthodontic treatments for anterior crowding with Invisalign compared with fixed appliances using the Peer Assessment Rating Index. *Quintessence International (Berlin, Germany : 1985)*, *49*(7), 581–587. doi:10.3290/j.qi.a40511
27. Lin, C.-Y., Hsung, T.-C., & Khambay, B. (2015). Reducing cone beam CT scan height as a method of radiation reduction for photorealistic three-dimensional orthognathic planning. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *43*(6), 907–912. doi:10.1016/j.jcms.2015.04.002
28. Luu, N. S., Nikolcheva, L. G., Retrouvey, J.-M., Flores-Mir, C., El-Bialy, T., Carey, J. P., & Major, P. W. (2012). Linear measurements using virtual study models. *The Angle Orthodontist*, *82*(6), 1098–1106. doi:10.2319/110311-681.1
29. Mah, J. K., Danforth, R. A., Bumann, A., & Hatcher, D. (2003). Radiation absorbed in maxillofacial imaging with a new dental computed tomography

device. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *96*(4), 508–513. doi:10.1016/S1079-2104(03)00350-0

30. Martin, C. B., Chalmers, E. v., McIntyre, G. T., Cochrane, H., & Mossey, P. A. (2015). Orthodontic scanners: what's available? *Journal of Orthodontics*, *42*(2), 136–143. doi:10.1179/1465313315Y.0000000001
31. Nalcaci, R., Topcuoglu, T., & Ozturk, F. (2013). Comparison of Bolton analysis and tooth size measurements obtained using conventional and three-dimensional orthodontic models. *European Journal of Dentistry*, *7*(Suppl 1), S066–S070. doi:10.4103/1305-7456.119077
32. Naudi, K. B., Benramadan, R., Brocklebank, L., Ju, X., Khambay, B., & Ayoub, A. (2013). The virtual human face: Superimposing the simultaneously captured 3D photorealistic skin surface of the face on the untextured skin image of the CBCT scan. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *42*(3), 393–400. doi:10.1016/j.ijom.2012.10.032
33. Papadopoulos, M. A., & Tarawneh, F. (2007). The use of miniscrew implants for temporary skeletal anchorage in orthodontics: a comprehensive review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *103*(5), e6-15. doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.022
34. Pinheiro, M., Ma, X., Fagan, M. J., McIntyre, G. T., Lin, P., Sivamurthy, G., & Mossey, P. A. (2019). A 3D cephalometric protocol for the accurate quantification of the craniofacial symmetry and facial growth. *Journal of Biological Engineering*, *13*(1), 42. doi:10.1186/s13036-019-0171-6
35. Pittayapat, P., Limchaichana-Bolstad, N., Willems, G., & Jacobs, R. (2014). Three-dimensional cephalometric analysis in orthodontics: a systematic review. *Orthodontics & Craniofacial Research*, *17*(2), 69–91. doi:10.1111/ocr.12034
36. Plooij, J. M., Maal, T. J. J., Haers, P., Borstlap, W. A., Kuijpers-Jagtman, A. M., & Bergé, S. J. (2011). Digital three-dimensional image fusion processes for planning and evaluating orthodontics and orthognathic surgery. A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *40*(4), 341–352. doi:10.1016/j.ijom.2010.10.013
37. Qiu, L., Haruyama, N., Suzuki, S., Yamada, D., Obayashi, N., Kurabayashi, T., & Moriyama, K. (2012). Accuracy of orthodontic miniscrew implantation guided by stereolithographic surgical stent based on cone-beam CT-derived 3D images. *The Angle Orthodontist*, *82*(2), 284–293. doi:10.2319/033111-231.1
38. Ras, F., Habets, L. L., van Ginkel, F. C., & Prahl-Andersen, B. (1995). Method for quantifying facial asymmetry in three dimensions using

stereophotogrammetry. *The Angle Orthodontist*, *65*(3), 233–239. doi:10.1043/0003-3219(1995)065<0233:MFQFAI>2.0.CO;2
39. Rheude, B., Sadowsky, P. L., Ferriera, A., & Jacobson, A. (2005). An evaluation of the use of digital study models in orthodontic diagnosis and treatment planning. *The Angle Orthodontist*, *75*(3), 300–304. doi:10.1043/0003-3219(2005)75[300:AEOTUO]2.0.CO;2
40. Ritto, A. (2011). Construção Dos Alinhadores Transparentes No Consultório. *Dentistry*, *6*, 26–36.
41. Robb RA. (1982). The Dynamic Spatial Reconstructor: An X-Ray Video-Fluoroscopic CT Scanner for Dynamic Volume Imaging of Moving Organs. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, *1*(1). doi:10.1109/TMI.1982.4307545
42. Scarfe, W. C., & Farman, A. G. (2008). What is Cone-Beam CT and How Does it Work? *Dental Clinics of North America*, *52*(4). doi:10.1016/j.cden.2008.05.005
43. Singh, P., & Cox, S. (2011). Lingual orthodontics: an overview. *Dental Update*, *38*(6), 390–395. doi:10.12968/denu.2011.38.6.390
44. Stokbro, K., Aagaard, E., Torkov, P., Bell, R. B., & Thygesen, T. (2014). Virtual planning in orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *43*(8), 957–965. doi:10.1016/j.ijom.2014.03.011
45. Tadinada, A., Marczak, A., Yadav, S., & Mukherjee, P. M. (2017). Applications of Cone Beam Computed Tomography in Orthodontics: A Review. *Turkish Journal of Orthodontics*, *29*(3), 73–79. doi:10.5152/TurkJOrthod.2016.011
46. Tanna, N. K., AlMuzaini, A. A. A. Y., & Mupparapu, M. (2021). Imaging in Orthodontics. *Dental Clinics of North America*, *65*(3), 623–641. doi:10.1016/j.cden.2021.02.008
47. Tonin, R. H., Iwaki Filho, L., Yamashita, A. L., Ferraz, F. W. da S., Tolentino, E. de S., Previdelli, I. T. dos S., … Iwaki, L. C. V. (2020). Accuracy of 3D virtual surgical planning for maxillary positioning and orientation in orthognathic surgery. *Orthodontics & Craniofacial Research*, *23*(2), 229–236. doi:10.1111/ocr.12363
48. Tyndall, D. A., & Rathore, S. (2008). Cone-beam CT diagnostic applications: caries, periodontal bone assessment, and endodontic applications. *Dental Clinics of North America*, *52*(4), 825–841. doi:10.1016/J.CDEN.2008.05.002
49. Tzou, C.-H. J., & Frey, M. (2011). Evolution of 3D surface imaging systems in facial plastic surgery. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, *19*(4), 591–602, vii. doi:10.1016/j.fsc.2011.07.003

50. Vale, F., Francisco, I., Lucas, A., Roseiro, A., Caramelo, F., & Sobral, A. (2020). Timing of Spheno-Occipital Synchondrosis Ossification in Children and Adolescents with Cleft Lip and Palate: A Retrospective Case-Control Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(23), 8889. doi:10.3390/ijerph17238889
51. Vale, F., Scherzberg, J., Cavaleiro, J., Sanz, D., Caramelo, F., Maló, L., & Marcelino, J. P. (2016). 3D virtual planning in orthognathic surgery and CAD/CAM surgical splints generation in one patient with craniofacial microsomia: a case report. *Dental Press Journal of Orthodontics*, *21*(1), 89–100. doi:10.1590/2177-6709.21.1.089-100.oar
52. Weber, D. J., Koroluk, L. D., Phillips, C., Nguyen, T., & Proffit, W. R. (2013). Clinical effectiveness and efficiency of customized vs. conventional preadjusted bracket systems. *Journal of Clinical Orthodontics : JCO*, *47*(4), 261–266; quiz 268.
53. Weinberg, S. M., & Kolar, J. C. (2005). Three-dimensional surface imaging: limitations and considerations from the anthropometric perspective. *The Journal of Craniofacial Surgery*, *16*(5), 847–851. doi:10.1097/01.scs.0000164330.96675.0c
54. Wiechmann, D., Rummel, V., Thalheim, A., Simon, J.-S., & Wiechmann, L. (2003). Customized brackets and archwires for lingual orthodontic treatment. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *124*(5), 593–599. doi:10.1016/j.ajodo.2003.08.008
55. Winder, R. J., Darvann, T. A., McKnight, W., Magee, J. D. M., & Ramsay-Baggs, P. (2008). Technical validation of the Di3D stereophotogrammetry surface imaging system. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, *46*(1), 33–37. doi:10.1016/j.bjoms.2007.09.005

Erkek İnfertilitesinde Değiştirilebilir Faktörler

Oya KAVLAK[1]

1 Prof. Dr., Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği AD.
oya.kavlak@gmail.com, ORCID: 0000-0003-3242-5313

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Uluslararası Hastalık Sınıflandırmasına göre infertilite, "*12 ay veya daha fazla düzenli korunmasız cinsel ilişkiden sonra klinik olarak gebelik elde edilememesi ile tanımlanan üreme sisteminin bir hastalığı*" dır. İnfertiliteye sahip kişilerin sayısının 42-180 milyon arasında değiştiği tahmin edilmektedir. İnfertilite, erkek faktörlü, kadın faktörlü, erkek ve kadın faktörlerinin bir kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkabilir veya açıklanamayan infertilite olabilir. Erkek infertilitesi, bir erkeğin doğurgan bir kadında gebelik oluşturamaması anlamına gelir. DSÖ kriterlerine göre, sperm parametreleri normal değerlerinin altında olan erkeklerin erkek faktörlü infertiliteye sahip olduğu kabul edilir. En son 2021 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından da normal ve anormal sperm sayılarına ilişkin kriterler revize edilmiştir (WHO, 2021). Erkek infertilitesi, dünya çapında infertil vakalarının yaklaşık %50'sinden sorumludur. Erkek infertilite faktörleri arasında en önemlileri düşük sperm konsantrasyonu (oligospermi), zayıf sperm hareketliliği (astenospermi) ve anormal sperm morfolojisidir (teratospermi). İnfertilite ile daha az ilişkili olan diğer faktörler arasında semen hacmi ve epididimal, prostatik, seminal vezikül fonksiyonunun diğer seminal belirteçleri ile ilgilidir. Erkek infertilite problemlerinin %90 kadarı sperm sayısı ile ilgilidir ve anormal semen parametreleri ile sperm sayısı arasında pozitif bir ilişki vardır. Sperm sayısı, hareketliliği ve morfolojisindeki sorun, testis öncesi, testis ve testis sonrası faktörleri içeren kontrol mekanizmasındaki düzensizlikten kaynaklanmaktadır (Kumar ve Signh, 2015; Tomaiuolo ve diğerleri, 2020).

Son yıllarda, dünya çapında artan infertilite prevalansına erkek faktörünün neden olduğu düşünülmektedir. Sperm sayısı, halk sağlığı açısından oldukça önemlidir ki erkek doğurganlığıyla yakından bağlantılıdır. Sperm sayısı, erkek faktörlü infertilitenin belirlemenin ilk adımı olan semen analizinin çok önemli bir bileşenidir. Sperm sayısı ve kalitesindeki düşüşü destekleyen veya reddeden çeşitli çalışmalar vardır ki geriye dönük verilerin analizi, dünyanın bazı bölgelerinde sperm sayısının düşmüş olabileceğini göstermektedir (Okonofua ve diğerleri, 2022). Levine ve diğerleri (2017) yaptığı çalışmalarda bu düşüşe dikkat çekilmiş ve yapılan sonraki çalışmalarında da sperm sayısında kayda değer bir düşüşe dair önceki bulgularını doğruladıkları ve bu düşüşün, 2000 yılından bu yana daha da keskinleştiği saptanmıştır (Levine ve diğerleri, 2017; Levine ve diğerleri, 2022).

Semen bileşenleri enfeksiyonlardan, çevresel ve kimyasal toksinlerden ve diğer patolojilerden etkilenebilmektedir. Genel olarak, seminal mayi faktörleri, epididimde sperm olgunlaşması ve kapasitasyonunu düzenleyerek spermin biyolojik aktivitesi ve motilitesi için gerekli olan enerjiyi sağlar. Seminal mayi,

sperm için uygun bir ortamı sağlamanın yanı sıra spermlerin temel fonksiyonu için gerekli olan modülatörleri içermektedir. Dolayısıyla, seminal mayiyi oluşturan moleküller, sperm konsantrasyonu, hareketliliği, morfolojisi ve infertilite nedeni hakkında fikir verebilmektedir (Şeflek ve diğerleri, 2022). Semen özelliklerindeki coğrafi farklılıkların nedeni açık olmamasına karşın sperm paremetrelerindeki düşüklükler iklimsel ve çevresel faktörler, sigara, alkol alımı, ilaçlar, obezite, geçmiş veya mevcut testis enfeksiyonları, çevresel toksinlere maruz kalma, testislerin aşırı sıcağa maruz kalması, hormonal bozukluklar, testis travması ve ejakülatuar ya da erektil bozukluklar ve diğer bilinmeyen nedenlere bağlı olabileceği belirtilmektedir (Kumar ve Signh, 2015; Levine ve diğerleri, 2017; Okonofua ve diğerleri, 2022). Levin ve diğerleri (2017) çalışmasında bu düşüşlerin nedeni olarak özellikle, erkek üreme gelişiminin kritik dönemleri sırasında kimyasal maddelere maruz kalma veya annenin sigara içmesinden kaynaklanan, endokrin bozukluğunun doğum öncesi yaşamda rol oynadığı, yaşam tarzı değişiklikleri ve pestisitlere maruz kalmanın ise yetişkin yaşamında rol oynadığı belirtilmiştir. Levine bu önemli ve kalıcı düşüşün artık önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu hükümetlerin insanların (ve diğer türlerin) hayatta kalması için erkek üreme sağlığının önemini kabul etmesi gerektiğini ve müdahale çalışmalarının önemine vurgu yapmıştır (Levine ve diğerleri, 2017; Levine ve diğerleri, 2022). Bu kapsamda bu derleme, erkek fertilitesini olumsuz etkileyen önlenebilir faktörlerin irdelenmesi amacıyla yapılmıştır.

Yaşam biçimi ve fertilite ilişkisi

Yaşam biçimi değiştirilebilir ve kontrol edilebilir olması nedeniyle, erkek fertilitesinin korunmasında önemli bir faktör olarak yer almaktadır. Sağlıklı yaşam biçiminin, erkeklerde genel iyilik halini yükseltmede, fertilite yeteneğini ideal düzeye getirmede ve infertiliteyi önlemede fayda sağlayabildiği bildirilmektedir. Erkek fertilitesini olumsuz yönde etkileyebilecek yaşam biçimi ile ilgili çeşitli alışkanlık, davranış ve durumlar; yetersiz fiziksel aktivite, sağlıksız beslenme, sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı, zayıflık, obezite, aşırı kafein tüketimi ve psikolojik stres erkek fertilitesi ile ilgili en çok araştırılan yaşam biçimi davranışlarıdır. Bunun yanı sıra çevresel ve mesleki maruziyetlerin (hava kirliliği, radyasyon, ağır metal vb.) sağlıklı yaşam olarak düşünülen bazı davranışların (sauna, hamam vb. kullanımı), teknolojik cihazların (telefon, diz üstü bilgisayar vb.) uzun süreli olarak kullanımının, seyahat ve giyim tarzı ile ilgili bazı alışkanlıkların (uzun süreli bisiklet ya da araba kullanma, sıkı iç çamaşırı/dar pantolon giyme vb.) erkek fertilitesi için potansiyel risk oluşturabileceği rapor edilmektedir. Ayrıca cinsel yolla bulaşan hastalıklar

(CYBH) ve genital enfeksiyonlar ile paternal yaş ve uyku problemlerine önceden kontrol edilebilir ya da önlenebilir olmaları nedeniyle yaşam biçimi ile ilgili faktörler arasında yer verilmektedir (Aşcı ve Gökdemir, 2020). Aşcı ve Gökdemir (2020) erkeklerde fertiliteyi etkileyebilecek riskli yaşam biçimi davranışlarının yaygınlığını incelemek amacıyla yaptıkları araştırmada, en sık karşılaşılan riskli yaşam biçimi davranışlarının sırasıyla yetersiz fiziksel aktivite, uzun süreli cep telefonu kullanımı, yoğun stres algısı, aşırı kafein tüketimi, obeziite, sigara içme ve uzun süreli diz üstü bilgisayar kullanımı olarak saptanmıştır.

Mesleki, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri doğurganlık da dahil olmak üzere insan sağlığı ve refahını etkileyen önemli değişkenlerdir. Ashraf ve diğerleri (2022) çalışmasında, orta yaşlı erkeklerde üreme durumuna etki eden çevresel, mesleki ve yaşam tarzı faktörlerini inceledikleri çalışmada, kirlilik içermeyen çevre, stressiz meslek ve aktif yaşam tarzının doğurganlık oranlarını iyileştirdiğini saptamışlardır.

Egzersiz, genel bir iyileştirme faktörü olarak iyi bilinir, ancak aşırı egzersiz, azalmış hipotalamus-hipofiz-gonadal eksen (HPT) işlevi, artan oksidatif stres ve kronik inflamasyon nedeniyle erkek inferttilitesine neden olabilir. Dolayısıyla aşırı egzersiz testosteron biyogenezini, spermatogenezi ve semen kalitesini olumsuz etkileyebilir. Ancak düşük ve orta yoğunlukta egzersiz testiküler antioksidan savunmayı artırarak, proinflamatuar sitokinlerin seviyesini azaltarak ve steroidogenez sürecini artırarak sperm üretimini ve semen kalitesini artırır. Özellikle, obezite ve diyabet gibi yaşam tarzına bağlı infertilite problemlerinde egzersiz, testisin antioksidan savunmasını arttırır, kronik inflamasyonu azaltır ve endokrin sistemi güçlendirerek testis dokusu üzerinde koruyucu etkiye sahiptir (Minas ve diğerleri, 2022).

Demirel ve İrez (2020) çalışmasında sigara ve alkolün birlikte kullanılmasının FSH değerini artırdığı, yıkama sonrası sperm sayısı ve sperm hızı üzerinde anlamlı şekilde azalmaya neden olduğu, sadece sigara kullananlarda ise semen hacminde azalma olduğu anlamlı bulunmuştur. Çalışma sonucunda, sperm fonksiyonları üzerinde alkol ve sigaranın özellikle kısa süreli olumsuz etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

Obezite ve fertilite ilişkisi

Obezite, nüfusun üçte birinden fazlasını etkileyen küresel bir sağlık sorunu olarak kabul edilmektedir. Yeterince anlaşılmamasına rağmen, obez erkeklerde artmış yağ dokusuna bağlı endokrin bozukluklar, spermatogenezin ciddi şekilde değişmesine neden olur. Obez erkeklerin hormonal profili, yüksek östrojen, leptin ve azalmış seks hormonu bağlayıcı globülin ile karakterize edilir. Bu hormon dengesizliği, hipotalamus ve hipofiz bezinin negatif geri bildiriminin

baskılanmasına ve bunun sonucunda da LH/FSH oranının dengesizliği nedeniyle testosteron salgılanmasını olumsuz etkileyebilir. Erkek üreme sistemini etkileyebilen önemli obezite ile ilgili aracı faktörler arasında hiperinsülinemi, hiperleptinemi, kronik inflamasyon ve oksidatif stres yer alır. Obez erkeklerde yüksek düzeyde insülin, hepatik seks hormonları bağlayıcı globulin üretiminin azalmasına yol açar. Hepatik seks hormonları bağlayıcı globulin, testosteron ve estradiol için bir kan taşıma proteinidir ve doğrudan veya dolaylı olarak androjen metabolizmasını etkiler ve obez erkeklerde infertilitenin nedensel faktörlerinden biri olduğu öne sürülür. Erkeklerde artan östrojen seviyesi, spermatogenez sürecini etkileyebilecek obezite ile ilişkilidir. Ayrıca, visseral adipozis ve vasküler endotelyal aktivitenin etkisi, aşırı kilolu erkeklerde erektil disfonksiyonun nedeni olabilir. Obez erkeklerde suprapubik bölgedeki yağın aşırı yıkımı hipertermiye neden olarak spermatogenezi ve dolayısıyla diğer sperm parametrelerini olumsuz etkileyebilir. Erkek obezitesi, hem sperm sayısındaki azalmanın hem de sperm DNA hasarındaki artışın altında yatan bir neden olarak gösterilmektedir (Guerra-Carvalho ve diğerleri, 2022; Nafısa ve diğerleri, 2022).

Elkatmış ve Salamaş (2022) vücut kitle indeksinin sperm parametreleri ve fonksiyonel sperm kalitesi üzerindeki etkilerini araştırmak amacıyla, ideal kilolu, fazla kilolu ve obez erkelerin semen analizlerini incelenmişlerdir. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında konsantrasyon, hareketlilik gibi klasik sperm parametreleri açısından fark saptanmazken, obez grupta sperm morfolojisinin daha kötü olduğu ve obez erkeklerin, normal ve fazla kilolu erkeklere göre anlamlı oranda daha yüksek sperm DNA hasarının olduğu bulunmuştur. Jia ve diğerleri (2018) çalışmasında yüksek yağlı diyet uygulamasıyla indüklenen obeziteye sahip fareler, lipit metabolizması işlev bozukluğu ve değişen üreme hormonu seviyelerinin yanı sıra testis dokularında hafif primer hipogonadizme yol açan artmış oksidatif stres seviyeleri sergilediği belirlenmiştir. Dolanbay (2019) obezitenin klinik gebelik sonuçlarına etkisini incelediği çalışmasında fazla kilolu veya obez erkek partnere sahip subfertil ya da infertil çiftlerde artan paternal Vücut Kitle İndeksi'nin gebelik ve canlı doğum oranları gibi klinik gebelik verileri üzerine negatif etkileri olduğu belirtilmesine karşın geniş prospektif randomize klinik çalışmalarla bu bulguların desteklenmesi gerektiği belirtilmiştir.

Obez erkekler, bazı toksin, adipokin ve diğer hormonları (adiponektin, leptin, grelin, oreksin, obestatin, vb.) barındıran ağır yağ dokusu deposuna sahiptir. Yüksek yağ dokusu birikimi ayrıca skrotal sıcaklığın artmasına, uyku apnesine, sistemik inflamasyona ve oksidatif strese yol açmaktadır. Metabolizma ve metabolik hormonlardaki obezite aracılı sistemik dengesizlik, hipotalamik-hipofiz-gonadal ekseni etkiler ve doğrudan testis hücrelerini de etkileyerek

testislerin normal fonksiyonlarını bozabilir (Chaudhuri ve diğerleri, 2022; Leisegang ve diğerleri, 2021) Salvio ve diğerleri (2022) metabolik sendrom ve erkek infertilitesinin çok sayıda patogenetik mekanizma ile ilişkili olduğunu, özellikle de oksidatif stresin birincil bir rol oynadığını belirtmiştir. Erkek infertilitesi ve metabolik sendroma neden olan çeşitli risk faktörleri (örneğin, sigara içme, yaşlanma, fiziksel hareketsizlik ve aşırı alkol tüketimi) reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine ve artmış oksidatif stresin, semen kalitesinin değişimine ve endotel disfonksiyona neden olduğu belirtilmektedir.

Yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezitenin, azalan erkek doğurganlığı ve insanlarda azalan semen kalitesi ile ilişkili olmasının yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının bozulmasıyla da erkek doğurganlığına etki eder. Hao ve diğerleri (2022) yaptığı çalışmada aljinat oligosakarit ile geliştirilmiş bağırsak mikrobiyotasının fekal mikrobiyota transplantasyonunun yüksek yağlı diyet ile azalan semen kalitesini iyileştirdiğini belirlenmiştir. Aljinat oligosakaritten yararlanan bağırsak mikrobiyotasının, yüksek yağlı diyetin neden olduğu obezite ve metabolik sorunları olan infertil erkekleri tedavi etmek için uygulanabileceğini savunmuşlardır.

Mikrobiyota ve fertilite ilişkisi

Yüzde 100 insan olarak doğduğumuz ama %90 mikrobiyal olarak öldüğümüz söylenir. İnsan vücunda bulunan mikrobiyal ürünler, insan hücrelerinden on kat daha fazladır ve her birimizin insan genlerinden 150 kat daha fazla mikrobiyal içerdiği anlamına gelir. Mikroorganizmalarımız toplu olarak mikrobiyota olarak bilinir. Mikrobiyota, bakteri, mantar ve virüs gibi prokaryot ve ökaryot mikroorganizmaları tanımlamak için kullanılır. Bu mikrobiyotanın genomları, mikrobiyom (yani mikrobiyotadaki genlerin toplanması) olarak bilinen canlı bir sistem olarak birlikte hareket eder. Son yıllarda mikrobiyotanın insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında çok fazla bilgi toplanmaktadır. İnsanlarda deri, bağırsak, ağız, vajina ve üretrada çok sayıda ve farklı türlerde patojen ve nonpatojen özellik gösteren mikrobiyotaların yer aldığı, farklı miktar, tür ve dağılımları olduğu bilinmektedir. Erkek genital sistemi mikrobiyotasının karakterizasyonu her zaman kadın genital sistemi de dahil olmak üzere diğer vücut bölgelerinde yapılan araştırmaların gerisinde kalmıştır. Fakat günümüzde testislerin de steril olmadığı ve testis dokusu, prostat ve semende de mikrobiyata içeriği olduğu bilinmektedir (Altun ve diğerleri, 2021; Mändar, 2013, Öngen ve diğerleri, 2020; Tomaiuolo ve diğerleri, 2020).

Spermatogenez, genetik ve çevresel faktörlerden ve hücre dışı mikroçevreden de etkilenmektedir. Erkeklerde patojen mikrobiyota ile infertilite arasında potansiyel bir ilişki olduğu ve özellikle genitoüriner sistemde bulunan patojen

mikroorganizmaların kadınlara benzer şekilde erkeklerin de üreme sağlığı ve fertilite üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır (Altun ve diğerleri, 2021, Öngen ve diğerleri, 2020). Altun ve diğerlerinin (2021) azospermisi ve olgospermisi olan iki olguyu inceledikleri ön çalışmada, infertil erkeklerin testis dokusunda bazı bakteri türlerinin varlığı saptanmış ve testis dokusunun steril olmadığına dikkat çekilmiştir. Öngen ve diğerlerinin (2020) çalışmasında da üreme sisteminde meydana gelen enfeksiyonların fertiliteyi etkilemesinin yanı sıra üreme sistemi dışında da meydana gelen enfeksiyonların üreme sistemini dolaylı yoldan etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Ayrıca vücudun başka bir bölgesinde bir enfeksiyon varlığında ilgili alandaki inflamatuar yanıt sonucu salınan sitokinler ve ürünleri nedeniyle dolaşıma katılan antikorların üreme sistemi fonksiyonlarını etkilediğine dikkati çekmiştir.

Bening prostat hiperplazisine neden olan prostatit prostat kanseri için önemli bir risk faktörü olmasının yanında prostatit ile ilişkili inflamasyon, erkek genital yolunun tıkanmasına neden olabilir ve spermatogenezi bozabilir. Prostatit nedeniyle prostat büyümesini uyaran faktörlerden birinin E. coli'nin endotoksini olabileceği belirtilmektedir. Prostatit durumunda yüksek dereceli oksidatif stres, spermatozoanın metabolizması, hareketliliği ve DNA hasarındaki değişikliklerle ilişkilidir. DSÖ, prostatitin erkek infertilitesinin önemli bir oranını (%12) oluşturduğu ve erkek infertilitesinin başlıca nedenleri arasında üçüncü sırada yer aldığı bulunmuştur. Genital sistem disbiyozu ile ilişkili prostatit, doku hasarına neden olabilen reaktif oksijen türlerinin üretimi ve detoksifikasyonu arasındaki bir dengesizlik olan oksidatif stres ile karakterize edilen bir durumdur. Fertil ve infertil erkeklerin semen örneklerinin karşılaştırıldığı aerobik ve anaerobik kültürlerde infertil erkeklerde daha fazla üreme olduğu belirtilmektedir (Mändar, 2013;Tomaiuolo ve diğerleri, 2020)

Semenin, erkekler ve kadınlar arasında bakteri ve virüslerin bulaşması için bir ortam görevi gördüğü, cinsel yolla bulaşan hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Ayrıca, belirli bakteri, mantar, virüs ve parazitler her iki cinsiyette de üreme işlevlerine müdahale etmekte ve genitoüriner sistem enfeksiyonları erkek infertilitesi vakalarının %15'ini oluşturmaktadır. Erkek üreme sistemindeki enfeksiyonlar ve buna bağlı inflamasyon, spermatogenez ve sperm hücre fonksiyonunu tehlikeye atabilir. Erkek ürogenital sisteminde bulunan çeşitli mikroorganizma türleri, anormal hareketlilik, yetersiz mitokondriyal fonksiyon ve DNA bütünlüğünün bozulması gibi sperm anormalliklerine neden olur. Bu mikroorganizmalar arasında Escherichia coli, Enterococcus faecalis, Ureaplasma urealyticum, Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Candida albicans ve Trichomonas vaginalis bulunur. Bu mikroorganizmaların çoğu cinsel yolla bulaşan

enfeksiyonlarla da ilişkilidir. Bu nedenle, ürogenital sistem enfeksiyonlarının etiyolojisini ve patogenezini ve ürogenital enfeksiyonlar ile infertilite arasındaki ilişkileri daha iyi anlamak için seminal sıvıların bakteri türlerinin kompozisyonunu anlamak önemlidir (Hou ve diğerleri, 2013). Hou ve diğerleri (2013) infertil ve fertil erkeklerinin semen anlizlerinde çeşitli bakteri türlerinin mevcut olduğunu, ancak sperm donörleri ile infertil hastaları arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamıştır. Anaerococcus'un varlığı, düşük sperm kalitesi için bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir.

Farahani ve diğerlerinin (2021) çalışmasında infertil erkeklerin semeninde Ureaplasma urealyticum prevalansının arttığını göstermektedir. Ureaplasma'nın infertil erkeklerde daha yaygın olduğu ve konsantrasyon ve morfoloji parametreleri üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, infertil veya fertil olanlar veya normal ve anormal semen kalitesine sahip olanlar arasında semen mikrobiyomunda büyük farklılıklar olmamasına rağmen, semen kalitesi üzerinde negatif veya pozitif etkisi olan belirli bakteri türleri veya tür varyantlarının olduğu belirtilmektedir. Ureaplasma urealyticum, Enterococcus faecalis, Mycoplasma hominis ve Prevotella semen parametrelerini olumsuz etkilerken Lactobacillus'un sperm kalitesini koruduğu görülmektedir. Bu bulgular, yeni tedavilerin (örn. probiyotikler) geliştirilmesini kolaylaştırabilir, ancak seminal mikrobiyomun doğurganlık üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar kesin değildir ve bu ilişkiyi araştırmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Tomaiuolo ve diğerleri (2020) semen mikrobiyom disbiyozunun hastalıklara yol açabildiğini belirtmiştir. Çalışmada sperm parametreleri incelenmiş iyi kalite semen ile Lactobacillus arasında, düşük kalite semen ile Aneerococcus, Bacteroides ureolitycus, Proteobacteria, Prevotella-predominant arasında ve azospermik semen ile Bacteroidetes ve Firmicutes arasında ilişkili bulunmuştur. Baud ve diğerleri (2019) çalışmasında, disbiyotik mikrobiyota kompozisyonunun sperm kalitesi üzerindeki etkisini belirlemek amacı ile spermiyogramı normal olan 26 erkek ve en az bir anormal spermiogram parametresi olan 68 erkeğin semen örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Semen numuneleri genel olarak üç mikrobiyota profiline ayrılmıştır: Prevotella ile zenginleştirilmiş, Lactobacillus ile zenginleştirilmiş ve polimikrobiyal ile zenginleştirilmiş. Kusurlu sperm motilitesine sahip numunelerde Prevotella bolluğu artarken, normal sperm morfolojisine sahip numunelerde Lactobacillus'un bolluğunun arttığı gözlemlenmiştir. Çalışmada, spermin genel bakteri içeriğinin erkek infertilitesinde önemli bir rol oynamayabileceği belirtilmiştir.

Testiküler mikrobiyota, vücuttaki en yaygın kommensal bölge olan bağırsak mikrobiyotası ile bağlantılıdır. Her iki mikrobiyota da bağışıklık sisteminin

gelişiminde ve patojen istilasına karşı korunmada görev alır. Disbiyoz, aynı zamanda obezite, diyabet, enfeksiyonlar ve travma gibi eşzamanlı patolojilerden kaynaklanabilir. Yararlı bakterilerin patojenlerle yer değiştirmesi, spermatozoanın doğrudan veya dolaylı olarak yok olmasına ve nihayetinde erkek infertilitesine yol açabilir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, poliamin metabolizmasının bozulması yoluyla testis disfonksiyonuna neden olduğu bulunmuştur (Zhao ve diğerleri, 2021). Yeni terapötik müdahaleler, yani beslenme müdahaleleri ve probiyotikler, prebiyotikler, antioksidanlar ve polifenoller gibi doğal ürünlerin takviyesi, vücudun restorasyonuna yol açabilir (Santacroce ve diğerleri, 2022).

İklim değişikliği ve fertilite ilişkisi

İklim değişikliği, karbondioksit gibi ısıyı tutan gazların atmosferde artmasıyla oluşan ve atmosfere salınan sera gazları nedeniyle sera etkisinin sonucunda Dünya yüzeyinde ölçülen ortalama sıcaklıkların artması nedeniyle iklimin değişmesidir. İklim değişikliği, ortalama yerel sıcaklıklardaki ve sıcak hava dalgalarının sıklığındaki artışlar dahil olmak üzere, küresel termal çevre üzerinde giderek daha dramatik bir etkiye sahip olmaya devam edecektir. Sıcaklığın doğal popülasyonlar üzerindeki etkisine ilişkin araştırmalar genellikle "kritik termal sınır" olarak adlandırılan ölümcül veya yaşanabilirlik eşiklerini kullanır. Bununla birlikte, bu, sıcaklığın türlerin kalıcılığını etkileyebilecek önemli ölümcül olmayan etkilerini gözden kaçırmaktadır. Ölümcül olmayan sıcaklıkların üreme üzerinde nasıl bir etkiye sahip olduğu türlerin devamının sağlanması açısında önem arz etmektedir. İklim değişikliği nedeniyle yükselen küresel sıcaklıklar biyoçeşitliliği tehdit etmektedir ve doğal popülasyonların ve türlerin dağılımı ve bolluğu üzerinde ciddi etkileri olmaya başlamıştır. İklim değişikliğinin ekolojik ve evrimsel etkileri ile ilgili olarak türlerin 'termal doğurganlık sınırını' dikkate alınması gerektiği savunulmaktadır. Doğurganlık, nüfus artışının ve kalıcılığının merkezi bir belirleyicisidir. Memelilerde, inen testis, spermatogenezin vücut sıcaklığından daha soğuk olmasını sağlayacak şekilde evrimleşmiştir. Çok çeşitli taksonlardan elde edilen kanıtlar, germ hattının ve ilgili üreme fizyolojisinin termal strese, özellikle yüksek sıcaklıklara duyarlı olduğunu göstermektedir (Baur ve diğerleri, 2022; Dündar ve Özsoy, 2020; Walsh ve diğerleri, 2019).

İklim değişikliği, temiz hava, güvenli içme suyu, besleyici yiyecekler ve güvenli barınağa erişimi tehdit eder. Ayrıca, sıcaklıkların artması nedeni ile havada yer alan zararlı gazların oluşumunu kolaylaştırarak hava kalitesinin kötüleşmesine neden olur. Çevresel hava kirliliğinin fertilite veya üreme sağlığı üzerindeki etkilerinin hem erkek hem de dişi gametogenezini olumsuz etkileyerek hem gamet miktarını hem de kalitesinde değişikliklere yol açmakta,

embriyo gelişimini değiştirmekte ve doğurganlığı düşürmektedir. Çevresel kirliliğin infertilite üzerindeki etkilileri tam olarak açıklanamasa da hormonal bozukluklar, oksidatif stres indüksiyonu, hücre DNA'sı ve epigenetik değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir. Hava kirliliğine maruziyet, erkek üreme kanalında geçişi sırasında sperm hareketliliği için gerekli olan proteinlerin transkripsiyon ve translasyon faktörleri üzerine etki ederek sperm hareketliliğini olumsuz etkiler. Bunun yanı sıra sperm üretimi ve kalitesinde testislerin bulunduğu ortam ısısı da önemlidir. İklim değişikliğine bağlı olarak ısınan havalar nedeni ile erkeklerin üreme fizyolojisinde bozulmalar görülebilmektedir (Dündar ve Özsoy, 2020).

Çevresel Kirleticiler ve fertilite ilişkisi

Endokrin bozucu kimyasal "*Doğal hormonların üretimine, salınmasına, taşınmasına, metabolizmasına ve eliminasyonuna müdahale eden ekzojen maddeler*" olarak tanımlanır. Üreme sistemi göz önüne alındığında, bu kimyasal maddeler etkilerini östrojen veya androjenlerin aracılık ettiği işlevleri etkileyerek gerçekleştirirlerken aynı zamanda oksidatif strese, DNA, lipit ve protein hasarına yol açabildikleri, histon modifikasyonları dâhil birçok epigenetik değişikliğe ve sonuçta da kansere neden olabildikleri belirtilmektedir. Sonuç olarak Endokrin bozucu kimyasalların insanlar ve hayvanlarda sağlık sorunlarına ve fertilitenin azalmasına neden olduğu belirtilmektedir (Fabozzi ve diğerleri, 2022; Köse ve diğerleri, 2020).

Dibutil Ftalat, düşük toksisitesi ve geniş sıvı aralığı nedeniyle plastikleştirici olarak yaygın olarak kozmetolojide sıklıkla kullanılan insan yapımı, endokrin bir kimyasallardır. Dibutil ftalat'a gebelik sırasında maruz kalma, Bacteroidetes, Prevotella ve P. copri bolluğunun artmasını belirler ve ayrıca seminifer atrofi ve spermatojenik hücre apoptozunda artışla birlikte yavrularda bağırsak disbakteriyozisine neden olur. Ayrıca, gebelik döneminde ftalat maruziyetinin yavrularda testiküler hasara ve anormal fenotiplere (örn. kriptorşidizm, üreme organlarının kaybı, hipospadias) neden olduğu görülmektedir. Gebelik döneminde endokrin bozucu kimyasalların fetüsün bağırsak mikrobiyatasını bozduğunu bunun endometriyozis ve erkek infertilitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Genel olarak, bu çevresel kimyasalların rahim içi programlamayı bozabileceği ve bazı durumlarda, nesiller arası artan infertilite riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyası dysbiosis ile ilişkili infertilite ile ilgili durumlar, androjen metabolizmasının değişmesi, kan-testis bariyeri bütünlüğünün bozulması, sperm kalite ve kantitesinin boulmasına neden olabilmektedir (Stuppia ve diğerleri, 2022).

Radyo frekansı elektromanyetikradyasyon (RF-EMF), tıp, sanayi, ev aletleri, güvenlik navigasyon ve özellikle telekomünikasyonda kullanılmaktadır. RF-EMF'ye maruz kalmanın olumsuz üreme sonuçları da dahil olmak üzere olumsuz sağlık etkilerine yol açabilecek çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. Erkek üreme hücrelerinin (örn. sperm hareketliliği, morfolojisi, canlılığı ve konsantrasyonu) potansiyel olarak RF-EMF maruziyetinden etkilendiği örneğin cep telefonu kullanımının sperm kalitesini olumsuz etkilediği belirtilmektedir (Kenny ve diğerleri, 2022). Houston ve diğerleri (2016) mobil cihazların erkek üreme sistemine etkisini inceledikleri çalışmada, potansiyel olarak yüksek maruz kalma seviyelerinde, RF-EMR'nin, sperm hareketliliği ve canlılığının kaybının yanı sıra reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve DNA hasarına neden olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın sonucunda RF-EMR maruziyetinin, yüksek seviyelerde ROS üretimi ile ilişkili kusurlu mitokondriyal fonksiyona yol açtığı ve oksidatif stresle sonuçlandığı belirtilmiştir.

Oksidatif stres, antioksidanlar ve fertilite ilişkisi

Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile bunların nötralizasyonundan ve uzaklaştırılmasından sorumlu antioksidan sistemin koruyucu etkisi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Aşırı ROS, hücrelere ve dokulara zarar veren patolojik bir reaksiyona neden olur. Erkek faktörlü infertil vakalarının önemli bir kısmının oksidatif stresin zararlı etkilerinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ile semenin doğal antioksidan savunması arasındaki bir dengesizliktir. Artan ROS seviyeleri, enfeksiyonlar, otoimmünite, kronik hastalıklar, yüksek sıcaklıklar, elektromanyetik radyasyon, pestisitler ve kirleticiler ve yaşam tarzı faktörleri (örn. ileri, yaş, alkol tüketimi, sigara içme, stres, obezite, ve kötü beslenme) ile ilişkilidir. Spermatozoa, ROS'un zararlı etkilerine karşı özellikle savunmasızdır. Oksidatif stres sperm aktivitesini etkiler, DNA yapısını bozar ve apoptozu hızlandırır, bunların tümü sonuç olarak sperm sayılarını azaltır, motiliteyi ve normal morfolojinin gelişimini engeller ve fonksiyonlarını bozar. Bu da doğurganlık bozukluklarına veya embriyo gelişim bozukluğuna yol açar (Dobrakowski ve diğerleri, 2018; Walczak–Jedrzejowska ve diğerleri, 2013).

Temel olarak erkek infertilitesi nedenlerinin oksidatif stres kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Antioksidanlar spermatozoayı serbest oksijen radikallerinden koruyarak, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu DNA kırılmalarını önleyerek, sperm olgunlaşma sürecine destek vererek yardımcı üreme tekniklerinin başarısını artırmaktadır. Cardoso ve diğerleri (2019), erkek faktörü kısırlığının tedavisinde yararlı olabilecek antioksidanlar gibi reaktif oksijen

türlerine (ROS) karşı koruyucu ajanların kullanımına ilişkin mevcut kanıtları özetlemek amacıyla yaptıkları derlemede, antioksidanlar gibi ROS'a karşı koruyucu ajanların, bazı hastalarda semen parametreleri üzerinde olumlu etkilere sahip olmasına karşın, ROS'un bilinmeyen fizyolojik seviyeleri ve farklı ilaç konsantrasyonları ve kombinasyonları ile ilgili tartışmaların devam ettiği ve gebelik ve canlı doğum oranları konusunda mevcut kanıtların hala sınırlı olduğu belirtilmektedir. Dobrakowski ve diğerleri (2018) yaptıkları çalışmada, erkek doğurganlığında oksidatif stresin, seçilmiş metallerin ve bağışıklık sistemi parametrelerinin rolünü incelemişlerdir. Çalışmada 103 doğurgan erkek semeni incelenerek, iyi semen kalitesi ve vasat semen kalitesine sahip erkekler iki gruba ayrılmıştır. Çalışmanın sonucunda daha yüksek doğurganlık potansiyeline sahip erkeklerde, daha düşük oksidatif stres yoğunluğu, daha düşük Fe seviyeleri ve bazı antioksidan enzimlerin daha yüksek aktiviteleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. de Ligny ve diğerlerinin (2022) erkek subfertilitesi üzerine antioksidanların etkisinin incelendiği Cochrane derlemesinde, canlı doğum oranının analizine katkıda bulunan çalışmaların sonuçları, plasebo veya tedavi uygulanmamasını takiben canlı doğum şansının %16 olduğu varsayılırsa, antioksidan kullanımından sonraki şansın %17 ila %27 arasında tahmin edildiğini göstermektedir. Antioksidanların, canlı doğum oranlarının artmasına neden olabildiği ancak bias hatası riski yüksek çalışmalar analizden çıkarıldığında, canlı doğumda artış olduğuna dair bir kanıt olmadığı belirtilmektedir. Benzer şekilde klinik gebeliğin analizine katkıda bulunan çalışmalarda, plasebo veya tedavi uygulanmamasını takiben klinik gebelik şansının %15 olduğu varsayılırsa, antioksidanların kullanımından sonraki şansın %20 ile %30 arasında olduğu tahmin edildiği ancak bu sonucun, 20 küçük çalışmadaki 1706 çiftten alınan 327 klinik gebeliğe dayandığı belirtilmiştir.

Selenyum, temel olarak antioksidan özelliğinden dolayı insan üreme sağlığında önemli rolleri olan, iyi bilinen bir esansiyel elementtir. Ramírez-Acosta ve diğerleri (2022) Selenoproteinlerin bağırsak mikrobiyotası ve erkek üreme sağlığı üzerindeki potansiyel rolünü incelendiği çalışmada Se takviyesinin bağırsak mikrobiyotası ve erkek üreme sağlığı üzerindeki önemli etkisini göstermektedir. Adami ve diğerleri (2021) antioksidan desteğinin sperm üzerindeki etkilerini inceledikleri derlemede, antioksidanların daha iyi gamet ve embriyo elde etme girişimini artırdığı ve en yaygın kullanılan antioksidanların C, B ve E vitaminleri, selenyum ve çinko olduğu belirtilmiştir.

Bitkisel tedaviler içerisinde yer alan kahverengi, yeşil ve kırmızı algler gıda, tıp, eczacılık ve kozmetik gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Güner ve diğerleri (2020) çalışmasında antioksidan olarak erkek farelerde infertiliteyi iyileştirici faktör olarak kahverengi alglerin (Halopteris scoparia) ve

E ve C vitaminlerinin etkisini incelemek amacıyla yaptıkları çalışmada; sperm sayısında Alg ve Vitamin C ve E'nin iyileştirici etkisi olduğu görülmüştür. Sperm canlılığında ve normal sperm morfolojisinde Vitamin C ve E grubunun kontrole benzer olduğu, alg grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda, H.scoparia'nın etkili bir fertilite ajanı olarak kullanılabileceği buna yönelik çalışmaların arttırılması gerektiği belirtilmiştir.

Semendeki koruyucu antioksidan sistem, ROS'a karşı optimum koruma sağlamak için birbirleriyle yakından etkileşime giren enzimlerin yanı sıra enzimatik olmayan maddelerden oluşur. Enzimatik olmayan antioksidanlar arasında A, E, C ve B kompleksi vitaminleri, glutatyon, pantotenik asit, koenzim Q10 ve karnitin ve çinko, selenyum ve bakır gibi mikro besinler bulunur. Herhangi birinin eksikliği, toplam antioksidan durumunda bir azalmaya neden olabilir. In vitro ve in vivo çalışmalar birçok antioksidanın doğurganlık üzerinde yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir ve bu nedenle bunların erkeklerde infertilitenin tedavisinde destekleyici tedavi olarak kullanılması önerilmektedir (Walczak–Jedrzejowska ve diğerleri, 2013). Özturan Şirin ve Akdevelioğlu (2021) oksidatif stresin infertilite üzerindeki etkisini ve infertilite tedavisinde doğal bir antioksidan vitamin olan CoQ10'in rolünü inceledikleri çalışmada genel olarak CoQ10'in destekleyici bir tedavi olarak erkek infertilitesinde kullanımının olumlu etkileri olacağını belirtmişlerdir (Özturan Şirin ve Akdevelioğlu, 2021). Canat (2020) L-karnitin, koenzim Q10, çinko, E vitamini, C vitamini, folik asit ve selenyum erkek infertilitesinin çeşitli aşamalarına etkisi olan antioksidanlar olduğu ve özellikle idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde kullanılacak olan antioksidan takviyelerin veya fitoterapi ajanlarının içeriğinde bu vitamin ve minerallerin yer alması uygun olacağını belirtmiştir (Canat, 2020). Kaçağan ve Canat (2021) idiyopatik erkek infertilitesinin tedavisinde tamamlayıcı tıptan faydalanılabileceği, vitamin ve mineraller, Koenzim Q10, L-karnitin, selenyum, çinko-folik asit kombinasyonu, Omega 3 kulaanımınında kanıtların yüksek olduğu ancak fitoterapötik ajanlar konusunda yeterli kanıt düzeyinin olmadığı belirtilmektedir. Kuchakulla ve diğerleri (2019) sistematik derleme çalışmasında, en sık kullanılan beş bileşenin E vitamini, folik asit, çinko, C vitamini ve selenyum iken, en fazla kanıta sahip beş bileşenin L-karnitin, E Vitamini, C Vitamini, CoQ10 ve Çinko olduğu belirlenmiştir. Toplamda, kullanılan içerik maddelerinin yalnızca %22'sinin semen parametrelerinde iyileşmeye yönelik yayınlanmış kanıtları olduğu ve bileşenlerin yalnızca %17'sinin olumlu bir etki gösteren yayınlanmış verileri olduğu bulunmuştur. Çalışmada popüler doğurganlık takviyelerinde kullanılan çok az içerik, randomize klinik çalışmalarda olumlu kanıtlara sahiptir ve bu nedenle dikkatli kullanılmalıdır sonucuna varılmıştır.

Sonuç

Artan infertilite prevalansı üzerinde erkek faktörünün önemli rolü olduğu belirtilmektedir. Bu kapsamda bu çalışmada erkek infertilitesini etkilediği düşünülen önlenebilir faktörlerden yaşam biçimi, obezite, mikrobiyata, iklim değişikliği, çevresel kirleticiler, oksidatif stresin erkek fertilitesine etkisi irdelenmiştir. Bu derlemede, erkek gamet hücresinin çevresel kirleticiler, sağlıksız yaşam biçimi davranışları, küresel ısınma, enfeksiyonlardan olumsuz etkilendiği ancak buna yönelik yeterli kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır.

Derlemenin sonucunda erkek infertilitesi çalışmalarının arttırılması ve özellikle de erkek fertilitesini olumsuz etkileyen önlenebilir faktörlere yönelik kanıta dayalı çalışmaların arttırılması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Adami, L.N.G., Junior, V.L.M., & Losano, J.D. (2022). Review on the role of antioxidant supplementation against oxidative stress: A human and animal approach to male fertility. *Research, Society and Development, 11(*1), e43211125191. ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i1.25191
2. Altun, A., Bulgurcuoğlu Kuran, S., Keskin, İ., & Kadıoğlu, A. (2021). The association between the testis microbiota and male infertility.*Experimed*, *11*(2), 140-142.
3. Ashraf, H., Sarwar, M., & Khurshid, R. (2022). Environmental, occupational and lifestyle factors: An impact on male fertility. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences, 20*(01), 292–297, DOI: https://doi.org/10.30574/gscbps.2022.20.1.0296
4. Aşcı, Ö., & Gökdemir, F. (2020). Erkeklerde fertiliteyi etkileyebilecek riskli yaşam biçimi davranışlarının belirlenmesi. *Androl Bul, 22,* 219−225. https://doi.org/10.24898/tandro.2020.56833
5. Baud, D., Pattaroni, C., Vulliemoz, N., Castella, V., Marsland, B.J., & Stojanov, M. (2019). Sperm microbiota and its impact on semen parameters. *Front*. *Microbiol, 10,*234. doi: 10.3389/fmicb.2019.00234
6. Baur, J., Jagusch, D., Michalak, P., Koppik, M., & Berger, D. (2022). The mating system affects the temperature sensitivity of male and female fertility. *Functional Ecology, 36*, 92–106.
7. Canat, H.L. (2020). *Erkek infertilitesinde fitoterapinin yeri. içinde* Genito-üriner hastalıklarda fitoterapinin yeri. Canat, H.L. & Prof. Dr. Ateş Kadıoğlu, A., (Ed.) TÜD/Türk Üroloji Akademisi Yayını, No. 19, ISBN: 978-605-335-473-4, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
8. Cardoso, J.P., Cocuzza, M., & Elterman, D. (2019). Optimizing male fertility: Oxidative stress and the use of antioxidants. *World Journal of Urology, 37,* 1029–1034 https://doi.org/10.1007/s00345-019-02656-3
9. Chaudhuri, G.R., Das, A., Kesh, S.B., Bhattacharya, K., Dutta, S., & Sengupta, P., Syamal, A.K. (2022). Obesity and male infertility: Multifaceted reproductive disruption. *Middle East Fertility Society Journa, 27*(8). https://doi.org/10.1186/s43043-022-00099-2
10. de Ligny, W., & Smits, R.M., Mackenzie-Procto, R., Jordan, V., Fleischer, K., de Bruin, J.P., Showell, M.G. (2022). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 5*. Art. No.: CD007411. DOI: 10.1002/14651858.CD007411.pub5.

11. Demirel, G., & İrez, T. (2020). Alkol ve sigara kullanımının infertil erkeklerde semen parametreleri üzerine etkisinin araştırılması. *Androl Bul, 22,* 149−153. https://doi.org/10.24898/tandro.2020.68815
12. Dolanbay, E.G. (2019). Obesity and male infertility. *International Journal of Scientific and Technological Research, 5 (*4), 232-236. DOI: 10.7176/JSTR/5-4-24
13. Dündar, T., & Özsoy, S.(2020). İklim değişikliğinin kadın üreme sağlığına etkileri, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi,*29*(3), 190-198 doi:10.17827/aktd.721528
14. Elkatmış, S.E., & Slabaş, E. (2022). Beden kitle indeksinin, klasik sperm parametreleri ve sperm DNA fragmantasyonu ile ilişkisinin incelenmesi: Kesitsel bir araştırma. *Androl Bul., 24*, 32−37 https://doi.org/10.24898/tandro.2022.80269
15. Fabozzi, G., Rebuzzini, P., Cimadomo, D., Allori, M., Franzago, M., Stuppia, L., Garagna, S., Ubaldi, F.M., Zuccotti, M., & Rienzi, L. (2022). Endocrine-disrupting chemicals, gut microbiota, and human (in) fertility—It is time to consider the triad. *Cells, 11,* 3335. https://doi.org/10.3390/cells11213335.
16. Farahani, L., Tharakan, T., Yap, T., Ramsay, J.W., Jayasena, C.J., & Minhas, S. (2021). The semen microbiome and its impact on sperm function and male fertility: A systematic review and meta-analysis. *Andrology, 9,* 115–144. DOI: 10.1111/andr.12886
17. Guerra-Carvalho, B., Alves, M.G., & Oliveira, P. F.(2022). Obesity and male infertility: An overview. *Int J Diabetol Vasc Dis Res, 8*(1e),1-3.
18. Güner, Ö., Güner, A., Yavaşoğlu, A., Karabay Yavaşoğlu, N.Ü., & Kavlak, O. (2020). Ameliorative effect of edible Halopteris scoparia against cadmium-induced reproductive toxicity in male mice: A biochemical and histopathologic study. *Andrologia, 52*(6), e13591. https://doi.org/10.1111/and.13591
19. Hao, Y., Feng, Y., Yan, X., Chen, L., Ma, X., Tang, X., Zhong, R., Sun, Z., Agarwal, M., Zhang, H., & Zhaoa, Y. (2022). Gut microbiota-testis axis: FMT mitigates high-fat diet-diminished male fertility via improving systemic and testicular metabolome. *Microbiology Spectrum, 10(*3). 10.1128/spectrum.00028-22
20. Hou, D., Zhou , X., Zhong , X., Yerleşir , ML., Herring , J., Wang , L., Abdo , Z., Forney , L.J., & Chen Xu, C. (2013). Microbiota of the seminal fluid from healthy and infertile men. *Fertility and Sterility, 100*(5), 1261-1269. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1991. Epub 2013 Aug 29.

21. Houston, B.J., Nixon, B., Kral, B.V., De Iuliis, G.N., & Aitken, R.J.(2016). The effects of radiofrequency electromagnetic radiation on sperm function. *Society for Reproduction and Fertility, 152* (6), R263–R276. Doi.10.1530/REP-16-0126
22. Jia, Y.F., Feng, Q., Ge, Z.Y., Guo, Y., Zhou, F., Zhang, K.S., Wang, XW., Lu, W.H., Liang, X.W., & Gu, Y.Q. (2018). Obesity impairs male fertility through longterm effects on spermatogenesi. *BMC Urology,18(*42). https://doi.org/10.1186/s12894-018-0360-5
23. Kaçağan, C., & Canat, H.L. (2021). Erkek infertilitesinde tamamlayıcı tıp uygulamaları: Kanıt düzeyi nedir?. *Androl Bul, 23*, 206−213 https://doi.org/10.24898/tandro.2021.10327
24. Kenny, R.P.W., Millar, E.B., Adesanya, A., Richmond, C., Beyer, F., Calderon, C., Rankin, J., Toledano, M., Feychting, M., Pearce, M.S., Craig, D., & Pearson, F. (2022). The effects of radiofrequency exposure on male fertility and adverse reproductive outcomes: A protocol for two systematic reviews of human observational studies with meta-analysis. *Environment International, 158*. 106968
25. Köse, Ö., Erkekeoğlu, P., & Koçer Gümüşel, B. (2020). Endokrin bozucu kimyasalların prostat bezi üzerine etkileri. *J Lit Pharm Sci.,9*(1), 18-30.
26. Kuchakulla, M., Soni, Y., Patel, P., Parekh, N., & Ramasamy, R. (2020) A systematic review and evidence-based analysis of ingredients in popular male fertility supplements. *Urology, 136*, 133-141. https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.11.007
27. Kumar, N., & Singh, A.K. (2015). Trends of malefactorinfertility, an importantcause of infertility: A review of literature. *J Hum ReprodSci*, *8*, 191-196.
28. Leisegang, K., Sengupta, P., Agarwal, A., & Henkel, R. (2021). Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia, 53* (e13617). https://doi.org/10.1111/and.13617
29. Levine, H., Jørgensen, N.,Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Mindlis, I., Pinotti, R., & Swan, SH. (2017). Temporal trends in sperm count: A systematicreviewand meta-regressionanalysis, *Hum Reprod Update,23*(6), 646–659. doi: 10.1093/humupd/dmx022
30. Levine, H., Jørgensen, N., Martino-Andrade, A., Mendiola, J., Weksler-Derri, D., Jolles, M., Pinotti, R., & Swan, S.H. (2022).Temporal trends in sperm count: a systematicreviewand meta-regressionanalysis of samplescollectedglobally in the 20th and 21st centuries. *Human Reproduction Update,* 1–20. *https://doi.org/10.1093/humupd/dmac035*

31. Mändar, R. (2013). Microbiota of male genital tract: Impact on the health of man and his partner.*Pharmacological Research, 69,* 32– 41.
32. Minas, A., Fernandes, A.C.C., Júnior, V.L.M., Adami, L., Intasqui, P., & Bertolla, R.P. (2022). Influence of physical activity on male fertility. *Andrologia, 54*,e14433.DOI: 10.1111/and.14433
33. Nafisa H, Maha M, Mayada K, Omer M, Ebtehal, M., Shiema, A., Alaa, A., Ahmed, O., Abdelmonem, M., & Nagia, S. (2022). Is obesity having a role in inducing male infertility*?. Open Acc J Bio Sci., 4*(2), 1737-1740. DOI: 10.38125/OAJBS.000430
34. Okonofua, FE.,Ntoimo, LFC., Omonkhua, A.,Ayodeji, O.,Olafusi, C.,Unuabonah, E., & Ohenhen, V. (2022). Causesand risk factorsfor male ınfertility: A scopingreview of publishedstudies.*International Journal of General Medicine,15,* 5985–5997.
35. Öngen, M., Kırca, N., & Boz, İ. (2020).İnfertilite ve mikrobiyota arasındaki ilişki üzerine bir literatür derleme.*Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi, 17(3), 478-482.*
36. Özturan Şirin, A., & Akdevelioğlu, Y. (2021). Coenzyme Q10 in male infertility. *Turkiye Klinikleri J Health Sci., 6(*1), 139-147. DOI: 10.5336/healthsci.2020-75062
37. Ramírez-Acosta, S., Selma-Royo, M., Collado, M.C., Navarro-Roldán, F., Abril, N., & García-Barrera, T. (2022). Selenium supplementation influences mice testicularselenoproteins driven by gutmicrobiota. *Scientific Reports,12,*4218.| https://doi.org/10.1038/s41598-022-08121-3
38. Salvio, G., Ciarloni, A., Cutini, M., delli Muti, N., Finocchi, F., Perrone, M., Rossi, S., & Balercia, G. (2022) Metabolic syndrome and male fertility: Beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy, *Int. J. Mol. Sci., 23,* 5497. https://doi.org/10.3390/ijms23105497
39. Santacroce, S., Imbimbo, C., Ballini, A., Crocetto, F., Scacco, S., Cantore, S., Di Zazzo, E., Colella, M., & Jirillo, E.(2022). Testicular immunity and its connection with the microbiota. *Physiological and Clinical Implications in the Light of Personalized Medicine, J. Pers. Med.*, *12*, 1335. https://doi.org/10.3390/jpm12081335
40. Şeflek, HN., Erbayram, FZ., & Menevşe, E. (2022). erkek infertilitesinde güncel semen biyobelirteçleri.*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi,48* (1), 121-130. DOI: https://doi.org/10.32708/uutfd.1070464
41. Tomaiuolo, R., Veneruso, I., Cariati, F., & D'Argenio, V. (2020). Microbiota and human reproduction: The case of male infertility. *High-Throughput, 9*, 10; doi:10.3390/ht9020010

42. Walczak–Jedrzejowska, R., Wolski, J.K., & Slowikowska–Hilczer, J. (2013). The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Central European Journal of Urology*, *66*(1), 60-67. doi: 10.5173/ceju.2013.01.art19.
43. Walsh, B.S.,Parratt, S.R.,Hoffmann, A.A., Atkinson, D., Snook, R.R., & Bretman, A. (2019). Price, TAR, The impact of climatechange on feretility. *Trends in Ecology&Evolution*, March *34*(3), 249- 259. https://doi.org/10.1016/j.tree.2018.12.002
44. WHO (2021) WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen Sixth Edition, Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
45. Zhao, Q., Huang, J.F., Cheng, Y., Dai, M.Y., Zhu, W.F., Yang, X.W., Gonzalez, F.J., & Li, F. (2021). Polyamine metabolism links gut microbiota and testicular dysfunction. *Microbiome, 9,* 224 https://doi.org/10.1186/s40168-021-01157-z

Çocuk Diş Hekimliğinde Kullanılan Polisaj Prosedürleri

Öykü PEKER[1], Behiye BOLGÜL[2]

1 Uzman Diş Hekimi, Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay,Türkiye
oykupeker@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0002-3698-6225

2 Profesör Doktor, Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay, Türkiye
bbolgul@mku.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-3833-3444

Giriş

Uygulanan bitirme ve polisaj prosedürleri restorasyonların ömrünü ve estetiğini belirleyen en kritik aşamalardandır. Restoratif materyallerin partikül boyut ve miktarları, organik matriks ve inorganik doldurucu tipleri ve uygulanan bitirme ve polisaj materyalleri restorasyonların yüzey ve polisajlanabilme özelliklerini belirlemektedir.(Türkyilmaz et al., 2021) Kompozit rezin restorasyonların final estetik görünümü, bitirme ve polisaj prosedürleri ile güçlendirilmektedir.(Babina et al., 2020) Pörözitesiz restorasyon yüzeylerinin bakteriyel dental plak tutunmasını, dişeti dokusu irritasyon riskini, restoratif materyalin renklenme riskini ve uzun dönemde oluşan ikincil çürük oluşması riskini azalttığı bildirilmiştir.(Ozel et al., 2008) İyi bir biçimde polisajlanmış restoratif materyal yüzeyleri, yüzey pörözitelerini ve yüzeydeki renk değişimini minimuma indirerek estetik kaliteyi yükseltmektedir.(Ehrmann et al., 2019) Kompozit rezinlerin yüzey pürüzlülüğü materyalin kompozisyonu, pörözitesi, kullanılan polisaj materyallerinin bileşimi, aşındırıcı partikül boyutları, miktarı ve cilalama prosedürleri ile ilişkilidir. Bitirme işlemi, restorasyona anatomik konturlar vermek ve fazla materyali uzaklaştırmak için restorasyonun konturlanması, form verilmesi ve düzleştirilmesini kapsamaktadır. Bitirme işlemi sıkı bir diş-restorasyon arayüzünün yanı sıra restorasyonun uygun anatomisini ve oklüzal morfolojisini oluşturmayı sağlar. Bitirme işlemi bittikten sonra, yüksek parlaklık ve mine benzeri dokuya sahip bir yüzey elde etmek için polisaj işlemine geçilir. Polisaj işlemi çiziklerin ortadan kaldırılmasını ve yüzey pürüzlülüğünde azalmayı sağlar.(Babina et al., 2020) Polisaj işlemi sırasında uygulanan basınç miktarı, aşındırıcı materyal ve restoratif materyal arasındaki sertlik farkı, aşındırıcı uygulama yüzeyinin yönü, her bir aşındırıcı aletle harcanan süre ve aşındırıcı aletlerin geometrisi de materyalin yüzey pörözitesini etkilemektedir.(Kadhom, 2021) Hekimlerin restoratif materyallerin gerek estetiğini iyileştirmek gerekse uzun ömürlülüğünü sağlamak adına hangi polisaj sisteminin yeterli yüzey kalitesi sunduğunu bilmeleri önem arz etmektedir.

Aşındırıcı Tipleri ve Bileşimleri

Restoratif materyallerin bitirme ve polisaj işlemlerinde kullanılan çok çeşitli aşındırıcı tipleri mevcuttur. Bunlar arasında karbid bileşikleri, alüminyum oksit, silikon dioksit, elmas partikülleri, zirkonyum silikat ve zirkonyum oksit sayılabilir.(Ölmez & Kisbet, 2013)

Alüminyum oksit

Alüminyum oksit partikülleri sert yapıda olmaları sebebiyle diş hekimliğinde aşındırıcı olarak kullanılmaya müsait bir materyaldir. Bitirme ve polisaj işlemlerinde kullanılan materyallerin üretimi sırasında alüminyum oksit partikülleri, taşlar içine katılıp karıştırılarak veya lastik ve disklere yapıştırılarak elde edilebilmektedir.(Ölmez & Kisbet, 2013)

Akrilikler ve kompozitler de dahil olmak üzere birçok restorasyon tipinde pürüzsüz ve cilalı yüzeyler oluşturmak için ince alüminyum oksit parçacıkları polisaj cilaları ile karıştırılabilmektedir. Alüminyum oksit porselen, kompozit rezin ve seramik gibi çeşitli materyallerin polisajlanmasında kullanılmaktadır.(Jefferies, 2007)

Karbid Bileşikleri

Karbid bileşikleri olan aşındırıcılar; bor karbid, silikon karbid ve tungsten karbid olarak farklı bileşikleri içermektedir.(Jefferies, 2007; Ölmez & Kisbet, 2013) Silikon karbit fazlaca sert ve kırılgan bir yapıya sahiptir ve elmastan sonra en sert ikinci aşındırıcıdır. Silikon karbid ve bor karbid lastik ve disklere eklenir ve anguldurva ile birlikte kullanılır. Tungsten karbit aşındırıcıları ise kesici özellikte olan çok bıçaklı bitirme frezlerinde kullanılmaktadır.(Ölmez & Kisbet, 2013)(Jefferies, 2007)

Elmas Aşındırıcılar

Elmas aşındırıcılar karbondan oluşmaktadır ve oldukça sert bir materyaldir. Bilinen en sert aşındırıcı madde olarak bilinen elmas aşındırıcılar uzun süre sertliklerini koruyabilmektedirler.(Jefferies, 2007) Elmas partikülleri frezlere, lastiklere ve polisaj cilalarının içerisine eklenerek kullanılabilmektedirler.(Ölmez & Kisbet, 2013)

Silikon Dioksit

Silikon dioksit, genellikle elastik veya lastik bitirme ve cila materyallerinin içeriğinde kullanılmaktadır.(Ölmez & Kisbet, 2013)

Zirkonyum Oksit

Zirkonyum oksit, silikon dioksite benzer olarak lastik veya elastik materyaller içerisinde bitirme ve cila işlemlerinde kullanılmaktadır.(Jefferies, 2007)

Zirkonyum Silikat

Zirkonyum silikat, küçük partikül boyutlarına sahip olmakla beraber sert bir aşındırıcıdır. Genellikle şeritler, diskler ve profilaktik macunlarda polisaj materyali olarak kullanılan doğal bir mineraldir.(Jefferies, 2007)

Bitirme ve Cila İşlemlerinde Kullanılan Dental Materyaller ve Sınıflandırılmaları

Elmas Bitirme Frezleri

Elmas frezler, oluklu karbit frezlerin piyasaya sürülmesinden ve kullanımından önce 1942'de Amerika Birleşik Devletleri'nde tanıtılmıştır. Endüstriyel elmas partiküllerine sahip bu frezlerin çalışma prensibi oluklu karbit bitirme frezlerlerinin aksine, bıçakla kesme işleminden ziyade ağırlıklı olarak aşındırma işlemine dayanır.(Jefferies, 2007) Çeşitli boyut ve şekillerde üretilen elmas bitirme frezleri ve üreticiye bağlı olarak 7 ila 50 mm arasında değişen farklı boyutlarda piyasaya sürülmektedir. Elmas aşındırıcıların klinik performansı, elmas partiküllerinin boyutuna, aralığına, homojenliğine ve bağlanması gibi farklı değişkenlere bağlıdır.(Jefferies, 2007) Karbit bitirme frezlerine oranla daha uzun ömürlüdürler fakat daha pahalıdırlar.

Elmas bitirme frezleri, materyali aşındırmada oldukça etkindir fakat sonrasında daha fazla bitirme ve polisaj işlemi gerektiren önemli ölçüde pürüzlü bir yüzey bırakır. Bunun sonucunda düzgün bir yüzey elde etmek için elmas bitirme frezleri kullanıldıktan sonra , oluklu karbit bitirme frezleri, diskler, lastikler, kauçuk cilalama aletleri ve cilalama pastaları gibi diğer bitirme ve polisaj aletleri kullanılmalıdır. Elmas bitirme frezleri özellikle hibrit ve mikrofil kompozitlerde çok başarılı sonuçlar vermektedirler.(Dayangaç, 2000)

Karbit Bitirme Frezleri

Çeşitli anatomik formun sağlanmasında ve bitirme işlemlerinde kullanılan karbit frezler, düz veya bükülmüş olarak üretilebilmektedirler ve 8 ila 40 yivli bıçağa sahiptirler. Piyasada en yaygın kullanılan oluklu karbit bitirme frezleri genellikle 12, 20 veya 40 bıçağa sahip olanlardır. Bıçak sayısının artması ile daha pürüzsüz restorasyonlar elde edilmekle birlikte bıçak sayısınının azalması ile daha etkin bir kesme işlemi gerçekleşmektedir. (O'Brien, 2002)Karbit frezler, elmas bitirme frezlerine göre daha kısa kullanım ömürlerine sahiptirler daha kolay deforme olurlar ve daha az aşındırıcılardır. Mikrohibrit kompozitlerde yeteri kadar başarı göstermeyen karbit bitirme frezleri hibrit kompozitlerde yeteri kadar düzgün yüzeyler oluşturmaktadırlar.(Jefferies, 2007),(Dayangaç, 2000)

Taşlar

Bitirme ve cila işlemlerinde kullanılan taşlar, kohezif bir kütle oluşturmak için birlikte sinterlenmiş veya organik bir rezin ile bağlanmış aşındırıcı parçacıklardan oluşur. Özelliklerine göre çeşitli renkleri mevcuttur. Alüminyum oksit içeren taşlar beyaz renkte, silisyum karbür içeren taşlar ise yeşil renktedir. Elmas frezlerden daha az aşındırma ve kesme etkinliğine sahip olan taşlar, restorasyonların bitirme işlemlerinde kullanılır ve kaba, orta ve ince olarak kullanılan aşındırıcı partiküllerinin boyutuna göre ayrılırlar.(Jefferies, 2007)

Aşındırıcı ile Kaplı Bitirme ve Cila Şerit ve Diskleri

Aşındırıcı ile kaplamalı şerit ve diskler, aşındırıcı parçacıkların ince bir polimer veya plastik destek üzerine yapıştırılması sonucu elde edilmektedirler. Bitirme ve cila diskleri, restorasyonlarda düzeltme, konturlama, bitirme ve parlatma işlemleri için kullanılır. Bu diskler üzerindeki ince aşındırıcı tabaka, yalnızca belirli bir kullanım süresi boyunca etkin kalır ve bu, diskleri tek kullanımlık ve atılabilir hale getirir. Çoğu alüminyum oksit aşındırıcı ile kaplanmıştır, ancak silisyum karbür, granat, zımpara ve kuvars aşındırıcılar da kullanılmaktadır.(Jefferies, 2007) Etkin bir bitirme ve cila işlemi elde etmek için partikül boyutu 55-100 µm olan kalın grenli disklerden başlayarak sırası ile partikül boyutu 7-8 µm olan süper ince grenli disklere geçiş yapılır.(O'Brien, 2002) Kaplamalı aşındırıcı diskler ve şeritler özellikle düz veya dışbükey yüzeylerde kullanışlıdır. Kesici kenarlar ve embraşürleri içerenler anterior bölgelerde ve özellikle interproksimal alanlarda kullanılmaktadırlar. Posterior bölgelerdeki bukkal lingual alanlarda sınırlı bir kullanıma sahiptirler.(Jefferies, 2007) Ancak aşındırıcı disk ve şeritleri kullanılırken dişetine ve kök yüzeyine zarar vermemek için ekstra özen gösterilmesi gerekmektedir.(Dayangaç, 2000)

Sof-Lex (3M ESPE), OptiDisc (Kerr), Super-Snap (Shofu), FlexiDisc (Cosmedent), Moore-Flex Polishing System ve Moore-Silicon Carbide Discs (E.C. Moore) aşındırıcı ile kaplı bitirme disk ve bantlarına örnek olarak gösterilebilir.(Ölmez & Kisbet, 2013)

Disk, Çanak ve Sivri Uç Şeklinde Lastikler

Lastik polisaj entrümanları, kompozitler rezin restorasyonların düzeltme, bitim ve polisaj işlemlerinde kullanılır. Lastikler yumuşak ve elastik bir matriks içerisinde dağılmış olarak bulunan ince veya süper ince sert ve aşındırıcı partiküller içeren aşındırıcı materyallerdir. Polisaj lastikleri genellikle alüminyum oksit, silikon karbid, silikon dioksit, elmas ve zirkonyum oksit aşındırıcıları içerirler. Lastikler çeşitli şekil ve konfigürasyonları olması sebebiyle disklerin ulaşamadığı ön bölge lingual alanlarda ve arka bölge okluzal

yüzeylerde rahatlıkla kullanılabilmektedir.(Jefferies, 2007),(Watanabe et al., 2005) Identoflex (Kerr Corporation), Enhance (Dentsply/Caulk), Astropol (Ivoclar Vivadent), Silicone Points C type (Shofu) ve Flexicups (Cosmedent) piyasadaki polisaj lastiklerindendir.

Aşındırıcı Emdirilmiş Fırçalar ve Keçeler

Fırçalar, seramik ve kompozit restorasyonların anatomik oluklarına, fissürlerine ve interproksimal alanlarına kolayca ulaşmak için tasarlanmıştır. Alüminyum oksit aşındırıcı partikülü içeren fırçalara örnek olarak Sof-Lex (3M ESPE) verilebilir.(Jefferies, 2007) Yapılan çalışmalarla, alüminyum oksit içeren fırçaların (Sof-Lex, 3M ESPE) kullanımı sonucu kabul edilebilir seviyelerde parlak ve düzgün yüzeyler elde edildiği bildirilmiştir.(Yap et al., 2004)

Elmas partikülleri içeren keçeler bitirme işleminden sonra hibrit kompozitlerde pürüzsüz ve düz bir yüzey elde etmede oldukça etkili bulunmuştur.(Jefferies, 2007)

Türkün'ün yapmış olduğu çalışmaya göre yalnızca silikon karbid içeren fırçaların (Astrobrush, Ivoclar Vivadent) kullanılması sonucu elde edilen bitirme ve cila işlemi yetersiz bulunmuştur ve pürüzsüz bir yüzey elde etmek için ek bitirme işlemleri gerektiği bildirilmiştir.(Türkün & Türkün, 2004)

Scheibe ve arkadaşlarının yapmış olduğu mikrohibrit kompozitlerde farklı cila prosedürlerinin yüzey pürüzlülüğünü değerlendirdiği çalışmada en pürüzsüz yüzeyler keçe diskler ve elmas partikülleri bulunduran cila patının beraber kullanılmasıyla elde edilirken en fazla pürüz gösteren yüzeylerin alüminyum oksit içeren disklerin (Sof-Lex, 3M ESPE) kullanıldığı restorasyonlarda görüldüğü tespit edilmiştir.(Scheibe et al., 2009)

Sonuç

Farklı polisaj prosedürlerinin restoratif materyallerin yüzey pürüzlülüğü ve renk değişimini etkilediği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.(Korkut, 2021),(Paolone et al., 2020),(Dhananjaya et al., 2019) Araştırmalar sonucunda rezin restorasyonların bitiminde şeffaf bant kullanılmasıyla en düşük yüzey pürüzlülük değerleri elde edildiği bildirilmiştir.(O'Brien et al., 1984),(Uçtaşli et al., 2007) Fakat polimerizasyon işlemi sonrasında şeffaf bant altında oluşan oksijen inhibisyon tabakası uzaklaştırılmadığı takdirde mekanik olarak dirençsiz bir yapı oluşmaktadır ve restorasyonun uzun dönem başarısı tehlikeye atılmaktadır. Bu sebeple restorasyonlara bitirme ve polisaj işlemlerinin uygulanması gerekmektedir.(Stoddard & Johnson, 1991) Bitirme ve cila prosedürlerinin restorasyonların yüzey pürüzlülükleri ve renk stabilitesine olan etkisi bilinmektedir.(Heintze et al., 2006) Tek başına polisaj lastiklerinin

kullanımının ideal ve kabul edilebilir bir restorasyon yüzeyi elde etmede yeterli olmadığı gösterilmiştir.(Bilgili et al., 2020) Çok aşamalı bitirme ve polisaj prosedürlerinin uzun dönemde daha başarılı restorasyon yüzeyleri oluşturduğu bilinmektedir.(Antonson et al., 2011) Klinik uygulamalarda kullanılan restoratif materyale göre en uygun polisaj materyalini seçmek oldukça önemlidir. Çocuk diş hekimliği kliniklerinde kullanılan restoratif materyaller çeşitli boyutlarda ve sertlikte inorganik doldurucu partikülleri içermeleri sebebiyle polisaj prosedürleri uygulamaları sonucunda farklı seviyelerde yüzey pürüzlülüğü oluşturmaktadırlar. Bu nedenle uzun dönemde en başarılı sonuçları elde etmek için restoratif materyalin kendi özelliklerine uygun en doğru bitirme ve polisaj prosedürüne karar vermek gerekmektedir.(Lopes et al., 2004)(Antonson et al., 2011)

KAYNAKÇA

1. Antonson, S. A., Rüya Yazici, A., Kilinc, E., Antonson, D. E., & Hardigan, P. C. (2011). Comparison of different finishing/polishing systems on surface roughness and gloss of resin composites. In *Journal of Dentistry* (Vol. 39, pp. e9–e17). https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.01.006
2. Babina, K., Polyakova, M., Sokhova, I., Doroshina, V., Arakelyan, M., & Novozhilova, N. (2020). The Effect of Finishing and Polishing Sequences on The Surface Roughness of Three Different Nanocomposites and Composite/Enamel and Composite/Cementum Interfaces. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, *10*(7). https://doi.org/10.3390/nano10071339
3. Bilgili, D., Dündar, A., Barutçugil, Ç., & Öcal, İ. B. (2020). Farkli cila sistemlerinin kompozit rezinlerin yüzey pürüzlülükleri üzerine etkisi. *7tepe Klinik Dergisi*, *16*(2), 147–153.
4. Dayangaç, B. (2000). *Kompozit rezin restorasyonlar*. Güneş Kitabevi.
5. Dhananjaya, K. M., Vadavadagi, S. V., Almalki, S. A., Verma, T., Arora, S., & Kumar, N. N. (2019). Analysis of Different Polishing Systems on the Color Stability and Surface Roughness of Nanocomposite Resins. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *20*(11), 1335–1338.
6. Ehrmann, E., Medioni, E., & Brulat-Bouchard, N. (2019). Finishing and polishing effects of multiblade burs on the surface texture of 5 resin composites: microhardness and roughness testing. *Restorative Dentistry & Endodontics*, *44*(1), e1.
7. Heintze, S., Forjanic, M., & Rousson, V. (2006). Surface roughness and gloss of dental materials as a function of force and polishing time in vitro. In *Dental Materials* (Vol. 22, Issue 2, pp. 146–165). https://doi.org/10.1016/j.dental.2005.04.013
8. Jefferies, S. R. (2007). Abrasive Finishing and Polishing in Restorative Dentistry: A State-of-the-Art Review. In *Dental Clinics of North America* (Vol. 51, Issue 2, pp. 379–397). https://doi.org/10.1016/j.cden.2006.12.002
9. Kadhom, T. H. (2021). A Study to Compare the Efficiency of Different Finishing-Polishing Systems on Surface Roughness of Nanohybrid Composite Resin. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, *25*(6), 9709–9717.
10. Korkut, B. (2021). Evaluation of the Effect of Polishing Materials on Discoloration of Microhybrid and Nanohybrid Resin Composites. In *Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences* (Vol. 27, Issue 3, pp. 451–461). https://doi.org/10.5336/dentalsci.2020-77511
11. Lopes, G. C., Vieira, L. C. C., & Araujo, E. (2004). Direct composite resin

restorations: a review of some clinical procedures to achieve predictable results in posterior teeth. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry: Official Publication of the American Academy of Esthetic Dentistry ... [et Al.]*, *16*(1), 19–31; discussion 32.

12. O'Brien, W. J. (2002). *Dental Materials and Their Selection*. Quintessence Publishing (IL).
13. O'Brien, W. J., Johnston, W. M., Fanian, F., & Lambert, S. (1984). The Surface Roughness and Gloss of Composites. In *Journal of Dental Research* (Vol. 63, Issue 5, pp. 685–688). https://doi.org/10.1177/00220345840630051601
14. Ölmez, A., & Kisbet, S. (2013). *Kompozit rezin restorasyonlarda bitirme ve polisaj işlemlerindeki yeni gelişmeler*. https://doi.org/10.17214/AOT.27338
15. Ozel, E., Korkmaz, Y., Attar, N., & Karabulut, E. (2008). Effect of one-step polishing systems on surface roughness of different flowable restorative materials. *Dental Materials Journal*, *27*(6), 755–764.
16. Paolone, G., Moratti, E., Goracci, C., Gherlone, E., & Vichi, A. (2020). Effect of Finishing Systems on Surface Roughness and Gloss of Full-Body Bulk-Fill Resin Composites. *Materials*, *13*(24). https://doi.org/10.3390/ma13245657
17. Scheibe, K. G. B. A., Almeida, K. G. B., Medeiros, I. S., Costa, J. F., & Alves, C. M. C. (2009). Effect of different polishing systems on the surface roughness of microhybrid composites. *Journal of Applied Oral Science: Revista FOB*, *17*(1), 21–26.
18. Stoddard, J. W., & Johnson, G. H. (1991). An evaluation of polishing agents for composite resins. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *65*(4), 491–495.
19. Türkün, L. S., & Türkün, M. (2004). The effect of one-step polishing system on the surface roughness of three esthetic resin composite materials. *Operative Dentistry*, *29*(2), 203–211.
20. Türkyilmaz, G., Tunçer, T. N., & Bal, F. A. (2021). Farklı Bitirme ve Parlatma Sistemlerinin "Bulk Fill" Kompozit Rezinlerin Yüzey Pürüzlülüğüne Etkisi. In *Turkiye Klinkeri Journal of Dental Sciences; Balgat* (Vol. 27, Issue 2, pp. 280–285). https://doi.org/10.5336/dentalsci.2020-74864
21. Uçtaşli, M. B., Arisu, H. D., Omürlü, H., Eligüzeloğlu, E., Ozcan, S., & Ergun, G. (2007). The effect of different finishing and polishing systems on the surface roughness of different composite restorative materials. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, *8*(2), 89–96.

22. Watanabe, T., Miyazaki, M., Takamizawa, T., Kurokawa, H., Rikuta, A., & Ando, S. (2005). Influence of polishing duration on surface roughness of resin composites. *Journal of Oral Science*, *47*(1), 21–25.
23. Yap, A. U. J., Ng, J. J., Yap, S. H., & Teo, C. K. (2004). Surface finish of resin-modified and highly viscous glass ionomer cements produced by new one-step systems. *Operative Dentistry*, *29*(1), 87–91.

Aort Diseksiyonu Tanı ve Tedavisi

Özgür ALTINBAŞ[1], Serhat GÜZEL[2], Mehmet DOĞAN[3], Işık Betil KUTLU[4]

1 Dr. Öğr.Üyesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, Gaziantep Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Gaziantep, Türkiye

2 Aile Hekimi, Mehmet Özcan Aile Sağlığı Merkezi, Nizip, Gaziantep, Türkiye

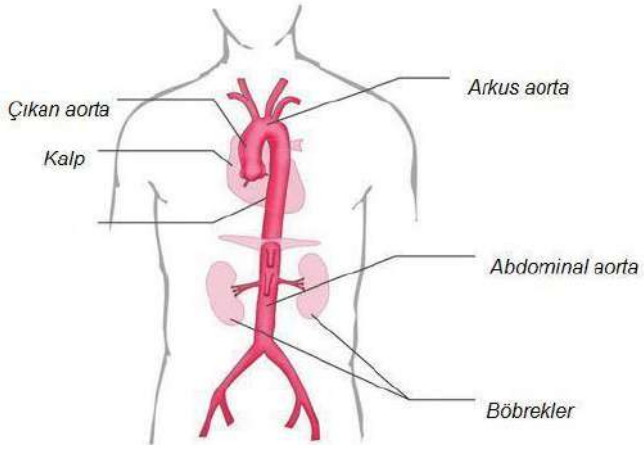
3 Aile Hekimi, Mehmet Özcan Aile Sağlığı Merkezi, Nizip, Gaziantep, Türkiye

4 Perfüzyonist, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

AORTANIN ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Sol ventrikülden orijin alan aorta, insan vücudunun en büyük atardamarıdır. Pulmoner venlerden, önce sol atriyuma sonra da sol ventriküle gelen oksijenize kanı sol ventrikül ejeksiyonunu takiben sistemik dolaşıma gönderir. Aorta, sol ventriküldeki aort kapağından L4 vertebra seviyesindeki proksimal iliak bifurkasyoya kadar seyrini sürdürür ve çeşitli dallara ayrılır. T12 vertebral seviyedeki aortik hiatusa kadar torasik aorta adını alır ve bu bölüm asendan aorta, aortik ark ve desendan aorta kısımlarını içerir. Aortik hiatustan ana iliak arter ayrımına kadar olan kısım abdominal aorta olarak adlandırılır. Torasik aorta primer olarak baş, boyun, üst ekstremiteler ve torasik yapıların kanlanmasını sağlarken abdominal aorta pelvik yapılar ve alt ekstremiteleri besler (1-3) (Şekil 1).

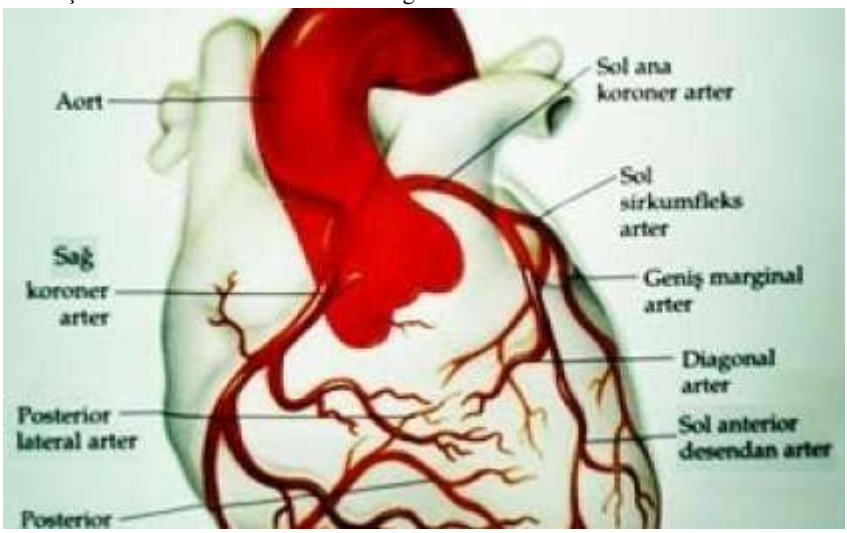
Şekil 1: Aortanın genel anatomik seyri



https://www.drgolbasi.com/aort/aorta-nedir

Aort kapak küspislerinde yer alan sağ koroner arter ve sol ana koroner arter, aortanın ilk dallarıdır (4) (Şekil 2).

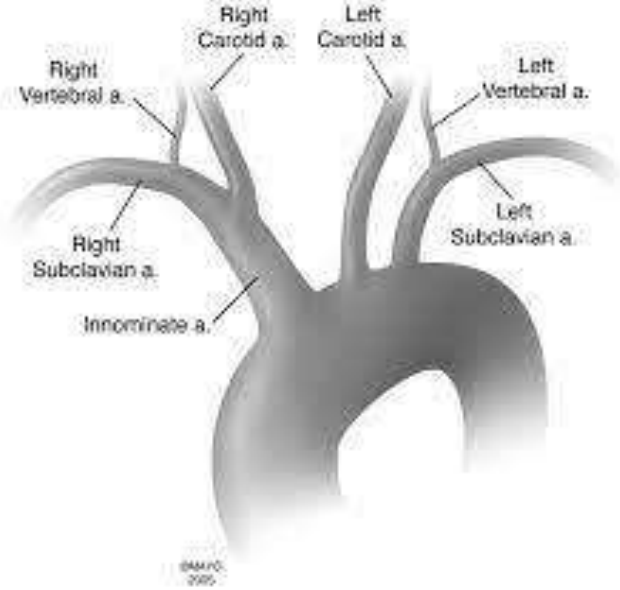
Şekil 2: Aortanın ilk dalları olan sağ koroner arter ve sol ana koroner arter



https://www.drmustafaguler.com/koroner-arter-hastaligi

Baş ve boyun bölgesinin kanlamasını sağlayan barkiosefalik arter, sol ana karotis arter ve sol subklavian arter, aortik arkın dallarıdır (5) (Şekil 3)

Şekil 3: Arkus aorta dalları



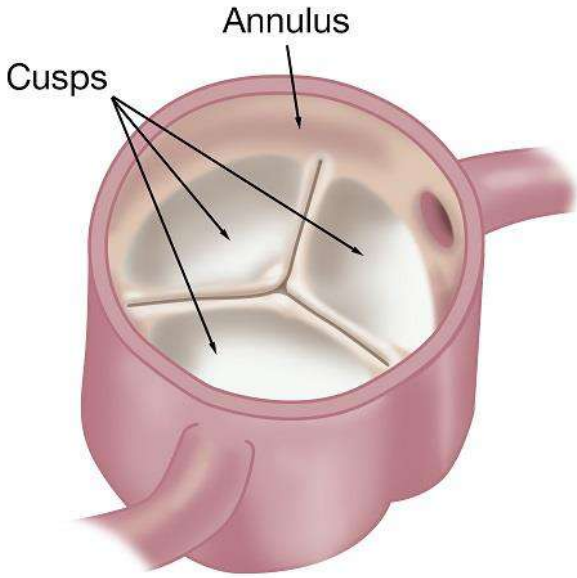
Am J Neuroradiol 2006;27:1541-1542

Torasik aorta, posterior mediastinal kavitede seyrini sürdürür ve desenden aortanın bir parçasıdır. Viseral ve parietal dallar verir. Viseral dalları; perikardiyal, bronşiyal, özofageal ve mediastinal dallardır. Parietal dallar ise interkostal, subkostal ve superior frenik dalları içerir (6).

Desenden aortayı oluşturan bir diğer yapı abdominal aortadır ve çölyak trunkus, superior mezenterik arter, sol ve sağ renal arterler ile inferior mezenter arter olmak üzere beş ana dala sahiptir (7).

Aortanın kalp ile bitişik olduğu bölge aort kökü olarak adlandırılır ve açıldığında kalpten tüm vücuda kan akışını sağlayan aort kapağı bu kısmın en önemli yapısıdır. Aort kapağının bir diğer özelliği ise kapandğında kanın kalbe geri dönüşünü engellemesidir. Aort kapağı yaklaşık 20 mm çapında genellikle üç kapakçıktan oluşan semilunar bir kapaktır. Kapakçıklar aort köküne aortik annulus vasıtası ile bağlanır ve ayrıca komissür denilen fibröz yapılarla desteklenirler (8) (Şekil 4).

Şekil 4: Aort kapak anatomisi

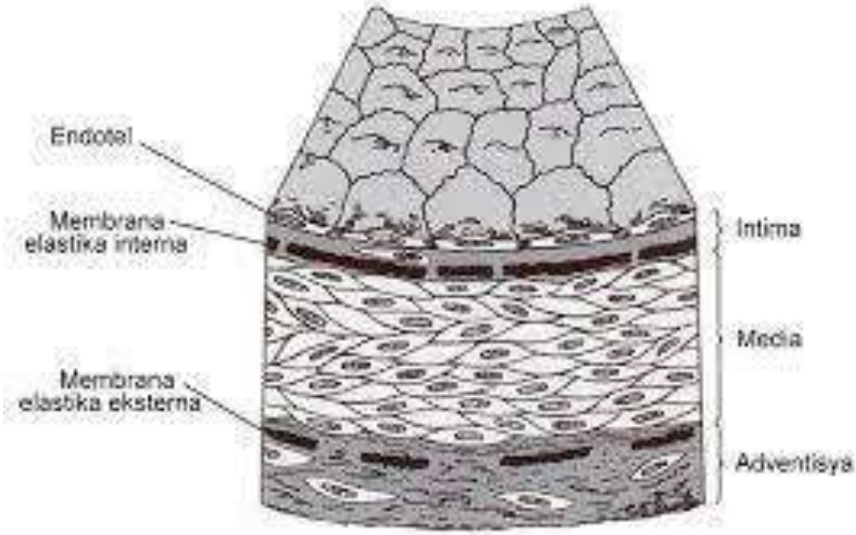


Bswealth.com

Aort damar duvarı üç katmandan oluşmaktadır; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya. En dış katman olan tunika adventisya kollajen ve elastin fibriller ile fibroblastları ve mast hücrelerini ihtiva eder. Yapısındaki bağ dokusu aort duvarına kan teminini sağlayan ve vasa vasorum olarak adlandırılan küçük damarları içerir. Ortadaki katman olan tunika media, en kalın tabakadır ve düz kas hücreleri, elastin fibriller ve tip 1 ile tip 3 kollajenden oluşur. En iç katman

olan tunika intima, tek sıralı endotel hücrelerinden oluşan ince bir katmandır (2) (Şekil 5).

Şekil 5: Aortanın histolojik katmanları



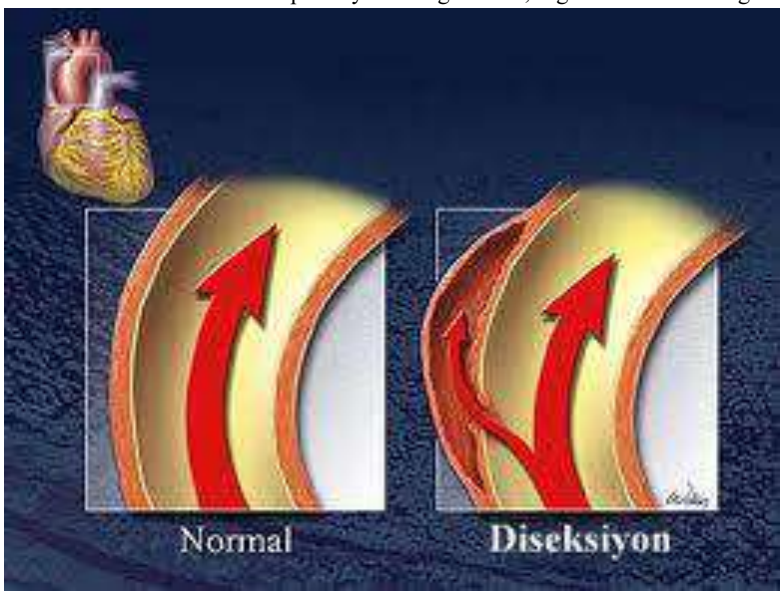
Avys.omu.edu.tr

AORT DİSEKSİYONU

TANIM

Aort diseksiyonu, aortanın intima tabakasındaki yırtık sonucu aort lümenindeki kanın itima ve media tabakası arasında seyrine sekonder aort duvar katmanlarının ayrışmasıdır (Şekil 6). Diseksiyon, proksimale doğru anterograd veya distale doğru retrograde seyir gösterebilir (9).

Şekil 6: Solda aorta lümeninden perfüzyonun sağlanması, sağda diseke aorta segmenti

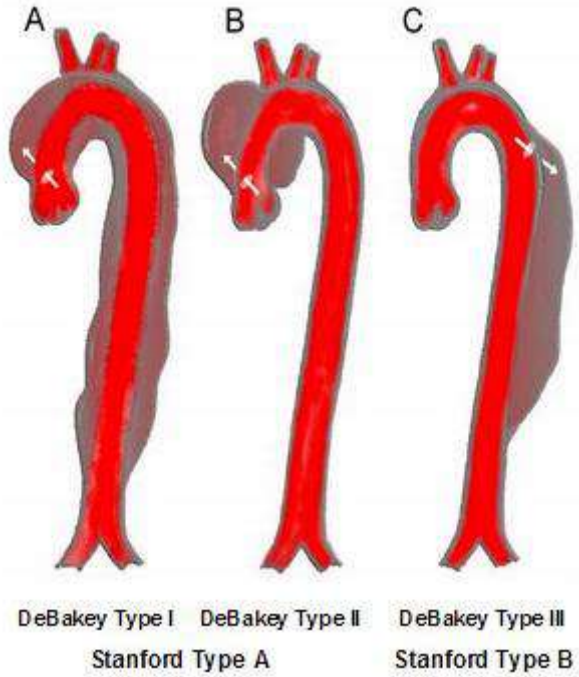


https://www.drsuleymanaysel.com/51/77/78/faydali-bilgiler/aort-diseksiyonu/aort-diseksiyonu-nedir/

SINIFLANDIRMA

Aort diseksiyonunun sınıflandırılmasında iki ana anatomik metod mevcuttur; Stanford sınıflandırması ve DeBakey sınıflandırması. Brakiosefalik arterin proksimaline kadar olan diseksiyon Stanford tip A, sol subklaviyen arterin distalinden itibaren olan diseksiyon ise Stanford tip B olarak sınıflandırılır. Asendan aortadan orijin alan ve en azından aortik arkın bir bölümünü tutan diseksiyon DeBakey tip 1, asendan aortadan orijin alan ve sadece asendan aorta ile sınırlı diseksiyon DeBakey tip 2 ve desendan aortadan başlayan ve distale doğru ilerleyen diseksiyon DeBakey tip 3 olarak sınıflandırılır (10) (Şekil 7).

Şekil 7: Aort diseksiyonunun anatomik sınıflaması; Stanford ve DeBakey sınıflandırmaları



https://www.drgolbasi.com/aort/aort-diseksiyonu

ETİYOLOJİ

Aort diseksiyonun en önemli nedeni hipertansiyondur. Bunun yanında literatürde çok sayıda etiyolojik etmen sayılmıştır. Bunlar;

-kan basıncının ani ve ciddi bir şekilde yükselmesine neden olabilecek durumlar (ağır yük kaldırmak, kokain, ekstazi veya enerji içecekleri gibi sempatomimetik ajan kullanımı),

-Marfan, Ehler-Danlos, Turner sendromları gibi genetik hastalıklar

-Biküspit aort kapak, aort koarktasyonu

-Aort anevrizması

-Hamilelik ve doğum

-Ateroskleroz

-Aort manüplasyonu ve/veya cerrahisi

-Aile öyküsü

-Sifiliz gibi vaskülite neden olan inflamatuar veya enfeksiyöz patolojiler (11).

EPİDEMİYOLOJİ

Aort diseksiyonu insidansı çeşitli kaynaklarda 1 milyon nüfus için yıllık 5-30 vaka şeklinde belirtilmiştir. Bununla birlikte akut sırt, göğüs veya karın ağrısı ile

acil servise müracaat eden her 1000 hastadan üçüne akut aort diseksiyonu tanısı konulmaktadır. Vakaların %75'i 40 ile 70 yaş arasında olup bunların da büyük çoğunluğu 50-65 yaş aralığındadır. Yaşlı hastalarda hipertansiyon, anevrizma, iyatrojenik diseksiyon, ateroskleroz ve intramural hematom ön planda iken genç hastalarda Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları daha sık karşımıza çıkmaktadır. Aort diseksiyonu erkek popülasyonda kadın popülasyona oranla üç kat daha fazla görülmekle birlikte prognoz kadın popülasyonda daha kötü seyreder (12).

PATOFİZYOLOJİ

Sürekli yüksek basınç maruziyeti ve gerilim stresindeki artış, aort duvarının zayıflamasına ve buna bağlı olarak da intimal yırtığa neden olur. İntima ile media tabakaları arasına geçen kan yalancı lümeni oluşturur. Yırtılma genellikle en büyük gerim kuvvetinin olduğu sağ lateral duvarda meydana gelir. Diseksiyon, anterograd ve/veya retrograd seyir gösterebilir, bunun sonucunda oluşan yan dal obstrüksiyonları etkilenen kısımlarda iskemiye neden olur. Proksimal tip A aort diseksiyonu akut tamponat, aort yetmezliği veya aort rüptürü ile sonuçlanabilir. Süreç uzadıkça yalancı lümenden geçen kan akımı, rüptüre neden olabilecek anevrizma geliştirebilir (13).

SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Akut aort diseksiyonunda şiddetli, ani ve yırtıcı tarzda göğüs ağrısı mevcuttur. Ağrı, iki skapulanın tam ortasında da hissedilebilir. Ek olarak ağrı, bel ve karın bölgelerine yayılım gösterebilir. Hastalarda senkop, hemipleji, hemiparazi, parapleji, paraplazi gibi nörolojik belirtiler olabileceği gibi miyokard infarktüsü gibi kardiyak bulgularla da karşılaşılabilir. Disfajinin eşlik ettiği gastrointestinal sistem bulguları da bazı hastalarda görülebilmektedir (14).

Aort diseksiyonunun en belirgin fizik muayene bulgusu hipertansiyondur. Bununla birlikte aort yetmezliği üfürümü ve pulmoner ödeme de rastlanabilir. Bilateral üst ekstremite nabız ve tansiyon farklılıkları ile alt ekstremite nabızlarının zayıf alınması veya hiç alınamaması da diğer fizik muayen bulguları olarak karşımıza çıkabilir. Hipovolemik şoka bağlı hipotansiyon ile fokal motor ve/veya sensöriyal nörolojik bozukluklar da fizik muayene bulgusu olarak saptanabilir (15).

LABORATUVAR

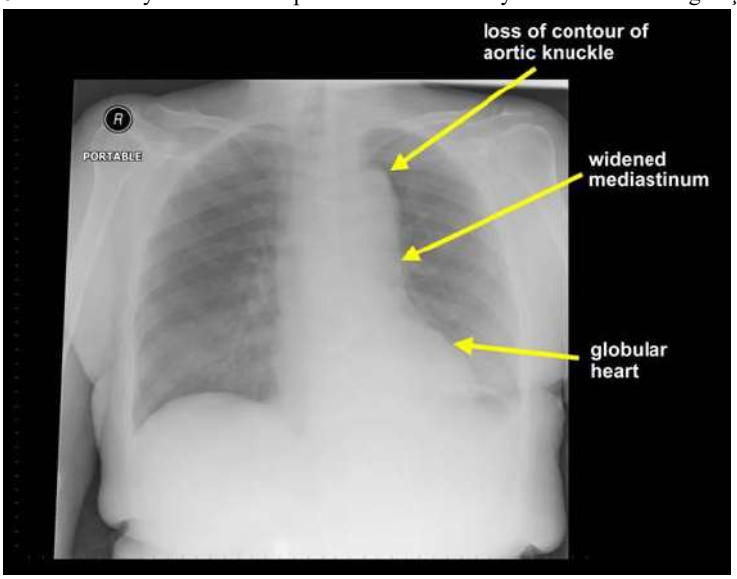
Aort diseksiyonu tanısı koyduracak veya tanısını dışlayacak rutin bir laboratuvar testi yoktur. Fakat son yıllarda D-dimer testinin aort diseksiyonu tanısını dışlamak için kullanılabileceğine yönelik çalışmalar mevcuttur. Söz

konusu çalışmalara göre yalancı lümenden geçen kan akımı pıhtılaşma kaskadını aktive ederek yüksek sensitivitesi sayesinde modern D-dimer ölçümleri ile gösterilebilen fibrin yıkım ürünlerinin oluşmasına neden olur. Ancak söz konusu çalışmalarda tespit edilen yüksek yalancı negatiflik oranları D-dimer ölçümünün aort diseksiyonu tanısını dışlamada kullanımına sınırlamalar getirmektedir (16).

GÖĞÜS RADYOGRAFİSİ

Aort diseksiyonu olan hastaların göğüs grafilerinde çeşitli anormallikler görülmekle birlikte hastaların %10 ile %20'sinde normal göğüs grafisi bulgularına rastlanmaktadır. En sık rastlanan anormal bulgu hastaların yarısından çoğunda tespit edilen mediasten genişlemesidir (Şekil 8). Bununla birlikte aort topuzu kontülerinde bozulma, aortada çift kontür görünümü ve trakeanın sağa doğru deviasyonu diğer radyolojik bulgular olarak görülebilir (17).

Şekil 8: Aort diseksiyonunda aort topuzu kontürlerinin kaybı ve mediastinal genişleme



https://www.rcemlearning.co.uk/reference/aortic-dissection/

ELEKTROKARDİYOGRAFİ

Aort diseksiyonu olgularında EKG, uzun sureli hipertansiyona bağlı non spesifik bulgular verir. Aort diseksiyonunda EKG'nin esas önemi koroner arter tutulumuna bağlı miyokard enfarktüsü durumlarında karşımıza çıkar. Aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak gelişebilecek miyokard enfarktüsü durumlarında tutulan damara ait derivasyonlarda ST elevasyonu EKG bulgusu olarak gözlenir. Bu durumlarda tedavi aort diseksiyonuna yönelik olmalıdır. Çünkü enfarktüs için uygulanacak tedavi aort diseksiyonunun prognozunu kötüleştirebilir (17).

EKOKARDİYOGRAFİ

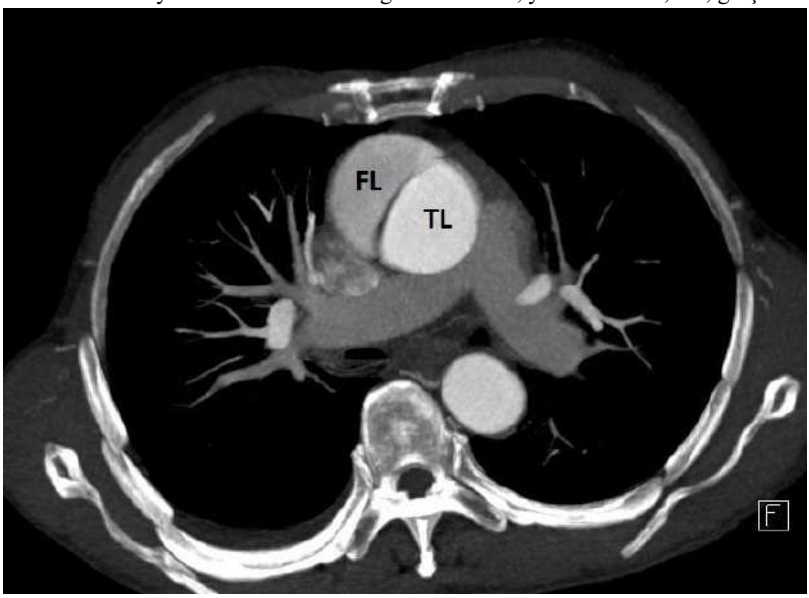
Transtorasik ekokardiyografi (TTE) ile aortanın görüntülenmesi hasta, doktor ve cihaz bağımlı olduğu için aort diseksiyonu tanısının dışlanmasında tavsiye edilmez. Bununla beraber intimal flep görünümü diagnostiktir. TTE ayrıca aort diseksiyonunun komplikasyonları olan perikardiyal efüzyon ve aort yetmezliğinde de güvenilir sonuçlar verir (18).

Transözofageal ekokardiyografi (TEE) ise hem aort diseksiyonu tanısının konulmasında hem de tanının dışlanmasında TTE'ye göre daha güvenilir bir yöntemdir (19).

KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

Kritik hastanın radyoloji ünitesine mobilizasyonundaki riskler, intravenöz kontrast madde kullanımı ve iyonize radyasyon gibi olumsuzlukları olsa da kontrastlı bilgisayarlı tomografi, aort diseksiyonu tanısında en güvenilir tanı yöntemidir. Diseksiyon tanısının yanı sıra alternative tanılar olan pulmoner emboli ve koroner arter tıkanıklıklarının varlığı açısından da önemli bir tetkiktir (Şekil 9)(20).

Şekil 9: Aort diseksiyonunun kontrastlı BT görüntüsü. FL; yalancı lümen, TL; gerçek lümen



https://www.researchgate.net/figure/Stanford-type-A-aortic-dissection-in-a-55-year-old-man-with-chest-pain-symptom-A-2D_fig2_335760314

TEDAVİ

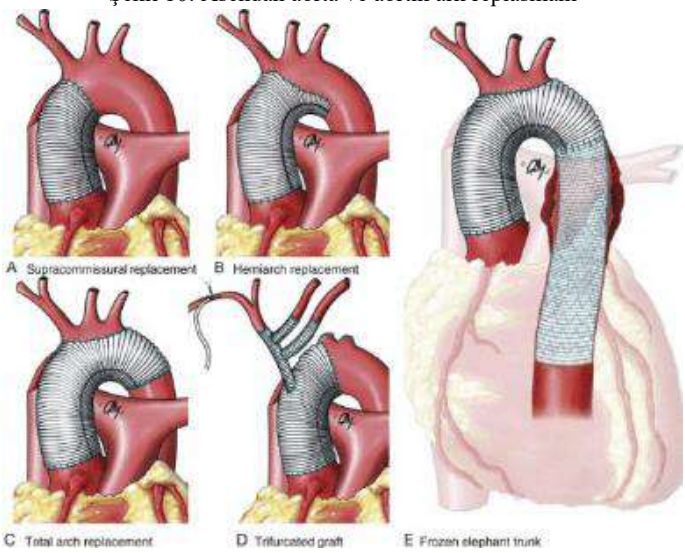
Aort diseksiyonu tedavisi lezyonun yerleşim yerie göre değişiklik gösterir. Tip A lezyonlar cerrahi müdahale gerektirirken komplike olmamış tip B lezyonlar medikal tedavi ile takip edilebilir (21).

Aort diseksiyonunun türü fark etmeksizin tüm hastalarda ağrı ve hipertansiyonun kontrolü önemli bir basamaktır. Bu amaçla primer olarak kullanılan beta blokerler hem kan basıncını hem de kalp ritmini normal seviyelerde tutmak için faydalı bir tedavi seçeneğidir. Bununla birlikte acil durumlarda hipertansiyon tedavisine yönelik kalsiyum kanal blokerleri veya nitrogliserin gibi vazodilatörler de kullanılabilir (22).

Tip A aort diseksiyonunun altın standart tedavisi cerrahidir. Ameliyat yapılmazsa 48 saatlik mortalite %50'dir (21). Tip A aort diseksiyonu cerrahisinin primer amaçları aort rüptürünü ve perikardiyal tamponadı engellemek ve aort kapak yetmezliğini gidermektir. Bir diğer amaç ise yalancı lümendeki kan akışını gerçek lümene yönlendirmektir. Bu sebeple DeBakey ve arkadaşları intimal yırtığın egzisyonu, yalancı lümene olan kan akışının düzeltilmesi ve koroner arter reimplantasyonu yapılarak veya yapılmaksızın sentetik greft ile aorta rekonstrüksiyonu olmak üzere üç ana prensip belirlemişlerdir (23).

Primer yırtığın asendan aortada olduğu durumlarda asendan aorta replasmanı yapılır. Primer yırtık aortik arkda ise hem asendan aorta replasmanı hem de ark replasmanı yapılır (Şekil 10).

Şekil 10: Asendan aorta ve aortik ark replasmanı



https://www.researchgate.net/figure/Surgical-treatment-options-for-acute-ascending-aortic-dissection-A-Supra-commissural_fig5_283276961

Sinüs valsalvada yırtık olması durumunda aort kök replasmanı yapılmalıdır. Aort kapağının normal veya normale yakın olduğu durumlarda kapak koruyucu cerrahi uygulanabilir (24).

Koroner arter diseksiyonu veya yalancı lümenin koroner arterlere basısı sonucu miyokard iskemisi veya infarktüsü gelişen hastalarda ek olarak koroner arter baypas greft operasyonu da yapılmalıdır (25).

Tip A aort diseksiyonu cerrahisinde kardiyopulmoner baypası sağlamak için çeşitli yollar kullanılabilir. Acil durumlarda femoral arter ve femoral ven uygun kanülasyon yollarıdır. Bunun dışında cerrahın yöntemine bağlı olarak subklaviyen veya aksiller arter, kalp apeksi veya direk asendan aortanın kendisi kanülasyon için kullanılabilecek diğer yollardır (26).

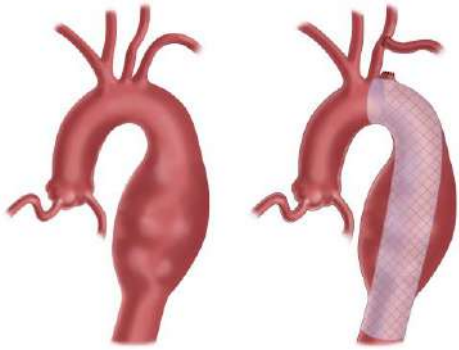
Tip A aort diseksiyonu cerrahisinden sonra çeşitli komplikasyonlar görülebilmektedir. Preoperatif şok durumu ile ilişkili olan postoperative strok oranı çeşitli çalışmalarda %2 ile %16 arasında bildirilmiştir. Diğer major komplikasyonlar; böbrek yetmezliği, spinal kord hasarı, mediastinal kanama, şilotoraks ve mediastinit olarak sıralanabilir (27).

Tip B aort diseksiyonu olan hastaların çoğunda analjezik, antihipertansif tedavi ile birlikte yatak istirahati uygulanır. Bununla birlikte inen aorta rüptürü, kontrol edilemeyen ağrı veya aort dalları ile alt ekstremite malperfüzyonu gibi komplike tip B aort diseksiyonunda acil cerrahi endikedir (21).

Tip B aort diseksiyonu cerrahisinde amaç diseke segmentin rezeksiyonu ile gerçek lümene kan akışını yönlendirmek ve organ iskemisini düzeltmektir. Desendan aortaya sol posterolateral torakotomi ile ulaşılır. Kanülasyonda femoral arter v even kullanılır. Söz konusu operasyonun strok, spinal kord iskemisi, akut akciğer hasarı ve akut böbrek yetmezliği gibi komplikasyonları olabilir (28).

Son yıllarda komplike tip B aort diseksiyonu tedavisinde torasik endovasküler aort tamiri (TEVAR) alternatif bir yöntem olarak kullanılmaya başlamıştır (Şekil 11).

Şekil 11: Aort diseksiyonu tedavisinde torasik endovasküler aort replasmanı (TEVAR)



https://www.upmc.com/services/heart-vascular/tests-procedures/tevar

TEVAR yönteminin primer amacı yırtığın başlangıç kısmının kapatılmasıdır. Böylece kan akışı tekrar gerçek lümene yönlendirilmiş olur ve viseral veya ekstremite arterlerindeki malperfüzyon düzeltilerek distal perfüzyon sağlanmış olur. TEVAR yöntemini diğer bir amacı ise oluşabilecek geç komplikasyonları önlemek için aortanın stabilize edilmesidir. Yalancı lümenin trombozu anevrizmaya bağlı dejenerasyonu engeller (29).

KAYNAKLAR

1) Collins JA, Munoz JV, Patel TR, Loukas M, Tubbs RS. The anatomy of the aging aorta. Clin Anat 2014;27(3):463-466.
2) Komutrattananont P, Mahakkanukrauh P, Das S. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. Anat Cell Biol 2019;52(2):109-114.
3) Shahoud JS, Miao JH, Bolla SR. Anatomy, Thorax, Heart Aorta. [Updated 2022 Jul 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538140/
4) Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, Anderson RH. The anatomy of the aortic root. Clin Anat 2014;27(5):748-56.
5) Dagnesis F. Anatomy of the thoracic aorta and of its branches. Thorac Surg Clin 2011;21(2):219-227.
6) Peidro J, Boufi M, Loundou AD, Hartung O, Dona B, Vernet F, et al. Aortic anatomy and complications of the proximal sealing zone after endovascular treatment of the thoracic aorta. Ann Vasc Surg 2018;48:141-150
7) Feller I, Woodburne RT. Surgical anatomy of the abdominal aorta. Ann Surg 1961;154(6) Suppl:239-252.
8) Ho SY. Structure and anatomy of the aortic root. Eur J Echocardiogr 2009;10(1):3-10.
9) Lau C, Leonard R, Iannacone E, Gaudino M, Girardi LN. Surgery for acute presentation of thoracoabdominal aortic disease. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2019;31(1):11-16.
10) Berretta P, Cefarelli M, Montalto A, Savini C, Miceli A, Rubino AS, et al. Surgical indications for thoracic aortic disease: beyond the “magic numbers” of aortic diameter. G Ital Cardiol 2018;19(7):429-436.
11) Levy D, Goyal A, Grigorova Y, et al. Aortic Dissection. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441963/
12) Baliyan V, Parakh A, Prabhakar AM, Hedgire S. Acute aortic syndromes and emergencies. Vardiovasc Diagn Ther 2018;8:82-96.
13) Zeng T, Shi L, Ji Q, Shi Y, Huang Y, Liu Y, et al. Cytokines in aortic dissection. Clin Chim Acta 2018;486:177-182.
14) Mumcu S, Akgün M, Örken DN. Nörolojik bozulma ile başgösteren aort diseksiyonu olguları. TJN 2014;20:51-53.

15) Ohle R, Karemi HK, Wells G, Perry JJ. Clinical examination for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. Acad Emerg Med 2018;25(4):397-412.
16) Akatsu K, Sato N, Yamamato T, et al. A rapid bedside d-dimer assay for screening of clinically suspected acute aortic dissection. Clin J 2005;69(4):397-403.
17) Strayer RJ, Shearer PL, Hermann LK. Screening, evaluation and early management of acute aortic dissection in the ED. Curr Cardiol Rev 2012;8(2):152-157.
18) Perkins AM, Liteplo A, Noble VE. Ultrasound diagnosis of type a aortic dissection. J Emerg Med 2010;38(4):490-493.
19) Blavis M. Transesophageal echocardiography during cardiopulmonary arrest in the emergency department. Resuscitation 2008;78(2):135-140.
20) Hermann L. Current guidelines for diagnosis and management of thoracic aortic disease in the emergency department. EM Practice Guidelines Update 2010;2(6):1-12.
21) Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggrbrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. Eur Heart J 2014;35(41):2876-2926.
22) Nineaber CA, Powell JT. Management of acute aortic syndromes. Eur Heart J 2012;33:26-35.
23) DeBakey ME, Beall AC, Cooley DA, Crawford ES, Morris GC, Garrett HE, et al. Dissecting aneurysms of the aorta. Surg Clin North Am 1966;46:1045-1055.
24) Goldfinger JZ, Halperin JL, Marin ML, Stewart AS, Eagle KA, Fuster V. Thoracic aortic aneurysm and dissection. J Am Coll Cardiol 2014;64:1725-1739.
25) Kawahito K, Adachi H, Murata S, Yamaguchi A, Ino T. Coronary malperfusion due to type A aortic dissection: mechanism and surgical management. Ann Thorac Surg 2003;76:1471-1476.
26) Kruger T, Weigang E, Hoffman I, Blettner M, Aebert H. Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German registry for acute aortic dissection type A (GERAADA). Circulation 2011;124:434-443.
27) Nishida H, Tabata M, Fukui T, Sato Y, Kin H, Takanashi S. Asystemic approach to improve the outcomes of type A aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017;154:89-96.

28) Lansman SL, Hagl C, Fink D, Galla JD, Spielvagel D, Ergin MA, et al. Acute type B aortic dissection: surgical therapy. Ann Thorac Surg 2002;74:1833-1863.
29) Grabenwoger M, Alfonso F, Bachet J, Bonser R, Czerny M, Eggebrecht H, et al. Thoracic endovascular aortic repair (TEVAR) for the treatment of aortic disease. Eur Heart J 2012;32:1558-1563.

Pandemi Sürecinde Üniversite Öğrencilerinde Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler Üzerine Bir Araştırma

Ayşegül DEMİR SARIİPEK[1], Pınar KURT[2]

1 Öğr. Gör., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Terapi ve Rehabilitasyon Bölümü, ORCID: 0000 0003 4341 8397

2 Öğr. Gör., Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, ORCID: 0000 0001 6870 4248

1. GİRİŞ

Yeni Koronavirüs (COVID-19) 2019 yılının sonunda ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde görülmüş olup sonrasında hızlıca tüm dünyada yayılmıştır. Virüsün yayılımı sonrasında Dünya Sağlık Örgütü salgını "pandemi" olarak ilan etmiştir (Arslan, 2020). Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre; sağlık, yalnızca hastalık ve sakatlığın olmayışı değil, fiziksel, mental ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir. Pandemi döneminde COVID-19 virüsü ile fiziksel sağlık problemleri ile birlikte ruh sağlığı problemleri de görülmeye başlanmıştır.

Koronavirüs sadece fiziksel sağlık sorunu olmayıp kişilerin psikolojik sağlığını da etkilemektedir. Hastalığın ortaya çıkış sebebinin belirsizliği, virüsün kontrol altına alınamıyor oluşu ve hastalığın dünyadaki tüm insanlar için risk oluşturması sonucunda salgın küresel travmaya dönüşmüştür (Aşkın vd., 2020). Yaşanan bu küresel travma ile birlikte hayatımıza izolasyon, maske ve sosyal mesafe kavramları girmiştir. Bunun sonucunda kişilerde "COVID-19 korkusu" veya "koronafobi" olarak adlandırılan yeni bir korku açığa çıkmıştır (Arpacı vd., 2020).

Yaşanan korku ile birlikte virüs ile mücadelede alınan önlemlerin başında gelen sosyal izolasyon ve karantina sonucunda insanların sosyal yaşamlarında değişimler olmuştur (Shanafelt vd., 2020). Bu değişimler insanlarda strese, değişimin uzun süreli olması depresyona ve anksiyeteye sebep olmuştur. Aynı zamanda, COVID-19 salgınının pandemiye dönüşmesi ve salgının ne zaman kontrol altına alınacağının bilinmemesi kişilerin üzerinde depresyon, anksiyete ve strese neden olmuştur (Süreyya vd. 2020). Dolayısıyla insanların yaşantılarında değişiklikler olmuş ve yaşam kaliteleri de etkilenmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü yaşam kalitesini, kişilerin yaşadıkları değer ve kültür sistemi içinde, kişinin çevresel, sosyal, ailevi ilişkilerini, fiziksel sağlığını ve psikolojik durumlarını içine alan bir kavram olarak tanımlamaktadır (WHOQOL, 1995). Yaşam kalitesi değerlendirilmesi, morbidite ve mortalite açısından güçlü bir belirteçtir (DeSalvo, 2006). Bu kapsamda, tüm bu yaşanan değişimler ve psikolojik süreçler sonucunda insanların yaşam kalitesinde de etkilenimlerin görülmesi kaçınılmazdır.

Pandemi döneminde yaşanan tüm bu değişimler ve kısıtlamalardan en çok etkilenen demografik gruplardan biri de üniversite öğrencileridir. Bu nedenle bu araştırma ile pandemi döneminde üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres, COVID-19 korkusu ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişkilerin araştırılması amaçlanmıştır.

Araştımanın amacı kapsamında aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır;

1. Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres durumu ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki var mıdır?

2. Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres durumları, öğrencilerin yaşam kalitesi etkiler mi?

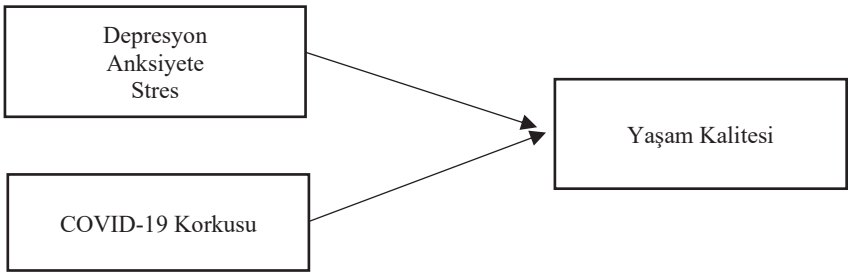
3. Üniversite öğrencilerinin Covid 19 korkuları ile yaşam kaliteleri arasında bir ilişki var mıdır?

4. Üniversite öğrencilerinin Covid 19 korkuları, öğrencilerin yaşam kalitelerini etkiler mi?

2.METODOLOJİ

2.1.Araştırmanın Modeli

Bu araştırmada, pandemi sürecinde üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres, COVID-19 korkusu ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Araştırmanın amacı kapsamında kurulan model Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Araştırmanın Modeli

2.2.Araştırmanın Hipotezleri

H_1: Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres durumu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H_2: Üniversite öğrencilerinin COVID-19 korkusu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki vardır.

H_3 Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres durumu öğrencilerin yaşam kalitesini etkiler.

H_4: Üniversite öğrencilerinin COVID-19 korkusu, yaşam kalitesini etkiler.

2.3.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmanın evrenini, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulunda aktif kayıtlı 442 öğrenci oluşturmakta olup, örneklemini ise bu meslek yüksek okulunda öğrenim gören 268 öğrenci oluşturmaktadır. Araştırmada örneklemin belirlenmesinde kolayda örnekleme yönteminden

yararlanılmış olup örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde aşağıdaki formülden yararlanılmıştır (Gürbüz ve Şahin, 2018).

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{\mathrm{N}}}$$

$$n_0 = \frac{t^2 x\, s^2}{d^2}$$

$$n_0 = \frac{1.96^2 x\, 0.5^2}{0.05^2} = 384.16$$

$$n = \frac{384.16}{1 + \frac{384.16}{442}} = 205.52$$

N: Evren büyüklüğü
n: Örneklem büyüklüğü
t: Güven düzeyine karşılık gelen tablo z değeri (0,05 için 1.96, 0.01 için 2.58 ve 0.001 için 3.28)
s: Evren için tahmin edilen standart sapma
d: Kabul edilebilir sapma toleransı

Araştırma kapsamında örneklem büyüklüğünün evreni temsil edebilme kabiliyeti açısından 206 öğrencilik bir örnekleme ihtiyaç duyulurken, araştırmada 268 öğrencilik örnekleme ulaşıldığından örneklem büyüklüğü evreni temsil edebilme kabiliyetine sahiptir.

2.4.Veri Toplama Araçları

Araştırmada verilerin toplanmasında yüz yüze anket tekniğinden yararlanılmış olup, anket Dünya Sağlık Örgütü-5 İyilik Hali Endeksi (DSÖ-5), Depresyon, Anksiyete, Stres (DASS 21), COVID-19 Korku ve Kişisel Bilgi Formu olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü-5 İyilik Hali Endeksi (DSÖ-5). Üniversite öğrencilerinin yaşam kalitelerini ölçebilmek için 1998 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından geliştirilen "Dünya Sağlık Örgütü-5 İyilik Hali Endeksi (DSÖ-5) ölçeğinin Eser ve diğerleri (2019) tarafından çevirisi yapılan Türkçe versiyonu kullanılmıştır. Araştırmada ölçek, 1-Hiçbir zaman, 2- Bazen, 3-Fikrim yok, 4-Çoğu zaman, 5- Her zaman şeklinde likert skalası ile derecelendirilmiştir. Ölçek, 5 ifadeden oluşmakta ve ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0,83'tür.

Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (DASS 21). Üniversite öğrencilerinin depresyon anksiyete stres durumlarını belirlemek için "Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin (DASS 21)'' Yılmaz, Boz ve Arslan (2017) tarafından geliştirilen Türkçe Kısa Formundan yararlanılmıştır. Ölçekte yer alan 21 ifade Depresyon,

Anksiyete ve Stres olmak üzere 3 alt boyuttan oluşmaktadır. Depresyon alt boyutu Cronbach's Alpha değeri ,819 Anksiyete alt boyutu ,808 ve Stres alt boyutu ,755 olarak bulunmuştur. Ölçek,1-Bana hiç uygun değil, 2-Bana uygun değil, 3- Bana biraz uygun, 4-Bana genellikle uygun, 5-Bana tamamen uygun şeklinde likert tipi dereceleme şeklinde uyarlanmıştır.

COVID-19 Korkusu . Üniversite öğrencilerinin yaşadıkları COVID-19 korkusunu ölçebilmek için Satıcı ve diğerleri (2021) tarafından geliştirilen COVID-19 korkusu ölçeğinin Türkçe versiyonu kullanılmıştır. Likert tipi (1-Kesinlikle Katılmıyorum, 2-Katılmıyorum, 3-Fikrim Yok, 4-Katılıyorum, 5-Kesinlikle Katılıyorum) dereceleme ve 7 ifadeden oluşan bu ölçekteki sorulara verilen cevaplar ile korku düzeyi puanlanmaktadır. Bu ölçeğe göre üniversite öğrencilerinin aldıkları yüksek puan, korkularının yüksek olduğunu göstermektedir. Ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0.82 olarak bulunmuştur.

Kişisel Bilgi Formu. Araştırmaya katılan öğrencilere ait cinsiyet, yaş, boy, kilo, kiminle yaşadıkları, ailelerinin aylık gelirleri, covid hastalığını geçirme durumu, kronik rahatsızlık varlığı ve ilaç kullanımı gibi soruların yer aldığı kişisel bilgi formundan yararlanılmıştır.

2.5. Verilerin Analizi

Araştırma kapsamında elde edilen verilere SPSS 23.0 istatiksel paket programında katılımcıların sosyo-demografik özellikleri ile COVID-19 geçirme durumu, kronik hastalık durumu, ilaç kullanım durumu ile ilgili bulguları edinebilmek için frekans (sıklık) analizi yapılmıştır. Öğrencilerin COVID-19 korkusu, depresyon, anksiyete, stres ve yaşam kalitelerini ölçebilmede farklı evren ve örnekleme uyarlanan ölçeklerin bu araştırmanın evren ve örnekleminde benzer sonuçlar verebilmesi için güvenirlik analizi yapılmıştır. Daha sonra araştırmada parametrik ya da parametrik olmayan testlerden hangisinin uygulanacağına karar verilebilmesi için normallik testleri (skewness ve kurtosis) yapılmıştır. Araştırma kapsamında ele alınan örneklemin uygun olup olmadığını göstermek amacıyla Kaiser Meyer Olkin (KMO) ve Bartlett's testi yapılmış olup, test sonucuna göre keşfedici faktör analizi yapılmıştır. Ayrıca, araştırmanın amacı kapsamında oluşturulan hipotezlerin test edilmesinde ise korelasyon ve regresyon analizleri yapılmıştır.

3. BULGULAR

3.1. Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular

Araştırmaya katılan meslek yüksekokulu öğrencilerinin sosyo-demografik özellikleri (cinsiyet, medeni durum, kiminle yaşadıkları, ailelerinin aylık gelirleri, COVID-19 hastalığını geçirme durumu, kronik rahatsızlık varlığı ve ilaç kullanımı) Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1.*Sosyo-Demografik Özelliklere İlişkin Bulgular*

Değişken		Frekans	Yüzde (%)
Cinsiyet	**Kadın**	211	78.7
	Erkek	57	21.3
Medeni Durum	**Evli**	13	4.9
	Bekar	255	95.1
Kiminle Yaşadıkları	**Yurt**	155	57.8
	Arkadaşlarıyla birlikte evde	37	13.8
	Aile ile birlikte	42	15.7
	Tek Başına	16	6,0
	Diğer	18	6.7
Ailenin aylık geliri	**4.500 TL ve altı**	78	29.1
	4.501 TL - 6.500 TL	99	36.9
	6.501 TL - 8.500 TL	37	13.8
	8.501 TL - 10.500 TL	31	11.6
	10.501 TL ve üzeri	23	8.6
Covid geçirme durumu	**Evet**	93	34.7
	Hayır	175	65.3
Kronik hastalık	**Evet**	37	13.8
	Hayır	231	86.2
İlaç kullanım durumu	**Evet**	28	10.4
	Hayır	240	89.6

Tablo 1 incelendiğinde araştırmaya katılan öğrencilerin %78.7 (n=211) kız öğrenci, %21.3 (n=57) erkek öğrenci olduğu görülmektedir. Kız öğrencilerin çoğunlukla olmasının nedeni, 2021-2022 Eğitim-Öğretim yılında meslek yüksekokulunda öğrenim gören öğrencilerin %74.43'ün (n=329) kız öğrenci olmasıdır. Üniversite öğrencilerinin medeni durumları açısından incelendiğinde %95.1'i (n=255) bekar, %4.9'u (n=13) evli olduğu görülmektedir. Öğrencilerin

yaşadıkları yer açısından incelendiğinde %57.8'i (n=155) yurtta, %13.8'i (n=37) arkadaşlarıyla birlikte evde, %15.7'si (n=42) ailesiyle birlikte, %6'sı (n=16) tek başına ve %6.7'si (n=18) akraba vb. diğer yerlerde yaşamaktadır.

Öğrencilerin ailelerinin gelirleri açısından incelendiğinde çoğunluğun %36.9'u 4.501 TL ile 6.500 TL gelire sahip olduğu görülmektedir. Öğrencilerin COVID-19 geçirme durumu incelendiğinde %65.3'ü (n=175) COVID-19 geçirmediği, %34.7'si (n=93) COVID-19 geçirdiği görülmektedir. Kronik hastalığına sahiplik açısından incelendiğinde öğrencilerin %86,2'sinin kronik bir rahatsızlığı olmadığı, %13.8'i ise alerji, diyabet, hipertansiyon, pulmoner emboli, bronşit, astım, kalp ritim bozukluğu gibi kronik hastalığa sahiptir. Öğrencilerin ilaç kullanım durumu incelendiğinde ise %89.6'sı (n=240) ilaç kullanmadığı, %10.4'ü (n=28) astım, antidepresan, tansiyon, mide, şeker ilaçları kullanmaktadır.

3.2. Güvenirlik Analizi Bulguları

Güvenirlik analizi, farklı evrene uygulanan ölçüm araçların benzer sonuçları göstermesidir. Güvenirlik analizinde Cronbach's Alpha katsayısına bakılmaktadır. Bu katsayı 0.40 ile 0.60 arasında olursa ölçek düşük güvenilir, 0.60 ile 0.80 arasında olursa güvenilir, 0.80 ile 1.00 arasında bir değer alıyorsa yüksek güvenilirdir (Gürbüz ve Şahin, 2018). Araştırmada kullanılan COVID-19 korku, depresyon, anksiyete ve stres ile yaşam kalitesi ölçeklerinin güvenirlik analizi bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. *Güvenirlik Analizi Bulguları*

Değişkenler	Cronbach's Alpha	İfade Sayısı
Yaşam Kalitesi	.820	5
Depresyon Anksiyete Stres	.950	21
COVID-19 Korku	.902	7

Tablo 2 incelendiğinde araştırmada kullanılan yaşam kalitesi, Depresyon, Anksiyete, Stres (DASS-21) ve COVID-19 korku ölçeklerinin Cronbach's Alpha katsayısı 0.80 ile 1.00 arasında olduğundan ölçekler yüksek güvenirliktedir.

Araştırmalarda verilerin normal dağılım göstermesi durumunda parametrik testler uygulanırken, normal dağılım göstermediği durumlarda ise non-parametrik testler yapılmaktır. Gürbüz ve Şahin (2018) verilerin normallik dağılımı için skewnes ve kurtosis değerlerinin-1.5 ile +1.5 arasında olduğu durumlarda verilerin normal dağılım gösterdiğini ifade etmiştir. Bu araştırmada kullanılan yaşam kalitesi, depresyon, anksiyete, stres ve COVID-19 korku

ölçeklerine ait ortalama, standart sapma, skewness ve kurtosis değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.*Değişkenlere Ait Ortalama, Standart Sapma, Basıklık ve Çarpıklık Değerleri*

Değişkenler	Ortalama	Standart Sapma	Skewness	Kurtosis
Yaşam Kalitesi	3.1112	.87050	-.117	-.528
Depresyon Anksiyete Stres	2.5508	.96354	.237	-.721
COVID-19 Korku	2.0053	.93876	.922	.709

Tablo 3 incelendiğinde araştırma kullanılan ölçeklerin skewness ve kurtosis değerleri-1.5 ile +1.5 arasında olduğundan veriler normal dağılım göstermekte ve dolayısıyla hipotezlerin test edilmesinde parametrik testlerden yararlanılmıştır.

3.3. Keşfedici Faktör Analizi Bulguları

Keşfedici faktör analizi, araştırmalarda gözlenemeyen ve ölçülemeyen gizil boyutları ortaya çıkarmaktadır. Araştırmada faktör analizi yapılmadan önce örneklemin uygun olup olmadığını göstermek amacıyla Kaiser Meyer Olkin (KMO) ve Bartlett's testi yapılmalıdır. KMO değeri 0 ile 1 arasında olması gerekir (Yaşlıoğlu, 2017). Bu değerin, 0,60'tan yüksek olması örneklemin faktör analizi için yeterli olduğunu, Barlett Küresellik testinin sonucunun da $p<0,05$ anlamlı olması faktör analizi yapılacağını gösterir (Gürbüz ve Şahin, 2018).

Tablo 4.*Ölçeklere İlişkin Kaiser Meyer Olkin ve Barlett Testi Bulguları*

	KMO Değeri	Yaklaşık Ki Kare	df	Sig.
Yaşam Kalitesi	0.813	541.966	10	.000
Depresyon Anksiyete Stres	0.950	3653.467	210	.000
COVID-19 Korkusu	0.875	1148.273	21	.000

Tablo 4 incelendiğinde yaşam kalitesi, depresyon anksiyete ve stres ölçekleri ile COVID-19 korku ölçeklerinin KMO değeri 0.60'tan yüksek olması ve sig. Değerlerinin anlamlı olması örneklemin faktör analizi için yeterli olduğunu ifade etmektedir. Yılmaz, Boz ve Arslan (2017) tarafından geliştirilen Depresyon, Anksiyete, Stres Ölçeğinin (DASS 21) Türkçe kısa form ölçeğinin yapısal geçerliliğini test etmek amacıyla keşfedici faktör analizi yapılmış olup, analiz sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5.*Depresyon Anksiyete Stres Ölçeğinin Keşfedici Faktör Analizi Bulguları*

Madde	1	2	3
DAS17	.905		
DAS18	.809		
DAS19	.778		
DAS15	.768		
DAS16	.761		
DAS21	.759		
DAS11	.694		
DAS14	.659		
DAS11		.912	
DAS9		.850	
DAS8		.845	
DAS13		.841	
DAS10		.772	
DAS12		.746	
DAS2			.779
DAS3			.776
DAS4			.771
DAS6			.746
DAS7			.673
DAS1			.659
DAS5			.610

Not: .4'ten küçük faktör yükleri gösterilmemiştir.

Yapılan keşfedici faktör analizinde öz değerlerin 1'den büyük olması faktörlerin oluştuğunu gösterir. Bu bağlamda, Tablo 5 incelendiğinde DASS 21 ölçeği için 3 faktörlü bir sonuç elde edilmiştir. Faktörlerin toplam varyansı %64.134 açıklamakta ve faktör yükleri .60'ın üzerinde olduğu görülmektedir. Ölçekte birinci faktör %50.327, ikinci faktör %7.666 ve üçüncü faktör %6.141 açıklamaktadır. Bu sonuçlar, 21 maddeden oluşan DASS 21 ölçeğinin 3 faktörden oluştuğunu ve faktör yapısının geçerliği olduğunu göstermektedir.

Tablo 6.*COVID-19 Korku Ölçeğinin Keşfedici Faktör Analizi Bulguları*

Madde	Component
CK2	,840
CK3	,811
CK4	,807
CK7	,797
CK1	,796
CK5	,777
CK6	,749
Açıklanan Varyans	**63,565**

Tablo 6 incelendiğinde COVID-19 ölçeğinin keşfedici faktör analizi sonucuna göre ölçek tek faktörden oluşmakta ve açıklanan varyans %63.565'tir.

Tablo 7. *Yaşam Kalitesi Ölçeğinin Keşfedici Faktör Analizi Bulguları*

Madde	Component
YK3	,870
YK1	,854
YK2	,823
YK4	,803
YK5	,422
Açıklanan Varyans	**59,758**

Tablo 7 incelendiğinde yaşam kalitesi ölçeğinin keşfedici faktör analizi sonucuna göre ölçek tek faktörden oluşmakta ve açıklanan varyans %59,758'dir.

3.4. Korelasyon Analizi Bulguları

Korelasyon analizi, iki ya da daha fazla değişken arasındaki ilişkiyi ve bu ilişkinin derecesini ve yönünü göstermektedir. Ancak değişkenler arasında neden-sonuç ilişkisi olduğu anlamına gelmemektedir. Korelasyon katsayısı -1 ile +1 arasında değerler almaktadır. Bu katsayı -1'e yaklaştıkça değişkenler arasında negatif yönlü, +1'e yaklaştıkça pozitif yönlü güçlü bir ilişki olduğunu gösterir. Sıfır'a (0) yaklaştıkça ise değişkenler arasındaki ilişkinin zayıf olduğunu ifade eder. Tablo 8'de hipotezlerin test edilmesi amacıyla yapılan korelasyon analizinin bulguları gösterilmiştir.

Tablo 8.*Korelasyon Analizi Bulguları*

		1	2	3
Yaşam Kalitesi (1)	**Korelasyon Katsayısı**	1		
	Sig.	-		
	N	268		
Depresyon Anksiyete Stres (2)	**Korelasyon Katsayısı**	-.334**	1	
	Sig.	.000	-	
	N	268	268	
COVID-19 Korkusu (3)	**Korelasyon Katsayısı**	.084	.078	1
	Sig.	.170	.205	
	N	268	268	268

Tablo 8'de COVID-19 korkusu, depresyon, anksiyete, stres ve yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Yapılan Pearson Korelasyon analizi sonucuna

göre yaşam kalitesi ile depresyon, anksiyete ve stres arasında negatif yönlü ve orta derecede anlamlı bir ilişki vardır (r(268)=-.334 p<0.01). Diğer bir ifadeyle meslek yüksekokulu öğrencilerinin yaşam kalitesi artıkça, depresyon, anksiyete ve stres durumları azalacaktır. Bu durumda ***H_1*** hipotezi (*Üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres durumu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki vardır*) kabul edilmiştir. Ancak, depresyon, anksiyete, stres ile COVID-19 korkusu arasında (r(268)=.078 p=.205>0.05) ve yaşam kalitesi ile COVID-19 korkusu arasında (r(268)=.084 p=.170>0.05) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu durumda ***H_2*** hipotezi (*Üniversite öğrencilerinin COVID-19 korkusu ile yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki vardır*) reddedilmiştir.

3.5.Regresyon Analizi Bulguları

Regresyon analizi, bağımlı değişken üzerinde birden fazla bağımsız değişkenin etkisini incelemektedir (Gürbüz ve Şahin, 2018). Araştırmada bağımlı değişken yaşam kalitesi üzerinde, bağımsız değişkenler depresyon, anksiyete ve stres ile COVID-19 korkusunun etkileyip etkilemediği ile ilgili bulgular Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9.*Regresyon Analizi Bulguları*

Bağımlı Değişken	**Bağımsız Değişken**	***β***	***Sig.***	***Tolerance***	***VIF***
Yaşam Kalitesi	Depresyon, Anksiyete, Stres	-,309	,000	,994	1,006
	COVID-19 korku	,103	,056	,994	1,006
Durbin Watson:1,706			**R^2 :** .124		
R: .351			**Düzeltilmiş R^2 :** .117		
F=18.675					

Tablo 9 incelendiğinde değişkenler arası çoklu ilişkiyi gösteren R değeri .351 olduğu görülmektedir. Bağımlı değişkendeki (yaşam kalitesi) değişmelerin ne kadarının bağımsız değişkenler (depresyon, anksiyete, stres ve COVID-19 korkusu) tarafından açıklandığını gösteren R^2 değeri ise .124 olarak bulunmuştur. Buna göre yaşam kalitesindeki %12'lik değişme bağımsız değişkenlere bağlı olduğu söylenebilir. Yaşam kalitesini açıklamada sadece depresyon, anksiyete ve stres durumunun anlamlı katkısı vardır (β=-.309 p=0,000<0,01), diğer bağımsız değişken COVID-19 korkusunun anlamlı katkısı bulunmamaktadır (β=.103 p=0,056>0,05). VIF ve Tolerans değerleri çoklu eş doğrusallık hakkında bilgi verir ve tolerans değeri, kritik değerden (1- R^2) küçükse değişkenlerde çoklu eş doğrusallık problemi olduğu anlamına gelir. Buna göre Tablo 9 incelendiğinde

kritik değer 1-.124=.876 olduğundan değişkenler arasında çoklu doğrusallık problemi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Sonuç olarak üniversite öğrencilerinin yaşam kalitesini depresyon, anksiyete ve stres durumları etkilerken, COVID-19 korkusu yaşam kalitelerini etkilememektedir. Bu durumda ***H_3*** *(Üniversite öğrencilerinin depresyon anksiyete stres durumu öğrencilerin yaşam kalitesini etkiler)* hipotezi kabul edilirken, ***H_4*** *(Üniversite öğrencilerinin COVID-19 korkusu, yaşam kalitesini etkiler)* hipotezi reddedilmiştir.

4.TARTIŞMA

COVID-19, başlangıçta pnömoniye benzer olarak tanımlanan ve SARS-CoV-2 adlı bir koronavirüs türünün neden olduğu yeni bir bulaşıcı hastalıktır (Zhu vd., 2020). COVID-19, 2019 yılında ilk ortaya çıktıktan çok kısa bir süre içerisinde bütün dünyayı etkisi altına almış ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) salgını, pandemi olarak ilan etmiştir. Bu durum, insanların yaşamını derinden etkilemiştir. Virüsün en ürkütücü özelliği, bulaşıcı olması ve hızla yayılmasıdır. COVID-19 virüsü, ateş, nefes darlığı, öksürük, halsizlik, tat-koku kaybı gibi belirtilerle birlikte birçok kişinin yaşamının sonlanmasına da sneden olmuştur (Kuzu ve Kurt, 2021). Virüsün ilk çıktığı zamanlar günlük yaşamda birçok faaliyet durdurulmuş veya yavaşlatılmış, bireyler kendilerini evlerinde izole etmek zorunda kalmıştır. Ayrıca, ulusal ve uluslararası basında çıkan haberler, bilgi amaçlı interneti tarama, virüs hakkında başkalarının konuşmalarını dinleme insanlarda COVID-19 virüsü ile ilgili korkuyu tetiklemiştir. Pandemi döneminde sağlıklı bireyler bile korku nedeniyle depresyon, anksiyete, stres kaygı, panik gibi pek çok açıdan psikolojik etkilenmişlerdir (Mahamid vd., 2022).

COVID-19 pandemisinden önceki çalışmalar, bulaşıcı hastalık salgınlarının psikolojik etkilerinin olaydan sonra uzun sürebileceğini, psikolojik iyi olma durumunu olumsuz yönde etkilediğini (Magnavita, 2020) ve bireylerde travma sonrası stres bozukluğu, depresyon ve strese neden olduğunu ortaya koymuştur (Mauner, 2003, Bisson vd., 2010). Dolayısıyla, bireylerin günlük yaşantıları etkilenmiş ve yaşam kalitelerinde değişiklikler meydana gelmiştir. Yaşam kalitesi, bireylerin hedeflerini, bakış açılarını, standartlarını ve endişelerini de içeren, kültür ve değerler sistemi bağlamında bireylerin yaşamdaki konumunu algılamasıdır (Ribeiro vd., 2018). Pandemi döneminde yaşanan tüm değişimlerden en çok etkilenen demografik gruplardan biri üniversite öğrencileri olduğundan dolayısıyla, bu araştırmada üniversite öğrencilerinin COVID-19 korku, depresyon, anksiyete ve kaygıları ile yaşam kalitesi arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Araştırmadan elde edilen bulgulara göre, ankete katılan üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete ve stres ile yaşam kaliteleri arasında negatif

yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu durum üniversite öğrencilerinin yaşam kalitesi artıkça diğer bir ifadeyle üniversite öğrencilerinin kaliteli bir yaşama sahip olduğu durumda, öğrencilerin depresyon, anksiyete ve stres durumları azalacaktır. Bitan ve diğerleri (2020) yaptıkları araştırmada COVID-19 korkusunun depresyon, anksiyete ve stres ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu, benzer şekilde Huang ve Zhao (2020), 35 yaşın altındaki katılımcıların, 35 yaş ve üstü bireylere göre COVID-19 ile ilişkili yaygın anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu bulmuşlardır.

Satıcı ve diğerleri (2020), COVID-19 korkusunun depresyon, anksiyete ve stres ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bildirmiştir. Salman ve diğerleri (2020) ise üniversite öğrencilerinde COVID-19 salgını ile depresyon ve anksiyete arasında pozitif bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve üniversite öğrencilerinin COVID-19 karantina sırasında orta şiddetli anksiyete ve depresyon yaşadığını ifade etmiştir. Bununla birlikte benzer çalışmalar yine COVID-19'un ruh sağlığı üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu ve bu durumun da anksiyete ve depresyona yol açtığını ifade etmişlerdir (Rajkumar, 2020; Vindegaard vd., 2020).

Araştırmanın amacı doğrultusunda elde edilen diğer bir bulgu ise üniversite öğrencilerinde COVID-19 korkusu ile yaşam kalitesi arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu araştırma pandemi dönemindeki kısıtlamaların kalktığı, aşının bulunduğu ve genç yaştaki öğrencilerin de aşılamasının yapıldığı dönemde olduğu için üniversite öğrencilerinin COVID-19 korkusu yaşamaması muhtemeldir. Dolayısıyla, öğrencilerin yaşam kaliteleri COVID-19 korkusundan etkilenmemektedir. Literatürde yapılan bazı araştırmalar incelendiğinde Kalafatoğlu ve Yam (2021) yılında bireylerin Covid -19 korkularının bazı değişkenler (yaş, çocuk sahibi olma, covid tanısı alma, yakınlarının covid tanısı alma, eğitim düzeyi, medeni durum) açısından incelemiş ve bireylerde COVID-19 korkusunu yüksek bulmuştur.

Araştırmanın yapıldığı pandemi döneminde kısıtlamaların yüksek olduğu dönem olduğu için araştırma sonucunda bireylerin COVID-19 korkusu yüksek olabilir. Duman (2020) üniversite öğrencilerinde COVID-19 korkusu ile belirsizliğe tahammülsüzlük arasındaki ilişkiyi araştırmış ve araştırma sonucunda üniversite öğrencilerinin COVID-19'dan orta düzeyde korktuğu sonucuna ulaşmıştır. Çalışkan ve diğerleri (2021) hemşirelik öğrencilerinde COVID-19 korkusu ve hemşirelik mesleğine ilişkin tutum arasındaki ilişkiyi araştırmış ve araştırma sonucunda hemşirelik öğrencilerinde COVID-19 korkusunun orta seviyede olduğu ve psikolojik sıkıntılar yaşadığı sonucunda ulaşmışlardır. Rahman (2021) tıp fakültesi öğrencilerinin Covid 19 fobi durumlarını araştırmış ve araştırma sonucunda orta düzeyde COVID-19 olduğu sonucuna ulaşmıştır. Temur ve diğerleri (2022) üniversite öğrencilerinde COVID-19 korkusu ile

yaşam kalitesi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve araştırma sonucunda COVID-19 korkusunun yaşam kalitesini olumsuz etkilediği sonucuna varmışlardır.

5.SONUÇ

Bu araştırmada sonuç olarak, üniversite öğrencilerinin yaşam kalitelerini depresyon, anksiyete ve stres durumları etkilerken, araştırmanın kısıtlamaların kalktığı dönemde yapılması öğrencilerde COVID-19 korkusunu azaltmış ve dolayısıyla öğrencilerin COVID-19 korkuları yaşam kalitelerini etkilemediği sonucuna varılmıştır. Bu araştırmanın bazı sınırlılıkları ve önerilerileri bulunmaktadır. Araştırma kapsamında ele alınan örneklem bir devlet üniversitesinin meslek yüksekokulundaki öğrencileri temsil ettiği için diğer üniversite öğrencilerine genellenemez.

Pandemi, dünyanın her yerindeki üniversite öğrencilerini etkilediği için daha fazla örneklem alınıp araştırma yapılması önerilmektedir. Ayrıca, pandemi döneminde her ülkenin sağlık politikaları farklı olduğundan bu nedenle bu araştırmada kullanılan değişkenlerle diğer ülkelerde nasıl olduğu araştırılabilir. Üniversite öğrencilerinin depresyon anksiye ve stres durumlarının altında yatan nedenler irdelenerek, yaşam kalitelerini etkilememek için rehabilite edici uygulamalar yapılabilir. Diğer bir ifadeyle üniversite öğrencilerinin psikolojik yaygınlığının azaltılmasında sosyal destek alması önerilebilir. Bu araştırmada sadece, üniversite öğrencilerinin depresyon, anksiyete, stres ve COVID-19 korkularının yaşam kalitelerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Gelecek araştırmacılar için üniversite öğrencilerinin yaşam kalitelerini etkileyen sosyo-demografik faktörler gibi diğer faktörler belirlenerek araştırma yapılması literatüre katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Arpaci, I., Karataş, K., & Baloğlu, M. (2020). The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Personality and individual differences*, 164, 110108. https://doi.org/10.1016/j.paid.2020.110108
2. Aslan R. (2020). Tarihten günümüze epidemiler, pandemiler ve covid-19. *Ayrıntı Dergisi, 8*:35-41.
3. Aşkın, R., Bozkurt, Y., & Zeybek, Z. (2020). COVID-19 pandemisi: Psikolojik etkileri ve terapötik müdahaleler. *İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi, 19* (37) (Özel Sayı), 304-318.
4. Bisson J.I, Tavakoly B, Witteveen A.B, Ajdukovic D, Jehel L, Johansen V.J, Nordanger, Garcia, D. O., Punamaki, R. L., Schnyder, U., Sezgin, A.U., Wittmann, L. & Olff, M. (2010). TENTS guidelines: Development of post-disaster psychosocial care guidelines through a Delphi process. *British Journal of Psychiatry, 196*(1), 69-74. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066266
5. Bitan D. T., Grossman-Giron A., Bloch Y., Mayer Y., Shiffman N., & Mendlovic S. (2020). Fear of COVID-19 Scale: Psychometric characteristics, reliability and validity in the Israeli population. *Psychiatry Research. 289,1-5.* https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113100
6. Çalışkan, E., Kargın, M., & Ersöğütçü, F. (2021). Hemşirelik öğrencilerinde COVID-19 korkusu ile hemşirelik mesleğine yönelik tutum arasındaki ilişki. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, *30*(3), 170-180. https://doi.org/10.17942/sted.880773
7. DeSalvo, K. B., Bloser, N., Reynolds, K., He, J., & Muntner, P. (2006). Mortality prediction with a single general self-rated health question. *Journal of General Internal Medicine, 21*(3), 267-275. https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x
8. Duman, N. (2020). Üniversite öğrencilerinde COVID-19 korkusu ve belirsizliğe tahammülsüzlük. *The Journal of Social Science*, *4*(8), 426-437.
9. Ece, S. (2020). Covid 19 Pandemi sürecindeki tam kapanma döneminde üniversite öğrencilerinin stres, depresyon ve kaygı düzeylerinin kariyer iyimserliğine etkisi. *Gaziantep Üniversitesi Eğitim Bilimleri Dergisi, 5*(2), 257-270.
10. Eser, E., Çevik, C., Baydur, H., Güneş, S., Esgin, T. A., Öztekin, Ç. S., ... & Özyurt, B. (2019). Reliability and validity of the Turkish version of the WHO-5, in adults and older adults for its use in primary care settings. *Primary Health Care Research & Development*, *20*,1-7. https://doi.org/10.1017/S1463423619000343

11. Gürbüz, S. ve Şahin, F. (2018). *Sosyal bilimlerde araştırma yöntemleri, felsefe-yöntem-analiz*, Ankara: Seçkin Yayıncılık.
12. Huang, Y., & Zhao, N. (2020). Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Research*, *288*, 112954. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112954
13. Kalafatoğlu, M. R., & Yam, F. C. (2021). Bireylerin COVID-19 korkularının bazı değişkenler açısından incelenmesi. Humanistic Perspective, 3 (2), 306-323. https://doi.org/10.47793/hp.942883
14. Kuzu, T. & Kurt, P. (2021) Pandemi sürecinde sağlık çalışanlarında algılanan iş stresi, *İKSAD Publishing House*, 173-199.
15. Magnavita N, Tripepi G, & Di Prinzio R.R. (2020). Symptoms in health care workers during the COVID-19 epidemic. A cross-sectional survey. *Int J Environ Res Public Health, 17*(14):5218. https://doi.org/10.3390/ijerph17145218
16. Mahamid, F., Bdier, D., & Berte, D. (2022). Psychometric properties of the Fear of COVID-19 scale (FCV-19S) in a Palestinian context. *Journal of Muslim Mental Health, 16*(1). https://doi.org/10.3998/jmmh.400
17. Maunder R. (2004). The experience of the 2003 SARS outbreak as a traumatic stress among frontline healthcare workers in Toronto: lessons learned. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *359*(1447),1117-1125. https://doi.org/10.1098/rstb.2004.1483
18. Rahman, S. (2021). Tıp fakültesi öğrencilerinin COVID-19 fobi durumlarının değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, *35*(1), 68-73.
19. Rajkumar, R. P. (2020). COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian journal of psychiatry*, *52*, 102066. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066
20. Ribeiro, Í. J., Pereira, R., Freire, I. V., de Oliveira, B. G., Casotti, C. A., & Boery, E. N. (2018). Stress and quality of life among university students: A systematic literature review. *Health Professions Education*, *4*(2), 70-77. https://doi.org/10.1016/j.hpe.2017.03.002
21. Salman M, Asif N, Mustafa Z.U, Khan, T.M, Shehzadi, N, Hussain, K, Tahir, H, Raza, M.H, Khan, MT. (2020). Psychological impact of COVID-19 on Pakistani University students and how they are coping. *MedRxiv.* https://doi.org/10.1101/2020.05.21.20108647
22. Satici, B., Gocet-Tekin, E., Deniz, M., & Satici, S. A. (2021). Adaptation of the Fear of COVID-19 Scale: Its association with psychological distress

and life satisfaction in Turkey. *International Journal of Mental Health and Addiction,19*(6), 1980-1988. https://doi.org/10.1007/s11469-020-00294-0

23. Shanafelt, T., Ripp, J., & Trockel, M. (2020). Understanding and addressing sources of anxiety among health care professionals during the COVID-19 pandemic. *Jama, 323*(21), 2133-2134. https://doi.org/10.1001/jama.2020.5893
24. Temur, K., Ünver, G. & Verimer, T. (2022). Üniversite öğrencilerinde COVID korkusunun yaşam kalitesine etkisinin incelenmesi. *Samsun Sağlık Bilimleri Dergisi 7*(1), 113-124. https://doi.org/10.47115/jshs.984328
25. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization (1995). *Soc Sci Med. 41*(10), 1403-1409. https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-K
26. Vindegaard, N., & Benros, M. E. (2020). COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain, behavior, and immunity*, *89*, 531-542.
27. Yaşlıoğlu, M. M. (2017). Sosyal bilimlerde faktör analizi ve geçerlilik: Keşfedici ve doğrulayıcı faktör analizlerinin kullanılması. *İstanbul Üniversitesi İşletme Fakültesi Dergisi*, *46*, 74-85.
28. Yılmaz, Ö., Hakan, B. O. Z., & Arslan, A. (2017). Depresyon anksiyete stres ölçeğinin (DASS 21) Türkçe kısa formunun geçerlilik-güvenilirlik çalışması. *Finans Ekonomi ve Sosyal Araştırmalar Dergisi, 2*(2), 78-91.
29. Zhu, L., Xu, X., Ma, K. E., Yang, J., Guan, H., Chen, S., Chen, Z. & Chen, G. (2020). Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *American Journal of Transplantation*, *20*(7), 1859-1863. https://doi.org/10.1111/ajt.15869

Kanama Bozuklukları ve Hemşirelik Yönetimi

Halil İbrahim TUNA[1], Pınar TUNÇ TUNA[2]

1 Öğr. Gör. Dr. Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu,
ORCİD 0000-0003-2119-5874, tunameister@gmail.com

2 Dr. Öğr. Üyesi, Selçuk Üniversitesi Akşehir Kadir Yallagöz Sağlık Yüksekokulu,
ORCİD 0000-0001-8559-8774, pinartunctuna@gmail.com

GİRİŞ

Hemostazın sağlanmasında, normal kan akımı, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerde rol oynayan proteinler, trombositler ve damar duvarı gibi bileşenler rol oynar. Bu bileşenlerden biri veya bir kaçında oluşacak aksaklıklar, kanama ve/veya trombolitik olaylara yol açmaktadır. Kanamaya yol açan nedenler, edinsel veya kalıtsal olarak iki ana başlık altında toparlanır. Edinsel kanama bozukluklarına daha sık olarak rastlanmakta ve kalıtsal nedenlerden belirgin farklılıklar göstermektedir. Edinsel kanama bozuklukları genellikle birden fazla faktörün etkilenmesi ile ortaya çıkarken, kalıtsal nedenlerde bir faktör söz konusudur (Monroe & Hoffman, 2006). Örneğin kalıtsal hemofili A'da sadece faktör VIII (FVIII) eksikliği mevcutken, kronik karaciğer parankim hastalığında birden fazla faktör eksikliği görülür. Ancak kalıtsal nedenli olgularda nadiren birden fazla faktör eksikliği söz konusu olabilmektedir (De Maat et al., 2018). Kalıtsal nedenlerde eksik olan faktörü uygun dozda ve zamanda yerine koyduğunuzda yeterli bir hemostaz sağlarken, edinsel durumlarda yeterli hemostazm sağlanmasında güçlükler ortaya çıkmaktadır (Monroe et al., 2002).

HEREDİTER PIHTILAŞMA HASTALIKLARI

Hemofili

Hemofili; konjenital olarak geçen bir kanama hastalığıdır. X'e bağlı resesif bir hastalık olup sadece erkeklerde görülür, kadınlar taşıyıcıdır. Hemofilik erkeklerin bütün kızları taşıyıcı, oğulları ise normaldir**.** Hemofili tipleri en sık olarak;

Hemofili A (HA) **(**VIII. faktör eksikliği)

Hemofili B (HB) (IX. faktör eksikliği) dir.

HA l0.000'de bir, HB 100. 000'de bir görülmektedir. Hemofili Talmud (ikinci asırda Babil'de Musevi kanunlarının topladığı kitap) da "Kadın birinci oğlunu sünnet ettirir o ölürse ve ikinci oğlu da keza ölürse, o üçüncü oğlunu sünnet ettirmemelidir" diye yazılmıştır) Bu hastalığın X kalıtımla geçen ve ağır bir kanama defekti olduğunu gösteren açık ve dikkate değer bir tariftir (Mannucci, 2020).

Sınıflandırılması

Hemofili üç grupta ele alınmaktadır.

1- Şiddetli hemofili (faktör düzeyi normalden %1 daha az)

2- Orta şiddette hemofili (faktör düzeyi % l-5 arasında)

3- Düşük şiddette hemofili (faktör düzeyi % 40).

Klinik Özellikleri

Hemofilililerde vücudun değişik kısımlarında kanamalar olur. Kanamaların sıklığı ve ağırlığı F VIII ve F IX' un plazma seviyeleri ile ilişkilidir. En sık görülen kanamalar hemartroz ve yumuşak doku hematomlarıdır. Travma veya cerrahiden sonra ağır kanamalar görülebilir. F VIII' in prokoagülan aktivitesine bağlı olarak Hemofili A hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılabilir. Aynı sınıflandırma F IX için de kullanılabilir. F VIII ve F IX' un aktiviteleri %50 oranındadır.

Hemartrozlar hemofilide en çok görülen ve sakatlık (kronik hemofilik artropati) yapabilen kanamalardır. Hemartrozlar ağır hemofilililerde görülen kanamaların %75-85' inden sorumludur. En sık tutulan eklemler diz, dirsek, ayak bileği, omuz, el bileği ve kalça eklemidir. Ağır hemofilililer de hemartrozlar genellikle çocuk yürümeye başlayınca ortaya çıkmaktadır. Akut hemartrozda hastalar eklem de sıcaklık, karıncalanma hissi duyarlar, kanama devam ederse eklem kapsülü gerilir ve ağrı olur. Aşırı kanamalarda eklem şiş olarak görülebilir. Tedavi ile kanama durunca semptomlar geriler. Tekrarlayan eklem içi kanamaları sonucu sinoviada hasar olur ve sinovial hipertrofi ile kronik sinovitis gelişebilir.

Hipertrofik eklemler çok sıklıkla kanar ve hedef eklem olabilir. Tekrarlayan kanama episodları sinovium kaybı, eklem kartilajin da erozyonlar, kemik kistleri, osteoporoz, eklem aralığı daralması, eklem fonksiyon kaybı ve adele atrofisine neden olabilir. Hematomlar adele içi, deri altı, retroperitoneal, göğüs ve boyun yumuşak dokuları içine olabilir. Hematomlar lokal olarak genişler ve etraf dokulara baskı yaparlar. Hava yolu içi ve etrafına kanama acil tedavi gerektirir. Hemofililerde, hematüri, GİS kanamaları, epistaksis, diş eti kanaması, intrakraniyal kanamalar görülebilir (Srivastava et al., 2020).

Tanı

Hemofilililerde hemostaz tarama testleri yapılırsa aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzun bulunur. Faktör VIII ve faktör IX olmayışı ile tanı konulur. Hemofili tanısı aile hikayesi, kanama semptomları, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile konur. Ağır hemofilililerde kanamalar çocuklarda 12-18 aylar arasında görülürken, hafif hemofililerde kanamalar 2-5 yaşlarında ortaya çıkar. Hafif-orta hemofilililer sünnet, diş çekimi veya travmayı takiben anormal kanamalarla tanınabilir (Ozelo et al., 2022).

Tedavi

Hemofili tedavisinde temel amaç; kanamayı mümkün olduğunca hızlı kontrol altına almak, kanama nedenlerini kontrol etmek ve kanamaya bağlı komplikasyonları önlemektir. Bu amaca uygun olarak eksik olan faktör yerine konularak tedaviye başlanılır. Son yıllarda kanama ataklarının oluşmasını önlemek amaçlı koruma tedavisi yapılmaktadır. Koruma tedavisinde temel amaç

ağır hemofili hastalarının hemofili düzeyini orta ya da hafif hemofili düzeyine getirmektir.

- HA için faktör VIII içeren paketler 12 saat aralarla kanama duruncaya kadar 8 ile 100 ünite verilir.
- HB için plazma veya faktör IX konsantrasyonu kanama duruncaya kadar 24 saatte bir verilir.
- Desmopressin (DDAVP) ve aminocaproic acid düşük şiddette hemofilide fibrinolitik süreci azaltmak için verilebilir.

Hemofilili bireylerde hemartroz gelişmişse, eklem immobilizasyonu ve lokal soğutma ağrıyı gidermede kullanılabilir. Ağrı şiddetli ise, eklemden kanın aspire edilmesi gerekli olabilir. Kanama durdurulunca ve eklemdeki şişlik azaldığında kas atrofisi ve deformitesini önlemek için ROM egzersizleri yaptırılabilir.

Analjezikler ve kortikosteroidler; kronik artrit ağrısı, şişlik ve eklem ağrılarını azaltmak amacıyla kullanılabilir (De Maat et al., 2018).

Von Willebrand Hastalığı

Von Willebrand Hastalığı (vWH) tüm toplumun % 1' ini etkileyen kalıtsal (otozomal dominant geçişli) bir hastalıktır. Her iki cins eşit oranda etkilenir. vWH' nın sıklığı 20-125/milyon arasında değişmektedir. Hafif seyirli olguların tanı almaması nedeniyle gerçek rakamın 125- 130/milyon olduğu tahmin edilmektedir. Toplum genelindeki sıklığın % 0, 1-2 arasında olduğu, İtalya'da %0. 08, Türkiye'de %0. 07 olduğu belirtilmektedir.

vWH; von Willebrand faktör (vWF) eksikliği sonucunda ortaya çıkar. vWF, trombositlerin subendotele ve birbirlerine yapışmasına yardımcı olan bir plazma proteinidir. Aynı zamanda faktör VIII için de taşıyıcı görevi yapar.

vWH tip 1,2 (2A ve 2 B ve 2 M) ve tip 3 olmak üzere üç tipi vardır ve tip I en sık görülenidir.

Semptomlar:

- Deride ekimozlar oluşması
- Epistaksis
- Mukozal ve diş eti kanamaları
- Kadınlarda menoraji
- Tonsillektomi ve diş çekiminden sonra kanama
- Post partum kanama
- Küçük kesilerden sonra uzun süren kanamalar
- Gastrointestinal kanama
- Hemartroz ve intramüsküler hematom nadir görülür.

Tip 1 vWH, klasik olarak orta şiddette mukozal kanamalar ve otozomal dominant ile karakterizedir. Kanamalar yaşla birlikte azalma gösterebilirler. Tanı için aile öyküsünün incelenmesi önem taşımaktadır.

Tip 2 B vWH trombositopeni sık görülür, intermittent ya da devamlı olabilir.

Tanı

- Trombosit sayısı ve morfolojisi
- Kanama zamanı
- vWF: Ag
- FVIII: C prokoagülan aktivitesi

Tedavi

Kanama ve operasyon sonrasında Desmopressin, antifibrinolitikler ve kriyopresitat kullanılabilir.

Desmopressin (DDA VP), Bu ilaçlar SC olarak da verilebilmektedir. SC ilaç uygulaması ilacın evde rahat kullanılmasını sağladığından pratik bir seçim olmaktadır. Nazal formu Türkiye' de bulunmamaktadır. Nazal DDAVP, menstruel kanaması olan hastalarda uygulama kolaylığı ve etkinliği ile yaşam kalitesini önemli ölçüde arttırmaktadır.

DDAVP' nin infüzyon sırasında yüzde kızarıklık, baş ağrısı ve hafif hipotansiyon, tekrarlayıcı dozlarda kullanıldığında ise ödem ve hiponatremi yapabilme gibi yan etkileri vardır.

Antifibrinolitikler; en yaygın kullanılan antifibrinolitik ilaç traneksemik (transamin) olup, 250-500 mg ampulleri ve kapsülleri bulunmaktadır. İlaç IV, perioral ve lokal yoldan kullanılabilmektedir. Transamin ağız içi, nazofarinks, uterus ve GIS kanamaları en etkin olduğu kanama türleridir (Connell et al., 2021).

VWH'da menorajileri tedavi etmede östrojenler ve oral kontraseptifler kullanılabilir

EDİNSEL KANAMA BOZUKLUKLARI

Edinsel nedenlere bağlı kanamaya eğilim tabloları

1- K vitamini eksikliği

Besinsel eksiklik

Emilim kusuru

Safra yollarının tıkanması

Bağırsak florasını bozan ilaçlar (antibiyotikler)

Lipid düşürücüler (kolestiramin)

İlaçlar (warfarin, sefalosporinler)

Uzun süren total parenteral beslenme

2- Karaciğer parankim hastalıkları

3- Üremi
4- Pıhtılaşma faktörlerinin artmış tüketimi
Yaygın damar içi pıhtılaşması
Fibrinolizis (tümör, karaciğer hastalığı, cerrahi sonrası, trombolitik ilaçlar)
5- Koagülasyon inhibitörleri
Bir faktöre karşı antikor
Antifosfolipid antikorlar ve lupus antikoagülan
Antikoagülan benzeri maddeler
6- Masif transfüzyon
7- Ekstrakorporel dolaşım
8- İlaçlar
Antibiyotikler
Kemoterapötikler

Vitamin K Eksikliği

K vitamini hemostazın sağlanmasında önemli rolü olan bir vitamindir. Bazı pıhtılaşma faktörlerinin (protrombin, FVII, FIX ve FX) ve doğal antikoagülan moleküllerin (Protein C ve Protein S) karaciğerde sentezlendikten sonra işlev kazanmasında rol oynar. Oral antikoagülan olarak kullanılan warfarin K' nın enzimatik döngüye girmesini engeller. K vitamini yağda çözünen ve dışarıdan alınması zorunlu olan bir vitamindir. Karaciğerde depolanması sınırlı olup, diyet ile alınmaz ise, ortalama 7-10 gün içinde eksikliği ortaya çıkmaktadır. Vitamin K1 bitkilerde, vitamin K2 ise mikroorganizmalarda bulunur. Diyetle alınan K vitamini, ince bağırsağın üst kısımlarından safra asitlerinin varlığında, hemen hemen tama yakın olarak emilir. Genellikle K vitamininin etkinliği protrombin zamanı ile kontrol edilir. Diyetteki eksiklik, emilimindeki bozukluk (safra asidinin bağırsağa akmaması veya emilim bölgesini ilgilendiren olaylar), kronik karaciğer parankim hastalıkları (proteinlerin sentez edilememesinden dolayı), primer biliyer siroz, antibiyotik kullanımı (özellikle oral ve emilmeyen türde olanlar) ve total parenteral beslenme gibi durumlar K vitamini eksikliğine yol açarlar. Sefalosporinler tıpkı warfarin gibi etki ederek K vitamini döngüsünü engellerler (Dofferhoff et al., 2021).

Oral antikoagülanların en önemli yan etkisi kanamadır. Kanama oluşturmayan etkin doz ayarlaması için, INR (international normalization ratio - uluslararası normalleştirilmiş oran) değerini 2,0 ila 3,0 arasında tutmak gerekir. INR değerinin 4,5 'un üzerinde olduğu durumlarda kanama olasılığı artmaktadır. Kanamadan kaçınmak için mutlaka hastanın diyet alışkanlıklarının düzeltilmesi ve warfarin ile etkileşimi olan ilaçların kullanılmaması veya düzenlemesi gerekmektedir (Cuker et al., 2019).

Protrombin zamanı uzamış ve bir neden bulunamayan kişilerde, etkinliği uzun süreli olan ve warfarinden ortalama 100 kat daha güçlü olan vitamin K antagonistleri akla gelmelidir (süper warfarinler). Ticari yaşamda bu moleküller genellikle rodentisit (fare zehiri) olarak kullanılmakta ve bireyler bu moleküllerle temas edebilmektedirler. Etkileri aylarca süre bilmekte ve tedavide uzun süreli yüksek doz vitamin K gerektirmektedir.

Vitamin K eksikliğinin düzeltilmesi altta yatan hastalığın tedavisi ve vitamin K verilmesi ile olmaktadır. Erişkinlerde parenteral olarak 10-20 mg vitamin K verilmesi 12 ila 24 saat içinde pıhtılaşma bozukluklarını düzeltebilmektedir. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanının tamamen normale gelmesi için ortalama 3 gün gerekmektedir. Eğer ciddi bir kanama tablosu veya hastanın cerrahiye verilmesi gibi acil bir durum varsa, tedavi seçeneği olarak taze donmuş plazma kullanılabilmektedir.

Karaciğer Hastalıklarında Görülen Pıhtılaşma Bozuklukları

Karaciğerin Sentez Yeteneğindeki Bozulma

Akut ve kronik karaciğer hastalıklarında F VIII dışındaki pıhtılaşma proteinlerinin düzeyi, hastalığın şiddeti ile paralel olarak azalmaktadır. Kolestazın eşlik ettiği durumlarda ise, ek olarak vitamin K eksikliği de oluşur.

Fibrinolizis

Bu tablo genellikle klinik bulgu meydana getirmez. Kanda fibrin-fibrinojen yıkım ürünlerinin miktarı artmaktadır.

Trombositopeni

Portal hipertansiyonu ve konjestif splenomegalisi olan hastalarda trombositlerin dalakta göllenmesine-birikmesine bağlı olarak trombositopeni görülür. Ayrıca kronik alkol kullanımı gibi durumlarda da trombositopeni görülmektedir.

Akut veya kronik karaciğer yetersizliğinin ana klinik tablosu kanamadır. Tekrarlayan ekimoz oluşumu ve burun kanaması en sık görülen kanama şeklidir. Sistemik kanama bulgusu ancak biyopsi ve cerrahi işlemler gibi, ek risk faktörleri devreye gir eliğinde ortaya çıkar. Fakat hemostatik parametrelerin pek çoğunda değişimler görülmesine rağmen, her hastada klinik bulgu ortaya çıkmamaktadır. Kanama olayı daha çok yerel organ hasarlarına (portal hipertansiyon, özofagus varisi, gastrit, peptik ülser gibi) bağlı olarak meydana gelir. Mevcut bozuk laboratuvar parametreleri daha çok kanamanın şiddetini arttırmaya yol açmaktadır.

Karaciğer hastalığına bağlı pıhtılaşma bozukluğunun laboratuvar tanısı değişken olup, hastalığın şiddeti ile paralellik gösterir. Karaciğer yetersizliklerinde vitamin K eksikliği yapacak bariz bir neden yoksa vitamin K verilmesi ile laboratuar testlerinde belirgin bir düzelme olmaz. Olguların %30'unda, kısa süren bir düzelme olur, ama kısa zamanda PZ eski haline gelir. Kanama atakları genellikle taze donmuş plazma ile tedavi edilir. Ancak fazla miktarda plazma verilmesinde hepatik ensefalopati oluşumu, sodyum ve sıvı yüklenmesinin kolaylaştırır (Çömlekçi, 2019).

Böbrek Hastalıklarında Görülen Pıhtılaşma Bozuklukları

Kronik böbrek hastalığı ve üremi kanamaya yatkınlık tablosu oluştururken, nefrotik sendrom ve glomerülonefrit gibi böbrek hastalıkları da tromboza yatkınlık tabloları görülür. Purpura, epistaksis, sindirim sistemi kanamaları, nadiren hemorajik perikardit ve intrakraniyal kanamalar üremiye bağlı görülen kanama tablolarıdır.

Üremik hastalarda kanama bozukluklarının pek çok farklı nedeni ileri sürülmesine rağmen, esas neden trombosit işlevlerinin bozuk olmasıdır (trombositopati). Trombositlerin damar duvarı ile ilişkisi (adezyon) ve agregasyon salınım özellikleri bozulmuştur. Kanama zamanı bu bozuklukları en iyi gösteren laboratuvar testidir. Olguların yaklaşık yarısında trombositopeni de görülür. Böbrek hastalıklarında görülen kanama tabloları, nadiren faktör eksikliklerine bağlıdır. Bu durum genellikle vitamin K eksikliği veya YDP oluşturan tablo ile birliktedir. Üremideki trombosit işlev kusurlarının nedeni böbrek yolu ile atılamayan ve biriken maddelerle ilişkilidir. Hemodiyaliz uygulamaları ile bu maddenin uzaklaştırılması ile trombosit işlevlerinde düzeltme olmaktadır. Üremik hastalardaki kanamayı etkileyen iki ek faktör daha vardır. Birincisi hastanın hematokrit değeri olup, düşük hematokrit değeri olanlarda kanama zamanı uzamıştır. Aneminin eritrosit transfüzyonu ile düzeltilmesinden sonra, kanama zamanı normal sınırlara gelmektedir. Kanama zamanını etkileyen ikinci faktör ise, hastanın kullandığı ilaçlardır. Aspirin ve diğer nonsteriod antimflamatuvar ilaçlar ve beta-laktam antibiyotikler kanama zamanım uzatmaktadırlar.

Masif Transfüzyona Bağlı Kanama Bozuklukları

Depolanmış banka kanlarında saklanma süresi ile ilişkili olarak faktör düzeylerinde azalma mevcuttur. F VIII düzeyi birinci günde %50, beşinci günde %30, 21. günde ise %6' lara kadar düşer. Aynı durum FV için de geçerli olup, 14. günde aktıvite %50' lere kadar azalmaktadır. Diğer faktör düzeylerinde belirgin

bir değişiklik saptanmaz. Trombosit işlevleri ise, 48 saat içinde tamamen kaybolur (Yenerel et al., 2011).

KANAMA BOZUKLUKLARINDA HEMŞİRELİK YÖNETİMİ

Hemşirelik Tanısı 1: Kanama ve sıvı kaybı nedeniyle Sıvı Volüm Eksikliği.

1- Sekiz on saatte bir aldığı çıkardığı takibi yapılır.

2- Dört saatte bir yaşam bulguları ve bilinç durumu izlenir.

3- Nöbet değişimlerinde cilt turgoru ve nabız kontrolü sağlanır.

4- İdrar tahlilleri kontrol edilir.

5- Sıvı alımı hastanın durumu göz önünde bulundurularak 2500ml/gün olacak şekilde düzenlenir. Mümkünse oral sıvı alımı sağlanır. Heparin uygulamaları istem doğrultusunda yapılır.

Hemşirelik Tanısı 2: Dokudaki hipoksi nedeniyle ağrı.Ağrıya ilişkin veriler (lokalizasyonu, şiddeti vb) kayıt altına alınır.

1- Ağrıyı azaltacak çevre düzenlemesi ve hasta pozisyonu belirlenir.

2- Hastanın yeterli dinlenmesi için (işlem, tedavi ve aktivite zamanları arasında düzenleme yapılır gibi) planlama yapılır.

3- Ağrıyı azaltmada dikkati başka yöne çekme teknikleri (örneğin: müzik tedavisi, hayal etme ve diğer yöntemler) kullanmasında destek verilir. İstemlenen farmakolojik yöntemler uygulanır.

Hemşirelik Tanısı 3: Arteriyel hipotansiyon, kan akımı ve oksijen desteğinde bozulmaya bağlı gaz değişiminde yetersizlik.

1- Hastaya semi fawler pozisyonu verilir.

2- Derin solunum egzersizi yapması sağlanır.

3- Düzenli oksijen saturasyonu takip edilir, kaydedilir. Uygun oksijen tedavisi verilir.

4- Solunuma ilişkin (hızı, derinliği, şekli, dispne ve yardımcı solunum kaslarının katılımı) veriler toplanır.

5- Hastanın bilinç durumu ve varsa davranış değişiklikleri kaydedilir.

6- Hastanın istirahat etmesi sağlanır.

7- Hastanın vital bulguları ve cilt rengi takip edilir.

8- Hastanın yaşam aktivitelerini yapma durumu kaydedilir. Yaşam aktivitelerini yapması için gerekli destek sağlanır.

9- Hastanın kaygı düzeyi değerlendirilir. Kaygısını azaltmak için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerden yararlanılır.

Hemşirelik Tanısı 4: Doku oksijenlenmesinin azalmasına bağlı Kardiyak atımda azalma**.**

1- Hasta semi fawler veya yüksek oturur pozisyona getirilir.

2- Hastanın vital bulguları takip edilir. Hastanın periferal nabızları kaydedilir.

3- Çevredeki uyaranlar azaltılır. Hastaya gevşeme teknikleri öğretilir.

4- Oksijen tedavisi sağlanır.

5- Cilt rengi ve sıcaklığı takip edilir.

6- Hastanın laboratuar bulguları izlenir.

Hemşirelik Tanısı 5: Sağlığındaki değişiklikler ve ölüm korkusuna bağlı **anksiyete.**

1- Hastaya süreç, tedavi ve yapılan girişimler hakkında açıklama yapılır. Endişe ve korkularını ifade etmesi için cesaretlendirilir. Hasta ile anlaşılır bir dille konuşulur.

2- Hastanın güvenlik önlemleri alınır.

3- Hastaya verilen bakımın sürekliliği sağlanır.

4- Hastanın oryante olup olmadığı değerlendirilir.

5- Uyaranların azaltılması için düzenleme yapılır.

6- Hastanın uyum mekanizmaları geliştirebilmesi konusunda bilgi alması sağlanır ve cesaretlendirilir.

Hemşirelik Tanısı 6: Hipotansiyon, hipoksi ve bilişsel algılamada bozulmalara bağlı bilinç düzeyinde bozulmalar

1- Hastanın kan basıncı, nabız ve solunumu izlenir.

2- Nörolojik belirtiler izlenir.

3- Hastaya oksijen tedavisi uygulanır.

4- Hastaya sessiz bir ortam sağlanır.

5- Hastaya uyarıcı etkisi olan gıdalardan (kafein, sigara) kaçınması konusunda bilgi verilir.

6- Hastaya günlük yaşam aktivitelerini yerine getirme ve hareket etmesi konusunda destek verilir.

7- Arteriyel kan gazları izlenir.

8- KAYNAKLAR

1- Connell, N. T., Flood, V. H., Brignardello-Petersen, R., Abdul-Kadir, R., Arapshian, A., Couper, S., Grow, J. M., Kouides, P., Laffan, M., & Lavin, M. (2021). ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood advances, 5*(1), 301-325.

2- Cuker, A., Burnett, A., Triller, D., Crowther, M., Ansell, J., Van Cott, E. M., Wirth, D., & Kaatz, S. (2019). Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *American journal of hematology, 94*(6), 697-709.

3- Çömlekçi, N. (2019). Onkoloji hemşireliği: Trombositopeni ve kanama.

4- De Maat, S., Hofman, Z. L. M., & Maas, C. (2018). Hereditary angioedema: the plasma contact system out of control. *Journal of Thrombosis and Haemostasis, 16*(9), 1674-1685.

5- Dofferhoff, A. S. M., Piscaer, I., Schurgers, L. J., Visser, M. P. J., van den Ouweland, J. M. W., de Jong, P. A., Gosens, R., Hackeng, T. M., van Daal, H., & Lux, P. (2021). Reduced vitamin K status as a potentially modifiable risk factor of severe coronavirus disease 2019. *Clinical Infectious Diseases, 73*(11), e4039-e4046.

6- Mannucci, P. M. (2020). Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica, 105*(3), 545.

7- Monroe, D. M., & Hoffman, M. (2006). What does it take to make the perfect clot? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 26*(1), 41-48.

8- Monroe, D. M., Hoffman, M., & Roberts, H. R. (2002). Platelets and thrombin generation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 22*(9), 1381-1389.

9- Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Pasi, K. J., Giermasz, A., Leavitt, A. D., Laffan, M., Symington, E., Quon, D. V., Wang, J.-D., & Peerlinck, K. (2022). Valoctocogene roxaparvovec gene therapy for hemophilia A. *New England Journal of Medicine, 386*(11), 1013-1025.

10- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., & Windyga, J. (2020). WFH guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia, 26*, 1-158.

11- Yenerel, M.N., Atamer, T., Ayer, M., Demirel Yıldırım, N., Diz Küçükkaya, R., Erenoğlu, A.S., Kalayoğlu Beşışık, S., Aktan, M., Nalçacı, M., Sargın, D., Pekçelen, Y., Dinçol, G., Yenerel, M. (2011). Yüz Altmış İki Kronik İdiyopatik Trombositopenik Purpura Olgusunun Klinik Seyir

ve Tedavi Cevabı Yönünden Değerlendirilmesi. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine, 70*(1), 6-10.

Beyin Ölümü ve Donör Bakımı

Rabia SARI KÜÇÜK[1]

1

BEYİN ÖLÜMÜ VE DONÖR BAKIMI

Anahtar Noktalar

1. *Beyin ölümü ön şartlarının sağlandığından emin olunmalıdır*
2. *Ön şartlar sağlandıktan sonra beyin ölümünün temel bulguları (koma, beyin sapı refleksleri değerlendirilmesi, apne testi) değerlendirilmelidir*
3. *Beyin ölümü tanısı konulduktan sonra >1 yaş çocuk ve erişkinde 12 saat bekleme süresi*
4. *Serebral kan dolaşımını gösteren bir destekleyici test varlığında bekleme süresine gerek yoktur*
5. *Nöbet aktivitesi beyin ölümüyle bağdaşmaz*
6. *Periferik ve spinalkord kökenli reflekslerin varlığı beyin ölümü tanısını dışlamaz.*
7. *Hipotansifdonörlerdekristalloid solüsyonlar ve albümin ile sıvı resüsitasyonu sağlanmalıdır*
8. *Dopamin ve vazopressinvazoaktif tedavide ilk seçilecek ilaçlardır*
9. *ADH yapımında yetersizlik ve Dİ varlığında Desmopressin uygulanmalıdır*
10. *Beyin ölümü tanısı konulur konulmaz metilprednizolon uygulanmalıdır*
11. *Hemodinamik olarak stabil olmayan donörlere T4 ya da T3 infüzyonu uygulanabilir*
12. *Donörlerde kan glukoz seviyesi <180 mg/dl olmalı*
13. *6-8ml/kg TV ve 8-10 cmH_20 PEEP ile MV uygulanmalı*

1.1 Beyin Ölümü

1.1.1 Tanım

Beyin ölümü santral sinir sisteminin kafatası içinde kalan kısmı olanserebrum, beyin sapı ve serebellum fonksiyonlarının tam ve geri dönüşümsüz olarak kaybıdır.

Ülkemizde beyi ölümü tanısına“Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği (Resmi Gazete: 01.02.2012- 28191) Ek-1’’ hükümlerince biri nöroloji ya da nöroşirurji uzmanı ikincisi yoğun bakım uzmanı ya da anesteziyoloji ve reanimasyon uzmanından oluşan hekimler kurulu tarafından karar verilir.

Beyin ölümü tanısı koymada:

- Ön şartların sağlanması

-Ön şartlar sağlandıktan sonra beyin ölümü temel bulgularının değerlendirilmesi esastır

1.1. 2 Ön şartların sağlanması

Hastada beyin ölümüne neden olan etkenin tanısı kesin olmalıdır

Beyin hasarına neden olan etkenin günümüz koşullarında tedavisi mümkün olmamalı veya tüm tedavi girişimlerine yanıtsız, geri dönüşümsüz, yaygın bir durum olduğu kesinleştirilmelidir (Fizik muayene, gözlem)

Geri dönüşümsüz organik beyin hasarı bir görüntüleme yöntemi ile mutlaka gösterilmelidir (beyin BT, beyin MR)

Acile ya da yoğun bakıma başvuruda görüntülemesi olmayan hastalarda işlemin zamanlamasına hastanın klinik seyrine göre karar verilebilir

Santral vücut ısısı ≥ 36ºC olmalıdır

Hipotansiyon olmamalıdır:

Sistolik kan basıncı yaş grubuna göre olması gereken alt sınırın üzerinde olmalıdır

> 18 yaş erişkinde sistolik kan basıncı ≥100 mmHg olmalıdır

Sistolik kan basıncı koşulunun sağlanmasında vazopressör, inotrop destek tedavisinin sakıncası yoktur

Geri dönüşümü olan koma sebepleri dışlanmalıdır (ilaç etkisi, entoksikasyon)

Sedatifler

Sedatif etkisi olan analjezikler (narkotik analjezikler)

Nöromuskulerblokerler

İlaç düzeyi çalışılarak ilaç etkisi dışlanabilir

İlaç yarılanma ömrünün 5 katı kadar süre eliminasyonu beklenebilir

İlaç düzey ölçümü ya da eliminasyon süresi beklemenin mümkün olmaması (böbrek yetmezliğ, karaciğer yetmezliği) durumundaserebralperfüzyonu gösteren bir destekleyici test (Serebral BT anjio, serebral MR anjio, serebralanjiografi, serebraldoplerultrsonografi, SPECT) yapılarak tanı konulabilir.

Beyin hasarından bağımsız olarak tabloya neden olabilecek metabolik, elektrolit ve asit baz bozuklukları dışlanmalıdır

Bu durumların dışlanamadığı olgularda serebralperfüzyonu gösteren bir destekleyici test (Serebral BT anjio, serebral MR anjio, serebralanjiografi, serebraldoplerultrsonografi, SPECT) yapılarak tanı konulabilir.

KPR gibi iskemik beyin hasarına neden olan olaylarda koma, beyin sapı refleksleri ve apne testi değerlendirmesi için en az 24 saat beklenmelidir.

Aynı zamanda, muayene bulguları beyin perfüzyonunu gösteren bir testle doğrulanmalıdır.

1.1.3. Beyin Ölümünün Temel Bulguları

Koma

Tüm beyin sapı reflekslerinin kaybı

Apne testi

Koma

-Uyarılara tam yanıtsızlık durumu varlığı Glaskow Koma Skalasında (GKSTablo 1) toplam puanın 2E olarak değerlendirilmesi ile kanıtlanmalı

Göz açma	
Gözler spontan açık	4 puan
Sesli uyarıyla gözlerini açar	3 puan
Ağrılı uyarıyla gözlerini açar	2 puan
Ağrılı uyarıya göz açma yanıtı yok	1 puan
Motor cevap	
Basit tekli emirlere uyar (kol, bacak kaldırma gibi)	6 puan
Ağrılı uyaranı lokalize edebilir ve uzaklaştırmaya çalışır	5 puan
Ağrılı uyarıya amaçsız yanıt verir, uzaklaşmaya çalışır	4 puan
Dekortikepostür: Ağrılı uayarıyla üst ekstremitelerdefleksiyon, alt ekstremitelerdeekstansiyonolması	3 puan
Desebrepostür: Ağrılı uyarıyla alt ve üst ekstremitelerdeekstansör yanıt	2 puan
Ağrılı uyarıyla motor yanıt oluşmaz	1 puan
Sözel cevap (Entübehasta :E)	
Yer, zaman ve kişi oryantasyonu tam	5 puan
Konfüze, oryantasyon yok.Cümle kurar ama sorulara uygun cevaplar veremez	4 puan
Anlamsız kelimeler	3 puan
Anlaşılmaz sesler	2 puan
Sözel cevap olmaması	1 puan

Tablo 1: Glasgow Koma Skalası

Beyin sapı refleksleri

-Her iki pupil orta hatta, eşit, dilate (4-9mm) ve parlak ışığa yanıtsız olmalıdır.

-Supraorbital sırta ağrılı uyarı

-Kornea refleksi negatif

-Okülosefalik refleks negatif

-Okülovestibüler refleks negatif

-Öğürme refleksi yok

-Öksürük refleksi yok

Çocuklarda emme ve aranma reflekslerinde kayıp

Tablo 2: Beyin sapı refleks testleri				
Test	**Kranial sinir**		**Test uygulama şekli ve beyindeki seviyesi**	**Beyin sapı ölümünde gözlenen cevap**
	Duyusal	**Motor**		
Pupil ışık [1]refleksi	II	III	Herbir gözbebeğine parlak ışık tutulurakdirekt ve indirektcevap gözlenir (orta beyin)	Pupil konstrüksiyonu kaybolur
Kornea refleksi	V	VII	Korneaya bir çubuk yardımıyla hafifçe dokunulur (pons)	Cevap alınmaz
Okülovestibüler refleks [2] [3] [4]	VIII	III IV VI	5o ml soğuk salinher iki dış kulak yoluna 1 dakika sürede verilir (pons)	Göz hareketlerinin olmaması
Okülosefalik refleks[5]	VIII	III IV VI	Başı bir taraftan öbür tarafa çevrilir (pons)	Göz hareketlerinin olmaması
Ağrılı uyarana cevap	V	VII	Supraorbitalbölgeye, ekstremitelere ve gövdeye ağrılı uyaran verilir	Kranial dağılımda motor yanıt alınamaz
Öğürme refleksi	IX	X	Farinksspatulav.b cisimle uyarılır	Öğürme ya da faringealkontraksiyonlar görülmez
Öksürük refleksi	X	X	Aspiasyon sondası karinaya kadar ilerletilir	Öksürük refleksi görülmez

[1] Direkt ışık refleksi: Işık tutulan gözde miyozis İndirekt ışık refleksi: Işık tutulmayan gözde miyozis

[2] Normalde pupillerin soğuk salin verilen tarafa deviye olması beklenir

[3]Timpanik membran öncesinde otoskopla muayene edilmelidir

[4] Tek tarafın değerlendirilememesi testi geçersiz kılmaz

[5] Normalde gözlerin başın çevrildiği tarafın karşı tarafına hareket etmesi beklenir

Apne testi

Apne testi spontan solunum çabasını araştıran bir testtir

Hiperkarbiye solunum çabasının olup olmadığı araştırılır

→Teste başlamadan önce uygun koşullar sağlanmalıdır

Normotermi: ≥36 ^{0}C

Normovolemi

Normotansiyon: Yaşa göre normal alt sınırın üstünde olmalı

Bu koşullar altında

pH 7.35-7.45, PO_2 ≥200 mmHg ve pCO_2 35-45 mmHg olacak şekilde mekanik ventilasyon sağlanmalıdır.

KOAH v.b hastalıklarda pH normal iken hiperkarbi olabilir

Bu koşullar sağlandıktan sonra hasta ventilatörden ayrılır

Karinaya kadar ilerletilen bir O2 kaynağı yardımıyla 8 dk süreyle 6-8 $L.dk^{-1}$ oksijen solutulur

İşlem sırasında hastanın spontan solunum eforu, kalp atım hızı, KB ve SpO_2 gözlemlenir.

8 dk sonunda kan gazı alınarak $paCO_2$ de bazaldeğere göre 20 mmgHg artış (bazal CO_2 değeri yüksek olan hastalar için) ya da ≥60 mmHg olması ve spontan solunum çabasının olmaması apne testinin pozitif olduğunu gösterir.

Hedeflenen $PaCO_2$değerine ulaşılamazsa hastanın klinik durumu stabil ise apne testinin süresi uzatılabilir. Her 2 dk da bir kan gazı örneği alınarak hedeflenen $PaCO_2$değerine ulaşılıp ulaşılmadığı gözlenmelidir.

Test sırasında hemodinamik bozulma olursa AKG örneği alınarak test sonlandırılmalıdır.

Apne testinin tamamlanamadığı durumlarda serebral dolaşımı gösteren destekleyici testlerden biri ile beyin ölümü tansı sonuçlandırılmalıdır.

1.1.4 Bekleme Süresi

Beyin ölümü tanısı konulduktan sonra beyin hasarının geri dönüşümsüz olduğunun kanıtlanması için hekimler kurulu tarafından apne testi dışındaki nörolojik bulgular belli bir bekleme süresi sonunda tekrarlanmalı ve koma ve beyin sapı reflekslerinin yokluğu doğrulanmalıdır. Bu süre:

<2 ay bebeklerde 48 saat

2 ay – 1yaş arası bebeklerde 24 saat

>1yaş çocuklarda ve erişkinde 12 saat

Hipoksikiskemik akut beyin hasarı (KPR v.b.) durumlarında 24 saat olmalıdır

İlk muayenede beyin ölümü tanısının 3 temel muayene yöntemiyle tanı konulmuş vakalarda serebral kan dolaşımını gösteren bir destekleyici test ile tanı doğrulandığında bekleme süresi bitiminden önce deklerasyon sürecine başlanabilir.

1.1.5 Destekleyici Testler

Beyin ölümü klinik bir tanıdır ve tanı testlerinin eksiksiz yapıldığı olgularda destekleyici test hekimler kurulu kararına bırakılmıştır.

1. Beyin kan dolaşımını gösteren destekleyici testler

-Kateter serebral anjiografi: Altın standart

-BT anjiografi: Arteriel ve venöz fazları içermelidir. Bilateralinternalkarotis arterin kafa içinde kalan kısmında dolaşım olmadığı gösterilmelidir.

-Transkranialdopler USG: Bilateralinternalkaratis arterin itrakranial kısmı, bilateralintrakranialvertebral arterler, bilateralmidserebral arterler ve baziler arter gösterilmelidir.

-Radyonüklidserebral sintigrafi-SPECT

2.Elektrofizyolojik testler

-EEG

-SEP

1.1.6 Beyin kan dolaşımını gösteren testlerin gerekli olduğu durumlar:

-Beyin ölümü tanısı için yapılacak muayene öncesi gerekli olan ön koşulların sağlanamadığı durumlarda : Koma tablosuna ilaçların etkisinin (madde 1.f) dışlanamaması

-Hipoksikiskemik hasar olguları (KPR)

-1 yaş ≤

-Beyin sapı muayenesinin tam yapılamaması ya da şüphe

-Apne testinin ön koşullarının sağlanamaması ya da testin tamamlanamaması (test sırasında hemodinamikinstabilite)

-Bekleme süresini kısaltmak

1.1.7 Aşağıdaki durumlar beyin ölümü tanısını dışlamaz :

-Beyin ölümünde spinalkord ve periferik sinirlerintaktır

-Periferik ve spinalkord kökenli refleksler alınabilir spontan hareket gözlenebilir

-Derin tendonrefeksleri, karın cildi refleksi, Babinski belirtisi, Lazarus belirtisi

-Nöbet dışlanmalıdır. Nöbet aktvitesi beyin ölümüyle bağdaşmaz

-Terleme, kızarma, taşikardi, ani kan basıncı değişiklikleri

-Uygunsuz ADH görülmemesi

1.1.8 Etiyoloji

-Travma

SAK

İntrakranial hematom

Subdural hematom

-Hipoksik beyin hasarı

Kardiyak arrest ve KPR
Yaygın iskemik SVH

1.1.9.Benzer Durumlar

-Kilitlenme sendromu
-Şiddetli akut polinöropatilerde görülen otonom disfonsiyon
-Nöromuskuler paralizi
-Hipotermi
-İlaç intoksikasyonları
-GullianBarre Sendromu

1.2.Donör Bakımı

Beyin ölümü beklenen hasta acil ya da yoğun bakıma girişinden itibaren takibe alınır.

Donör bakımı uygulanır (amaç mümkün olan en fazla organın donasyonu için organları korumaktır)

Beyin ölümünde meydana gelen hemodinamikve endokrinolojik değişikliklerden ilerleyicirostrokaudaliskemisorumludur

1.2.1 Hemodinamik Monütörizasyon

-Intraarterielkateter
Laktat, baz açığı, asit-baz durumu, nabız basıncı variyasyonu
-Santral venözkateter
SVB, Mikstvenöz oksijen satürasyonu,
-Pulmoner arter kateteri
Pulmoner arter oklüzyon basıncı
-Nabız basıncı değişkenliği: Sıvı yüklemesine yanıt verilebilirliği değerlendirir
-Transtorasik ekokardiyografi: Ventrikül fonksiyonları hakkında bilgi verir
Atım volümü
Sıvı yüklemesine yanıt verilebilirliği değerlendirir
-TEE: Transtorasik ekokardiyografi yapılamadığı durumlarda
Atım volümü
Sıvı yüklemesine yanıt verilebilirliği değerlendirir

1.2.2 Sıvı Resüsitasyonu

Ortalama arter basıncı > 60 mmHg
İdrar çıkışı 1 $ml.kg^{-1}.sa$
Sol ventrikül EF ≥ % 45

Yukarıdaki koşulları sağlamak için gerekli vazopressör dozunu minimize etmek (≤10 $\mu g.kg^{-1}.dk$)

Amaç intravasküler volümü optimal seviyede tutarak kardiyak outputu korumak

Potansiyel donör organlar olan böbreklerin yeterli kanlanmasını sağlarken akciğerde sıvı yükü oluşturmamak

-Başlangıçta seçilecek kristalloid solüsyonlar %0,9 NaCl ya da RingerLaktatolmalıdır

-Kolloid olarak %5 albümin bolus olarak verilebilir.

-Hiperkloremikmetabolikasidozdurumunda izotoniksalin kullanımı sınırlandırılmalı

-Hipernatremikdonörlerdehipotoniksolusyonlar seçilebilir (%5 Dekstroz v.b.)

-Doku hipoksisine neden olmamak için Hb $7mg.kg^{-1}.dl$ olacak şekilde ES verilmelidir

-İhtiyaca göre FFP, kriyopresipitat, trombosit solüsyonları kullanılabilir

1.2.3 Vazoaktif Tedavi

-Dopamin ve vazopressin ilk seçilecek ilaçlardır

-Kardiyak pompa yetersizliğinde dopamin, dobutamin epinefrin kullanılmalıdır

-Azalmış sistemik vasküler rezistans durumlarında norepinefrin ya da fenilefrinkullanılmalıdır

-Sıvı ve vazoaktif ilaç tedavisine rağmen hipotansiyon devam ediyorsa ya da sol ventrikül EF < % 45 ise hormon replasman tedavisi başlanmalıdır.

1.2.4 Endokrin Disfonksiyon Tedavisi

Beyin ölümünde hipotalamopitüiter aksın iskemisi sonrası posterior hipofiz ve adenohipofizer yetmezlik ortaya çıkar

- **Posteriorhipofizer yetmezlik** ADH yapımında yetersizlik ve Dİ ile ilşkilidir

Dİ: Artmış diürez (2,5-3 $ml.kg^{-1}.st$),

İdrar dansitesindeazalma < 1005

İdrar osmolalitesinde azalma < 200mosmol/kg H_2O

Serum osmolalitesinde artış

Başka bir nedenle açıklanamayan hipernatremi (Na>145 mmol/lt)

Hipotansiflerde İVargininvazpressin0.01-0.04 İU/dk (damar düz kası V1 reseptör)

Hipotansif olmayan donörlerdedesmopressin 1-4 µg İV (Renal V2 reseptörler) her 6 saatte 2µg tekrarlanabilir

Hem hipotansif hem de hipernatremik olgularda AVP ve Desmopressin Dİ olgularında yakın elektrolit takibi gereklidir

- **Anterior Hipofiz İskemisi**Hipotiroidi ve hipokortizolemi ile ilişkilidir

Yüksek doz kortikosteroid beyin ölümünün oluşturduğu inflamatuar sürecin donör organ fonksiyonu üzerine etkisini azaltır

Beyin ölümü tanısı konulur konulmaz organlar alınana kadar

Metilprednizolon1000 mg İV bolus, 24 saatte bir tekrar

yada

250 mg bolus sonrası 100 mg/saat infüzyon

Mümkünse doku tiplemesi için kan alındıktan sonra uygulanmalı

- **Tiroit Replasman tedavisi**

Hemodinamik olarak stabil olmayan donörlere

EF < %45 olan kalp donörlerine

T3 ya da T4 uygulanabilir

T4, İ.V. 20µg bolus, 10µg.saat infüzyon

T3 İ.V. 4 µgbolus,3 µg.saatinfüzyon

Tiroit replasman tedavisi yalnız ya da vazopressin, kortikosteroid ve insülin ile birlikte uygulanabilir

- **Hiperglisemi**

Beyin ölümünde ortaya çıkan insülin direnci ve glukoneogenezis sonrası hiperglisemi meydana gelir

Yüksek glukoz seviyeleri greft böbrekte fonksiyon kaybına neden olabilir

-Organ donörlerindeglukoz seviyesi diğer yoğun bakım hastalarında olduğu gibi <180mg/dl seviyesinde ayarlanmalıdır

-Klinik olarak gerekli olmadıkça dekstrozlu solüsyonlar verilmemelidir

1.2.5 Mekanik Ventilasyon

Düşük tidal volüm (6-8ml / kg) ve yüksek PEEP (8-10 cmH_2O) ile akciğer koruyucu ventilasyon uygulanmalıdır

Akciğer koruyucu ventilasyon greft akciğer sayı ve kalitesini arttırır

Kaynaklar

1. Sağlık Bakanlığı Organ ve Doku Nakli Hizmetleri Yönetmeliği (Resmi Gazete: 01.02.2012 - 28191) Ek-1
2. Ethem Murat Arsava, Şeref Demirkaya, Babür Dora, Semih Giray, Mustafa Gökçe, Ayşe Güler, Levent Güngör, Suat Kamışlı, Özlem Kayım Yıldız, BijenNazlıel, Özcan Özdemir, Şerefnur Öztürk , Ayşe Sağduyu Kocaman, Refah Sayın, Hadiye Şirin, Özlem Taşkapılıoğlu, Aysun Tıltak, Mehmet Akif Topçuoğlu, Nevzat Uzuner, Ali Ünal, Erdem Yak. Türk Nöroloji Derneği Beyin Ölümü Klavuzu. Turk J Neurol. 2014; 20(3): 101-104
3. Gokhan Olgun, Christopher R Newey, AgnieszkaArdelt. Pupillometry in braindeath: differences in pupillary diameter between paediatric and adult subjects. NeurolRes. 2015 Nov;37(11):945-50.
4. Robert M Kotloff , Sandralee Blosser, Gerard J Fulda et al. Management of the Potential Organ Donor in the ICU: Society of Critical CareMedicine/AmericanCollege of ChestPhysicians/Association of Organ Procurement Organizations Consensus Statement. Society of Critical CareMedicine/AmericanCollege of ChestPhysicians/Association of Organ Procurement Organizations Donor Management Task Force. CritCareMed. 2015 Jun;43(6):1291-325.
5. Joseph M Bednarczyk, Jason A Fridfinnson, Anand Kumar, LaurieBlanchard, Rasheda Rabbani, Dean Bell, DuaneFunk, Alexis F Turgeon, Ahmed M Abou-Setta, RyanZarychanski. Incorporating Dynamic Assessment of Fluid Responsiveness Into Goal-DirectedTherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis.CritCareMed. 2017 Sep;45(9):1538-1545.
6. Madhukar S Patel , Peter L Abt. Current practices in deceased organ donor management. Curr Opin Organ Transplant. 2019 Jun;24(3):343-350.
7. A S M TanimAnwar, Jae-Myeong Lee. Medical Management of Brain-Dead Organ Donors. Acute CritCare. 2019 Feb;34(1):14-29.
8. Andrew Rhodes , Laura E Evans, WaleedAlhazzani, et al. SurvivingSepsisCampaign: International Guidelinesfor Management of SepsisandSepticShock: 2016. CritCareMed. 2017 Mar;45(3):486-552.

Sıvı Elektrolit Bozuklukları ve Tedavisi

Rabia SARI KÜÇÜK[1]

1

Anahtar Noktalar

1.Ekstrasellüler sıvı hipertonik ise sıvı hücrelerden dışarı çıkar

2. Ekstrasellüler sıvı hipotonik ise sıvı hücre içine girer

3. Posm 280-295mosm/kg/H_2O

4. TVS, TVA nın kadınlarda %50, erkeklerde %60 ıdır

5. En sık karşılaşılan elektrolit bozukluğu olan hiponatremi sodyuma oranla ESS miktarında artış olduğunda ortaya çıkar

6. Hiponatremide santral sinir sistemi ilişkili semptomlar ön plandadır

7.Hipovolemik hiponatremide hipovolemi öncelikle izotonik NaCl ile düzeltilmelidir

Na^+ açığı (mmol) =Toplam Vücut Suyu × (İstenen [Na^+] – Bulunan [Na^+])

8. Akut semptomatik hiponatremi kalıcı nörolojik hasar nedeniyle hızla düzeltilmelidir

9. Hipernatremi en seyrek görülen elektrolit bozukluğudur

10. Ekstrasellüler volüm eksikliğinde normovolemi sağlanana kadar izotonik NaCl,sonrasında hipotonik sıvılar verilmelidir

11. Hafif hipopotasemide ([K]$^+$ 2,5-3,5 mEq/L) oral potasyum replasmanı yeterli olabilirken [K]$^+$ < 2,5 mEq/L ise intravenöz potasyum replasmanı

12. Hiperpotasemi ortaya çıkışı anidir ve ölümcül olabilir

1.1 OsmotikAktivite

Osmotik aktivite birim çözücü hacmi başına çözünen parçacık sayısı olarak ifade edilir

Herhangi bir solütün 1 mol ü aynı sayıda partikül içerir ($6{,}02 \times 10^{23}$) (Avogadro kanunu)

Bir solütün yaptığı osmotik basıncı, o solütünmolar konsantrasyonu belirler

Ozmotik basıncın birimi ozmol (osm) dür

1 mmolglukoz ⇒ 1 mozmol ozmotik basınç

1 mmolNaCl ⇒ 2 mozmol ozmotik basınç

Ozmolalite = mOsmol/kgH_2O

Ozmolarite = mOsmol/L

Çözünen parçacıkların elektriksel yükü, büyüklüğü ya da kimyasal davranılından bağımsız olarak doğrudan parçacık sayısı ile ilişkilidir.

Sıvıların kompartmanlar arası geçişi osmotik aktivite tarafından belirlenir

Sıvı kompartmanları arası osmotik aktivite farkı efektif osmotik aktivite = osmotik basınç olarak adlandırlır

Osmotik aktivitesi yüksek sıvılar hipertonik, osmotik aktivitesi düşük sıvılar hipotonik olarak adlandırılır

Bir solütün osmotik basınç yapabilmesi membranı geçememe özelliğine bağlıdır

Memranlardan kolaylıkla geçebilen solütler (üre,etanol, v.b.) ozmotik basınç yapmaz

1.1.1 Plazma Ozmolalitesi (Posm)

280-295 mosmol/kg/H_2O

Posm= 2 Na (mmol/L) + glukoz/18 (mg/dl) + BUN/2,8 (mg/dl)

Tonisite = Efektif Osmolalite = 2 Na (mmol/L) + glukoz/18 (mg/dl)

Efektif osmoller: Glukoz, mannitol, sorbitol, glisin

İnefektifosmoller: Üre, etanol, metanol, etilen glikol, izopropil alkol

1.1.2 Osmolal Açık

Osmolal açık = Ölçülen osmolalite- Hesaplanan osmolalite (Normali< 10 mOsm/kg H_2O)

Osmolal açık >10 mOsm/kg H_2O ise plazmada ozmolaliteyi artıran ve formüle koymadığımızmadde/maddeler (örnek: mannitol, etanol, metanol, etilen glikol, izopranolol, sorbitol) birikmiş demektir

1.1.3 Total Vücut Suyu

Total vücut suyu (TVS), total vücut ağırlığının (TVA) yaklaşık kadınlarda %50, erkeklerde %60 ıdır

TVS 3 kompartmandan oluşur

İntravasküler sıvı (plazma)

İnterstisyel

İntrasellüler

Plazma + İnterstisyel sıvı = Ekstrasellüler Sıvı (ESS, TVS nin 1/3 ü, TVA nın %20 si)

Plazma ESS nin ¼ ü, TVA nın %5 i

İnterstisyel sıvı ESS nin ¾ ü, TVA nın %15 idir.

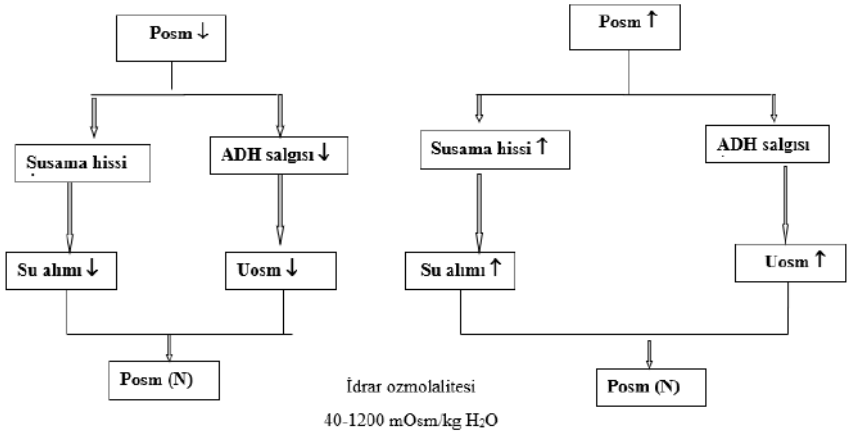
İntrasellüler sıvı TVS nin 2/3 ü, TVA nın %40 dır

Tablo 1. Sıvı kompartmanlarının elektrolit içerikleri

	Plazma *(mEq/L)*	İnterstisyel sıvı *(mEq/L)*	İntraselüler sıvı *(mEq/L)*
Katyonlar			
Na^+	**142**	**144**	**14**
K^+	**4**	**4**	**140**
Ca^{2+}	**5**	**2.5**	**4**
Mg^{2+}	**2**	**1.5**	**35**
TOPLAM	**153**	**152**	**193**
Anyonlar			
Cl^-	**104**	**114**	**2**
HCO_3^-	**25**	**30**	**8**
$H_2PO_4^-$,HPO_4^{2-}	**2.3**	**2**	**40**
SO_4^{2-}	**0.94**	**1**	**20**
Proteinler	**15**	**0**	**55**
Org. anyonlar	**5.76**	**5**	**68**
TOPLAM	**153**	**152**	**193**

Hücre membranları suya tamamen geçirgen olduğu için tüm kompartmanlar ozmotik denge içindedir

Şekil 1. Ozmoregülasyon



1.2 Sodyum Dengesi Bozuklukları

1.2.1 Hiponatremi

Serum sodyum konsantrasyonunun azalmasıdır(<135 mEq/L).Plazma sodyum miktarında azalma ESS da azalmayla paralel olduğunda hiponatremiye neden olmayabilir.

Sodyuma oranla ESS miktarında artış olduğunda ortaya çıkar

Hiponatremi en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur

Plazma sodyum konsantrasyonuplazma ozmolalitesini belirleyenmajor faktördür

Posm= 2 Na (mmol/L) + glukoz/18 (mg/dl) + BUN/2,8 (mg/dl)

(280-295 mOsmol/kg/H_2O) (270-290 mOsmol/kg/H_2O)

1.2.1. 1 HipertonikHiponatremi: Translokasyona bağlı hiponatremi.Posm ↑

Hiperglisemi: Serum glukoz konsantrasyonundaki her 100 mg/dl artış için: [Na^+] ~ 1.6 mEq/L düşer.

Posm ~ 2 mOsm/kg H_2O artar

Mannitolinfüzyonu

Glisin (TUR sendromu), histidin

1.2.1.2 İzotonikHiponatremi: Posm normal.Psödohiponatremi

Hiperlipidemi; Serum trigliserid konsantrasyonundaki her 500 mg/dl artış için serum [Na^+] ~ 1 mEq/L düşer

Hiperproteinemi: Serum protein konsantrasyonundaki her 0.25 g/dl artış için Serum [Na^+] ~ 1 mEq/L düşer

1.2.1. 3. HipotonikHiponatremi: Posm↓

HipovolemikHiponatremi

Renal ve ekstrarenal kayıplar→ RAAS aktivasyonu + Nonosmotik ADH sekresyonu + Hipotonik Sıvılar → Hiponatremi

Renal Kayıplar (*İdrar [Na^+]> 20 mmol/L)* : Diüretikler, Mineralokortikoid eksikliği, Ozmotikdiürez, Tuz kaybettiren nefropatiler, Serebral tuz kaybı

EkstrarenalKayıplar (*İdrar [Na^+]< 20 mmol/L) :*Kusma, Diyare, Üçüncü boşluğa kayıplar (pankreatit, peritonit vs.)

Normovolemikhiponatremi

Yatan hastalarda en sık karşılaşılanhiponatremi türüdür

Toplam vücut Na^+→

Toplam vücut suyu ↑

Hafif volüm artışı var, ödem yok

Uygunsuz ADH sendromu, glukokortikoid eksikliği, hipotiroidi, psikojenikpolidipsi

Uygunsuz ADH sendromuKlinik olarak normovolemik

Plazma ozmolalitesi< 270 mOsm/kg H_2O

İdrar ozmolalitesi> 100 mOsm/kg H_2O

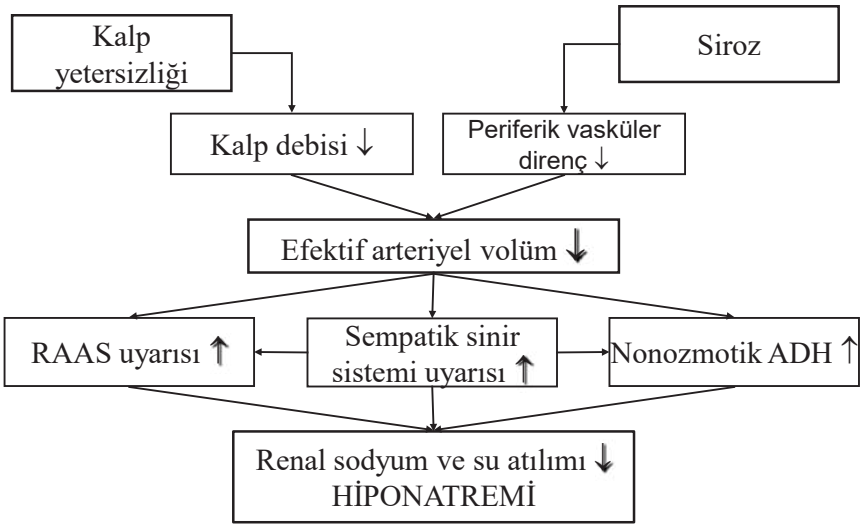
İdrar Na^+ konsantrasyonu > 40 mEq/L

Böbrek, karaciğer, kalp, sürrenal, hipofiz ve tiroid fonksiyonları normal, diüretik kullanımı yok

Hipervolemik hiponatremi

Kalp yetersizliği,siroz,nefrotik sendrom, böbrek yetersizliği

Şekil 2. Kalp yetersizliği ve sirozda hiponatremi



1.2.2 Hiponatreminin Klinik Bulguları

Böbrek fonksiyonları normal olan bireyler Na ≤ 120 mEq/L olana kadar asemptomatiktir

Hiponatremide olay suyun beyin hücreleri içine hareketi ve beyin ödemi olduğundan santral sinir sistemi ilişkili semptomlar ön plandadır

İştahsızlık,bulantı, kusma, başağrısı

Kas krampları, hipotermi, reflekslerde azalma, patolojik refleksler

Ajitasyon, şuur bozuklukları, konvülsiyonlar, koma

Semptomlar hiponatreminin ortaya çıkış hızına bağlıdır

Akut Hiponatremi: 48 saatten kısa sürede ortaya çıkar

Kronik Hiponatremi: 48 saatten uzun sürede ortaya çıkar

1.2.3 Hiponatremide Tedavi

- Hipovolemik hiponatremide öncelikle hipovolemi düzeltilmelidir
- Tedaviye izotonik sodyum klorür ile başlanır

- Na^+ açığı (mmol) =Toplam Vücut Suyu × (İstenen [Na^+] – Bulunan [Na^+]) formülüyle hesaplanır
- Serum sodyumu önce 2-4 saat sonra 4-6 saatte bir ölçülerek değerlendirilmelidir
- Hipo ve normovolemikhiponatremide sodyum düzeyinin 48 saatten kısa sürede 120-125 mEq/L nin altına düşen semptomatik olgularda da acil tedavi gerekir
- Acil durumlarda semptomlar gerileyene kadar saatlik sodyum miktarını 1 mEq/L kadar arttıracak şekilde %3 NaCl uygulanabilir
- Semptomatik olgularda sodyum sodyum 130 mEq olacak şekilde nörolojik semptomlar düzelene kadar saatlik yükseliş hızı 1mEq ı aşmayacak şekilde %3 lük NaCl kullanılabilir (Pratik olarak 1-2 ml/kg/saat %3 NaCl serum [Na^+]'nu 1 –2 mEqarttırır)
- Kronik hiponatreminin hızlı düzeltilmesi durumunda pontinmiyelinozis (güçsüzlük, parezi, akinetik hareketler) →kalıcı beyin hasarı → ölüm gelişebilir
- Hipervolemikhiponatremide su kısıtlaması, sodyum kısıtlması, diüretikler, diyaliz uygulanır

Akut semptomatik hiponatremi Hızla tedavi edilmezse kalıcı nörolojik hasar riski yüksektir

Hipotonik sıvılar (%5 dekstroz, %0.45 NaCl) veriliyorsa, derhal kesilmelidir

Serum [Na^+], semptomlar ortadan kalkana kadar, saatte 1-2 mEq/L artacak şekilde replase edilmelidir

Tedavi boyunca sık aralıklarla (2-4 saatte bir) serum [Na^+] izlenmelidir

Kronik hiponatremiHızla tedavi edilirse ozmotik demiyelinasyon riski yüksektir

Kronik ***semptomatik***hiponatremide serum [Na^+], saatte 1-1.5 mEq/L, günde 10-12 mEq/L'yi geçmeyecek şekilde düzeltilmelidir

Kronik ***asemptomatik***hiponatreminin acil tedavisine gerek yoktur ön planda sıvı kısıtlaması yapılmalıdır

Altta yatan neden(uygunsuz ADH salınımı sendromu, hipotiroidi, sürrenal yetersizliği vs.) tedavi edilmelidir.

1.2.2 Hipernatremi

Hipernatremi en seyrek görülen elektrolit bozukluğudur

HipovolemikHipernatremi

Renal kayıplar *(İdrar [Na^+] > 20 mEq/L)*

Diüretikler, ozmotikdiürez, postobstrüktifdiürez

Ekstrarenal kayıplar *(İdrar [Na^+] < 10-20 mEq/L)*
Terleme, yanıklar, diyare, fistüller

NormovolemikHipernatremi
Renal kayıplar
Dİ (Santral, nefrojenik),hipodipsi
Ekstrarenal kayıplar (solunum, deri)

HipervolemikHipernatremi
HipertonikNa verilmesi
Primerhiperaldosteronizm
Cushing sendromu

1.2.2.1 Hipernatreminin Klinik Bulguları
Ateş, bulantı, kusma, aşırı susama
Letarji, reflekslerde artış, huzursuzluk, konvülziyonlar, koma

1.2.2.2 Hipernatreminin Tedavisi

$$\text{Su açığının hesaplanması} = \frac{\text{Serum [Na]} - 140}{140} \text{ X TVS}$$

Su açığı 48-72 saatte düzeltilmelidir
Serum [Na] düşüşü < 0,5 mEq/L olmalıdır
İnsensibl kayıplar eklenmelidir (30-50 ml/saat)
Başka sıvı kaybı varsa eklenmelidir (diyarev.b.)
Hastanın bilinci açıksa oral yoldan su verilebilir

Ekstrasellüler volüm eksikliği varsa
Normovolemi sağlanana kadar izotonik sodyum klorür
Normovolemi sağlandıktan sonra hipotonik sıvılar (%0,45 NaCl, %5 Dekstroz)
Ekstrasellüler volüm fazlalığı varsa
Diüretikler
Böbrek yetmezliğ varsa diyaliz

1.3 Potasyum Dengesi Bozuklukları
1.3.1 Vücutta Potasyum Dağılımı
Potasyum normal hücre fonksiyonunun sürdürülmesinde çok önemli olan intrasellüler (kas, kemik, karaciğer, eritrositlerde en fazla) sıvının en önemli katyonudur

Normal değeri 3,5-5 mEq/L dir

Vücuttaki tüm hücrelerde bulunan Na^+ -K^+-ATP az enzimi aktif olarak Na u hücre dışına, K u hücre içine atar.

Günlük diyet ile alımı 100 mEq olan K un %10 u feçesle atılır → %90 ıbarsaklardan emilir → %2 si ekstrasellüler sıvıya kalır→ Geri kalanı böbreklerden atılır

Potasyumun hücre içine girişi ↑: İnsülin, β_2 adrenerjik uyarı, alkaloz

Potasyumun hücre dışına geçişini ↑: Asidoz, plazma hiperozmolalitesi, α adrenerjik uyarı, egzersiz

1.3.2 Hipopotasemi

Serum $[K]^+$<3,5 mEq/L olması

Serum $[K]^+$<2,5mEq/L : Hayatı tehtit eden ciddi hipopotasemi

Potasyumun hücre içine girişinin artması

Katekolamin artışı (β agonistler, stres), alkaloz, insülin, hipopotasemik periyodik paralizi

Vücutta total potasyum azalması

Renal kayıp: İdrarla K^+ atılımı >20 mEq/gün

Metabolik alkaloz varsa diüretikler, kusma, primer hiperaldosteronizm Bartter sendromu düşünülmeli

Metabolik asidoz varsa renal tubuler asidoz, diabetik ketoasidoz üreterosigmoidostomi düşünülmeli

Asit-baz bozukluğu yoksa akut tubuler nekrozun iyileşme dönemi, postobstrüktif diürez, hipomagnezemi, aminoglikozidler, sisplatin düşülmeli

Gastrointestinal Kayıp: İdrarla K^+ atılımı < 20 mEq/gün

Diyare, fistüller, polipler, laksatif kullanımı

Diyetle yetersiz alım

1.3.2.1 Hipopotaseminin Klinik Bulguları

EKG değişiklikleri (T dalgasında düzleşme, u dalgası, p dalgası amplitüd artışı, P-R mesafesinde artış, ST depresyonu, aritmiler)

Dijital intoksikasyonu

Nöromuskuler bulgular (halsizlik, kas krampları, paralizi, rabdomiyoliz)

Konstipasyon, ileus

1.3.2.2 Hipopotaseminin Tedavisi

$[K]^+$ 2,5-3,5 mEq/L→ Oral potasyum replasmanı

$[K]^+$ < 2,5 mEq/L → İntravenöz potasyum

İntravenöz uygulama mutlaka infüzyon şeklinde uygulanmalıdır

İnfüzyon sıvısındaki $[K]^+ \leq 40$ mEq/L olmalı

İnfüzyon hızı $\leq$ 20 mEq/ saat olmalı
Ciddi hipopotasemide çözücü olarak izotonik kullanılmalı

1.3.3 Hiperpotasemi

Serum $[K]^+ > 5$ mEq/L olması
Yatan hastaların % 1 – %10'unda görülür
Çoğunlukla belirti vermez, ortaya çıkışı anidir ve ölümcül olabilir

Potasyumun hücre dışına çıkışının artması

Metabolik asidoz
İnsülin eksikliği
Beta bloker kullanımı
Hiperpotasemik periyodik paralizi

Potasyumun idrarla atılımının azalması

Böbrek yetersizliği
Na^+-K^+-ATP az aktivitesinin azalmasıyla potasyumun hücre içine geçişinin azalması
Metabolik asidoz
Aldosteron eksikliği / direnci
Primer adrenal yetersizlik (Addison hastalığı)
Konjenital adrenal enzim eksikliği
Heparin
Psödohipoaldosteronizm
Hiporeninemik hipoaldosteronizm

İlaçlar

Potasyum tutucu diüretikler (Spironolakton, amilorid, triamteren)
NSAID, RAS blokerleri, Beta blokerler, Heparin
Kalsinörin inhibitörleri (Siklosporin, takrolimus)
Trimetoprim, Mannitol, Dijital

Psödohiperpotasemi

Hemoliz
Uzun süreli turnike uygulanması
Lökositoz / trombositoz / herediter sferositoz
Ailevi psödohiperpotasemi

1.3.3.1 Hiperpotasemi Klinik Bulguları

Nöromüsküler bulgular (halsizlik, parestezi paralizi, azalmış refleksler)

Kardiyak Bulgular: EKG de

$[K]^+$ 5,5-6,5 mEq/L: Uzun ve sivri T dalgaları, uzamış PR (1^O AV blok),

$[K]^+$ 6,5-8 mEq/L : Geniş QRS kompleksi, P dalgası kaybı, ST elevasyonu, ektopik atımlar, kaçış ritimleri

$[K]^+$ >8 mEq/L : Çok geniş QRS kompleksi, VF, Asistol, Aks deviasyonu, Fasikül blokları, Dal blokları)

GIS bulguları (bulantı, kusma, kolik, diyare)

1.3.3.2 Hiperpotasemi Tedavisi

Potasyumun membran üzerine olan etkisinin antagonize edilmesi: Kalsiyum

Etkisi dakikalar içinde başlar, kısa sürer

Ciddi hiperpotasemi bulguları olan hastalarda verilmelidir

Bikarbonatlı solüsyonlarla verilmemelidir

Kalsiyum glukonat ve kalsiyum klorür şeklinde verilebilir

Kalsiyum glukonat: 1000 mg (10 ml, %10'luk solüsyon), İV, > 2-3 dk, kardiyak monitörizasyon ile

Kalsiyum klorür: 500 – 1000 mg (5 – 10 ml, %10'luk solüsyon), İV, > 2-3 dk, kardiyak monitörizasyon ile

Hücre dışı potasyumun hücre içine sokulması

İnsülin ve glukoz : 25-50 gr glukoz için 10-20 Ü kristalize insülin (örn= 500 ml % 20 dekstroz için 20 Ü kristalize insülin)

sodyum bikarbonat, β_2 adrenerjik agonistler

Potasyumun vücuttan uzaklaştırılması

Diüretikler, katyon değiştiren reçine, diyaliz ($[K]^+$ 1-1,5 mEq/L azalır)

Kaynaklar

1. Özçelik MF. Türk Cerrahi Derneği Yeterlilik (Board) Okulu Ders Notları. Ankara. Türk Cerrahi Derneği Yayınları 2018.
2. Marino PL. The ICU Book. Wolters Kluwer Health. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
3. N Winn Seay, Ruediger W Lehrich, Arthur Greenberg. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 Feb;75(2):272-286.
4. Saif A Muhsin, Davit B Mount. Diagnosis and treatment of hypernatremia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016 Mar;30(2):189-203.
5. Efstratios Kardalas, Stavroula A Paschou, Panagiotis Anagnostis, Giovanna Muscogiuri, Gerasimos Siasos, Andromachi Vryonidou. Hypokalemia: a clinical update. Endocr Connect. 2018 Apr;7(4):R135-R146.
6. Robert W. Hunter. Matthew A. Bailey. Hyperkalemia: pathophysiology, risk factors and consequences. Nephrol Dial Transplant. 2019 Dec 1;34(Suppl 3):iii2-iii11.

Covid-19 Pandemi Süreci Kadının Cinsel Yaşamını Etkiledi mi?

Sakine YILMAZ[1]

1 Doktor Öğretim Üyesi, Çankırı Karatekin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ebelik Bölümü, Çankırı, Türkiye, ORCID: 0000-0002-7406-1389

GİRİŞ

Koronavirüsler, öncelikle solunum sistemini etkileyen ve memelilerde ve kuşlarda soğuk algınlığı, ateş ve öksürüğe neden olan bir grup RNA virüsüdür. Bununla birlikte, bazı koronavirüsler, zatüre, bronşit ve şiddetli akut solunum sendromu gibi ciddi ve ölümcül durumlarla ilişkili olabilmektedir (Liao et al., 2020). Aralık 2019'da Çin'in Wuhan kentinde şiddetli solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARSCoV-2) yeni bir koronavirüs olarak tanımlanmıştır. SARSCoV-2'nin neden olduğu bu hastalık Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 11 Şubat 2020'de Korona virüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak adlandırılmıştır (Pennanen-Iire et al., 2021). Çin ve dünyanın diğer ülkelerinde virüsün hızla yayılması ve artan sayıda vakaların izlenmesiyle birlikte, küresel bir pandemi ilan edilmiştir (Perlman, 2020). Birçok ülkede, sınırların kapatılması, ulaşım kısıtlamaları ve karantina gibi katı kurallar uygulanmıştır (Yuksel & Ozgor, 2020).

İnsan davranışı, sağlığı ve cinselliği bedensel, psikolojik ve sosyal koşullardan etkilenir (W. Li et al., 2020b). COVID-19'un hızla yayılması sonucunda pandemi ilan edilmesiyle birlikte birçok ülkede bir dizi sıkı kontrol önlemlerinin alınması bireyler ve toplum üzerinde birçok olumsuz etki oluşturmuştur (W. Li et al., 2020b). Aktivitelerin kısıtlanması ve hayatı tehdit eden durumlar nedeniyle yaşanan değişiklikler karşısında insanlar uyku sorunları, ölüm korkusu, panik, anksiyete, depresyon, stres bozukluğu, işsizlik, akraba kaybı ve ailelerinden ayrılma veya eşlerinden ayrılma gibi olumsuz durumlar yaşayabilmektedirler (Hamzehgardeshi et al., 2020; W. Li et al., 2020b).

Bir salgın hastalık gibi benzeri görülmemiş koşullar insanların cinsel ve üreme sağlığını ve haklarını bireysel ve toplumsal yönden çeşitli şekillerde etkileyebilir (Pennanen-Iire et al., 2021). Cinsel sağlık, bireyin kişiliğini güçlendiren ve iletişimi ve sevgiyi destekleyen bir özellik olarak ve üreme sağlığının bir bileşeni olarak tanımlanmaktadır. Cinsellik çok boyutludur. Cinsellik insan hayatının ayrılmaz bir parçasıdır ve sağlıklı bir cinsel yaşam, sağlığın ve yaşam kalitesinin en önemli parametrelerinden birisidir (Hamzehgardeshi et al., 2020). Cinsellik psikolojik, fizyolojik ve bireysel faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. Bununla birlikte her bireyin cinselliği ifade etme biçimi, cinselliğe verdiği önem kendine özgüdür ve cinsellik gelişimsel, sosyokültürel ve sağlık ile ilişkili faktörlerden etkilenmektedir (Feng et al., 2021).

COVID-19 salgını gibi felaketler, sağlıkla ilgili hizmetlerin sunumunu zorlaştırmaktadır ve bu durum özellikle kadınları olumsuz yönde etkilemektedir. Felaketler tıbbi hizmetlere yetersiz erişim, yetersiz beslenme ve hijyen ve cinsel yolla bulaşan hastalıkların artması dahil olmak üzere üreme ve cinsel sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Cinsel yaşamda algısal bir farkındalık ve

duyarlılık da bu yaşanılan durumları etkilemektedir. Çünkü algılama sürecindeki en önemli etmen bireydir. Dolayısıyla bireyler, aynı kavrama, duruma veya olaya ilişkin farklı algısal nitelikler ortaya koyabilmektedirler (Hamzehgardeshi et al., 2020). Bu bağlamda COVID-19 gibi salgınların kadınları ne ölçüde etkilediğini bilmek, olağan dışı durumun kadınlar üzerindeki birincil ve ikincil etkilerini anlamak, etkili uygulamalar oluşturmak için temel bir adımdır (W. Li et al., 2020b).

CİNSEL YAŞAM

Cinsellik

Cinsellik fetal hayatta başlayıp, ömür boyu devam eden, bir gereksinim ve dürtüdür. Biyolojik, sosyal, emosyonel, hormonal, kişilerarası ve kültürel yönleri olan cinsellik çok boyutlu ve komplekstir ve insanın ayrılmaz bir parçasıdır. Yaşamın her evresinde cinselliğin ifade biçimi ve doyumu farklıdır (Yeşilçiçek Çalık & Coşar Çetin, 2018).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre cinsellik; fiziksel, duygusal, entelektüel ve sosyal yönlerin kişiliği, iletişimi ve aşkı zenginleştirici etkilerinin bileşiminden oluşmaktadır. Cinsel bir varlık olarak insanın sadece bedensel değil; duygusal, düşünsel ve toplumsal bütünlüğü sağlayan, kişilik gelişimi, iletişim ve sevginin paylaşımını olumlu yönde zenginleştiren ve arttıran sağlıklılık halidir. Cinsellik; psikolojik, sosyal, ekonomik, politik, kültürel, hukuki, tarihi, dini, biyolojik ve ruhsal faktörlerden etkilenmektedir (Organization, 2006a).

Cinsel Sağlık

DSÖ, cinselliğin insan yaşamının dinamik bir parçası ve sağlık durumunun önemli bir belirleyicisi olduğunu vurgulamaktadır. Cinselliğin vazgeçilmez öğelerinden biri cinsel sağlıktır. Cinsel sağlık, fiziksel ve ruhsal sağlığın bir göstergesi olup, genel sağlık içinde önemli bir yer tutmaktadır. DSÖ, cinsel sağlığı cinsel yaşamın fiziksel, zihinsel, ruhsal ve sosyal açıdan bütün olarak ele alınması ile kişilik, iletişim ve sevginin olumlu yönde zenginleşerek, güçlenmesi; ayrıca sadece hastalık, fonksiyonel bir bozukluk ve sakatlığın olmaması değil, duygusal, zihinsel ve sosyal açıdan cinsellikle ilgili iyilik hali olarak tanımlamaktadır (Organization, 2006a).

Cinsel Eylem Fizyolojisi

İnsanın cinsel tepkisi, normal durumda aktif olmayan genital organların, karşı cinsle cinsel birleşmeye hazırlayan organize olmuş düzenli biyokimyasal, fizyolojik ve psikolojik bir süreçtir. Günümüzde cinsel yanıt siklusunu açıklayan en yaygın teori Masters ve Johnson'ın Cinsel Tepki Döngüsü'dür. İnsandaki

cinsel reaksiyon siklusu, dört basamaklı olarak tanımlanmış, daha sonra modele bir faz daha eklenmiştir. Bunlar:

1. Cinsel istek fazı
2. Uyarılma (Ekzitasyon-Heyecanlanma) fazı
3. Plato fazı
4. Orgazm fazı
5. Çözülme (Rezolüsyon) fazıdır.

Kadın ve erkeklerin cinsel yanıt döngüsü birbirlerinden farklı şekillerde gerçekleşmektedir. Bu nedenle ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (Yeşilçiçek Çalık & Coşar Çetin, 2018; Zeglin et al., 2018).

1. Cinsel istek fazı: Cinsel istek, cinsellik dürtüsünün ortaya çıkması ve cinselliği ifade etme arzusunun hissedilmesidir. Cinsel istek ve arzuya göre bireyin cinsel davranışlarını gerçekleştirecek motivasyonu oluşturur. Cinsel döngünün en önemli fazıdır. Bu faz cinselliğin psikolojik yönünü ve öznel uyarılmayı içermektedir (Lucas & Fox, 2018).

2. Uyarılma (Ekzitasyon-Heyecanlanma) fazı: Bedendeki fizyolojik değişikliklerin ilk evresidir. Uyaranın şiddeti ve süresine bağlı olarak birkaç dakika ya da saatlerce sürdürülebilen bir faz olup, cinsel ilişki esnasında uygun olmayan bir uyaran nedeniyle azalabilir veya sonlanabilir. Bu evre temelde istekle başlar, heyecanla devam ederken, kadınlarda cinsel organlara kan akışı artar. Kan akışında artışa bağlı bazı değişikliklerle ortaya çıkar. Kadında uyarılmanın ilk ve en belirgin belirtisi lubrikasyon yani vajinanın ıslanmasıdır. Bu fazın başlangıcında parasempatik sinyaller ile bartolin bezlerinden mukus salgılanır. Mukus salgısıyla, vajinal açıklık penisin girişini kolaylaştıracak bir kayganlık kazanır. Aynı zamanda parasempatik uyarılarla erektil doku arterleri gevşer ve klitoris erektil olur. Genital organlara kan akımının hızlanması ile vajinanın üçte birlik alt kısmında ödem oluşarak daralır, üçte ikilik üst kısmı ise uzayarak genişler ve uterus, küçük pelvis dışına doğru yükselir. Bu sırada labia minörlerde de ödem oluşur, birbirinden hafifçe uzaklaşarak açılır. Meme başları dikleşir. Bu fazdaki uyarılmanın sürdürülmesi, heyecanın artması ve cinsel haz ile cinsel döngüde düzlük (plato) fazına geçilir (Beyazıt et al., 2018; Lucas & Fox, 2018; Zeglin et al., 2018).

3. Plato fazı: Cinsel uyarının sürmesiyle birlikte cinsel heyecan giderek artar ve plato evresine girilir. Uyarılma evresinin bir parçası ve devamıdır. Haz duygusu artar. Orgazma yaklaşılan zamana kadar geçen, ortalama 30 saniye ile üç dakika süren bir süreçtir. Plato fazında kalp atışı ve solunum hızlanır, kan basıncı yükselir. Kadın bu fazda, yüksek bir cinsel uyarılma ve gerginlik yaşar (Lucas & Fox, 2018).

4. Orgazm fazı: Cinsel tepki siklusunun en kısa ama cinsel hazzın en yoğun yaşandığı devredir. Orgazm sırasında kadınlarda vajinanın 1/3'lük kısmındaki kaslarında 3-5 kez bazen de 10-15 defa ritmik kasılmalar ortaya çıkar. Kasılmaların şiddeti ve sayısı kişiye göre farklılıklar gösterir. Kasılmalar yalnızca pelvis kaslarıyla sınırlı olmayıp sırt, yüz, boyun, karın ve bacak kaslarında da görülmektedir. Orgazm sırasında arka hipofiz bezinden oksitosin hormonunu da salgılanır. Tüm bu olaylar gerçekleşirken kadının pelvis bölgesinde hissedilen ve beyinde haz merkezince algılanan güçlü bir haz duygusu yaşanmaktadır (Beyazıt et al., 2018; Yeşilçiçek Çalık & Coşar Çetin, 2018).

5. Çözülme fazı: Cinsel yanıt döngüsünün son fazıdır. Kadında genital organlarda oluşan fizyolojik değişikliklerin aynı sırayı takip ederek uyarı öncesi duruma dönmesi, gevşeme evresidir (Yeşilçiçek Çalık & Coşar Çetin, 2018).

Cinselliğin Boyutları ve Cinselliği Etkileyen Faktörler

Cinsellik, toplumsal değerler, değer yargıları ve tabular ile belirlenmiş biyolojik, psikolojik, sosyal yönleri olan karmaşık bir bütündür (Elif, 2021).

- *Biyolojik boyut*: Cinsellikte ilk olarak akla gelen üreme fonksiyonudur. Cinsellik, temel bir içgüdüdür. Cinsel fonksiyon, başta santral sinir sistemi, duyu organları ve genital organlar olmak üzere tüm bedenin katıldığı ve vücut tarafından üretilen hormon ve kimyasal maddelerin eşlik ettiği bir süreçtir. Bu nedenle akut ya da kronik hastalıklar, ameliyatlar, kullanılan ilaçlar, kadının duygu durumu ile gebelik, menopoz, ergenlik gibi dönemsel durumlar cinselliği etkileyebilir.
- *Psikolojik boyut:* Cinsellik, kiminle ve nasıl yaşanacağını, ne zaman, nerede olacağını ve nasıl uyarılıp-nasıl doyuma ulaşılacağı sorularının cevabını verir. Cinsel işlevler, temel olarak merkezi ve periferik sinir sistemi tarafından yönetilmektedir. Kişinin psikolojisini oluşturan temel tutumlar, kişilik özellikleri, duygular, bilişsel işlevler, geçmiş yaşantılar, travmalar, öğrenilmiş davranış modelleri ve benzeri durumlar kişinin cinselliğe yaklaşımını ve seçimlerini belirler.
- *Sosyokültürel boyut*: İki insanın birlikte oluşu, toplumsal değer yargılarının senteziyle ortaya çıkmaktadır. Kişilerin yakın çevresi, yetiştiği ve birlikte yaşadığı aile, alt kültür, toplumsal yapı ve bu yapıya ait gelenekler, dini inanç ve ahlaki tutumlar cinsel tutum ve davranışları belirleyen faktörler arasındadır (Elif, 2021).

Cinselliğin boyutları kapsamında cinsellik pek çok faktörden etkilenmektedir.

Kişisel olarak kendini iyi hissetmek ve cinsel fonksiyon arasındaki ilişki karmaşıktır. Kadının normal olan cinsel eylem fizyolojisi çeşitli faktörlerden

etkilenerek cinsel fonksiyonlarında bozukluklar oluşabilmektedir. Cinsel fonksiyon bozuklukları geçici ya da kalıcı olabilmektedir (Hülya, 2015).

Cinsel fonksiyon bozukluğuna neden olan faktörler:

- Cinsel kimlik gelişimini bozan etmenler (Cinsel kimlik: Erken çocukluk döneminde oluşmaya başlar ve kadının yaşamı boyunca devam eder. Bir kadının kendini kadın olarak nasıl hissettiği, cinsiyet rolünü nasıl tanımladığı, beden imajını içerir.)
- İş yaşamını bozan etmenler
- Sosyal yaşamını olumsuz etkileyen faktörler
- Aile yaşamını ve özel yaşamını olumsuz etkileyen faktörler
- Beden fonksiyonlarındaki değişiklikler (tıbbi durumlar, ilaçlar, alkol, vb.)
- Genetik, psikolojik (korku, anksiyete, özgüven kaybı, depresyon vb.), kronik ve benzeri hastalıklar cinselliği olumsuz yönde etkilemektedir (Hülya, 2015).

COVİD-19 VE KADININ CİNSEL YAŞAMI

COVID-19 salgını dünya çapında insanların genel iyilik halini yüksek oranda etkilemiştir. Güncel literatür, sağlık ve iş konusunda belirsizliklerin ve sosyal mesafenin, psikolojik uyum üzerinde, anksiyete ve depresyon düzeylerini, uyku ve yeme düzenlerini ve somatik semptomatolojiyi etkilediğini göstermiştir. Özellikle COVID-19 pandemisinin açıklanmasından sonra hem genel yetişkin popülasyonunda hem de tıbbi bakım personelinde, ayrıca çocuklarda ve ergenlerde olumsuz duygusal tepkiler bulunmuştur (Ahmed et al., 2020; Gupta et al., 2020; Panzeri et al., 2020). Yapılan araştırmalar, sağlıkla ilgili bu tür durumların genellikle yüksek düzeyde kaygı ve olumsuz duygular ile karakterize bir dizi stresli duygusal tepkileri tetiklediğini ve aynı zaman diliminde olumlu duygularda bir azalma olduğunu bildirmiştir (Brooks et al., 2020; S. Li et al., 2020). COVID-19'un cinsel yaşam, cinsel davranış üzerindeki etkisi olduğu bilinmektedir. COVID-19 tarafından solunum sistemini istila etmek için kullanılan ve bir giriş noktası olarak Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim-2 (ACE2) reseptörleri, testislerin tutulumuna ve testosteron sekresyonunun azalmasına neden olabilen yetişkin Leydig hücrelerinin yapıcı bir ürünüdür (Pozzilli & Lenzi, 2020). Çin'de araştırmacılar, genç erkek ve kadınların hem cinsel aktivitelerinin hem de cinsel tatmininin azaldığını ve düşük cinsel istek ve tatmin edici olmayan partner ilişkilerinin cinsel aktiviteleri etkileyen önemli faktörler olduğunu bulmuşlardır (W. Li et al., 2020a) NBC News tarafından yapılan bir araştırmaya göre, 9000'den fazla insan arasından %47'si COVID-19 enfeksiyonunun cinsel yaşamlarını olumsuz etkilediğini söylemiştir. Türkiye'de

yapılan bir çalışmada, COVID-19 salgını sırasında kadınlarda cinsel istek ve ilişki sıklığının önemli ölçüde arttığı, ancak cinsel yaşam kalitelerinin keskin bir şekilde düştüğü bildirilmiştir (Yuksel & Ozgor, 2020).

Cinsel sağlık, insanların günlük yaşamları üzerinde önemli sonuçları olan genel iyilik halinin önemli bir yönüdür. Cinsellik, kadın yaşamının önemli bir parçasıdır ve ruh sağlığının en önemli sorumlulardan biridir. Kişilerarası iletişimi sürdürmede büyük etkisi vardır ve insan refahını belirler. Tatmin edici bir cinsel yaşamın faydaları arasında zevk almak, cinsel gerilimi azaltmak ve duygusal yakınlığı ifade etmek sayılabilir. İnsan cinselliği, anatomi, hormonlar ve duygular gibi birçok iç ve dış faktör tarafından kontrol edilir. Daha önce bilinmeyen veya hafife alınan bulaşıcı hastalıklar, özellikle çok hızlı yayılanlar, insan ruhunu etkileyebilir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından pandemi olarak ilan edilen COVID-19, son zamanlarda insanların yaşam tarzının tamamen değişmesine neden oldu. Günlük yaşamın izolasyonu ve monotonluğu, zamanın önemli ölçüde farklı geçmesini sağlar. Ayrıca, eşlik eden stres ve kaygı, ruh hali değişimlerine ve depresyona veya cinsel isteğin azalmasına neden olabilir. Ancak, uzaktan çalışma nedeniyle, birçok çift normalden daha fazla birlikte vakit geçirmiştir. Bu nedenle, COVID-19'un etkisi cinsel sağlıkla ilgili görünmektedir (Fuchs et al., 2020; Schiavi et al., 2020). Bazıları için, küresel pandeminin neden olduğu artan stres ve kaygı, cinsel sorunların ortaya çıkmasına neden olan hızlandırıcı faktör olabilir. Halihazırda cinsel işlev bozukluğu yaşayan bireyler de, cinsel sorunlarına bağlı olarak tedavide, semptomlarda ve sıkıntıda değişiklikler yaşayabilirler. Bu bağlamda, mevcut COVID-19 pandemisinin belirli cinsel işlev bozuklukları üzerindeki potansiyel etkisi çok önemlidir. Bu süreçte cinsel sağlığı etkileyebilecek durumlar, cinsel istek ve istek farklılıkları, erektil disfonksiyon (ED), orgazm ve boşalma bozuklukları ve genito-pelvik ağrı/penetrasyon bozuklukları başlıkları olarak sınıflandırılabilir (Pennanen-Iire et al., 2021).

- ***Cinsel İstek ve İstek farklılıkları:*** Düşük cinsel istekle ilgili endişeler, %10 ile %40 arasında değişen popülasyonlar arasında oldukça yaygındır ve yetişkinlerin karşılaştığı en yaygın cinsel sorunlardan biridir. Genel olarak cinsel istek, çok yönlü ve bireyseldir. Küresel krizlerin cinsel istek üzerindeki rolü, yüksek stres, kaygı ve depresif ruh hali durumlarının kişinin yakınlık arzusunu ortadan kaldırarak veya cinsel temas ihtiyacını/arzusunu artırarak değiştirebileceği varsayılabilir. Bazı insanlar için, ölüm ve ölümlülükle ilgili artan kaygının, arzu ve cinsel ilgideki artışla bağlantılı olduğu gösterilmiştir, ancak hepsi için geçerli değildir. Fark, fiziksel yakınlık, beden imajı ve benlik saygısı ile bireysel rahatlığa bağlanıyor, bu da bazı insanların stres zamanlarında başa çıkmak için cinsel yakınlığı kullandıklarını göstermektedir. "Cinsel Tepkinin İkili Kontrol Modeli"ne göre, cinsel uyarılma ve cinsel engellemede

bireysel farklılıklar, farklı tepkileri açıklayabilir. Bu açıdan bakıldığında, cinsel olarak ketlenme (İstenmeyen durumlar karşısında egonun işlevlerinden bir bölümünün bir süre doldurulması ve sınırlandırılmasıdır. Örnek: Olumsuz bir durum karşısında donup kalmaktır.) eğiliminde olan kişiler stresli durumlarda daha zor uyarılırken, kaygı ve stres zamanları genellikle kolayca uyarılabilen kişilerde cinsel uyarılmayı artırabilir (Pennanen-Iire et al., 2021).

- ***Erektil disfonksiyon (ED):*** ED en yaygın erkek cinsel sağlık sorunudur ve prevalansı yaşla birlikte artar. 40-80 yaşındaki erkeklerin %13 ile %28'ini etkiler. COVID-19 ile ED geliştirme riski arasındaki ilişki hakkında hiçbir veri bulunmamakla birlikte, COVID-19'a ek olarak ikincil ciddi komplikasyonlara sahip olma (ileri yaş, diyabet, kardiyovasküler hastalık, obezite, vb.) riski en yüksek olan erkekler aynı zamanda geleneksel olarak ED için risk altında olanlardır. Aynı zamanda pandemiden kaynaklanan durumlar, (örneğin ekonomik ve iş dengesizliği ile ilgili baskı, dış sosyal etkileşim kaybı) kişide artan kaygı ve depresyon seviyelerine katkıda bulunan faktörlerdir ve erektil işlevi etkileyebilir. Bu psikososyal değişiklikler, sempatik sinir sisteminin hiperstimülasyonunun aracılık ettiği psikojenik ED mekanizmasıyla genç erkeklerde ED'ye hem neden olabilir hem de ED'yi şiddetlendirebilir. Depresif semptomlar genellikle ED'nin insidansı ve şiddeti ile ilişkilidir ve ED'nin depresyona da neden olduğu veya kötüleştirdiği çift yönlü bir ilişki vardır. Erkekte yaşanan bu sorun kadının cinsel yaşamını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu nedenle, COVID-19 pandemisinin ortasında ED'li ve ED riski olan erkekler için stres, kaygı ve fiziksel sağlık etkilerinin rolünü dikkate almak çok önemlidir (Rastrelli & Maggi, 2017; Song et al., 2019).
- ***Orgazm ve Boşalma Bozuklukları:*** Orgazm ve ejakülatuvar disfonksiyonun etiyolojisi sıklıkla stres, kaygı ve anksiyeteyi içerir. Hem erkeklerde hem de kadınlarda karantinada geçirilen önemli zaman, düşük ruh hali, kaygı, depresyon, sinirlilik ve korku gibi psikolojik sıkıntıları artırırken, genel olarak orgazm bozukluklarını, erken boşalmayı veya anorgazmiyi karmaşıklaştırabilir (Brooks et al., 2020; Tsai et al., 2019).
- ***Genito-Pelvik Ağrı/ Penetrasyon Bozuklukları (GPAPB):*** GPAPB, disparoninin yaygın bir nedeni olan vulvodini prevalansı üreme çağındaki kadınların %10 ile %28'ini etkiler. Vajinismus prevalansı ise, %5 ile %17 arasında değişmektedir. Karantina süreçleri, GPAPB'li kadınlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir. Genel popülasyonda karantinanın psikolojik etkileri üzerine yapılan araştırmalar, karantina sırasında ve sonrasında yüksek bir depresyon, düşük ruh hali, akut stres bozukluğu ve travma sonrası stres semptomları yüksek prevalansı göstermiştir. Önceden var olan psikiyatrik durumlar, daha genç yaş kadınlarda, daha kötü psikolojik etki ile ilişkilidir. Bu

bilgi, tipik olarak genç erişkinlik döneminde ortaya çıkan ve klinik ve subklinik depresyon ve anksiyete ile ilişkili bir durum olan GPAPB'den mustarip kadınların duygudurum bozukluklarının kötüleşmesi veya alevlenmesi için önemli risk altında olabileceği anlamına gelebilir. GPAPB'li kadınlarda, anksiyete ve depresyon ağrı yoğunluğu ve cinsel işlev bozukluğu ile daha fazla ilişkilendirilmiştir, bu nedenle karantina gibi oldukça stresli bir durum potansiyel olarak cinsel işlevin kötüleşmesine neden olabilir (Rosen & Bergeron, 2019). Yakın zamanda yapılan bir araştırma, ilişki sırasında daha şiddetli ve sık ağrı yaşayan kadınların artan yalnızlık ve depresif belirtiler bildirdiğini göstermiştir (Stout et al., 2018). Pandemiyi kontrol etmek için gereken sosyal izolasyon önlemleri, bu tür yalnızlık duygularını güçlendirebilir ve GPAPB'li kadınların sıkıntısını daha da artırabilir ya da kadınlarda GPAPB ortaya çıkarabilir. Partnerlerin bağlanma tarzı, ikili cinsel iletişim, partnerin acıya verdiği tepkiler, şefkat ve duygusal ifade üzerindeki kararsızlığın hepsinin ağrı ve işlev bozukluğunu etkilediği gösterilmiştir (Rosen & Bergeron, 2019).

COVİD-19 PANDEMİSİNDE KADININ CİNSEL YAŞAM SÜRECİNDE SAĞLIK PROFESYONELLERİNİN ROLÜ

Sağlık hizmeti sunucularının pandeminin cinsel sağlık üzerindeki etkileri konusunda artan farkındalığına ihtiyaç vardır. Psikoterapi ve cinsel terapi için internet tabanlı platformlar ve teletıp, karantina zamanlarında sürekli desteğe izin veren ve bir pandemi sonrasında cinsel, zihinsel ve fiziksel sağlık bozukluklarını önleyen güçlü araçlardır. Telesağlık çalışma modellerinin artmasıyla, yerel erişime sahip olmayacak veya bir klinisyen aramakta tereddüt edecek insanları yakınlaştırmıştır. COVID-19 pandemisi tüm dünyada devam ederken, cinsel ve ilişkisel sağlık üzerinde sayısız etkileri vardır. Karantina ve sosyal mesafe gibi sınırlama önlemleri, cinsel işlevle ilgili mevcut sorunları karmaşıklaştırma ve hem bireylere hem de çiftlere yeni cinsel zorluklar getirme potansiyeline sahiptir (Pennanen-Iire et al., 2021). Farkındalığı artırmak ve mevcut pandeminin küresel olarak insanların cinsel yaşamları üzerindeki olumsuz etkisini en aza indirmek için bu benzeri görülmemiş durumun farklı cinsel sağlık yönleri üzerindeki etkisini değerlendirmek ve çözüm üretmek önemlidir. Bu konuda sağlık profesyonellerine ve sağlık bakım hizmetlerine önemli roller düşmektedir.

Güvenli bir cinsel yaşam için virüs bulaşma yöntemlerini ayrıntılı olarak bilmek önemlidir. İnsanlarda, virüsün bulaşma yolları doğrudan veya dolaylı olabilir. COVID-19'un doğrudan bulaşması esas olarak enfekte bir kişi konuştuğunda, öksürdüğünde veya hapşırdığında oluşan damlacıkların solunması yoluyla gerçekleşir; bu nedenle iletim modu, kısa mesafeli insanlar arası temasla bağlantılıdır. Damlacıkların havada aerosol olarak kalabileceği kapalı

ortamlarda, günde üç kez her seferinde en az 15 dakika havalandırma yapılması önerilir. Penil glans mukozasında virüsün olası varlığı nedeniyle cinsel ilişki kısıtlanamaz (Gu et al., 2020). Çok fazla veri olmamasına rağmen, virüs vajinal sıvıda tespit edilmemiştir. Kadın ve erkek üreme sisteminde virüsün varlığını gösteren hiçbir kanıt yoktur. Başlıca COVID-19 enfeksiyonu hava yoluyla ortaya çıksa da cinsel temas yoluyla da ortaya çıkabilir (Qiu et al., 2020).

COVID-19 salgını sırasında sağlıklı cinsel yaşam için öneriler

Literatürde, COVID-19 koronavirüs pandemisi sırasında güvenli cinsel aktivite için klinik öneriler bulunmaktadır. Bunlar (Bulut & Yıldırım, 2020; Maretti et al., 2020):

- Normal sağlıklı cinsel yaşamı olan çift, eğer negatifse ve enfekte olmamış ise, cinsel aktivite için herhangi bir sorun bulunmamaktadır.
- Bireyde veya partnerinde, kuru öksürük, ateş, solunum zorluğu ve diğer COVID-19'a bağlı semptomlar bulunuyorsa virüsün yayılmasını durdurmak için tüm fiziksel temasın sınırlandırılması gerekmektedir. Bu sınırlandırmaya öpüşme, sarılma, vajinal, anal veya oral seks de dahildir.
- El kontaminasyonu yoluyla dolaylı enfeksiyon oluşturabilir. Herbir durumda el yıkama ve kişisel hijyen kurallarına uymak virüsün bulaşma riskini azaltmak için önem taşımaktadır.Elleri iyice yıkamak her zamankinden daha önemlidir. Sabunla iyi bir el yıkama için gerekli süre en az 40-60 saniye olmalıdır. Ayrıca alkol bazlı bir el dezenfektan da kullanabilir (> %60 etil alkol).
- Partnerle aynı ev paylaşılıyorsa veya birlikte yaşanılan insanda ve sizde semptom şüphesi varsa cinsel ilişkiyi fiziksel mesafeyle devam ettirmenin yolları denenebilir. Mastürbasyon, partnerle çevrimiçi görüşmeler buna örnek olarak verilmektedir. El hijyenine dikkat edildiği sürece, mastürbasyon COVID-19'u yaymaz.
- Çok eşli bir cinsel yaşam COVID-19'un bulaşma riskini artırabilir. Hem COVID-19 hem de cinsel yolla bulaşan enfeksiyon bulaşı riskini azaltmak için çok eşli cinsel yaşamdan kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ahmed, M. Z., Ahmed, O., Aibao, Z., Hanbin, S., Siyu, L., & Ahmad, A. (2020). Epidemic of COVID-19 in China and associated psychological problems. *Asian journal of psychiatry*, *51*, 102092.
2. Beyazıt, F., Pek, E., & Şahin, B. (2018). Gebelik ve doğum sonrasında cinsel işlevlerde gözlenen değişiklikler: Önyargı mı? yoksa Gerçek mi? *Klinik Psikiyatri*, *21*, 397-406.
3. Brooks, S., Webster, R., Smith, L., Woodland, L., Wessely, S., & Greenberg, N. (2020). i Rubin, GJ (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *The lancet*, *395*(10227), 912-920.
4. Bulut, M., & Yıldırım, N. (2020). *COVID-19 Pandemisinin Cinsel Sağlık ve Yaşam Kalitesine Etkileri* (Y. G., Ed. 1 ed.)
5. Elif, N. (2021). *Evaluatıon of sexual qualıty of lıfe ın women wıth and wıthout hysterectomy* [Medical Expertise Thesis, Karabük University]. Karabük.
6. Feng, Y.-J., Fan, Y.-J., Su, Z.-Z., Li, B.-B., Li, B., Liu, N., & Wang, P.-X. (2021). Correlation of Sexual Behavior Change, Family Function, and Male-Female Intimacy Among Adults Aged 18-44 Years During COVID-19 Epidemic. *Sex Med*, *9*(1), 100301.
7. Fuchs, A., Matonóg, A., Pilarska, J., Sieradzka, P., Szul, M., Czuba, B., & Drosdzol-Cop, A. (2020). The impact of COVID− 19 on female sexual health. *Int J Environ Res Public Health*, *17*(19), 7152.
8. Gu, J., Han, B., & Wang, J. (2020). COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*, *158*(6), 1518-1519.
9. Gupta, R., Grover, S., Basu, A., Krishnan, V., Tripathi, A., Subramanyam, A., Nischal, A., Hussain, A., Mehra, A., & Ambekar, A. (2020). Changes in sleep pattern and sleep quality during COVID-19 lockdown. *Indian journal of psychiatry*, *62*(4), 370.
10. Hamzehgardeshi, Z., Yazdani, F., Rezaei, M., & Kiani, Z. (2020). COVID-19 as a Threat to Sexual and Reproductive Health. *Iranian Journal of Public Health*.
11. Hülya, D. (2015). İnsan cinselliği. In C. Demir & Ü. Küçükgöz Güleç (Eds.), *Obstetrik ve Jinekoloji* (7. ed., pp. 321-329). Akademisyen Tıp Kitabevi.
12. Li, S., Wang, Y., Xue, J., Zhao, N., & Zhu, T. (2020). El impacto de la declaración de la epidemia de COVID-19 en las consecuencias

psicológicas: un estudio sobre usuarios activos de Weibo. *IRevista internacional de investigación ambiental y salud pública*, *17*.
13. Li, W., Li, G., Xin, C., Wang, Y., & Yang, S. (2020a). Challenges in the practice of sexual medicine in the time of COVID-19 in China. *The Journal of Sexual Medicine*, *17*(7), 1225-1228.
14. Li, W., Li, G., Xin, C., Wang, Y., & Yang, S. (2020b). Changes in sexual behaviors of young women and men during the coronavirus disease 2019 outbreak: a convenience sample from the epidemic area. *The Journal of Sexual Medicine*.
15. Liao, X., Wang, B., & Kang, Y. (2020). Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive care medicine*, *46*(2), 357-360.
16. Lucas, D., & Fox, J. (2018). The psychology of human sexuality. *The psychology of human sexuality. Noba textbook series: Psychology. Champaign, IL: DEF publishers*.
17. Maretti, C., Privitera, S., Arcaniolo, D., Cirigliano, L., Fabrizi, A., Rizzo, M., Ceruti, C., Ortensi, I., Lauretti, S., & Cai, T. (2020). COVID-19 pandemic and its implications on sexual life: Recommendations from the Italian Society of Andrology. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia*, *92*(2).
18. Organization, W. H. (2006a). *Sexual health* https://www.who.int/health-topics/sexual-health#tab=tab_2
19. Panzeri, M., Ferrucci, R., Cozza, A., & Fontanesi, L. (2020). Changes in sexuality and quality of couple relationship during the Covid-19 lockdown. *Frontiers in psychology*, *11*, 2523.
20. Pennanen-Iire, C., Prereira-Lourenço, M., Padoa, A., Ribeirinho, A., Samico, A., Gressler, M., Jatoi, N.-A., Mehrad, M., & Girard, A. (2021). Sexual health implications of COVID-19 pandemic. *Sexual Medicine Reviews*, *9*(1), 3.
21. Perlman, S. (2020). Another decade, another coronavirus. In (Vol. 382, pp. 760-762): Mass Medical Soc.
22. Pozzilli, P., & Lenzi, A. (2020). Commentary: Testosterone, a key hormone in the context of COVID-19 pandemic. *Metabolism*, *108*, 154252.
23. Qiu, L., Liu, X., Xiao, M., Xie, J., Cao, W., Liu, Z., Morse, A., Xie, Y., Li, T., & Zhu, L. (2020). SARS-CoV-2 is not detectable in the vaginal fluid of women with severe COVID-19 infection. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(15), 813-817.

24. Rastrelli, G., & Maggi, M. (2017). Erectile dysfunction in fit and healthy young men: psychological or pathological? *Transl Androl Urol*, *6*(1), 79-90. https://doi.org/10.21037/tau.2016.09.06
25. Rosen, N. O., & Bergeron, S. (2019). Genito-Pelvic Pain Through a Dyadic Lens: Moving Toward an Interpersonal Emotion Regulation Model of Women's Sexual Dysfunction. *J Sex Res*, *56*(4-5), 440-461. https://doi.org/10.1080/00224499.2018.1513987
26. Schiavi, M. C., Spina, V., Zullo, M. A., Colagiovanni, V., Luffarelli, P., Rago, R., & Palazzetti, P. (2020). Love in the time of COVID-19: sexual function and quality of life analysis during the social distancing measures in a group of Italian reproductive-age women. *The Journal of Sexual Medicine*, *17*(8), 1407-1413.
27. Song, W. H., Park, J., Yoo, S., Oh, S., Cho, S. Y., Cho, M. C., Jeong, H., & Son, H. (2019). Changes in the Prevalence and Risk Factors of Erectile Dysfunction during a Decade: The Korean Internet Sexuality Survey (KISS), a 10-Year-Interval Web-Based Survey. *World J Mens Health*, *37*(2), 199-209. https://doi.org/10.5534/wjmh.180054
28. Stout, M. E., Meints, S. M., & Hirsh, A. T. (2018). Loneliness Mediates the Relationship Between Pain During Intercourse and Depressive Symptoms Among Young Women. *Arch Sex Behav*, *47*(6), 1687-1696. https://doi.org/10.1007/s10508-017-1138-7
29. Tsai, W. K., Chiang, P. K., Lu, C. C., & Jiann, B. P. (2019). The Comorbidity Between Premature Ejaculation and Erectile Dysfunction-A Cross-Sectional Internet Survey. *Sex Med*, *7*(4), 451-458. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.06.014
30. Yeşilçiçek Çalık, K., & Coşar Çetin, F. (2018). *Doğum Öncesi Dönem II* (1 ed.). İstanbul Tıp Kitapevleri.
31. Yuksel, B., & Ozgor, F. (2020). Effect of the COVID-19 pandemic on female sexual behavior. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, *150*(1), 98-102.
32. Zeglin, R. J., Van Dam, D., & Hergenrather, K. C. (2018). An introduction to proposed human sexuality counseling competencies. *International Journal for the Advancement of Counselling*, *40*(2), 105-121.

Doğum Sonu
Duygusal Bozukluklar ve Hemşirelik

Saliha YURTÇİÇEK EREN[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Muş Alparslan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3303-7526

Giriş

Erkeklere oranla kadınlar iki kat daha fazla duygusal problem yaşar. Doğurganlık çağında bu hastalıkların insidansı en üst düzeye ulaşır. Kadının psikiyatrik bozukluklara en çok yakalanma riskinin olduğu dönem postpartum (doğum sonrası) dönemdir (1). Özellikle doğum sonrası ilk hafta psikolojik ve fizyolojik açıdan bir geçiş dönemidir. Hızlı hormonal dalgalanmalar, sistemlerdeki ani değişikliklerin yanı sıra annenin fiziksel problemleri, bebek ve ebeveynin bu dönemdeki değişikliklere uyum sağlayamaması bazı ruhsal problemlere neden olabilmektedir (2). Postpartum duygusal bozukluklar, daha hafif bir problem olan postpartum hüzünden daha ciddi bir durum olan posrpartum psikoza uzanan geniş bir yelpazeyi içine alır (3).

Bebek sahibi olmak ebeveynlerin hayatında ciddi değişiklikler meydana getiren önemli bir olaydır. Uyku ve günlük rutinler bozulur ve kişisel/profesyonel hayatta düzenlemeler yapılmalıdır. İlk kez anne olanlar yenidoğan bebeğin yeni karmaşık dünyalarını keşfetmekte zorluk yaşayabilir. Çalışmalar primiparların bebek bakım becerilerinin multiparlardan daha az olduğunu ve primiparların daha fazla korku yaşadıklarını göstermektedir. Bebek bakımı konusunda ortaya çıkabilecek problemler konusunda çok fazla bilgi vermek stres ve anksiyeteye neden olabilirken, diğer yandan yeterli bilgi vermemek de psikolojik ve emosyonel rahatsızlığı teşvik etmektedir Zorlukların yanında, birçok kadın, "lohusalık hüznü" (baby blues), anksiyete ve depresyon gibi psikolojik değişiklikleri içeren geçici durumlar yaşar. Böyle nispeten hafif hüzün ötesinde, yeni annelerin bir kısmı daha aşırı değişiklikler yaşayabilirler (2,4).

Hastaları Önleme ve Kontrol Merkezi'nin (CDC) yaptığı incelemeye göre kadınlar %8-%19 oranında sık postpartum depresyon semptomlarını yaşadığını belirtilmiştir (5). Bir sistematik derlemede özellikle yüksek gelirli ülkelerde major depresif bozuklukların prevelansı gebelik boyunca %3.1-%4.9 ve postpartum ilk 3 ay içinde %4-%7 olarak belirtilmiştir. Anteatal ve postnatal depresyon prevelansı düşük ve orta gelirli ülkelerde daha yüksektir (6).

Peripartum dönemde kadınların %80'inden fazlasında mizaç dalgalanmaları görülebilmekte fakat bunların yalnızca %10-20 kadarında DSM (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı) tanı ölçütlerine göre efektif bozukluk gelişmektedir (7).

Kadınlarda depresyonun yüksek semptomlarını tanımlayan rehberler mevcuttur. Bebek sağlığı ve refahını arttırmak için program ve araştırmalar sağlayan bir Kuzey Amerikan organizasyonu olan "Dimes Yürüyüşü" (The March of Dimes) kadınların postpartum dönemde en az bir kez depresyon, post-travmatik stres bozukluğu açısından taranmasını ve semptomları olanların değerlendirilmesini ve tedavi edilmesini önerir (8). Hormonal değişiklikler,

istenmeyen gebelikler, zor doğum, riskli gebelikler, aile içi problemler, yetersiz sağlık desteği ve stres annelerin postpartum dönemde ruhsal reaksiyonlara eğilimli olmasının sebeplerindendir (9).

Kadın ve ailesi doğum sonrası normal psikolojik değişiklikler hakkında bilgiye ihtiyaç duyar ve şunun farkında olmalıdırlar ki daha çok destek, güvence, dinlenme ve iyi beslenmeyle bu değişken ruh halleri genellikle dengelenir ve kadın daha iyi, düzenli ve güvenli hissetmeye başlar. Fakat psikolojik durum ilk 21 günde dengelenmiyorsa psikiyatrik sağlık ekibine sevk gerekebilir (10).

Kadının çok hassas olduğu doğum sonu dönemde bazı kadınlar değişen seviyelerde duygusal sorunlar yaşanırken bazı kadınlar ise bu döneme kolay uyum sağlayabilmektedir. Doğum sonu süreçte meydana gelen duygusal problemler, "annelik hüznü (baby blues), postpartum depresyon, postpartum psikoz" olmak üzere üçe ayrılır. DSM IV'te mizaç bozuklukları kapsamında semptomların doğum sonrası ilk 4 hafta içinde başladığı "postpartum başlangıçlı'' grup tanımlanmaktadır (11,12).

Postpartum hüzün (Bebek Hüznü =Baby Blues)

Doğumdan sonra annede, geçici ve sınırlı mental durum değişiklikleri meydana gelebilmektedir. Bu durum "doğum sonrası hüzün (postpartum hüzün) ya da bebek hüznü (baby blues)" şeklinde de tanımlanmaktadır. İlk kez anne olan birçok kadın tarafından yaşanır ve semptomlar hafif seyrettiğinden müdahale gerektirmeyebilir (13,14,15).

Postpartum hüznün prevalansının literatürde %26-85 arasında olduğu bildirilmiştir. Temel semptomlar ağlama hali ve duygusal dalgalanmalardır. Hastaların kognitif fonksiyonları normal olarak tespit edilir. Ancak bu semptomların süresi 7-10 günle sınırlıdır ve bu süre bitince spontan olarak iyileşme beklenir. Semptomlar iki haftadan daha fazla sürerse postpartum depresyon meydana gelme riski daha yüksektir (3). Bu durumu yaşayan kadınlarda genellikle ağlama atakları, duygudurum bozuklukları, ya da aşırı duygusallık görülür. Annelik hüznü nispeten geçici ve kişiyle sınırlı olarak görülür ama geç postpartum depresyonla ilişkili bulunmuştur. Annelik hüznü için belirtilmiş hiçbir diagnostik kriter yoktur ve Edinburgh Postnatal Depresyon Ölçeği gibi kısa skorlar ya da retrospektif olarak uygulanan araştırmacı tarafından geliştirilmiş kriterlerin (görüşme ya da öz-bildirim ile) annelik hüznünü tanımlamada kullanılması yaygındır (16).

Yapılan bazı çalışmalar sonucunda ülkelere göre annelik hüznü oranları Tablo 1'de verilmiştir (14).

Tablo 1. Annelik Hüznünün Çeşitli Ülkelerde Görülme Durumu

Ülkeler	Annelik hüznü görülme yüzdesi
Tanzanya	76
Jamaika	46
Hong Kong	44.3
İngiltere	43
ABD	41.8
İtalya	30
Japonya	15-25

Annelik hüznü yaşayan kadınların çoğu mantıklı bir açıklama yapamazlar. Bazı kadınlar ise doğum sonrası bedenlerinin deforme olmasından dolayı bu duruma düşebilir. Bazıları ise doğumun planlandığı gibi gitmemesinden dolayı ya da çevresinden yeterince destek alamamış olmaktan dolayı postpartum hüzne kapılabilirler (17). Bu kadınların konuşmaları, ağlamaları ve içlerini dökmelerini sağlamak önemlidir. Hemşireler bu noktada devreye girip yeni annelere diğer kadınların da benzer durumlar yaşadığını ve doğum sonrası mükemmel beden gibi şeylerin ancak masallarda olabileceğini anlatmalıdırlar. Bu noktada dostlara ve yakınlara da iş düşmektedir. Örneğin sadece bebek ile ilgilenmek ve ona hediyeler almak yerine anneye de iltifat etmek gerekir (17). Yapılan bir araştırmada, doğum sonrası 2. günde mental durumları değerlendirilen annelerin özellikle yorgun (%70), uykusuz (%65) ve aşırı hassas (%56) oldukları tespit edilmiştir (18).

Annelik hüznünün başlama zamanı postpartum östrojen ve progesteron seviyelerinin ani azalması ile aynı zamanda olduğu ve dolayısı ile postpartum hüznün endokrin bir fenomen olabileceği aktarılmıştır (13,19,20). Bazı çalışmalarda postpartum hüzün hastaları ve kontrol grubu arasında belirli günlerde bakılan östrojen ve progesteron düzeyleri açısından değişiklik gözlenmemiştir (21). Başka bir çalışmada ise annelik hüznü olanlarda gebeliğin 38. haftasında ve postpartum 2.-3. günlerdeki serbest östriol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve bunlarda ortalama prepartum östriol düzeylerinden postpartum düzeylere daha büyük bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Ancak yapılan başka bir çalışmada östradiol, progesteron ve prolaktin düzeyleri iki grup arasında farklı bulunmamıştır (20,22).

Postpartum hüzün bir uyum reaksiyonudur. Bu nedenle genellikle postpartum dönemde olası, kalıcı olmayan bir durum olarak ele alınsa da; hem sosyal hem profosyonel açıdan desteksiz kalan annelerde depresyon ve daha sonraki dönemde psikoza yol açabilir (23).

Annelik Hüznünün Klinik belirtileri

Annelik hüznü deneyimleyen annelerde çoğunlukla; "ağlama, yorgunluk, uyku bozukluğu, anksiyete, sinirlilik, duygu durumda hızlı değişiklikler, konsantrasyon güçlüğü, eleştiriye aşırı duyarlılık, kayıp ve keder duyguları" görülür (13). Diğer semptomlar Tablo 2'de belirtilmiştir (14).

Tablo 2 Annelik Hüznünün Belirtileri

Psikososyal belirtiler	Fizyolojik belirtiler
• Eşe karşı düşmanca tutumlar • Bebek ve öz-bakımla ilgili endişe • Anksiyete • Depersonalizasyon • Üzüntü • Çaresiz hissetme • İrritabilite • Hafıza bozuklukları	• Uykusuzluk • Yorgunluk • Enerji azlığı • İştahsızlık • Ağlama • Hafıza bozuklukları

Annelik Hüznünün Tedavisi

Annelik hüznünde farmakolojik tedaviye ihtiyaç duyulmaz. Genellikle iki hafta içinde belirtilerin şiddeti azalarak iyileşir. Fakat belirtiler tahmin edilen zamanda düzelmediyse, depresyona geçiş riski açısından dikkatli olunmalıdır. Bu hüznü deneyimleyen anneler, destek (ailesi ve sağlık personeli tarafından) ve bilgilendirme (annelik hüznü ile baş etme ve bebek bakımı) almalıdır. Annelik hüznü belirtilerinin iki haftadan daha uzun sürmesi durumunda annelerin bir sağlık kuruluşuna başvurması önerilmelidir (24,25).

Annelik Hüznünde Hemşirelik Yaklaşımı

Hemşirelerin bu riskli grubun takip edilmesi gerektiğinin bilincinde olması önemlidir. Gebelerin doğum öncesi kontrolleri esnasında duygusal problemlerde ilgili risklerinin belirlenip gereken yardımın temin edilmesi ve postpartum dönemde çevresel desteklerinin artırılması önemlidir. Öyküsünde psikiyatrik hastalık, tıbbi hastalık geçmişi olan, plansız gebeliği olan, yeterince sosyal desteği olmayan gebeler, postpartum dönemde psikiyatrik olarak riskli grubu meydana getiren, gebelikle birlikte annelik hüznü bakımından sık takip edilmesi gereken bir gruptur. Gebelik ve postpartum dönemlerdeki takiplerde fiziksel sıkıntılara odaklanıldığı kadar, kadının mental sağlığının da göz ardı edilmemesi ve bu yönde desteklenmesi hayati önem taşır. Bu açıdan kadınların eğitilmesi ve desteklenmesi gerekir (14).

Postpartum Depresyon (PPD)

Depresyon üzüntü, ilgi ya da istek kaybı, suçlu hissetme ya da düşük öz-değer, bozulmuş uyku ya da iştah, yorgunluk hissi ve düşük konsantrasyonla karakterize yaygın bir ruhsal bozukluktur. Postpartum depresyon (PPD) ise doğum sonu birkaç hafta içinde meydana gelen ve anne, bebek ve aile sağlığı açısından risk oluşturan yaygın ve ciddi bir duygusal bozukluktur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre, depresyon dünyada 260 milyondan fazla insanı etkilerken, tüm ruh sağlığı durumlarının yaklaşık yarısı 14 yaşında başlamaktadır (26).

Postpartum depresyon ortaya çıkış aşamasında çoğunlukla belirti göstermez ve annelerin %80'inde ilk 6 hafta içinde başlar ve zamanla giderek artar. Ortada belirgin bir sebep olmadan ağlama, hayattan zevk almama, isteksizlik, uyku problemleri, kilo verme, enerjisizlik, gerginlik, eksik hissetme, suçluluk hissi, irritabilite, umutsuzluk duygusu konsantre olamama ve ölmek isteme gibi belirtiler gösterebilir (2,27).

Bu kritik zamanda depresyonun başlaması annenin bebeğinin ihtiyaçlarını hassas bir şekilde fark etmesine ve cevap vermesine engel olur ve gelişen anne-bebek ilişkisini çökertir. PPD uygun bir şekilde tespit edilmezse ilerleyici bir hastalığa dönüşebilir, kadının hayat kalitesini düşürebilir, bebeğe zarar verme ve intihar risklerini artırabilir; dolayısı ile tüm aile için potansiyel negatif sonuçlar doğurabilir (27, 28)

Postpartum depresyon hem yasal olarak hem de tıbben yanlış tepkiler alan bir zihinsel düzensizliktir. Annelik hüznünü deneyimleyen kadınların % 20'sine etki eden bu bozukluk doğumdan 2 hafta– 6 ay sonra başlayabilir. Bu bir çeşit klinik depresyondur ve psikotik sayılmaz. Bu depresyonlar uzun sürebilir ve farmakolojik tedavi, psikoterapi veya bu tedavilerin kombinasyonunu gerektirebilir (6).

Tablo 3'de DSM-5 (Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı) ve ICD-10 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) depresyon için diagnostik kriterler görülmektedir (6).

Tablo 3: DSM-5 ve ICD-10 depresyon için diagnostik kriterler	
DSM-5	**ICD-10**
Majör depresyon	*Ciddi depresyon*
Son iki hafta neredeyse her gün en az beş semptomun bulunması	Genelde en az 2 hafta bulunan, neredeyse her gün, şiddetli yoğunlukta yaşanan en az yedi semptom vardır
Semptomlar:	İlişkili üç anahtar semptomun bulunması gerekir:
• Depresif ruh hali.	• Kalıcı üzüntü ya da düşük mod
• Aktivitelerin tümü ya da çoğunda belirgin ilgi ya da zevk azalması	• İlgi ve zevk kaybı
Diğer semptomlar:	• Yorgunluk ya da düşük enerji

• Diyetsiz ciddi kilo kaybı, kilo alma ya da iştahta azalma veya artma • İnsomnia ya da hipersomnia • Psikomotor ajitasyon ya da retardasyon • Yorgunluk ya da enerji kaybı • Değersiz hissetme, aşırı ya da gereksiz suçlu hissetme •Düşünme yeteneğinde ya da konsantre olmada azalma veya kararsızlık • Sürekli ölüm ya da intihar etme düşüncesi (spesifik bir planla ya da plansız) Semptomlar sosyal, mesleki ya da diğer önemli alan fonksiyonlarında klinik olarak önemli sıkıntı ya da bozukluğa neden olur. Semptomlar direkt olarak bir madde ya da başka bir medikal durumun fizyolojik etkisi nedeniyle değildir. Bir majör depresif atak oluşumu şizoefektif bozukluk ya da diğer psikotik bozukluklar ile daha iyi açıklanabilir değildir ve hiç ve manik veya hipomanik atak olmamıştır *Yetersiz belirtileri olan depresif dönem* * Depresif etkiler ve en az yukarıdaki klinik olarak önemli sıkıntılardan biri ya da en az 2 hafta süren kalıcı bozukluk *Peripartum başlangıçlı†* Ruh hali semptomları gebelik boyunca ya da doğumu takiben ilk 4 haftada gerçekleşir.	En az dört ilişkili semptom bulunmalıdır: • Uyku bozukluğu • Zayıf konsantrasyon ya da kararsızlık • Düşük öz-güven • İştahta azalma ya da artma • İntihar düşünceleri ya da girişimleri • Ajitasyon ya da hareketlerin yavaşlaması • Suçluluk duygusu veya kendini suçlama •Çok kısıtlı durumlar dışında, sosyal, çalışma hayatı veya ev işlerinde bireysel yetersizlik *Orta depresyon* En az iki anahtar semptom ve üç ilişkili semptom *Minör depresyon* Şiddetli derecede hiç semptom bulunmayan en az iki anahtar semptom ve iki ilişkili semptom *Postpartum başlangıçlı* Bozukluk doğumdan sonra ilk 6 hafta içinde başlar. ICD= Uluslararası Hastalık Sınıflandırması. DSM= Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayısal El Kitabı. *Minör depresyonun DSM-4'ten farkı (En az 2 hafta boyunca yaşanan 2-4 depresif semptom, bir semptomun depresif ruh hali ya da zevk kaybı olması gerekir). †Postpartum başlangıçlı depresyonun DSM-4'ten farkı (Psikolojik semptomların doğumu takiben ilk 4 haftada gerçekleşmesi).

Çoğu kadın postpartum depresyonu "anne olarak" "bir kadın olarak" ve sosyal açıdan kabul edilebilir bulmadığı için ailelerinden ve çevrelerinden saklarlar. Bu hastalığın tedavi edilmesi çok önemlidir çünkü bu durum intihar gibi vahim sonuçlar verebilir. Bir sağlık uzmanına danışmak gerekir (17). Ülkemizde annelerin %14 ile %41'inde postpartum depresyon belirtilerinin bulunduğu belirtilmektedir (30). Yapılan bir çalışmada gebeliğinde psikolojik sorun yaşayan, doğum sonrası yardım almayan kadınların PPD riskinin yüksek olduğu bulunmuştur. PPD riski olan kadınların öz bakım faaliyetlerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (31).

Risk Faktörleri

Sezaryen, multiparitite, yetersiz anne sütü, perinatal komplikasyonlar, planlanmayan/beklenmeyen gebelikler, bebeğin sadece mama ile beslenmesi, bebek bakımında annenin yalnız kalması ve aile desteğinin olmaması, kötü evlilik ilişkileri ve aile içi şiddet gibi durumlar risk faktörleri arasında gösterilmiştir (32). Bununla birlikte PPD'nun genetik yatkınlık, hormonal değişiklikler ve önemli yasam deneyimleri gibi birden fazla faktörün ortak etkisi sonucu ortaya çıktığı aktarılmaktadır. (33).

Erken postpartum dönemde yapılan bir araştırmada depresyon ile emzirme arasında bir ilişki olmadığı belirlenmişken (34) literatür incelendiğinde depresif annelerin emzirme konusunda daha fazla anksiyete yaşadıkları, sütlerinin doyuruculuğu ve yeterliliği açısından negatif düşüncelere sahip oldukları belirtilmektedir (35).

Prenatal dönemde riskli olarak değerlendirilen hastalara 3. Trimesterde ve doğum sonu hemen antidepresan ilaçlar proflaktik olarak verilebilir. Majör depresyonda antianksiyolitik ilaçlar ve psikoterapi uygulanır. Gerekirse evlilik sorunları konusunda danışmanlık verilebilir, destek grupları oluşturulabilir. Uygun müdahalelerle kolaylıkla iyileşme olabilir (10, 36).

Doğum Sonu Depresyona Yönelik Tarama Yöntemleri

PPD'yi belirlemek için, olan, Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği (EDDÖ), Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Doğum Sonrası Depresyon Tarama Ölçeği (DDTÖ), ve Durumluluk-Süreklilik Kaygı Envanteri (STAI) ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olup kullanılabilen ölçeklerdir.

Edinburgh Doğum Sonrası Depresyon Ölçeği (EDDÖ): 1987 yılında geliştirilmiştir. Ölçek kadınlarda doğum sonu depresyonu taramayı amaçlamaktadır. Ölçeğin ülkemizde geçerlilik güvenilirlik çalışması 1996'da yapılmıştır. Ölçek 10 maddeden oluşmaktadır (1, 11, 27, 30, 37) .

Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ): Beck ve arkadaşlarının geliştirilmiş olup Hisli tarafından Türkçeye uyarlanmıştır. Ölçek 21 kendini değerlendirme cümlesi içermektedir (1,38).

Doğum Sonrası Depresyon Tarama Ölçeği (DDTÖ): DDTÖ, 35 madde, yedi boyut ve her boyutta beş madde içeren, beşli Likert şeklinde bir öz bildirim ölçeğidir. Her madde, annenin doğumdan sonraki duygularını tanımlamaktadır. (1,39).

T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 2018'te yayınladığı Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi'nde doğum sonu 4. İzlemde daha önce bilinen ruhsal hastalık öyküsü olanları, psikotik bozukluklar (şizofreni, bipolar bozukluk), psikotik depresyon ve intihar riski açısından ilgili birime yönlendirilmesi gerektiği ve taburculukta

ihtiyaç halinde “Edinburgh Postpartum Depresyon Ölçeği”nin uygulanabileceği belirtilmiştir (40).

Postpartum Depresyonlu Olgularda Hemşirenin Rolü

Doğum sonu dönemde anneye yeterli destek olunmadığında bu sürece uyum sağlamada problemler görülebilmekte, fizyolojik ve ruhsal problemler ortaya çıkabilmektedir. Postpartum ilk gün, sağlık profesyoneli ile yoğun iletişim halinde olan annenin doğum sonu döneme adaptasyon sağlayabilmesinde ailenin yanı sıra, sağlık personelinden, bilhassa hemşirelerden edindiği bakım son derece önemlidir. Kadın doğurup taburcu olduktan sonra evine döndüğünde yardım gereksinimi olur ve bu dönemde en çok destek olabilecek kişiler eşi ve diğer aile mensuplarıdır. Dolayısıyla doğumdan sonra annenin yanında bulunan kişiler anneye psikolojik destek sağlamak için uygun konumdadırlar. Hemşireler bu kişilere doğum sonu duygusal değişiklikler konusunda bilgi ve danışmanlık verebilir. Postpartum dönemde anne-bebek etkileşimi zamanla gelişir. Bu süreci eş ve çevre desteği kolaylaştırır (2).

PPD durumunda hemşirelerin, tüm anneleri (özellikle risk grubunda olanlar) karşılaşabilecekleri muhtemel problemler, depresyon semptomlarını fark etme ve ihtiyaç duyduklarında başvurabilecekleri yerler ve kişiler hakkında bilgilendirmesi gerekir. Bu açıdan birinci basamak sağlık kurumlarında PPD göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle gebe kadın veya ailesine ulaşma fırsatı oluşturan tüm eğitim ve danışmanlık girişimlerinde, postpartum depresyon konusu ele alınmalıdır (33). Hemşireler/ebeler postpartum depresyonu, bakım sağladığı kadınlara, ipucu oluşturabilecek sorular sorarak cevaplar doğrultusunda tanılayabilirler. Temel sağlık hizmetlerinde çalışan hemşirelerin/ebelerin postpartum depresyonu olan kadına yardım etmek ve bebeklerinin veya çocuklarının güvenliğini sağlamak için zamanında müdahale edebilmeleri, postpartum depresyon hakkında eğitilmeleri ile sağlanabilir (41).

Postpartum Psikoz: Bipolar bozukluk

Doğum sonrası psikoz genellikle “hezeyanlar, depresyon ve annede kendisine ya da bebeğine zarar verme düşünceleri ile belirti veren bir sendrom”dur. Bazı kadınlar bu dönemde, bu düşüncelerini gerçekleştirebilme potansiyeline sahip olduğu için çok dikkatli olunması gerekir. Şizofreni veya bipolar bozukluk geçmişi olan kadınların yüksek risk altında olduğu ifade edilmektedir (1).

Postpartum psikoz gelişen annelerde genellikle bipolar depresyon, mani ya da karışık duygu durumları gibi psikotik özelliklerle uyumlu bozukluk teşhisi vardır. Kadınlar psikoza doğumdan sonra hayatlarının başka herhangi bir döneminden daha fazla eğilimlidir. Bipolar bozukluğu olan kadınlar için

doğumdan sonra ilk 30 gün doğumdan sonraki herhangi bir dönemde olan kadınlara kıyaslandığında psikiyatrik sorun yaşamanın riski nispeten daha fazladır ve doğumdan sonra 30-60 günler arasında risk azalır. Bipolar bozukluğu olan kadınlarda doğum sonrası dekompanzasyon nedenleri genetik faktörleri ve nörobiyolojik olarak hormonal değişikliklere duyarlı olan kadınlarda doğumdan sonra yoğun gonadal steroid çekilmesini içerir (16) .

Bipolar bozukluğun seyrine gebeliğin etkisi henüz aydınlatılamamıştır. Muhtemelen farklı özelliklere sahip toplumlara dayalı olması nedeniyle yayınlanmış çalışma raporları değişiklik gösterir. Bazı araştırmacılar gestasyon dönemi boyunca bipolar bozukluğu olan kadınlarda iyi duygudurum seyri ya da stabilizasyon ve iyileşme belirtmişlerdir, yani bu koruyucu bir etkidir, halbuki diğer araştırmacılar gebelikte kriz için artan risk veya etkinin olmadığını ifade etmişlerdir. Uygun tedavi için şimdiye kadarki en önemli ön koşul bipolar bozukluğun fark edilmesi ve klinik olarak teşhis edilmesidir. Bipolar bozukluğu olan birçok kadın depresyon ya da komorbid mental bozukluklar için tedavi almasına rağmen (madde bağımlılığı ya da anksiyete bozuklukları gibi), altta yatan neden yeterince anlaşılmadığından dolayı uygun tedavi alan kadın sayısı azdır. 'Tedaviye dirençli' doğum sonrası depresyonu olan kadınların yarısı aslında tanı konmamış bipolar bozukluktan mustariptir. Postpartum psikoz ve bipolar bozukluğu olan kadınlarda bir dizi aday gen çalışmaları, ortak bir şekilde, gen özelliklerinin steroid hormonlar tarafından etkilendiğini vurgulamıştır (16).

Postpartum psikozu olan annelerin kafası sürekli karışıktır, dengesiz ruh hali, garip davranışlar gibi tipik psikotik özellikleri de bulunabilir (11). Hastanın bebeğe bakım vermeme, kendisine ya da bebeğe zarar verme düşünceleri bulunur. Bu sorunlu düşünce temelinde bebeğin kusurlu ya da ölü olduğu, içine kötü ruhlar girdiği düşüncesi bulunur. Bu sorunlu düşünceler çocuğu acı çekmekten kurtarmak için onu öldürme yönelimine neden olabilir. Varsanılar kadına bebeği öldürmesini söyleyen sesler biçiminde olabilir (1).

Tedavi

Postpartum psikozu olan kadına intihar riski sebebiyle hızla, acilen tedavi uygulamak gereklidir. Kadın hospitalize edilmelidir. Kadının bebeğe veya kendisine zarar vermesi önlenmelidir. Kadın emziriyorsa ilaçlar dikkatli seçilmeli, tercihen ilaç verilmemelidir. Akut psikotik dönem geçtikten sonra psikoterapi gereklidir. Terapi kadının annelik rolüne uyum sağlaması ve rahat olmasını içerebilir. Eş desteği ve sosyal destek kadındaki stresi azaltmada etkili olur (1).

Birinci basamakta çalışan sağlık profesyonelleri bu konuda etkili tanı ve ilk tedaviyi sağlayabilecek konumdadır. Farkındalık oluşturmak burada yapılması

gerekenlerden biridir. Her aile sağlığı elemanı ve aile hekimi kendisine "rutin izlem" için gelen veya bebeğini postpartum dönemde bebek izlemi için getiren bir lohusayı uygun iletişim yöntemlerini kullanarak değerlendirebilir (32).

Postpartum Anksiyete Bozuklukları

Perinatal dönemdeki anksiyete bozuklukları genelde yaygın olmasına rağmen göz ardı edilir. Örneğin toplum temelli bir çalışmada gebe olmayan kadınlara göre gebe ve postpartum dönemdeki kadınlarda son yıl içindeki prevalans % 13 olarak bildirilmiştir. Afrika ülkelerinde de oranlar aynıdır ve depresif bozukluklarda önemli komorbidite vardır. Perinatal periyotta anksiyetenin seyri konusunda az çalışma yapılmıştır ancak bazı kanıtlar gebe ve postpartum dönemdeki kadınlarda genel anksiyete bozuklukları ve anksiyete semptomlarının prevalansının azaldığını öne sürmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında gebe ve postpartum dönemdeki kadınlarda gebe olmayan kadınlara göre anlamlı derecede daha yüksek risk olduğu bildirilmiştir. Postpartum dönemdeki ruminasyonlar bebeğe zarar verme ruminasyonlarını içerebilir ama bunlar gerçek zararla ilişkili değildir (psikotik bozukluktaki sanrıların aksine), dolayısıyla, sağlık-bakım profesyonellerinin obsesif ruminasyonları sanrılardan ayırt etmesi gerekir (6).

Perinatal dönemde yaygın olan anksiyete bozuklukları geniş bir yelpazeyi kapsar. Bunlar genel anksiyete, obsesif kompulsif bozukluk, panik ve sosyal anksiyete bozukluklarını içerir. Çoğu durumda anksiyete semptomlarının şiddeti ve etkisi (ör. kaygı, kaçma ve obsesyon) anksiyete bozukluklarının teşhis seviyesini arttırmaz ancak; distres ve bozuklukların en azından hafiften orta seviyeye gelmesine neden olur. Perinatal depresyona benzer şekilde, anksiyete de "Beck Anksiyete Ölçeği" gibi öz bildirim ölçekleri kullanılarak belirlenir (42).

Anksiyete bozuklukları sıklıkla kronik olabilir ve böyle olan çoğu kadın gebeliğe anksiyete bozukluğuyla girecektir. Perinatal depresyon gibi perinatal anksiyete bozuklukları için önemli risk faktörü olduğu bir anksiyete bozukluk öyküsüdür. Anksiyete bozukluğu ya da depresyon öyküsü ötesinde, perinatal anksiyete bozuklukları için risk faktörleri üzerine olan araştırmalar karışık ve yetersizdir.

Takip-teşhis ve değerlendirmelerle yapılan büyük ölçekli bir postpartum tarama çalışmasında, majör depresyonu olan kadınların% 66'sında anksiyete bozuklukları da bulunmuştur. Bu tespit doğumu takiben yaşanan anksiyete bozuklukları üzerine olan nispeten küçük yayın grubunun nedenlerini açıklayabilir. Duygudurum bozukluğu yaşayan birçok yetişkin çocukluk ya da ergenlik döneminde ciddi anksiyete semptomları ya da anksiyete bozukluğu yaşamıştır ancak aynı şey tekrarlayan depresif bozukluğu olan ya da herhangi bir

anksiyete bozukluğu daha olan postpartum dönemdeki kadınlar için geçerli değildir (42).

Perinatal Mental Bozuklukların Fetüs ve Çocuğa Etkileri

İki meta-analiz çalışması antenatal depresyon ve fetal ve neonatal etkiler arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Her iki rapor da antenatal depresyon semptomlarının erken doğum (<37 hafta gebelik) riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Antidepresanlar ya da sigara içme daha ciddi depresyon ve düşük doğum ağırlıklı bebek risk işareti olabilir. Çeşitli çalışmalar yüksek prematüre oranı ile tutarsız olmasına rağmen maternal anoreksiya nevrozanın (şimdiki ya da geçmiş) düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Şizofreni de ayrıca doğumdan sonra 1 yıl içinde düşük doğum ağırlığı, erken doğum, ölü doğum ve bebek ölüm riskinde artış ile ilişkilidir. Bu risk kısmen sigara, yoksulluk, kötü beslenme ve madde bağımlılığı da dahil olmak üzere sıkıntı ile ilişkili çevresel faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu ciddi sonuç riskleri bebeklerde annelerinde şizofreni ve ciddi bozukluk öyküsünün olmasına göre önemli ölçüde değişiklik göstermez. Şizofreni ve duygudurum bozuklukları olan her iki grupta da riskler madde kullanım bozuklukları olan annelerin bebeklerde olduğundan daha düşüktür (43).

Doğum sonrası depresyonu olan annelerin çocuklarında duygusal sorunların artma riski uzun zaman önce belirtilmiştir. Anne ve bebek davranışlarının ayrıntılı kayıtları postpatrum depresyonu olan annelerin bebeklerinin erken duygusal regülasyon ve sosyal davranış zorluğu yaşama riskinin arttığını göstermiştir. Longitudinal çalışmalar okul yıllarındaki içsel bozukluklar, sosyal yetkinlik zayıflığı ve ergenlik dönemi boyunca artmış depresyon riskini de içeren etki alanı ve farklı yaş aralıklarında doğum sonrası depresyon ve duygusal sonuçlar arasındaki ilişkileri açıklar. Longitudinal çalışmalar ayrıca antenatal depresyonun çocuklar için artmış emosyonel problemlerle ilişkili olduğunu göstermiştir; öz-bildirim semptomları ve depresif bozukluk geç ergenlik döneminde artmış klinik depresyon riskiyle ilişkilidir. Etki büyüklüğü genellikle depresif bozukluk teşhisi konulan annelerin çocuklarında daha fazla olsa da riskler hem depresyon hem de depresif bozukluk semptomlarıyla ilişkilidir (43).

Depresyon ve anksiyete aslında komorbittir ve dolayısıyla birine dayanan bağlantılar diğeri ile ilişki sebepleri içerebilir. Çeşitli çalışmalar antenatal anksiyetenin öz bildirim semptomlarının çocukluk ve ergenlik dönemi semptomları ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Anksiyete semptomları hem antenatal hem de postnatal dönemde gelişirse antenatal depresyonun bağımsız etkisi gelişmez (43).

Doğum Sonrası Dönemde Anneliğe Uyumda Hemşirenin Rolü

Türkiye'de doğum yapmış annelerin çoğunlukla 24 saat sonra hastaneden taburculuğu sağlanmaktadır. Doğum sonu ilk 24 saat acil olarak meydana gelebilecek bazı komplikasyonların önüne geçmek için yeterli olarak görülebilir. Fakat postpartum süreçte annenin yeni durumuna adapte olmasına destek sağlamak için bu süre yetersizdir. Posttpartum ilk gün, sağlık çalışanları ile yoğun iletişim içinde olan annenin doğum sonu döneme uyum göstermesinde ailenin yanı sıra, sağlık profesyonellerinden, bilhassa hemşirelerden edindiği bakım büyük önem taşır (12). Perinatoloji hemşireleri erken müdahale ve sevk için doğum sonu dönemde anksiyete ya da psikolojik bozuklukları önceden tespit edip tanımlamayabilmelidir (10).

Hemşireler, birinci basamak sağlık kuruluşlarında, postpartum ve prenatal kliniklerde annelerin yanındadır. Doğum sonu dönemde adaptasyon problemleri anne taburcu olup eve gittikten sonra da (4-6 hafta) bulunmaktadır. Annelerin evde bulundukları bu süreçte belirtilerin ihmal edilmesi ve erken tanılamanın yapılamaması muhtemeldir. Bu nedenle, önleyici tedbirlerin erken dönemde alınması önemlidir. Bu nedenler hemşire ve ebe;

- Postpartum 6 haftalık sürede anne ve bebeklerle ilgili yaşanan sorunları sürekli değerlendirmelidir.
- Ev ziyaretleri sırasında annenin öyküsü ve son doğumu ile ilgili bilgileri almalı ve riskleri araştırmalıdır. Bununla birlikte, annelik rolü, anne-bebek ilişkileri, evdeki faaliyetleri ve işi ile ilgili bilgileri de ele almalıdır.
- Bakım ihtiyaçlarını planlanarak anne ve bebek sağlığı için eğitim ve danışmanlık rollerini gerçekleştirmelidir. Dinlenme, meme bakımı, hijyen ve uterus masajı, involüsyon yenidoğan beslenmesi ve bakımı gibi konularda eğitim vermelidir.
- Kadını duygularını ifade etmesi için cesaretlendirmelidir. Aile içi ilişkiler ve destek sistemlerini değerlendirmelidir. İhtiyaç durumunda psikiyatrik ya da ruhsal sağlık profesyonellerine sevk sağlamalıdır (10,12).

KAYNAKLAR

1. Erdem Ö, Bucaktepe PGE. (2012). Postpartum depresyon görülme sıklığı ve tarama yöntemleri. Dicle Tıp Dergisi.; 39 (3): 458-461.
2. Buran G**,** Gebelik Ve Postpartum Dönemde Psikolojik Değişiklikler (2009). 1.Ulusal Kadın Sağlığı Kongresi, 2-4 Kasım, Harbiye Kültür Merkezi İstanbul.
3. Altınel T. (2008). Edirne Sehir Merkezindeki 15-49 Yaş Kadınlarda Ruhsal Durum ve Etkileyen Faktörler. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Edirne.
4. Choudhury M., Counts S., Horvitz E. (2013). Predicting Postpartum Changes in Emotion and Behavior via Social Media.
5. Postpartum Depression (2022). http://www.cdc.gov/reproductivehealth/Depression/ Erişim tarihi: 02.12.2022.
6. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. (2014). Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. Lancet; 384: 1775–88.
7. Eren Tİ. (2007). Postpartum Depresyon Prevalansı ve Sosyodemografik Risk Faktörleri. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
8. Feeley N, Bell L, Hayton B, MD, Zelkowitz P, Carrier MA. (2015).Care for Postpartum Depression: What Do Women and Their Partners Prefer? Perspectives in Psychiatric Care;1-11.
9. Vural G, Akkuzu G. (1999). Normal vajinal yolla doğum yapan primipar annelerin doğum sonu 10.günde depresyon yaygınlıklarının incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi; 3:33-38.
10. Simpson KR, Creehan PA (2008). Perinatal Nursing.Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia.
11. Toker MÖ. (2014). Postpartum depresyon. Hasan Kalyoncu Üniversitesi. Psıkoloji Araştırmaları. 1. Sayı,
12. Beydağ KD. (2007). Doğum sonu dönemde anneliğe uyum ve hemşirenin rolü. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni;6:479- 484.
13. Erdem Ö, Bez Y. (2009). Doğum Sonrası Hüzün ve Doğum Sonrası Depresyon. Konuralp Tıp Dergisi;1(1):32-37.
14. Yüksekol ÖD, Arguvanlı SÇ, Başer M. (2014). Annelik Hüznü ve Hemşirelik. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi ;2(10):56-61.
15. Erdem Ö. (2009). Prepartum Ve Postpartum Dönemde Annelerin Duygu Durumlarının İncelenmesi. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile

Hekimliği Anabilim Dalı. Danışman: Yrd. Doç. Dr. P. Gamze Erten Bucaktepe., Diyarbakır.
16. Buttner MM. Brock RL, O'Hara MW. (2015) Patterns of women's mood after delivery: A growth curve analysis. Journal of Affective Disorders; 174:201–208.
17. Beji NK. (2010). Postpartum Dönemde Gebe ve Ailesinin Psikososyal Adaptasyonu. Editör: Nuran Kömürcü. Perinatoloji Hemşireliği. Sağlık Bakanlığı İstanbul Sağlık Müdürlüğü, İstanbul, s.332-337.
18. Ersoy, M. (2000). Loğusalık döneminde annenin yaşadığı duygusal dalgalanmalar ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği Yüksek Lisans Tezi.
19. Nesrin Karamustafalıoğlu N, Uz. Dr. Nesrin Tomruk N. (2000). Postpartum Hüzün ve Depresyonlar. Duygudurum Dizisi; 2:64-71.
20. Aydemir N. (2007). BEAH Sağlam Çocuk Polikliniğine Başvuran 0-1 Yaş Bebeği Olan Annelerde Depresyon Taraması ve Depresyonda Etkili Risk Faktörlerini Belirleme. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul.
21. Hedrick V et al (1999). Biological determinants of postpartum depression. Postpartum Mood Disorders, Miller LJ (Ed), Washington DC, American Psychiatry Pres, Inc. 1: 65-82.
22. MW, Schlecte JA, Lewis DA et al. (1991). Prospective study of postpartum blues. Biological and psychosocial factors. Arch Gen Psychiatry; 16: 921-932.
23. Gölbaşı Z. (2008) Postpartum Komplikasyonlar/Riskli Durumlar. İn: Şirin A, Kavlak O (Eds) Kadın Sağlığı. Bedray Basın Yayıncılık, İstanbul, p.790-809.
24. Bloch M, Rotenberg N, Koren D, Klein E. (2006). Risk factors for early postpartum depressive symptoms. Gen Hosp Psychiatry; 28:3-8.
25. Kurt A, Kısa C. (2004). Postpartum hüzün. 3P Dergisi; (ek 4);7-11.
26. http://www.who.int/topics/depression/en/, https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/sport-for-health-partnership-bringing-who-and-qatar-ministry-of-public-health-together-to-raise-mental-health-awareness Erişim tarihi: 02.12.2022.
27. Efe ŞY, Taşkın L, Eroğlu K. (). Türkiye'de postnatal depresyon ve etkileyen faktörler. J Turkish-German Gynecol Assoc; 10: 14-20.
28. Horowitz JA, Goodman JH. (2005). Identifying and Treating Postpartum Depression. JOGNN, 34, 264–273.

29. Durukan E, İlhan MN, Bumin MA, Aycan S. (2011). 2 Hafta-18 Aylık Bebeği Olan Annelerde Postpartum Depresyon Sıklığı ve Yaşam Kalitesi. Balkan Med J; 28: 385-93.
30. Yıldırım, A., Hacıhasanoğlu, R., Karakurt, P. (2011). Postpartum depresyon ile sosyal destek arasındaki ilişki ve etkileyen faktörler. Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi. 8:1.
31. Çelikel AS. (2012). Doğum Sonrası Dönemde Fonksiyonel Durum İle Postpartum Depresyon İlişkisinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Ankara.
32. Erdem Ö, Çelepkolu T. (2014). Postpartum Depresyonun Risk Faktörleri ve Nedenleri. Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care;8(3):93-99.
33. Seven M, Akyüz A (2013). Postpartum Depresyon Gelisiminde Etkisi Az Bilinen Bir Faktör: Infertilite. HEMAR-G;10 (3): 7-11.
34. Özkan H, Üst ZD, Gündoğdu G, Çapık A, Şahin SA. (2014). Erken Postpartum Dönemde Emzirme ve Depresyon Arasındaki İlişki. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni;48(2):124-31.
35. Annagür BB, Annagür A. (2012). Doğum Sonrası Ruhsal Durumun Emzirme ile İlişkisi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar-Current Approaches in Psychiatry; 4(3):279-292.
36. Coşkun A. Aslan E. (2012). Doğum sonu Döneme İlişkin Sorunlar. Hazırlayan: Anahit M. Coşkun. Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği El kitabı. Koç Üniversitesi Yayınları.1.Baskı, s. 293-315.
37. Engindeniz, A.N., Küey, L., Kültür, S. (1997). Edinburg doğum sonrası depresyon ölçeği Türkçe formu geçerlilik ve güvenirlik çalışması. Bahar Sempozyumları 1. Kitabı, Psikiyatri Derneği Yayınları, Ankara, 51-52.
38. Taşdemir S, Kaplan S, Bahar A. (2006). Doğum Sonrası Depresyonu Etkileyen Faktörlerin Belirlenmesi. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi,;1(2):105-118.
39. Karaçam Z, Kitiş Y. (2008). Doğum Sonrası Depresyon Tarama Ölçeği: Türkçede Geçerlik ve Güvenirliği, Türk Psikiyatri Dergisi; 19(2):187-196.
40. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı (2018). Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
41. Tezel A. (2006). Pospartum Depresyonun De¤erlendirilmesinde Hemflirelerin/Ebelerin Sorumlulukları. New/Yeni Symposium Journal;44(1):49-52.
42. M.W. O'Hara, K.L. 4 Wisner. (2014). Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28, ,3–12.

43. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, Howard LM, Pariante CM. (2014) Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. Perinatal mental health 3. Lancet; 384: 1800–19.

Meme Kanseri ve Heterojenitesi

Seçil YILMAZ[1], Medine DOĞAN SARIKAYA[2]

Elif YAŞAR[3], Nilhan MUTLU[4]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0001-9381-828X

2 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0003-0435-6066

3 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0001-5974-4176

4 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri/TÜRKİYE
ORCID: 0000-0001-8308-1456

Meme Kanseri

Kanser, birden fazla gelişen moleküler bileşene sahip karmaşık, heterojen ve oldukça dinamik bir hastalıktır (Moses ve ark., 2018). Vücudun hemen hemen her organında veya dokusunda anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüyüp normal sınırlarını aşarak vücudun diğer bölgelerine ve/veya diğer organlara yayılması olarak tanımlanabilir (WHO, Son Erişim Tarihi: 14 Aralık 2022). Meme kanseri ise meme bezleri ve/veya kanalları gibi meme dokusundaki hücrelerin anormal çoğalması nedeniyle oluşan ve tümörün başlaması, büyümesi, metastazı, invazyonu ile anjiyogenez ve nüks gibi oldukça karmaşık süreçlerden oluşan heterojen bir kanser türüdür (Wang ve Luo, 2015).

Kadınlar için büyük bir tehdit haline gelen meme kanseri dünya çapında bugün 2,3 milyon yeni vaka ile akciğer kanserinin yerini alarak en sık teşhis edilen kanser türü olmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2020 yılı verilerine göre yaklaşık 685.000 ölümle (her 6 kanser ölümünün 1'i) kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerin önde gelen sebebidir (Globocan, 2020). Meme kanserine bağlı ölümlerin önüne geçilebilmesi için DSÖ, zamanında teşhis, yeterli tedavi ve hasta yönetiminin başarılı bir şekilde uygulanmasını teşvik etmesine rağmen yıllar geçtikçe hastalık yükü artmaktadır. Bu çabaların temeli olarak yeterli ve etkili bir tedavi için meme kanseri oluşum mekanizmaları, alt türleri ile meme kanser biyolojisinin iyi anlaşılması önemlidir.

Meme kanseri genetik ve klinik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. (Stingl ve Caldas, 2007) Bu nedenle klinik tedavi ve prognoz hastalar arasında büyük farklılıklar gösterir. Bu heterojenliği organize etmek için meme kanseri sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmalar, yıllar boyunca tedavi ve prognoza yardımcı olmak için kullanılan bir araca dönüşmüştür (Tsang ve Tse, 2020). Meme kanserinde tümörün memenin epitelyal bileşeniyle mi sınırlı olduğunu yoksa çevredeki stromayı invaze mi ettiğini ve bu tümörün meme kanallarında mı yoksa loblarda mı ortaya çıktığını anlamak için histolojik sınıflandırma kullanılmaktadır (do Nascimento ve Otoni, 2020). Meme kanseri histolojik olarak in situ karsinom ve invaziv karsinom olarak kategorize edilebilir. İnvaziv karsinom kanseri çevreleyen meme dokusuna yayılan türdür. In situ karsinom ise başladığı bölge ile sınırlı olan ve yayılmayan bir tür olarak tanımlanır. İn situ meme karsinomu kanser süt kanallarında gelişmiş ise duktal; süt bezlerinde gelişmiş ise lobüler olarak alt sınıflara ayrılır. Duktal karsinoma in situ (Ductal Carcinoma In Situ: DCIS), lobüler karsinoma in situ'dan (Lobular Carcinoma İn Situ: LCIS) önemli ölçüde daha yaygındır ve heterojen bir tümör grubunu kapsar. İn situ karsinomlara benzer şekilde, invaziv karsinomlar, histolojik alt tiplere farklılaşan heterojen bir tümör grubu olup en sık görülen alt türleri invaziv duktal karsinom (Invasive Ductal Carcinoma: IDC) ve invaziv

lobüler karsinom (Invasive Lobular Carcinoma: ILC)'dur (Eliyatkın ve ark., 2015). Bunlar arasında IDC en yaygın olanıdır ve tüm invaziv meme karsinomlarının yaklaşık %70'ini oluşturken ILC en yaygın görülen ikinci meme kanseri türü olup meme kanseri teşhisi konan vakaların yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır (do Nascimento ve Otoni, 2020). Bu sınıflandırma onlarca yıldır değerli bir araç olarak kullanılsa da, prognostik önemi olan daha yeni moleküler belirteçleri içermeyen yalnızca histolojiye dayanan bir sınıflandırmadır. Bununla birlikte, meme kanserinin moleküler alt tipinin tanımlanması, meme kanseri heterojenitesinin daha da kapsamlı ve klinik olarak ilgili bir sınıflandırmasının sağlanmasına yardımcı olacaktır (Malhotra ve ark., 2010).

Meme kanseri çeşitli teknikler, kavramlar ve uygulamalar kullanılarak biyobelirteçlerin ifadesine dayalı bir şekilde moleküler olarak sınıflandırılmıştır. Moleküler sınıflandırma basitleştirilmiş bir sistem gibi görünse de, meme kanserinde rutin uygulamada klinik yönetim için bugüne kadarki en önemli ve bilgilendirici bir taksonomi olmuştur (Rakha ve Green, 2017). Perou ve arkadaşları 2000 yılında binlerce geni aynı anda ölçen gen ekspresyon dizilerini kullanarak meme kanserinin moleküler bir portresini oluşturan ilk kişilerdir ve yaptıkları çalışma ile meme kanserinin gen ekspresyon paternlerine dayalı olarak luminal benzeri (pozitif hormon reseptörü grubu; östrojen (ER) ve/veya progesteron reseptörünü (PR) eksprese eden), HER2-pozitif (insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) ve bazal benzeri (üçlü negatif grup; ER PR ve HER2 için negatif) olmak üzere moleküler alt tipler halinde sınıflandırılabileceğini açıkladılar (Perou ve ark., 2000). Daha sonraki süreçte luminal benzeri (ER-pozitif) grup, Ki-67 (proliferasyon belirteci) yüzdesine veya PR varlığına dayalı olarak luminal A ve luminal B olmak üzere iki ayrı prognostik gruba ayrılmıştır (Tablo 1.) (Sonnenblick ve ark., 2014).

Tablo 1. Meme kanserinin moleküler alt tiplerinin sınıflandırılması ve tedavileri.

Moleküler Alt Tipler	Luminal A	Luminal B		HER2+	TNBC
		(HER2-)	(HER2+)		
Biyobelirteçler	ER+ PR+ HER2- Ki67düşük	ER+ PR- HER2- Ki67yüksek	ER+ PR-/+ HER2+ Ki67düşük/yüksek	ER- PR- HER2+ Ki67yüksek	ER- PR- HER2- Ki67yüksek
Görülme Sıklığı (%)	40–50	20–30		15–20	10–20
Prognoz	İyi	Orta		Kötü	Kötü
Terapi Cevapları	Endokrin	Endokrin Kemoterapi	Endokrin Kemoterapi Hedefli Terapi	Kemoterapi Hedefli Terapi	Kemoterapi

*ER: östrojen reseptörü; PR: progesteron reseptörü; HER2: insan epidermal büyüme faktörü reseptör. (do Nascimento ve Otoni, 2020).

Luminal benzeri tümörler, tüm tümörlerin %60-70'ini oluşturan en yaygın meme kanseri türüdür. Luminal B tümörlü hastalar, luminal A meme kanseri olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha kısa genel sağkalım sürelerine sahiptir. Tüm meme kanseri alt tipleri arasında, luminal A tümörleri en iyi prognoza sahipken, luminal B, HER2 pozitif ve bazal alt tipler daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (Johnson ve ark., 2021). HER2, hücre dışı sinyaline bağlanan ve hücre çoğalmasına, farklılaşmasına ve hayatta kalmasına aracılık eden kaskadı başlatan bir transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar. Tüm meme kanserlerinin %15 ila %20'si HER2 proteinini aşırı eksprese eder ve/veya HER2 gen amplifikasyonuna sahiptir, bu da tümör agresifliği ve kötü klinik sonuç ile ilişkilidir (Tang ve Tse, 2016). Bazal benzeri alt tip, tüm üçlü negatif meme kanserlerinin (Triple Negative Breast Cancer: TNBC) %70-80'ini; tüm invaziv meme kanserlerinin ise yaklaşık %15'ini oluşturur. Tanım olarak, bazal benzeri TNBC, şu anda hedefe yönelik tedavi için mevcut olan ER, PR ve HER2 belirteçlerin ekspresyonundan yoksundur ve yüksek oranda lokal ve uzak nüks gösterir (Tablo 1.) (Tang ve Tse, 2016; Prat ve ark., 2015).

Sınıflandırmalarla birçok farklı alt tipe ayrılan meme kanserleri farklı tümör biyolojisine sahiptir. Günümüzde kemoterapi, radyoterapi, endokrin tedavisi, cerrahi ve immünoterapi gibi mevcut tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen hastalar arasında klinik tedavi ve prognoz büyük farklılıklar göstermektedir (Tablo 1.). Farklı klinik sonuçlarla ilişkili olan çeşitli meme kanseri alt tiplerinden köken alan ve kanser kök hücreleri (KKH) olarak adlandırılan hücreler tümör heterojenitesine neden olmaktadır (Burrell ve ark., 2013). Bu nedenle bazı meme kanseri alt türleri daha iyi prognoza sahip olup tedavi

edilebilir; bazıları ise metastatiktir ve terapötik gelişmelere rağmen hala tedavi edilememektedir. Meme kanserinin çeşitli alt tiplerine özgü moleküler heterojenliğin ve tümör başlatan KKH'lerin daha iyi anlaşılması ile meme kanseri teşhisinin, prognozunun ve tedavisinin geleceği şekillenebilecektir.

Meme Kanser Heterojenitesi

Tümörler arası heterojenliği anlamak, hedefe yönelik tedavi ve önleyici müdahaleler geliştirmek için anahtardır. Meme tümörleri, genetik ve genetik olmayan değişikliklerin bir sonucu olarak hem inter- hem de intraheterojenite sergilerler (Polyak, 2007). İlk olarak, tek bir tümörün hücreleri arasında intratümöral olarak adlandırılan heterojenite ortaya çıkabilir. İntratümöral heterojenite (lezyon içi heterojenite olarak da bilinir), aynı tümör örneğinde farklı tümör hücresi popülasyonlarına (farklı moleküler ve fenotipik profillere sahip) karşılık gelir (Jamal-Hanjani ve ark., 2015). İntratümör heterojenitenin, metastazı olankanser hastalarında terapötik direncin ve tedavi başarısızlığının önde gelen belirleyicilerinden biri ve kötü genel sağkalımın ana nedenlerinden biri olduğu düşünülmektedir (Ramón Y Cajal ve ark., 2020). Bir bireyde tümörü etkileyen üç heterojenlik formu vardır: intraprimer heterojenite; aynı primer tümörün iki hücresi arasındaki genetik heterojenliği ifade eder, intermetastatik heterojenite; farklı metastazlara neden olan hücreler arasındaki genetik heterojenliğe karşılık gelir, intrametastatik heterojenite ise aynı metastazın iki hücresi arasındaki genetik heterojenite anlamına gelir (Reiter ve ark., 2019). Son olarak, tümörler arası heterojenite (intertümoral heterojenite), farklı etiyolojik ve çevresel faktörlerin neden olduğu değişmiş genotip ve fenotipe sahip farklı hastaların tümörleri arasındaki heterojenitedir ve bu, her bireye özgü kişiselleştirilmiş tedaviler gerektirmektedir (Liu ve ark., 2018). Ekstrinsik faktörler tümör heterojenitesini güçlü bir şekilde etkiler. Genetik/ epigenetik değişikliklerin ve tümör mikroçevresinin kombinasyonu, heterojenite oluşturabilir ve tümörün ilerlemesini destekleyebilir (Prasetyanti ve Medema, 2017)

Meme kanserinde tümör heterojenitesinin altında yatan mekanizmanın anlaşılması ve tümör içindeki heterojenliği açıklamak için üç model önerilmiştir. İlk olarak klonal evrim modelinde epitelde bulunan normal hücreler mutasyonlar geçirerek kontrolsüz çoğalan saldırgan kök hücrelerin ortaya çıkmasına sebep olur ve malign tümör kitlesi haline gelir. Bu nedenle, bu model, doğal seçilimin bir sonucu olarak tümör içi heterojenliği açıklar. Büyüme avantajı elde eden klonların genişlerken, daha az uygunluğa sahip klonların rekabete girerek, sonunda yok olabildiğini ve heterojen tümör kitlesindeki her hücrenin, tümörü yeniden oluşturma potansiyeline sahip olduğunu savunur (Shackleton ve ark., 2009). KKH modeli olarak bilinen diğer model ise, tümörler içinde hiyerarşik bir

organizasyon olduğunu ve bu hiyerarşinin tepesinde anormal bir şekilde heterojen kanser hücresi gruplarına farklılaşabilen az sayıda farklılaşmış KKH varlığını savunur (Meacham ve Morrison, 2013). KKH'ler, yeni tümörler oluşturma, kendini yenileme ve kök benzeri olmayan kanser hücrelerine farklılaşma yetkinliği ile tanımlanır (Shibue ve Weinberg, 2017). Buna göre, KKH'ler, tümör içinde mevcut olan bir dizi farklı hücre tipine yol açan bir farklılaşma hiyerarşisi kurarak hücresel heterojenite oluşturur (Magee ve ark., 2012). KKH modelinin uygulanabilirliğine dair kanıtlar ilk olarak, lösemi başlatan hücrelerin normal bir kök hücreden beklenen farklılaşma, çoğalma ve kendini yenileme kapasitelerine sahip olduğunun gösterildiği akut miyeloid lösemi modelinde ve solid tümörlerde ilk defa meme kanserinde gösterilmiştir (Lapidot ve ark., 1994; Al-Hajj ve ark., 2003). Meme kanseri kök hücreleri (MKKH) ilk olarak 2003 yılında CD24 ^{düşük} / CD44 ^{yüksek} Lineage ^{negatif} hücre yüzeyi belirteçleri kullanarak izole edilmiş ve bu popülasyon içinde, 200 kadar az sayıda hücrenin, bağışıklığı baskılanmış farelerde tümör oluşumunu başlatabildiği gösterilmiştir (Al-Hajj ve ark, 2003). Diğer taraftan üçüncü bir model olan plastisite modeline göre, bu hiyerarşinin tek yönlü bir yol olmadığı, tersine çevrilebilir veya esnek olabildiği ve bu sayede terminal olarak farklılaşmış hücrelerin farklılaşabildiği ve belirli koşullar altında KKH özellikleri kazanabildiği öne sürülmektedir (Zardavas ve ark., 2015). Hücre plastisitesi kavramı hem stokastik hem de KKH modellerini kısmen uzlaştırmıştır. Örneğin, farklılaşmış bir hücredeki mutasyon, hücreye kendini yenileme kapasitesini ve bir tümör içindeki fonksiyonel çeşitliliği sağlayarak yeni bir hiyerarşik KKH klonu oluşturabilir (Campbell ve Polyak, 2007). Bu nedenle, KKH benzeri fenotip, tümör hücrelerinin sabit bir özelliği olmak yerine esnek ve dinamiktir. Oksijenasyon, hücreden hücreye temas ve salgılanan faktörler dahil olmak üzere tümör mikroçevresi (tümör nişi) içindeki sinyalleşme, farklılaşmış tümör hücrelerinin kök hücre benzeri özellikleri yeniden kazanmasına neden olabilir.

Bir hücrenin genetik, epigenetik, transkriptomik ve proteomik özellikleri sabit belirleyiciler değildir. Mikroçevreden gelen uyaranlar ve gen ifadesindeki stokastik değişikliklerle tetiklenen KKH'ler, hücre plastisitesi yoluyla fenotipik durumlar arasında geçiş yapabilir. Bu hücresel fenotipik belirsizlik durumu hücre plastisitesi olarak adlandırılır (Lüönd ve ark., 2021). Meme kanserinde ise KKH'ler iki farklı fenotipik durum arasında geçiş için plastisiteyi koruyabilmektedir. MKKH'ler, KKH yüzey belirteci olan ALDH'nin ekspresyonu ile karakterize edilen daha proliferatif epitel benzeri bir durum ve $CD44^{+}/CD24^{-}$ ifadesiyle karakterize edilen invaziv, mezenkimal benzeri bir durum arasında geçiş yapabilmektedir (Brooks ve ark., 2015). Başlangıçta MKKH'lerin, kanser hücrelerine karşı tek yönlü farklılaşmaya sahip bir hücresel

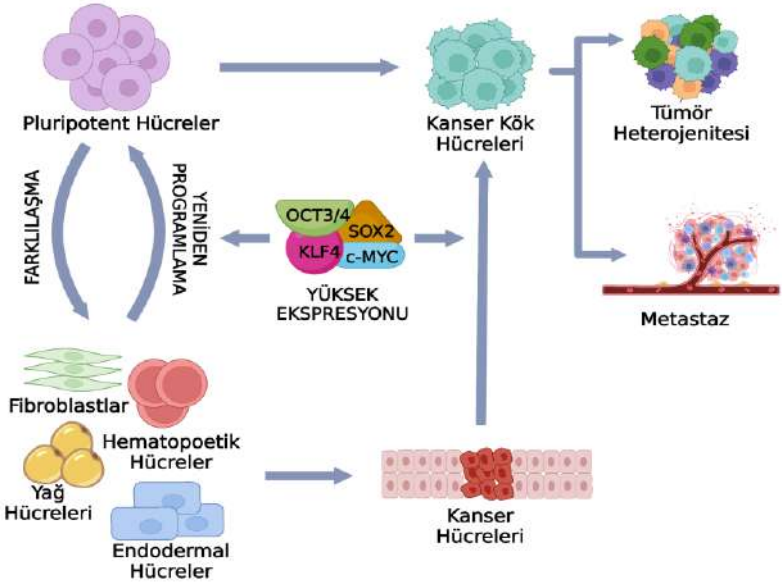
hiyerarşinin tepesinde statik hücreler olacağı düşünülse de, bunların, tümör mikroçevresi tarafından epigenetik olarak düzenlenen bir süreç ile farklı fenotipik durumlar arasında geçiş yapmalarına izin veren yüksek plastisite seviyelerini korudukları artık kabul edilmektedir.

Meme Kanserinde EMT ve Pluripotensi

KKH'ler hem kendini yenileme hem de farklılaşma yeteneğine sahip olup, ilaç direnci, metastaz, epitelyal mezenkimal geçiş (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) ve plastisite gibi malignite ile ilgili majör bozukluklar ve tümör nüksü ile ilişkilidir. EMT, epitel hücrelerinin bir mezenkimal fenotip elde etmek için biyokimyasal değişikliklere maruz kaldığı, korunmuş morfogenetik ve moleküler bir süreçtir (Hong ve ark., 2018). EMT sırasında polarize epitel hücreleri, E-kadherin gibi hücre-hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu kaybeder ve gelişmiş migrasyon, invazivlik ve apoptoza karşı artan direnç gibi mezenkimal özellikler kazanır (Kalluri ve ark., 2009). EMT hem kanserin invazyon ve metastazında hem de embriyogenezde de yer alan biyolojik bir süreçtir. EMT ve mezenkimal-epitelyal geçiş (Mesenchymal–Epithelial Transition: MET), ayrıca kök hücre farklılaşmasında ve farklılaşan hücrelerin yeniden programlanmasında önemli roller oynar. Embriyonik kök hücreler (EKH) üç germ tabakasına farklılaşabilir ve embriyoda bu süreç EMT'ye bağlıdır (Kovacic ve ark., 2015). Bununla birlikte KKH'lerin sahip olduğu EMT fenotipi ile metastaz süreci yakından ilişkili olup metastaz esnasında farklı germ tabakaları arasında geçiş yapabilme yeteneği de göz önüne alındığında KKH'ler pluripotent karakterdeki EKH'lerle birçok yönden benzerlik göstermektedir (Atlasi ve ark., 2014).

Pluripotens durumu, hücrelerin farklılaşmadan kalma, ancak aynı zamanda birden çok dokuya farklılaşma potansiyelini koruma yeteneğidir ve birkaç transkripsiyon faktörünün işlevi aracılığıyla elde edilir (Voutsadakis, 2015). KKH'ler biyolojik ve moleküler seviyelerde erken gelişim yollarını taklit eder. Başlangıç gelişimsel sinyal yolaklarının aktivasyonu ve hem KKH'lerde hem de pluripotent kök hücrelerde (PKH) pluripotens ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonları, protein içeriği ve metabolizmadaki benzerlikler, KKH'ler ile PKH'lerin arasındaki yakın ilişkiyi gösterebilir (Hadjimichael ve ark., 2015). OCT4 (Octamer-binding transcription factor 4), NANOG (NANOG homeobox) ve SOX2 (Sex determining region Y-Box 2), hem KKH'lerde hem de EKH'lerde eksprese edilen üç temel pluripotens transkripsiyon faktörüdür. Bu transkripsiyon faktörleri KKH'lerin ve EKH'lerin pluripotens ve kendini yenileme özelliklerinin korunmasında kritik roller oynamaktadır. Bunun yanı sıra transkripsiyon faktörlerinin aşırı ekspresyonlarının insan malignitelerinde de

görüldüğüne ve tümör transformasyonu, tümör metastazı, kemoradyoterapi sonrası uzak nüks ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda kanıt vardır (Ben-Porath ve ark., 2008; Liu ve ark., 2013). Bununla birlikte KKH'lerin köklülüğü, öncelikle Yamanaka faktörlerinin aşırı ekspresyonundan kaynaklanmaktadır. Yamanaka faktörleri (OCT3/4, SOX2, KLF4 (Krüppel-like factor 4), c-MYC; OSKM), somatik hücrelere pluripotent özellikleri indüklendiğinde oluşabilen faktörlerdir (Şekil 1.). Bu faktörler ile birlikte EMT, gelişimsel sinyalleşme ağını düzenleyerek hücrelerin üç germ katmanına farklılaşmasında önemli rol oynar (Huang ve ark., 2009). Diğer taraftan EMT kanserde metastaz ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. İnsan meme kanserinde de pluripotens ve EMT faktörlerinin ekspresyonunun prognostik değeri birçok çalışma ile incelenmiştir (Wang ve ark., 2015). Bununla birlikte EKH'lere özgü transkripsiyonel faktörlerin meme kanserinin bazal benzeri üçlü negatif gibi alt tipleri de dahil olmak üzere çeşitli epitelyal malignitelerde yüksek düzeyde eksprese edildiği gösterilmiştir (Ben-Porath ve ark., 2008). Bu bölümde, pluripotens oluşumunda yer alan transkripsiyon faktörlerinin ve bunların meme kanserindeki ekspresyonlarının açıklaması yer almaktadır.



Şekil 1. Yamanaka faktörlerinin (OSKM) kanserin heterojenitesindeki rolü.

Yamanaka faktörleri (OCT3/4, SOX2, KLF4 (Krüppel-like factor 4), c-MYC; OSKM) somatik hücrelere pluripotent özellikleri indüklendiğinde oluşabilen faktörlerdir. Yamanaka faktörlerinin aşırı ekspresyonu, KKH'lerin köklülüğünü artırarak tümör heterojenitesine ve metastaza yol açabilir.

OCT4, POU (Pit1, Oct1/Oct2, UNC-86) ailesinin bir homeodomain transkripsiyon faktörüdür. POU alanı aracılığıyla DNA dizilerine bağlanır. EKH'lerin hayatta kalmalarını ve pluripotens özelliklerinin korunmasını sağlar (Kehler ve ark., 2004). Bu etkiler, özellikle Sox2 gibi diğer pluripotens transkripsiyon faktörleri ile iş birliği içinde gerçekleştirilir (Stefanovic ve ark., 2009). OCT4 meme kanserinde pluripotense, farklılaşmanın kontrolüne, tümör boyutuna ve metastaza katkıda bulunur. (Zhang ve ark., 2020).

SOX2, intronsuz bir gen tarafından kodlanan bir transkripsiyon faktörüdür ve Sox ailesinin, SoxB1 grubuna (SOX1 ve SOX3 ile birlikte) aittir. SOX2, erken memeli embriyosunda epiblast gelişimi için gerekli olmasının yanı sıra birçok dokuda EKH'lerin ve progenitör hücrelerin korunmasında rol oynar (Rizzino, 2013). SOX2'nin, immünohistokimya ile incelenen meme kanseri örneklerinde eksprese edildiği gösterilmiştir (Leis ve ark., 2012). Ayrıca meme kanseri alt tiplerinin patoloji örneklerinde SOX2 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir (Lengerke ver ark., 2011). SOX2, normal kök hücre işlevine ek olarak, meme KKH'lerinin düzenlenmesinde de yer alır. SOX2, meme tümörlerinin karsinojenezinde önemli bir rol oynar ve tümör metastazını teşvik eder (Mamun ve ark., 2020).

Nanog, pluripotensin transkripsiyonel ağında yaygın olarak merkezi bir konuma sahip olan oldukça farklı bir homeodomain içeren bir transkripsiyon faktörüdür (Chambers ve ark., 2007). Nanog, Oct4 transkriptomunu modüle etmede önemli etkilere sahiptir ve bu, farklılaşmadan pluripotense giden yeniden programlamanın geçiş aşaması anlamına gelir (Silva ve ark., 2009). Nanog ekspresyonu meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını arttırırken, ekprese edilmemesi meme kanseri hücrelerinin çoğalmasını inhibe eder. Nanog, bağımsız olarak meme kanseri hücrelerinin hücre döngüsü ilerlemesini modüle edebilir ve yüksek ekspresyonu, meme kanseri hastaları için kötü bir prognozun göstergesidir (Nagata ve ark., 2014).

KLF4, hücre büyümesi, çoğalması ve farklılaşması gibi çeşitli hücresel süreçleri düzenleyen, evrimsel olarak korunmuş ve pluripotensi indükleyebilen bir transkripsiyon faktörüdür (Ghaleb ve Yang, 2017). KLF4, meme kanserlerinin %70'inden fazlasında yüksek oranda eksprese edilir ve bir onkogen olarak işlev görmektedir. İnsan meme kanser hücrelerinde, KLF4, heterojen hücre popülasyonu ile karşılaştırıldığında kök hücre alt kümesinde daha yüksek seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (Yu ve ark., 2011). Ayrıca KLF4, meme tümör hücrelerinde sitokin üretimini teşvik ederek, tümör immün mikroçevresinin modifikasyonları yoluyla tümörün ilerlemesine neden olmaktadır (Yu ve ark., 2013).

c-MYC, neoplastik dönüşümde rolü olan ve yetişkin hücreleri pluripotent kök hücrelere yeniden programlayabilen bir transkripsiyon faktörüdür. c-MYC'nin düzensiz ekspresyonu, çeşitli kanserlerde meydana gelir ve genellikle kötü prognozla ilişkilendirilir, bu da bu onkogenin tümör ilerlemesinde kilit bir rolü olduğunu göstermektedir (Pelengaris ve ark., 2002). c-MYC'nin rolü, meme kanserinde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. c-MYC aşırı ekspresyonu meme kanserinin, özellikle de bazal benzeri meme kanserinin gelişmesine yol açmaktadır (Xu ve ark., 2010). Ayrıca meme kanseri hücreleri ile bunların beyin metastatik türevlerinin kullanıldığı bir çalışmada c-MYC'nin beyne metastazı teşvik etmede rol oynadığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2019).

Sonuçlar

Meme kanseri, tüm kanser türleri arasında en sık görülen ve kadınlar arasında kansere bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır. Çok çeşitli alt tipleri bulunan meme kanseri hem hastalar arasında hem de bir hastanın tümör kitlesi içerisindeki heterojenite nedeniyle klinik tedavi ve prognoz hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Bununla birlikte kemoterapi, radyoterapi, cerrahi gibi mevcut tedavi yöntemleri ile hala istenilen düzeyde etkili bir tedavi elde edilememekte ve tedavi sonrası sıklıkla nüks ve metastaz durumları ile karşılaşılmaktadır. Metastaz meme kanserinde kansere bağlı ölümlerin esas sebebi olup gelecekte başarılı bir tedavi yönteminin geliştirilebilmesi için tümör başlangıcının ve metastazının altında yatan mekanizmaların çözülebilmesi ve bunun için ise hem genetik hem de epigenetik seviyelerde meme kanser heterojenliğinin anlaşılması gerekmektedir. Oldukça heterojen bir yapıda olan meme tümör popülasyonundaki KKH'lerin oldukça agresif alt popülasyonlarının metastatik hastalığın itici güçleri olduğu düşünülmektedir. KKH ve sahip oldukları EMT fenotipleri meme kanserinin ilerlemesinde, heterojenitede, metastazda, tedavilere dirençte ve nüksetmede önemli roller oynamaktadır. MKKH'lerin epitelyal-mezenkimal durumlar arasında geçiş yapabilmesi ve plastisitesi bu hücrelerin metastatik kapasitelerinin artmasına ve tedavi direncine neden olabilir. Aynı zamanda, meme kanserinde KKH'ler ile KKH olmayan popülasyonlar arasında dinamik bir fenotipik geçiş olmakla birlikte özellikle KKH olmayanlar çeşitli derecelerde KKH benzeri popülasyonlara yol açabilmektedir. Bu nedenle MKKH proliferasyonunu hedefleyen, KKH'leri KKH durumundan çıkmaya zorlayan ve KKH olmayanların KKH durumuna geçmesini önleyen tedavileri birleştirmek, etkili terapötik rejimler sağlayarak hasta sağkalımını iyileştirebilir. Tümör biyolojisinde, metabolizmasında ve sinyal yollarında farklılıklara neden olan tümör heterojenliği ve ayrıca mikroçevrenin normal hücreler üzerindeki etkileri tedavi seçimini zorlaştırmaktadır. Yukarıda

belirtildiği gibi, kanser hücrelerinde, özellikle kötü prognozlu kanserlerde köklülüğün artması ve pluripotens belirteçlerinin ekspresyonu vardır. KKH'leri ile EKH'ler arasındaki morfolojik ve moleküler benzerliklerin varlığı, erken gelişim programlarının kanserde uygunsuz bir şekilde aktive edildiğini düşündürür; ancak bu fenomenin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Pluripotens faktörlerinin uygun olmayan ifadelerinin ve somatik veya yetişkin kök hücrelerin yeniden programlanmasının, tümör benzeri kök hücrelerin ana kaynakları olduğu varsayılmaktadır. Embriyonik gelişim ve bunun kanserdeki gelişimsel süreçlerle farklılıkları ve benzerlikleri üzerine yapılacak çalışmalar, yeni terapötik yaklaşımların bulunmasına yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J., & Clarke, M. F. (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(7), 3983-3988.
2. Lüönd, F., Tiede, S., & Christofori, G. (2021). Breast cancer as an example of tumour heterogeneity and tumour cell plasticity during malignant progression. *British journal of cancer*, *125*(2), 164-175.
3. Prasetyanti, P. R., & Medema, J. P. (2017). Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective. *Molecular cancer*, *16*(1), 1-9.
4. Tsang, J., Tse, G. M. (2020). Molecular classification of breast cancer. Advances in anatomic pathology. 27(1), 27-35.
5. Wang, W., & Luo, Y. P. (2015). MicroRNAs in breast cancer: oncogene and tumor suppressors with clinical potential. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, *16*(1), 18–31. https://doi.org/10.1631/jzus.B1400184
6. Stingl, J., & Caldas, C. (2007). Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. *Nature reviews. Cancer*, *7*(10), 791–799. https://doi.org/10.1038/nrc2212
7. do Nascimento, R. G., & Otoni, K. M. (2020). Histological and molecular classification of breast cancer: what do we know?. *Mastology*, *30*, e20200024.
8. Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H., & Band, V. (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*, *10*(10), 955–960. https://doi.org/10.4161/cbt.10.10.13879
9. Rakha, E. A., & Green, A. R. (2017). Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*, *49*(2), 111–119. https://doi.org/10.1016/j.pathol.2016.10.012
10. Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., van de Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., Pollack, J. R., Ross, D. T., Johnsen, H., Akslen, L. A., Fluge, O., Pergamenschikov, A., Williams, C., Zhu, S. X., Lønning, P. E., Børresen-Dale, A. L., Brown, P. O., & Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, *406*(6797), 747–752. https://doi.org/10.1038/35021093
11. Sonnenblick, A., Fumagalli, D., Sotiriou, C., & Piccart, M. (2014). Is the differentiation into molecular subtypes of breast cancer important for staging, local and systemic therapy, and follow up?. *Cancer treatment reviews*, *40*(9), 1089–1095. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.07.005
12. Johnson, K. S., Conant, E. F., & Soo, M. S. (2021). Molecular subtypes of breast cancer: a review for breast radiologists. *Journal of Breast Imaging*, *3*(1), 12-24.
13. Prat, A., Pineda, E., Adamo, B., Galván, P., Fernández, A., Gaba, L., Díez, M., Viladot, M., Arance, A., & Muñoz, M. (2015). Clinical implications of the intrinsic molecular subtypes of breast cancer. *Breast (Edinburgh,*

Scotland), *24 Suppl 2*, S26–S35. https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.07.008
14. Burrell, R. A., McGranahan, N., Bartek, J., & Swanton, C. (2013). The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution. *Nature*, *501*(7467), 338–345. https://doi.org/10.1038/nature12625
15. Tang, P., & Tse, G. M. (2016). Immunohistochemical Surrogates for Molecular Classification of Breast Carcinoma: A 2015 Update. *Archives of pathology & laboratory medicine*, *140*(8), 806–814. https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0133-RA
16. Polyak K. (2007). Breast cancer: origins and evolution. *The Journal of clinical investigation*, *117*(11), 3155–3163. https://doi.org/10.1172/JCI33295
17. Xu, J., Chen, Y., & Olopade, O. I. (2010). MYC and Breast Cancer. *Genes & cancer*, *1*(6), 629–640. https://doi.org/10.1177/1947601910378691
18. Ghaleb, A. M., & Yang, V. W. (2017). Krüppel-like factor 4 (KLF4): What we currently know. *Gene*, *611*, 27-37.
19. Jamal-Hanjani, M., Quezada, S. A., Larkin, J., & Swanton, C. (2015). Translational implications of tumor heterogeneity. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, *21*(6), 1258–1266. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-1429
20. Ramón Y Cajal, S., Sesé, M., Capdevila, C., Aasen, T., De Mattos-Arruda, L., Diaz-Cano, S. J., Hernández-Losa, J., & Castellví, J. (2020). Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*, *98*(2), 161–177. https://doi.org/10.1007/s00109-020-01874-2
21. Liu, J., Dang, H., & Wang, X. W. (2018). The significance of intertumor and intratumor heterogeneity in liver cancer. *Experimental & molecular medicine*, *50*(1), e416. https://doi.org/10.1038/emm.2017.165
22. Reiter, J. G., Baretti, M., Gerold, J. M., Makohon-Moore, A. P., Daud, A., Iacobuzio-Donahue, C. A., ... & Vogelstein, B. (2019). An analysis of genetic heterogeneity in untreated cancers. *Nature Reviews Cancer*, *19*(11), 639-650.
23. Meacham, C. E., & Morrison, S. J. (2013). Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature*, *501*(7467), 328–337. https://doi.org/10.1038/nature12624
24. Shackleton, M., Quintana, E., Fearon, E. R., & Morrison, S. J. (2009). Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. *Cell*, *138*(5), 822-829.
25. Magee, J. A., Piskounova, E., & Morrison, S. J. (2012). Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer cell*, *21*(3), 283–296. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.03.003
26. Zardavas, D., Irrthum, A., Swanton, C., & Piccart, M. (2015). Clinical management of breast cancer heterogeneity. *Nature reviews. Clinical oncology*, *12*(7), 381–394. https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.73

27. Pelengaris, S., Khan, M., & Evan, G. (2002). c-MYC: more than just a matter of life and death. *Nature Reviews Cancer*, *2*(10), 764-776.
28. Campbell, L. L., & Polyak, K. (2007). Breast tumor heterogeneity: cancer stem cells or clonal evolution?. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, *6*(19), 2332–2338. https://doi.org/10.4161/cc.6.19.4914
29. Brooks, M. D., Burness, M. L., & Wicha, M. S. (2015). Therapeutic implications of cellular heterogeneity and plasticity in breast cancer. *Cell stem cell*, *17*(3), 260-271.
30. Kovacic, B., Rosner, M., Schipany, K., Ionce, L., & Hengstschläger, M. (2015). Clinical impact of studying epithelial-mesenchymal plasticity in pluripotent stem cells. *European journal of clinical investigation*, *45*(4), 415–422. https://doi.org/10.1111/eci.12415
31. Kalluri, R., & Weinberg, R. A. (2009). The basics of epithelial-mesenchymal transition. *The Journal of clinical investigation*, *119*(6), 1420–1428. https://doi.org/10.1172/JCI39104
32. Lee, H. Y., Cha, J., Kim, S. K., Park, J. H., Song, K. H., Kim, P., & Kim, M. Y. (2019). c-MYC Drives Breast Cancer Metastasis to the Brain, but Promotes Synthetic Lethality with TRAILAchilles' Heel of Brain-Metastatic Breast Cancer. *Molecular Cancer Research*, *17*(2), 544-554.
33. Shibue T, Weinberg RA (2017) EMT, CSCs, and drug resistance: the mechanistic link and clinical implications. Nat Rev Clin Oncol 14(10):611–629
34. Yu, F., Shi, Y., Wang, J., Li, J., Fan, D., & Ai, W. (2013). Deficiency of Kruppel-like factor KLF4 in mammary tumor cells inhibits tumor growth and pulmonary metastasis and is accompanied by compromised recruitment of myeloid-derived suppressor cells. *International journal of cancer*, *133*(12), 2872–2883. https://doi.org/10.1002/ijc.28302
35. Nagata, T., Shimada, Y., Sekine, S., Hori, R., Matsui, K., Okumura, T., ... & Tsukada, K. (2014). Prognostic significance of NANOG and KLF4 for breast cancer. *Breast cancer*, *21*(1), 96-101.
36. Hong, D., Fritz, A. J., Zaidi, S. K., van Wijnen, A. J., Nickerson, J. A., Imbalzano, A. N., Lian, J. B., Stein, J. L., & Stein, G. S. (2018). Epithelial-to-mesenchymal transition and cancer stem cells contribute to breast cancer heterogeneity. *Journal of cellular physiology*, *233*(12), 9136–9144. https://doi.org/10.1002/jcp.26847
37. Chambers, I., Silva, J., Colby, D., Nichols, J., Nijmeijer, B., Robertson, M., ... & Smith, A. (2007). Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. *Nature*, *450*(7173), 1230-1234.
38. Hadjimichael, C., Chanoumidou, K., Papadopoulou, N., Arampatzi, P., Papamatheakis, J., & Kretsovali, A. (2015). Common stemness regulators of embryonic and cancer stem cells. *World journal of stem cells*, *7*(9), 1150–1184. https://doi.org/10.4252/wjsc.v7.i9.1150
39. Liu, A., Yu, X., & Liu, S. (2013). Pluripotency transcription factors and cancer stem cells: small genes make a big difference. *Chinese journal of cancer*, *32*(9), 483–487. https://doi.org/10.5732/cjc.012.10282

40. Atlasi, Y., Looijenga, L., & Fodde, R. (2014). Cancer stem cells, pluripotency, and cellular heterogeneity: a WNTer perspective. *Current topics in developmental biology*, *107*, 373–404. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-416022-4.00013-5
41. Ben-Porath, I., Thomson, M. W., Carey, V. J., Ge, R., Bell, G. W., Regev, A., & Weinberg, R. A. (2008). An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nature genetics*, *40*(5), 499–507. https://doi.org/10.1038/ng.127
42. Huang, J., Chen, T., Liu, X., Jiang, J., Li, J., Li, D., Liu, X. S., Li, W., Kang, J., & Pei, G. (2009). More synergetic cooperation of Yamanaka factors in induced pluripotent stem cells than in embryonic stem cells. *Cell research*, *19*(10), 1127–1138. https://doi.org/10.1038/cr.2009.106
43. Wang, S. S., Jiang, J., Liang, X. H., & Tang, Y. L. (2015). Links between cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition. *OncoTargets and therapy*, *8*, 2973–2980. https://doi.org/10.2147/OTT.S91863
44. Silva, J., Nichols, J., Theunissen, T. W., Guo, G., van Oosten, A. L., Barrandon, O., Wray, J., Yamanaka, S., Chambers, I., & Smith, A. (2009). Nanog is the gateway to the pluripotent ground state. *Cell*, *138*(4), 722–737. https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.07.039
45. Lengerke, C., Fehm, T., Kurth, R., Neubauer, H., Scheble, V., Müller, F., Schneider, F., Petersen, K., Wallwiener, D., Kanz, L., Fend, F., Perner, S., Bareiss, P. M., & Staebler, A. (2011). Expression of the embryonic stem cell marker SOX2 in early-stage breast carcinoma. *BMC cancer*, *11*, 42. https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-42
46. Voutsadakis I. A. (2015). The network of pluripotency, epithelial-mesenchymal transition, and prognosis of breast cancer. *Breast cancer (Dove Medical Press)*, *7*, 303–319. https://doi.org/10.2147/BCTT.S71163
47. Zhang, Q., Han, Z., Zhu, Y., Chen, J., & Li, W. (2020). The Role and Specific Mechanism of OCT4 in Cancer Stem Cells: A Review. *International journal of stem cells*, *13*(3), 312–325. https://doi.org/10.15283/ijsc20097
48. Yu, F., Li, J., Chen, H., Fu, J., Ray, S., Huang, S., Zheng, H., & Ai, W. (2011). Kruppel-like factor 4 (KLF4) is required for maintenance of breast cancer stem cells and for cell migration and invasion. *Oncogene*, *30*(18), 2161–2172. https://doi.org/10.1038/onc.2010.591
49. Mamun, M. A., Mannoor, K., Cao, J., Qadri, F., & Song, X. (2020). SOX2 in cancer stemness: tumor malignancy and therapeutic potentials. *Journal of molecular cell biology*, *12*(2), 85–98. https://doi.org/10.1093/jmcb/mjy080
50. Kehler, J., Tolkunova, E., Koschorz, B., Pesce, M., Gentile, L., Boiani, M., Lomelí, H., Nagy, A., McLaughlin, K. J., Schöler, H. R., & Tomilin, A. (2004). Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO reports*, *5*(11), 1078–1083. https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400279
51. Stefanovic, S., Abboud, N., Désilets, S., Nury, D., Cowan, C., & Pucéat, M. (2009). Interplay of Oct4 with Sox2 and Sox17: a molecular switch

from stem cell pluripotency to specifying a cardiac fate. *The Journal of cell biology*, *186*(5), 665–673. https://doi.org/10.1083/jcb.200901040
52. Rizzino A. (2013). Concise review: The Sox2-Oct4 connection: critical players in a much larger interdependent network integrated at multiple levels. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, *31*(6), 1033–1039. https://doi.org/10.1002/stem.1352
53. Leis, O., Eguiara, A., Lopez-Arribillaga, E., Alberdi, M. J., Hernandez-Garcia, S., Elorriaga, K., Pandiella, A., Rezola, R., & Martin, A. G. (2012). Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. *Oncogene*, *31*(11), 1354–1365. https://doi.org/10.1038/onc.2011.338
54. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994;367(6464):645-648. doi:10.1038/367645a0.
55. World Health Organization (WHO). "Cancer". https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1who.int, Son Erişim Tarihi: 14 Aralık 2022.
56. Moses, C., Garcia-Bloj, B., Harvey, A. R., & Blancafort, P. (2018). Hallmarks of cancer: The CRISPR generation. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, *93*, 10–18. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.01.002
57. Eliyatkın, N., Yalçın, E., Zengel, B., Aktaş, S., & Vardar, E. (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. *The journal of breast health*, *11*(2), 59–66. https://doi.org/10.5152/tjbh.2015.1669
58. Global Cancer Observatory (Globocan). "Number of new cases in 2020, both sexes, all ages". https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf,, Son Erişim Tarihi: 14 Aralık 2022.

Kanser Hastalığında MLPA Testlerinin Yeri ve Önemi

Seda KILIÇ ERCİYAS[1], Jamila BAYRAMOVA[2]

1 Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onk. ABD. Kanser Genetiği BD.
ORCID ID: 0000-0003-4417-4005

2 M.Sc, Dr., İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onk. ABD. Kanser Genetiği BD.

GİRİŞ

İnsan genom projesinin tamamlanmasının ardından, popülasyonda birçok mutasyonun var olduğu anlaşılmıştır. İnsersiyonlar, delesyonlar, yanlış anlamlı mutasyonlar, stop kodona yol açan mutasyonlar gibi, keşfedilen çeşitli mutasyon türlerinden biri de, büyük delesyon ve duplikasyonlardır. Büyük delesyon ve duplikasyonların ya da diğer bir ifade ile kopya sayısı değişimlerinin evrim ve çeşitlilikte önemli rolü bulunduğu gibi, hastalıklarla ilişkisine bakıldığında, multipl konjenital anomaliler, yeni doğanlarda görülebilen birçok gelişimsel hastalığın prenatal tanı-teşhisinde ve kanser hastalığında önemli olduğu da kanıtlanmıştır.

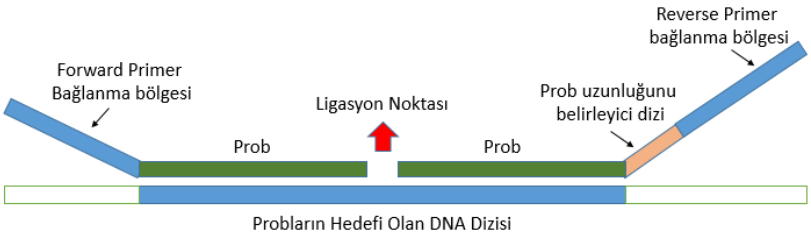
Büyük delesyon ve duplikasyonlardan, dünya literatüründe ingilizce kısaltmaları olan CNV (copy number variations) kelimesi ile de sıklıkla bahsedilmektedir. CNV, bir genin anlatım yapan parçalarından bir kısmına ait kopya sayısının bir kişiden diğerine göre değişiklik göstermesidir. CNV'lerin boyutları genellikle 1Kbp (1000bp) ile 1Mbp (1.000.000bp) arasında değişkenlik gösterir. CNV'ler bugüne kadar Array CGH, FISH, qPCR, NGS gibi farklı yöntemlerle incelenmiştir fakat MLPA, tüm bu yönlerden daha kapsayıcı olduğu için kopya sayısı değişikliklerinin tespitinde laboratuvarlara altın standart olarak yerleşmiştir.

1. MLPA Nedir?

MLPA (Multiple Ligation-Dependent Probe Amplification) yöntemi, isminden de anlaşıldığı üzere, hedefe yönelik sentezlenmiş probların amplifikasyonuna bağlı olarak çalışan bir yöntemdir. MRC-Holland tarafından geliştirilmiş ve ilk kez 2002 yılında kullanıcılara sunulmuştur. MLPA, bir gen içindeki tüm ekzonların CNV'sini aynı anda ve yüksek hassasiyetle başarılı bir şekilde saptayabilmektedir. Kanser ve diğer birçok hastalıkta CNV'nin saptanması ve yeniden düzenleme değerlendirmeleri, insan hücrelerindeki ploidinin analizinde de kullanılabilen bir yöntemdir.

MLPA'da incelenecek örneğe ait DNA dizisinin kopya sayısı, bir referans ile karşılaştırarak göreceli olarak değerlendirmek için kullanılır. Bu yöntemin temelini, genin farklı noktalarına tutunmaları için sentezlenmiş birçok 5' ve 3' prob çiftleri ile yapılan bir multipleks PCR reaksiyonu oluşturur. Problar 5' ve 3' çiftlerden meydana gelmektedirler. Sağ ve sol prob dizilerinin üzerinde, probların DNA'ya hibridize olacağı 60-80 nükleotit uzunluğunda bölümler ve primerlerin problara bağlanacağı kısımlar bulunmaktadır. Bu iki bölgenin arasında, her probun kendine özel ayırt edici benzersiz uzunluğu oluşturmaya yarayacak doldurucu diziler eklenerek gerekli baz sayısı tamamlanmış ve hepsi birbirinden farklı uzunlukta problar meydana getirilmiş olur. MLPA reaksiyonu, DNA denatürasyonu, prob hibridizasyonu, Ligasyon ve PCR aşamalarından meydana

gelir. Elde edilen son ürünler, kapiller elektroforez cihazında uygun boyuttaki büyüklük belirleyici standartlar ile birlikte yürütülerek fragman analizine tabi tutulurlar. Kapiller elektroforezden alınan verilerden gelen referans ve hasta örnekleri bilgisayar yardımı ile karşılaştırılır ve analiz edilir. MLPA yönteminin diğer yöntemlerden en önemli farkı, yöntemin DNA amplifikasyonu yerine probların amplifiye edilmesi üzerine kurulmasıdır. (Cusenza, Bisagni, Rinaldini, Cattani, & Frazzi, 2021; Stuppia, Antonucci, Palka, & Gatta, 2012).



Şekil 1: MLPA Problarının Özellikleri

MLPA, gen yeniden düzenlenmelerini araştırmanın uygun maliyetli bir yoludur; çok sayıda hedefe aynı anda gözlenebilir, aynı anda birçok numune test edilebilir ve reaksiyonlar için sadece 50ng DNA yeterlidir. Bunun yanında, tek hücre düzeyindeki anomalileri saptamak mümkün olmamakla birliklte, prob ligasyon bölgelerindeki polimorfizmler yöntemin çalışmasında zorluk yaratabilir (Cusenza et al., 2021).

2. MLPA Reaksiyonu Çeşitleri

2.1. Geleneksel MLPA: Birbirinden farklı 60'a kadar probun amplifiye edilmesi için floresan işaretli bir primer çifti kullanılarak gerçekleştirilen multipleks PCR yöntemidir. Üretilen floresan işaretli amplikonlar kapiller elektroforez cihazında yürütülerek standartlar ve referans örnekler ile karşılaştırılır.

2.2. MS-MLPA: Metilasyon spesifik MLPA, incelenmek istenen genlerdeki epigenetik değişikliklerin tanımlanmasını amaçlayan bir MLPA türüdür. Metilasyona özgü MLPA, metilasyona duyarlı HhaI endonükleaz için bilinen bölgelere bağlanan problar kullanarak çalışır. Prob ve DNA'nın hibritleştiği ürünlerde HhaI enzimini kullanarak, hedef dizilerin kantitatif metilasyonu bu sayede belirlenebilir. Metilasyon miktar tayini için kullanılan MLPA probları, geleneksel MLPA problarına benzerdir.

2.3. Damlacık Dijital MLPA: Damlacık Dijital MLPA'nın mantığı, altın standart olan geleneksel MLPA yöntemine benzemekle birlikte, bir defada 1000 DNA dizisini incelemeye yarayan multipleks PCR temelli kantitatif bir uygulamadır. PCR aşaması, yağ-su emülsiyonundan oluşan bir ortamdaki yaklaşık 20.000 kadar sayıda olan su damlacıkları içerisinde gerçekleştirilir ve her damlacık ayrı bir PCR birimi olarak çalışır. Geleneksel MLPA'dan farkı, her probun kendine özel ayırt edici diziye sahip olmasıdır yani bu yöntemde probları uzunluklarına göre ayrılmak yerine kendi kimliklerini taşıyan dizileri sayesinde ayırt edilirler. Dijital MLPA ile üretilen amplikonlar Illumina NGS platformlarında incelenirler ve her amplikonun okuma sayısı NGS cihazlarından gelen veri ile elde edilir. Damlacık dijital PCR, hedef moleküllerin yüksek derecede hassasiyetle kesin ve mutlak miktarının belirlenmesini sağlayan sağlam bir tekniktir.

MLPA testlerinin kullanım alanı geniştir ve bu alanlardan özet olarak bahsetmek gerekirse, gelişimsel ve pediatrik hastalıklar sınıfında yenidoğanlarda Down, Patau, Turner, TripleX ya da Klinefelter sendromlarında mevcut olan anöploidilerin açığa çıkarılmasında, SMA ve DMD gibi hastalıkların tanısında, zihinsel engel ilişkili sendromların aydınlatılmasında, kanama bozukluğu olan hastalara tanı konulmasında, bazı kardiyovasküler rahatsızlıklarda ve kanserde herediter/somatik mutasyonların aydınlatılmasında kullanılmaktadır.

3. Kanser Araştırmalarında MLPA Uygulamaları

Kanserin moleküler nedenleri arasında bulunan büyük delesyon ve duplikasyonları aydınlatmak için üretilmiş çok çeşitli MLPA prob setleri bulunmaktadır. Bu prob setlerin kullanımı ile genellikle hastalığın prognozu ya da tedaviye yanıtta rol oynayan genlerdeki somatik delesyon ya da duplikasyonların tanımlanması, ya da herediter kanser vakalarının açıklanması amaçlanmaktadır. MLPA'nın kullanıldığı kanser türleri kısaca sıralanacak olursa, meme, over, akciğer, mide kanserleri, böbrek, beyin tümörleri, multipl endokrin neoplazi, nöroblastoma, retinoblastoma, meningioma, farenks-larenks karsinomları, melanomlar ve hematolojik kanserler de dâhil olmak üzere neredeyse her kanser türünde büyük delesyon ve duplikasyonların tespitinde kullanılabilmektedir.

3.1. Meme ve Over Kanserlerinde MLPA

Meme ve over kanserlerine yatkınlık sebebi olan *BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53* gibi genlerdeki mutasyonlar çoğunlukla nokta mutasyon şeklinde oluşmakla birlikte, bu genlerde meydana gelen büyük delesyon/duplikasyonlar sonucu kansere yakalanan vakaların atlanmaması ve ailedeki riskli bireylerin

belirlenebilmesi için MLPA testi önemlidir. Testin keşfinin ardından MLPA'nın önemini anlamaya sağlayan BRCA1/2 ile ilgili olan bir araştırmanın sonuçlarında, dizileme yöntemi ile yapılan bir BRCA1/2 testi ile kombine olarak yapılan BRCA1/2 MLPA testi ile, hasta grubunda tespit edilen mutasyon oranının %27 oranında arttığı görülmüştür (Hogervorst et al., 2003). Benzeri çalışmalar birçok ülkenin kendi popülasyonunda tekrarlanmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir. Meme-over kanseri hastalarına ait örneklerle gerçekleştirilen MLPA reaksiyonları herediter vakaların araştırılmasında kullanıldığı gibi, aynı zamanda da prognozu ve terapötik bir hedefi belirleyen HER ailesine ait kopya sayılarının belirlenmesinde de önem taşımaktadır (Moelans et al., 2009; Stuppia et al., 2012).

3.2. Retinoblastoma Hastalığında MLPA

Retinoblastoma, erken çocukluk döneminde ve sıklıkla bilateral gelişen retina kaynaklı embriyonik bir neoplazmdır. MLPA, Retinoblastoma hastalığının altında yatan nedeni belirlemede de önemli bir yere sahiptir. Retinoblastomlar, herediter ya da sporadik olarak ortaya çıkabilirler ve iki durumda da *RB1* geninde büyük delesyon/duplikasyonları görülebildiği için, *RB1* gen dizilemesinin yanında *RB1* MLPA testini yapılmasının önemli bir yeri vardır (Manukonda, Pujar, Ramappa, Vemuganti, & Kaliki, 2022). Laboratuvarımızda tarafımızdan test edilen 219 vakada büyük delesyon/duplikasyonların tespit oranı %21.1 olarak belirlenmiştir (Odemis et al., 2022).

3.3. Akciğer Kanserlerinde MLPA

Akciğer kanseri, tüm kanserler arasında ikinci en yaygın ölüm nedenidir. Akciğer kanserlerinde yapılan moleküler genetik çalışmalar sonucunda birçok genetik ve epigenetik mutasyonun olduğu ortaya konmuştur ve delesyonlar, amplifikasyonlar ve translokasyonlar gibi birçok yapısal anomali gözlenmiştir. Tepeli ve ark., akciğer kanserli hastalara ait tümör dokularda MLPA tekniği kullanarak yaptıkları çalışmada 2p, 3p, 13q, 17p, 16p kromozomlarında delesyonlar ve 17q, 8p and 5q kromozomlarında duplikasyonları olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışma sonucunda, MLPA'nın akciğer kanserlerinin taranmasında ucuz, hızlı ve güvenilir sonuçlar verebilen alternatif bir teknik olduğunu bildirilmiştir (Tepeli et al., 2009).

3.4. Kolon Kanserlerinde MLPA

Kolorektal kanserlere ait HNPCC (Ailesel Non-Polipozis Kolorektal Kanser), FAP (Familial Adenomatöz Polipozis), MAP (*MUTYH* ilişkili polipozis) gibi alt türlerde MLPA testlerinin önemi büyüktür. Kolon kanserlerinde büyük delesyon ve duplikasyonların önemini araştırmada *MLH1, MSH2, PMS1, PMS2, MSH6,*

EPCAM, MUTYH, APC gibi birçok kolorektal kanser ilişkili gene ait MLPA paneli üretilmiş ve araştırmacıların hizmetine sunulmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda tespit edilen büyük delesyon ve duplikasyonları nedeni ile, kolon kanseri tanısında NGS ile mutasyon analizi yapılırken kombine şekilde MLPA testlerinin de yapılmasının gerekliliği vurgulanmıştır (Sobocińska et al., 2020).

3.5. Mide Kanserlerinde MLPA

Mide kanserleri, en sık görülen kanser türlerinden biridir ve farklı genomik bölgelerdeki anormal CNV olayları ile ilişkilidir. Mide kanserlerinde herediter geçişi araştırmak için öncelikle *CDH1* geni mutasyonları test edilmekle birlikte, büyük delesyonlar ve duplikasyonlar açısından incelenebilmesi için kullanılmak üzere hazırlanmış MLPA gen panelleri sayesinde, CNV'lerin bu hastalıktaki rolü hakkında fikir sahibi olunmuştur. Mide kanserleri için önemli olan 16 genlik bir panelin 47 erken evre tümör örneği DNA'sı ile test edildiği çalışmanın sonucunda *PTP4A3, KLF5, GATA4, MYC, PIK3CA, CDK6* ve *KRAS* gibi genlerde amplifikasyon görüldüğü bildirilmiştir (Molinari et al., 2021).

Kanserde yapılan tüm bu çalışmalar birlikte ele alındığında, hastaya yapılan bir genetik test sonucunda nokta mutasyonların tespit edilmediği duurmlarda büyük delesyon/duplikasyon incelemesi yönünde ilerlemek için MLPA analizi kuvvetle önerilir.

TARTIŞMA

Genetik testler, hastalıkları meydana getiren anomalilerin belirlenmesine olanak sağlar ve aynı zamanda hastalığın klinik değerlendirmesinde ve tedavi stratejilerinin oluşturulmasında büyük öneme sahiptir. Herediter genetik testlerin etkisi sadece laboratuvara başvuran hastayla sınırlı kalmaz; aynı zamanda ailede taşıyıcı olan sağlıklı kişilerin tespit edilerek risklerinin belirlenmesine ve bu risklerin yönetilmesine olanak vermektedir.

Laboratuvar pratiğinde kullandığımız birçok test bulunmaktadır ve yeni testler geliştirilmeye devam etmektedir. Her testin bir takım avantaj ve dezavantajları mevcut olduğundan, kullanım alanına göre en verimli testin seçilmesi oldukça önemlidir. Tümörler genetik olarak heterojen bir yapıya sahiptir. Bu nedenle, tümörlerin genetik yapısının araştırılması esnasında, aynı anda birçok genin incelenmesi ihtiyacı doğmaktadır. MLPA testi, büyük delesyon/duplikasyonlar varlığı sonucu oluşan patolojilere ait genomik arka planın, tek aşamada analiz edilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. MLPA, birden fazla genin birçok örnekte aynı anda tek aşamada analizine izin verdiğinden, büyük delesyon ve duplikasyonların saptanması ve konfirme edilmesi için en ideal tekniktir. MLPA'nın diğer bir avantajı, farklı genetik anomalileri aynı anda saptamaya olanak tanıması ve bunu yaparken kullanılacak genetik materyal miktarını

minimuma indirmesidir. Hatta, tümör dokusunun birçok kimyasal ile muamelesi nedeniyle, genellikle parafin bloklardan elde edilen DNA'nın daha düşük kalite ve konsantrasyona sahip olduğu durumlarda dahi MLPA analizi güvenilir bir şekilde sonuç verebilmektedir.

Günümüzde sıklıkla kullandığımız NGS testlerinin sonuçlarının algoritmik olarak karşılaştırılmaları sonucunda elde ettiğimiz CNV verilerinin konfirme edilmesi aşamasında MLPA testi altın standart olarak varlığını sürdürmektedir (Concolino & Capoluongo, 2019). Sonuç olarak, birçok genetik hastalığın yanı sıra kanser tanısında kullanılan MLPA testi, düşük maliyet, daha az zaman kaybı, yüksek duyarlılıkta mutasyon saptama ve özgüllük oranına sahip test olarak günlük laboratuvar pratiğimizde yaygın olarak kullanılmaya devam edecektir.

1. Concolino, P., & Capoluongo, E. (2019). Detection of BRCA1/2 large genomic rearrangements in breast and ovarian cancer patients: an overview of the current methods. *Expert Rev Mol Diagn, 19*(9), 795-802. doi:10.1080/14737159.2019.1657011
2. Cusenza, V. Y., Bisagni, A., Rinaldini, M., Cattani, C., & Frazzi, R. (2021). Copy Number Variation and Rearrangements Assessment in Cancer: Comparison of Droplet Digital PCR with the Current Approaches. *Int J Mol Sci, 22*(9). doi:10.3390/ijms22094732
3. Hogervorst, F. B., Nederlof, P. M., Gille, J. J., McElgunn, C. J., Grippeling, M., Pruntel, R., . . . Pals, G. (2003). Large genomic deletions and duplications in the BRCA1 gene identified by a novel quantitative method. *Cancer Res, 63*(7), 1449-1453. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12670888
4. Manukonda, R., Pujar, A., Ramappa, G., Vemuganti, G. K., & Kaliki, S. (2022). Identification of novel RB1 genetic variants in Retinoblastoma patients and their impact on clinical outcome. *Ophthalmic Genetics, 43*(1), 64-72. doi:10.1080/13816810.2021.1989602
5. Moelans, C. B., de Weger, R. A., van Blokland, M. T., Ezendam, C., Elshof, S., Tilanus, M. G., & van Diest, P. J. (2009). HER-2/neu amplification testing in breast cancer by multiplex ligation-dependent probe amplification in comparison with immunohistochemistry and in situ hybridization. *Cell Oncol, 31*(1), 1-10. doi:10.3233/clo-2009-0461
6. Molinari, C., Tedaldi, G., Rebuzzi, F., Morgagni, P., Capelli, L., Ravaioli, S., . . . Saragoni, L. (2021). Early Gastric Cancer: identification of molecular markers able to distinguish submucosa-penetrating lesions with different prognosis. *Gastric Cancer, 24*(2), 392-401. doi:10.1007/s10120-020-01135-8
7. Odemis, D. A., Kebudi, R., Erciyas, S. K., Turkcan, G. K., Tuncer, S., Erdogan, O. S., . . . Yazici, H. (2022). RB1 Gene Mutations and Genetic Spectrum in Retinoblastoma Cases. In: Authorea Preprints.
8. Sobocińska, J., Kolenda, T., Teresiak, A., Badziąg-Leśniak, N., Kopczyńska, M., Guglas, K., . . . Mackiewicz, A. (2020). Diagnostics of Mutations in MMR/EPCAM Genes and Their Role in the Treatment and Care of Patients with Lynch Syndrome. *Diagnostics (Basel), 10*(10). doi:10.3390/diagnostics10100786
9. Stuppia, L., Antonucci, I., Palka, G., & Gatta, V. (2012). Use of the MLPA assay in the molecular diagnosis of gene copy number alterations in human genetic diseases. *Int J Mol Sci, 13*(3), 3245-3276. doi:10.3390/ijms13033245

10. Tepeli, E., Muslumanoglu, M. H., Uludag, A., Buyukpinarbasili, N., Ozdemir, M., Oznur, M., . . . Artan, S. (2009). Detection of deletions and/or amplifications of genes related with lung cancer by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) technique. *Cancer Biol Ther, 8*(22), 2160-2165. doi:10.4161/cbt.8.22.9840

Depresyon Tedavisinde Bazı Besin Takviyelerinin Rolü

Seda Nur TEKDEMİR[1],

Seniha ÇUKUROVALI SOYKURT[2]

1 (Diyetisyen), (Samsun, Türkiye), Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi Beslenme Diyetetik Bölümü, Güzelyurt, KKTC, Telefon: 05316143019,
ORCID NO: 0000-0002-7553-9540, E mail: dytsedanurtekdemir@gmail.com

2 Yrd. Doç. Dr. (Lefkoşa, KKTC), Telefon: 05338475120, ORCID NO: 0000-0002-4076-4254
seniha.cukurovali@kstu.edu.tr
Kıbrıs Sağlık ve Toplum Bilimleri Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Müdürü, Beslenme Diyetetik Bölümü Başkanı, Güzelyurt, KKTC

GİRİŞ

Depresyon, art arda iki haftadan fazla süren bir duygudurum bozukluğu durumudur. Dünyada yaklaşık 280 milyon kişi depresyona sahiptir.[1] Üzüntü, değersizlik veya suçluluk duyguları, iştah değişiklikleri, uyku sorunları, yorgunluk, ilgi kaybı, amaçsız fiziksel aktiviteler veya yavaş hareketler, düşünme zorlukları ve hepsinden kötüsü intihar düşünceleri ile karakterizedir.[2] Depresyon genelde biyokimyasal veya ruhsal kökenli olduğu düşünülür. Ancak beslenme depresyonun başlangıcında, şiddetinde ve süresinde önemli rol oynar. Ruhsal hastalıklardan muzdarip kişilerin diyetlerine bakıldığında genelde özellikle temel vitaminler, mineraller ve omega-3'ten fakir olduğu görülmektedir. Ayrıca depresyondaki bireylerin besin tercihlerine bakıldığında kötü tercih yaptıkları ve depresyona katkı sağlayabilecek besinler tükettikleri görülmüştür.[3] Bu derlemede depresyon tedavisinde bazı besin takviyelerinin etkilerini ve rolünü incelemek amacıyla yapılmıştır.

D VİTAMİNİ

D vitamini yağda eriyen bir vitamin olup aynı zamanda hormon ve hormon öncüsü olarak görev yapmaktadır.[4] D vitamininin besinsel kaynağı az sayıda bulunmaktadır (Uskumdur, sardalya, ringa balığı, ton balığı, somon, yumurta sarısı vb.) D vitamini elde etmenin ana yolu güneşten gelen UVB ışınları ile deride sentezidir. Düşük serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri ile tip 1 diyabet, multipl skleroz, romatoid artrit, sedef hastalığı, tüberküloz, sepsis, solunum yolu enfeksiyonu vb. birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir.[5] Bunların yanı sıra D vitaminini depresyon, şizofreniye karşı ve beyin gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.[6]

Yapılan çalışmalarda D vitamini ile depresyon arasında güçlü ilişki görülmüştür. Toplam 31424 katılımcıdan oluşan bir vaka kontrol çalışması, on kesitsel çalışma ve üç kohort çalışmasının analizinde kontrol grubuna kıyasla depresyonu olan kişilerin D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür.[7] Majör depresif bozukluğu olan hastalarda D3 vitamini artı fluoksetin ve fluoksetinin tek başına terapötik etkilerini karşılaştırmak için yapılan randomize çift kör plesebo kontrollü çalışmada 8 hafta boyunca günlük 20 mg fluoksetine ek olarak 1500 IU D3 vitamini alan hastalarda, yalnızca fluoksetin alanlara göre depresif semptomlarda iyileşme görülmüştür.[8]

Yapılan bir çalışmada, kolekalsiferol tedavisi (3 ay boyunca 50.000 IU), orta, şiddetli ve aşırı depresyonu olan kadınlarda depresif semptomları azaltırken, serum serotonin düzeylerini önemli ölçüde artırdı. Erkeklerde ise yalnızca şiddetli depresyon tanısı konanlarda depresif semptomların azaldığı görülmüştür.[9] Orta ile şiddetli depresyonu olan 60 yaş üstü 78 yaşlı yetişkinle

yapılan çalışmada (her grupta 39 denek) 8 hafta boyunca haftalık 50000 IU vitamin D3 verilmesinin depresyon punını iyileştirdiği görülmüştür.[10]

Bu çalışmaların aksine D vitamini takviyesinin depresyon tedavisiyle ilişkisini inceleyen randomize kontrollü çalışmaların metaanalizinde 71'i mevcut depresyonlu olmak üzere 1203 katılımcıyla, (depresyon riski taşıyan katılımcılarından oluşan 5 çalışma ve depresyon hastalarını içeren 1 çalışma olmak üzere) 6 randomize kontrollü çalışma çalışma sonucunda D vitamini takviyesinin depresyon puanları üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.[11] Benzer şekilde 18-65 yaş arasındaki hafif veya şiddetli depresyon tedavisi konan hastalarda 12 hafta boyunca yapılan çalışmada plaseboya kıyasla günde 70 mikrogram (2800 IU) D vitamini takviyesinden sonra depresyonda anlamlı bir azalma görülmemiştir.[12]

B12 VİTAMİNİ

Kobalamin olarak da bilinen B12 vitamini, kırmızı et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerde bulunan suda çözünen bir vitamindir.[13] Vitamin B12 eksikliği megaloblastik anemi, nöropsikiyatrik semptomlar ve diğer klinik belirtilere sebep olabilen bir durumdur.[14] Beyindeki Vitamin B12'ye bağlı metilasyon reaksiyonlarının nörolojik semptom ve bozuklukların ortaya çıkmasında çok önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Vitamin B12 takviyesinin depresyon hastaları üzerinde olumlu etkileri görülmüştür.[15]

114 hasta ile yapılan bir çalışmada hastalar B12 vitamini düzeyleri 196 pg/ml altında ve üstünde olacak şekilde 2 gruba ayrıldığında B12 seviyesi düşük olan grupta depresif semptomların daha fazla olduğu görülmüştür.[16] Vejateryen bireylerdeki nörolojik sorunları araştıran çalışmada vejateryen bireylerin omnivorlara kıyasla serum B12 seviyelerinin daha düşük olduğu ve depresyon sıklığının daha çok olduğu görülmüştür.[17] Walker ve ark., yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada günlük oral vitamin B12 (100 mcg) ve folik asit (400 mcg) takviyesinin bilişsel işlevi artırdığını bunun sebebinin ise düşük homosistein seviyesi ve B12 vitamini ve folik asit takviyesi alımı sonucu düşük vasküler ve metabolik risk faktörleri oluşumuna bağlamışlardır.[18]

FOLİK ASİT

Folik asit, folat adıyla da bilinen B grubu vitaminlerindendir. B9 adıyla da bilinen folik asit, güçlendirilmiş gıda ve takviyelerde bulunan sentetik olarak üretilen suda çözünür bir vitamin şeklidir. Besinlerden özellikle koyu yeşil yapraklı sebzelerde bulunur. Folat, insanlar tarafından de novo sentezlenmez, bu nedenle günlük gereksinimler, folik asit takviyelerinin diyet alımından veya bu vitaminden zengin gıdalardan karşılanır.[19]

Folat vücuttaki tetrahidrobiopterin veya BH4 (tetrahidrobiopterin) seviyelerini düzenler. BH4, dopamin ve serotonin oluşumunda önemli bir kofaktördür. Bu iki önemli nörotransmitterin seviyelerindeki bozulmalar depresyon ile ilişkilendirilmiştir. Folat ayrıca metabolik bir yan ürün olan homosisteinin parçalanmasında da rol oynar. Daha yüksek homosistein seviyeleri, kalp hastalığı, Alzheimer ve depresyon dahil olmak üzere birçok rahatsızlıkla ilişkilendirilmiştir.[20]

Folat takviyesi, depresif semptomların azaltılmasına yardımcı olabilir. Norepinefrin, serotonin ve dopamin sentezi için beyinde doğal olarak oluşan bir B vitamini olan folat gereklidir. Genlerin yapı taşları ve hücrelerin önemli bir bileşeni olan DNA ve RNA'yı yapmak için gerekli olan folik asit, beyin ve merkezi sinir sisteminde de oldukça aktiftir.[21] Beynin farklı bölgelerine mesajlar taşıyan maddeler olan bazı temel bileşiklerin ve nörotransmitterlerin üretimini etkiler. Örneğin, folik asit eksikliği beyinde daha düşük S-adenosilmetiyonin (SAMe) seviyelerine yol açar. Bazı araştırmalar, SAMe ile takviyenin depresyon tedavisinde olumlu bir rol oynayabileceğini öne sürmüştür. Düşük folik asit düzeyinin düşük SAMe seviyelerine sebep olarak depresyon semptomlarını artırdığı düşünülmektedir. Folik asit durumunu iyileştirerek SAMe artar ve depresif belirtiler düşer.[22]

15.315 kişiyi kapsayan 11 çalışmanın gözden geçirilmesi, düşük folik asit seviyeleri ile depresyon arasında bir ilişki bulmuştur ve folik asit eksikliğinin depresyon için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.[23] Bir çalışmada, şiddetli depresyonu olan 127 kişi, 10 hafta boyunca antidepresan ilaçları fluoksetin ile birlikte günlük 500 mikrogram (mcg) folik asit veya plasebo almak üzere randomize edildi. Tedavi grubundaki kadınlar semptomlarında önemli bir iyileşme yaşadı. İlginçtir ki, folik asit alan erkekler aynı sonuçları vermedi. Bunun tam olarak neden olduğunu söylemek zor olsa da, erkekler düşük folat seviyelerine sahip olmamış veya faydalarını görmek için daha yüksek dozda folik aside ihtiyaç duymamış olabilir Başka bir çalışmada, hafif depresyonlu 909 yaşlı yetişkin, iki yıl boyunca günlük folik asit ve B12 vitamini alan bir grup da dahil olmak üzere farklı tedaviler almak üzere randomize edildi. Ancak kanıtlar, 2 vitaminin depresyonu iyileştirmede plasebodan daha iyi olmadığını gösterdi.[24]

OMEGA 3

Omega 3 vücudumuzun üretemediği haliyle dışardan almamız gereken n-3 yağ asiti adıyla da bilinen çoklu doymamış yağ asiti (PUFA) türüdür. Somon, ringa, sardalye gibi yağlı balıklar EPA ve DHA'dan zengin omega 3 kaynaklarındandır. PUFA'lar kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser, yaşa bağlı bilişsel gerileme, periodontal hastalık, romatoid artrit ve depresyon gibi

çeşitli akıl hastalıkları üzerinde faydaları vardır.[25] Düşük seviyelerde omega-3 PUFA'ların, özellikle EPA'nın, depresif/endişeli ruh hali, düşük bilişsel işlev, uyku bozukluğu, saldırganlık ve dürtüsel davranışlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Omega-3 PUFA'ların takviyesi, duygu düzenleme becerileri, bilişsel işlev, uyku vb. dahil olmak üzere depresif hastaların birçok yönünü iyileştirebileceği bildirilmiştir. [26]

Omega 3 çoklu doymamış yağ asitlerinin, özellikle EPA ve DHA depresyonun iyileştirilmesindeki etkinliğini değerlendirmek için 2160 katılımcı içeren 26 çalışmanın metaanalizinde günde ≤1 g dozda EPA ≥ %60 olan omega-3 PUFA'ların pleseboya göre depresyon semptomlarını azalttığı görülmüştür.[27] 50 ila 69 yaşındaki 29.133 erkek üzerinde yürütülen başka bir çalışmada ise, diyetle omega-3 yağ asitleri alımının veya balık tüketiminin despresif ruh haliyle hiçbir ilişkisi olmadığı bildirilmiştir.[28] Başka bir çalışmada, plasebo takviyesi alan bir kontrol grubu ile günde 500 mg dokosaheksaenoik asit ve 1000 mg eikosapentaenoik asit (EPA) omega-3 yağ asitleri alan müdahale grubu karşılaştırıldığında omega 3 yağ asitleri ve psikoeğitim kombinasyonunu tek başına psikoeğitime göre hafif ila orta derecede depresyonu olan kişilerde semptomlarda iyileşmeye katkıda bulunabileceğini göstermiştir.[29] Bu sonuçların aksine omega-3 PUFA'lar ile depresif semptomlar arasında ilişki bulunmayan çalışmalar da vardır.[30,31]

ÇİNKO

Çinko, beyin büyümesi ve işlevi ile hücresel metabolizmayla alakalı birçok biyokimyasal ve fizyolojik süreçte önemli olan temel bir eser elementtir. Kırmızı et, istiridye ve yengeç gibi gıdaların diyetle alınması yoluyla elde edilir ve alımda azalma, yetersiz emilim ve/veya artan çinko kullanımı veya harcaması ile çinko eksikliği oluşabilir.[32]

Çinko ve depresyon arasındaki ilişki, onun nörogenezi ve farklılaşmayı destekleyen bir büyüme faktörü olan beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF) üzerindeki etkisiyle bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Çinko, BDNF seviyeleri ile etkileşir ve eksikliği, nörojenezi azaltır ve depresif belirtiler ortaya çıkar. Bir klinik çalışmada serum BDNF seviyeleri ile depresyon şiddeti arasında ters bir korelasyon gözlemlenmiştir.[33]

Solati ve arkadaşları , obez kadınlarda 12 hafta boyunca günde 30 mg çinkonun BDNF düzeylerini artırarak depresyon puanlarını iyileştirdiğini bildirmiştir. Bu nedenle çinko, antidepresanlara ve diğer takviyelere benzer bir mekanizmaya sahiptir. Buna karşılık, hipokampusta BDNF seviyelerinin yükselmesi depresif hastalarda terapötik etkileri tetiklediği görülmüştür.[34] Ranjbar ve arkadaşları antidepresanlara (SSRI sitalopram veya fluoksetin) ek

olarak günlük 25 mg çinko sülfat tüketimini araştırdıklarında depresyon puanlarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı olduğunu görmüşlerdir.[35] 17 gözlemsel çalışmanın meta-analizi, kan çinko konsantrasyonlarının, depresif belirtiler gösteren bireylerde kontrol gurubuna göre yaklaşık 0.12 µg/mL daha düşük olduğunu göstermiştir.[36]

Depresyonlu bireyler arasında yapılan randomize kontrollü araştırmalar, tek başına antidepresanlara kıyasla, antidepresan ilaç tedavilerini çinko ile takviye ederken depresif semptomlarda azalma olduğunu göstermiştir.([37]

MAGNEZYUM

Magnezyum, birçok biyokimyasal ve fizyolojik sürecin işleyişi için gerekli olan, 300 den fazla enzim sisteminde kofaktör olan mikro besindir. Yeşillkilker, kepekli tahıllar, kuru yemişler, tohumlar magnezyumun zengin olduğu besinsel kaynaklardandır.[38]

Mg takviyesinin depresyonu önleme ve tedavi etme yöntemlerinden biri olabileceği öne sürülmüştür. Mg düzeyi ile depresyon arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizma henüz keşfedilmemiş olsa da, bunlardan birinin antioksidan ve anti-inflamatuar süreçlerle bağlantılı olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda, düşük magnezyum seviyesi ile yüksek seviyedeki inflamatuar faktörlerin CRP, Il-6 veya TNF-α depresyon sırasındaki yıkıcı süreçlerden sorumlu olduğu görülmüştür.[39]

Hafif ila orta şiddette depresyon teşhisi konan yetişkinlerden oluşan bir popülasyonda 6 hafta boyunca yapılan bir randomize klinik çalışmada günde 248 mg magnezyum tüketiminin, plesebo grubuna kıyasla depresif semptomlarda azalma olduğunu göstermiştir.[40] Benzer şekilde, depresyon ve hipomagnezemisi olan 60 birey üzerinde yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, günlük 500 mg magnezyum oksit tüketiminin depresif semptomları iyileştirdiği görülmüştür.[41]

SELENYUM

Selenyum, toprakta, suda ve tavuk, yumurta, balık, hindi, kabuklu yemişler, yağlı tohumlar bazı yiyeceklerde doğal olarak bulunan eser elementtir. Vücutta antioksidan aktivite gösteren beyin ve sinir sistemi içindeki antioksidan savunmalarda yer alan çeşitli selenoproteinlerin düzgün çalışması için önemlidir.[42]

Selenyumun depresyondaki rolüne ilişkin gözlemsel ve girişimsel çalışmaların sonuçları tutarsızdır. Bazı çalışmalar diyet veya serum selenyum seviyeleri ile depresyon riski arasında önemli bir negatif ilişki olduğunu bildirirken bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişki bulunmamıştı.[43] Selenyumun depresyon gelişimindeki rolü, oksidatif stresi ve inflamatuar belirteçleri azaltma,

endotel fonksiyonunu iyileştirme ve serotonin sentezini ve işleyişini değiştirme yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Selenyumun tiroid metabolizması üzerindeki modülatör etkileri, bireyin depresyon geliştirmeye duyarlılığını ve ayrıca selenoproteinlerin dopaminerjik, serotonerjik ve noradrenerjik sistemlerdeki etkisini de etkilediği düşünülmektedir.[44]

Yaşları 20-89 arasında olan 1494 kadın üzerinde yapılan çalışmada diyette daha düşük selenyum alımının (<8.9 µg/gün), majör depresif bozukluk geliştirme riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir.[43] 17-25 yaş arası 978 genç yetişkinler ile yapılan çalışmada selenyum konsantrasyonu ile depresif belirtiler arasında ilişki olduğu görüldü. Çok düşük veya çok yüksek selenyum seviyelerine sahip genç yetişkinler, en yüksek depresif belirtiler ve daha kötü ruh hali riskini gösterdi.[45] Benzer şekilde orta yaşlı bireylerle gerçekleştirilen kesitsel bir çalışmada Geriatrik Depresyon Skalası (GDS) ile ölçülen selenyum düzeyi ile depresif semptomlar arasında ters ilişki olduğu görülmüştür.[46] Bu mikro elementin hem çok fazla hem de çok az bir miktarı, oksidatif stres ve inflamasyonun ortaya çıkması sonucu nöronal alanlarda düzensizliğe neden olmuştur.[47]

PROBİYOTİKLER

Depresyonu azaltmak için incelenen diğer takviyeler probiyotiklerdir. Probiyotikler, bağırsak sağlığını iyileştirebilen canlı mikroorganizmalardır. Son zamanlarda başta gastrointestinal sistem olmak üzere çeşitli hastalıkları yönetmek ve tedavi etmek için kullanılmıştır.[48]

Probiyotiklerin depresyon üzerindeki etkisini açıklayan mekanizma henüz tam olarak bilinmese de bağırsaktaki probiyotik bakterilerin bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü iletişimde önemli bir rol aldığı bildirilmiştir. Klinik olarak depresyonda olan hastalarda bağırsak disbiyozunun varlığı ile birlikte bu sistemlerin işlev bozukluğu tespit edilmiştir.[49]

Probiyotiklerin depresyon tedavisindeki pozitif etkilerinin görüldüğü çalışmalarda çoğunlukla Lactobacillus cinsi çeşitli bakterilerden oluşmaktadır.[50]

Chao ve arkadaşları tarafından yürütülen bir meta-analiz çalışmada probiyotiklerin depresyon teşhisi konan hastalarda depresif semptomları iyileşme potansiyeli olduğunu açıklmaıştır.[51] Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin majör depresyonlu bireylerdeki etkisini araştıran çalışmada 8 hafta boyunca verilen probiyotik desteğin (Lactobacillus helveticus ve Bifidobacterium longum) Beck Depresyon Envanteri (BDI) skorunda iyileşme sağladığını gösterirken, prebyotik takviyesinin (galaktooligosakkarit) anlamlı etkisi görülmedi.[52] Benzer şekilde 40 kişilik bir örneklemde pleseboya kıyasla 8 hafta boyunca Antidepresan ilaç

tedavisine ek olarak probiyotik alımının depresif semptomları iyileştirdiği görülmüştür.[53]

SONUÇ

Depresyonu tedavi etmek için belirli bir diyet yoktur. Ancak bazı sağlıklı beslenme alışkanlıkları depresyon semptomlarını yönetmeye yardımcı olabilmektedir. Depresyonda Psikoterapi ve ilaç tedavisine ek olarak besin takviyelerinin faydalı olabileceği görülmektedir. Depresyonun önlenmesi ve yönetiminde diyetin umut verici rolü olması nedeniyle bu alanda mevcut takviyelere daha kapsamlı ve güncel bir bakış sağlamak için daha dikkatli seçilmiş gruplar, dozlar ve kombinasyonlara odaklanan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, *107*(2), 234–256. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002
2. Koo SK. Depression status in Korea. Osong Public Heal Res Perspect. 2018;9(4):141–142. doi:10.24171/j.phrp.2018.9.4.01
3. Rao, T. S., Asha, M. R., Ramesh, B. N., & Rao, K. S. (2008). Understanding nutrition, depression and mental illnesses. Indian journal of psychiatry, 50(2), 77–82. https://doi.org/10.4103/0019-5545.4239
4. Fidan, F., Alkan, B. M., & Tosun, A. (2014). Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. Türk Osteoporoz Dergisi, 20(2), 71-74.
5. Kris-Etherton, P. M., Petersen, K. S., Hibbeln, J. R., Hurley, D., Kolick, V., Peoples, S., Rodriguez, N., & Woodward-Lopez, G. (2021). Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutrition reviews*, *79*(3), 247–260. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa025
6. Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. Nutrients, 12(7), 2097. https://doi.org/10.3390/nu12072097
7. Penckofer S, Kouba J, Byrn M, Estwing Ferrans C. Vitamin D and depression: where is all the sunshine? Issues Ment Health Nurs. 2010 Jun;31(6):385-93. doi: 10.3109/01612840903437657. PMID: 20450340; PMCID: PMC2908269. https://www.bbc.com/future/article/20181010-do-vitamin-d-supplements-work
8. Anglin, R., Samaan, Z., Walter, S., & McDonald, S. (2013). Vitamin D deficiency and depression in adults: Systematic review and meta-analysis. British Journal of Psychiatry, 202(2), 100-107. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666
9. Khoraminya, N., Tehrani-Doost, M., Jazayeri, S., Hosseini, A., & Djazayery, A. (2013). Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder. The Australian and New Zealand journal of psychiatry, 47(3), 271–275. https://doi.org/10.1177/0004867412465022
10. Kouba BR, Camargo A, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(13):7077. https://doi.org/10.3390/ijms23137077

11. Alavi, NM; Khademalhoseini, S.; Vakili, Z.; Assarian, F. D Vitamini Desteğinin Yaşlı Hastalarda Depresyon Üzerine Etkisi: Randomize Bir Klinik Çalışma. Klinik. Nutr. 2019 , 38 , 2065–2070.
12. Lally, J., & Gaughran, F. (2019). Vitamin D in schizophrenia and depression: A clinical review. BJPsych Advances, 25(4), 240-248. doi:10.1192/bja.2019.10
13. Hansen, J.P., Pareek, M., Hvolby, A. *et al.* Vitamin D3 supplementation and treatment outcomes in patients with depression (D3-vit-dep). *BMC Res Notes* **12**, 203 (2019). https://doi.org/10.1186/s13104-019-4218-z
14. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. 2021 Jun 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 28722952.
15. Langan, R. C., & Goodbred, A. J. (2017). Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. American family physician, 96(6), 384–389.
16. Sangle, P., Sandhu, O., Aftab, Z., Anthony, A. T., & Khan, S. (2020). Vitamin B12 Supplementation: Preventing Onset and Improving Prognosis of Depression. Cureus, 12(10), e11169. https://doi.org/10.7759/cureus.11169
17. Hafızoğlu, M. (2020). B12 Vitamini Eksikliğinin Kullanımı İle İlişkilerinin Değerlendirilmesi . Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi , 46 (1) , 71-76 . DOI: 10.32708/uutfd.700927
18. Kapoor, A., Baig, M., Tunio, S. A., Memon, A. S., & Karmani, H. (2017). Neuropsychiatric and neurological problems among Vitamin B12 deficient young vegetarians. Neurosciences (Riyadh, Saudi Arabia), 22(3), 228–232. https://doi.org/10.17712/nsj.2017.3.20160445
19. Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, et al.: Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2012, 95:194-203. 10.3945/ajcn.110.007799
20. Pertiwi, H., Nur Mahendra, M. Y., & Kamaludeen, J. (2022). Folic Acid: Sources, Chemistry, Absorption, Metabolism, Beneficial Effects on Poultry Performance and Health. Veterinary medicine international, 2022, 2163756. https://doi.org/10.1155/2022/2163756
21. Ebara S. (2017). Nutritional role of folate. Congenital anomalies, 57(5), 138–141. https://doi.org/10.1111/cga.12233

22. Naderi, N., & House, J. D. (2018). Recent Developments in Folate Nutrition. Advances in food and nutrition research, 83, 195–213. https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2017.12.006
23. Cicero, A. F., & Minervino, A. (2022). Combined action of SAMe, Folate, and Vitamin B12 in the treatment of mood disorders: a review. European review for medical and pharmacological sciences, 26(7), 2443–2459. https://doi.org/10.26355/eurrev_202204_28479
24. Gilbody, S., Lightfoot, T., & Sheldon, T. (2007). Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. Journal of epidemiology and community health, 61(7), 631–637. https://doi.org/10.1136/jech.2006.050385
25. Walker, J. G., Mackinnon, A. J., Batterham, P., Jorm, A. F., Hickie, I., McCarthy, A., Fenech, M., & Christensen, H. (2010). Mental health literacy, folic acid and vitamin B12, and physical activity for the prevention of depression in older adults: randomised controlled trial. The British journal of psychiatry : the journal of mental science, 197(1), 45–54. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.075291
26. Shahidi, F., & Ambigaipalan, P. (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. Annual review of food science and technology, 9, 345–381. https://doi.org/10.1146/annurev-food-111317-095850
27. Zhou, L., Xiong, J. Y., Chai, Y. Q., Huang, L., Tang, Z. Y., Zhang, X. F., Liu, B., & Zhang, J. T. (2022). Possible antidepressant mechanisms of omega-3 polyunsaturated fatty acids acting on the central nervous system. Frontiers in psychiatry, 13, 933704. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2022.933704
28. Liao, Y., Xie, B., Zhang, H., He, Q., Guo, L., Subramanieapillai, M., Fan, B., Lu, C., & McIntyre, R. S. (2019). Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. Translational psychiatry, 9(1), 190. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0515-5
29. Grosso, G., Galvano, F., Marventano, S., Malaguarnera, M., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. Oxidative medicine and cellular longevity, 2014, 313570. https://doi.org/10.1155/2014/313570
30. Tayama, J., Ogawa, S., Nakaya, N., Sone, T., Hamaguchi, T., Takeoka, A., Hamazaki, K., Okamura, H., Yajima, J., Kobayashi, M., Hayashida, M., & Shirabe, S. (2019). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychological intervention for workers with mild to moderate depression: A double-blind

randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, *245*, 364–370. https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.11.039

31. Lange KW. Lack of evidence for efficacy of omega-3 fatty acids in depression. Acta Psychiatr Scand. (2021) 144:415–6. doi: 10.1111/acps.13357
32. Reigada L, Buchanan E, Hazeltine D, Shakil H, Polokowski A. A pilot randomized controlled trial testing supplements of omega-3 fatty acids, probiotics, combination or placebo on symptoms of depression, anxiety and stress. J Affect Disord. (2021) 5:100141. doi: 10.1016/j.jadr.2021.100141
33. Jurowski, K.; Szewczyk, B.; Nowak, G.; Piekoszewski, W. Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. J. Biol. Inorg. Chem. 2014, 19, 1069–1079. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
34. Petrilli, M. A., Kranz, T. M., Kleinhaus, K., Joe, P., Getz, M., Johnson, P., Chao, M. V., & Malaspina, D. (2017). The Emerging Role for Zinc in Depression and Psychosis. Frontiers in pharmacology, 8, 414. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00414
35. Solati, Z., Jazayeri, S., Tehrani-Doost, M., Mahmoodianfard, S., & Gohari, M. R. (2015). Zinc monotherapy increases serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels and decreases depressive symptoms in overweight or obese subjects: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Nutritional neuroscience*, *18*(4), 162–168. https://doi.org/10.1179/1476830513Y.0000000105
36. Ranjbar E, Shams J, Sabetkasaei M, et al. Effects of zinc supplementation on efficacy of antidepressant therapy, inflammatory cytokines, and brain-derived neurotrophic factor in patients with major depression. Nutr Neuro sci. 2014;17(2):65–71. doi:10.1179/1476830513y.0000000066
37. Stanisławska, M.; Szkup-Jabłońska, M.; Jurczak, A.; Wieder-Huszla, S.; Samochowiec, A.; Jasiewicz, A.; Noceń, I.; Augustyniuk, K.; Brodowska, A.; Karakiewicz, B. The severity of depressive symptoms vs. serum Mg and Zn levels in postmenopausal women. Biol. Trace Elem. Res. 2014, 157, 30–35. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
38. Lai, J.; Moxey, A.; Nowak, G.; Vashum, K.; Bailey, K.; McEvoy, M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. J. Affect. Disord. 2012, 136, e31–e39. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]

39. Gröber, U., Schmidt, J., & Kisters, K. (2015). Magnesium in Prevention and Therapy. Nutrients, 7(9), 8199–8226. https://doi.org/10.3390/nu7095388
40. Juszczyk, G., Mikulska, J., Kasperek, K., Pietrzak, D., Mrozek, W., & Herbet, M. (2021). Chronic Stress and Oxidative Stress as Common Factors of the Pathogenesis of Depression and Alzheimer's Disease: The Role of Antioxidants in Prevention and Treatment. Antioxidants (Basel, Switzerland), 10(9), 1439. https://doi.org/10.3390/antiox10091439

41. Tarleton, E.K.; Littenberg, B.; MacLean, C.D.; Kennedy, A.G.; Daley, C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. PLoS ONE 2017, 12, e0180067. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
42. Rajizadeh, A.; Mozaffari-Khosravi, H.; Yassini-Ardakani, M.; Dehghani, A. Effect of magnesium supplementation on depression status in depressed patients with magnesium deficiency: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition 2017, 35, 56–60. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
43. Wang, N., Tan, H. Y., Li, S., Xu, Y., Guo, W., & Feng, Y. (2017). Supplementation of Micronutrient Selenium in Metabolic Diseases: Its Role as an Antioxidant. Oxidative medicine and cellular longevity, 2017, 7478523. https://doi.org/10.1155/2017/7478523

44. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc; magnésium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanism an implication. Nutrients. (2018) 10:1–19. doi: 10.3390/nu10050584
45. Ferreira de Almeida, T. L., Petarli, G. B., Cattafesta, M., Zandonade, E., Bezerra, O., Tristão, K. G., & Salaroli, L. B. (2021). Association of Selenium Intake and Development of Depression in Brazilian Farmers. Frontiers in nutrition, 8, 671377. https://doi.org/10.3389/fnut.2021.671377
46. Tamlin S Conner, Aimee C Richardson, Jody C Miller, Optimal Serum Selenium Concentrations Are Associated with Lower Depressive Symptoms and Negative Mood among Thurfah, J. N., Christine, Bagaskhara, P. P., Alfian, S. D., & Puspitasari, I. M. (2022). Dietary Supplementations and Depression. Journal of multidisciplinary healthcare, 15, 1121–1141. https://doi.org/10.2147/JMDH.S360029
47. Johnson, L.A.; Phillips, J.A.; Mauer, C.; Edwards, M.; Balldin, V.H.; Hall, J.R.; Barber, R.; Conger, T.L.; Ho, E.J.; O'Bryant, S.E. The impact of

GPX1 on the association of groundwater selenium and depression: A project FRONTIER study. BMC Psychiatry 2013, 13.

48. Prystupa, A.; Kiciński, P.; Luchowska-Kocot, D.; Błażewicz, A.; Niedziałek, J.; Mizerski, G.; Jojczuk, M.; Ochal, A.; Sak, J.J.; Załuska, W. Association between serum selenium concentrations and levels of proinflammatory and profibrotic cytokines—Interleukin-6 and growth differentiation factor-15, in patients with alcoholic liver cirrhosis. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2017, 14, 437.
49. Liu, R. T., Walsh, R. F. L., & Sheehan, A. E. (2019). Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *102*, 13–23. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023

50. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. Front Neurosci. 2020;13. doi:10.3389/fnins.2019.01361
51. Thurfah, J. N., Christine, Bagaskhara, P. P., Alfian, S. D., & Puspitasari, I. M. (2022). Dietary Supplementations and Depression. *Journal of multidisciplinary healthcare*, *15*, 1121–1141. https://doi.org/10.2147/JMDH.S360029
52. Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, et al. Stres koşulları altında veya depresif veya anksiyete teşhisi konan sağlıklı katılımcılarda probiyotiklerin depresif veya anksiyete değişkenleri üzerindeki etkileri: randomize kontrollü çalışmaların bir meta-analizi. Ön Nörol . 2020;11. doi:10.3389/fneur.20200.00421
53. Kazemi, A., Noorbala, A. A., Azam, K., Eskandari, M. H., & Djafarian, K. (2019). Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland), 38(2), 522–528. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010
54. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Nutrition 2016;32(3):315e20

Trichomonas vaginalis İzolatlarının Genetik Çeşitliliği

Selahattin AYDEMİR[1]

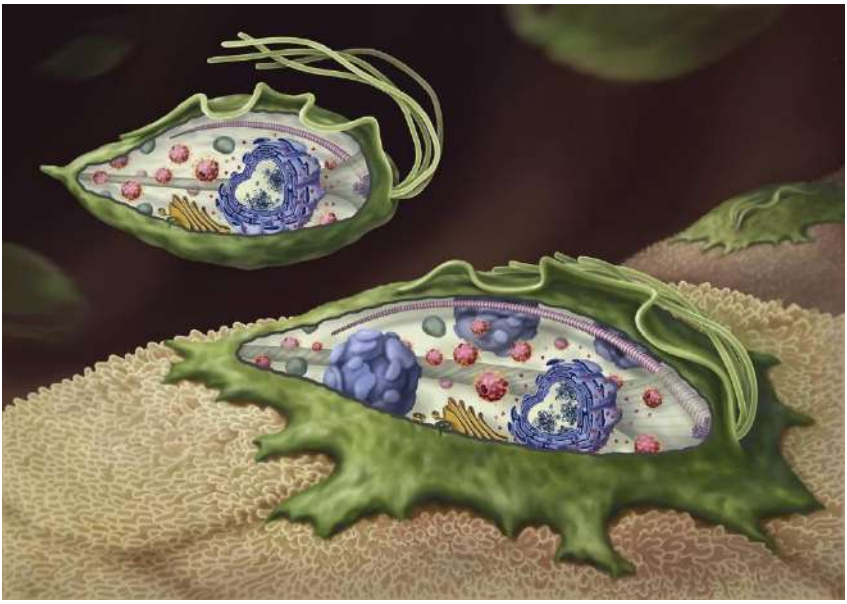
1 Arş. Gör. Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-0941-2779

Giriş

Trichomonas vaginalis (*T. vaginalis*) mikroaerofilik ve kamçılı bir protozoon olup dünya genelinde virüslerden sonra en sık cinsel yolla bulaşan patojen olarak bilinmektedir. Monoksen olan bu parazitin bilinen tek konağı insandır. *T. vaginalis* kadınlarda vajinaya, erkeklerde ise üretraya yerleşir ve tedavi edilmediği takdirde ciddi rahatsızlıklara neden olur. İnsandan insana genellikle cinsel ilişki ile bulaşsa da insan vücudu dışında ıslak bir ortamda üç saatten fazla canlı kalabildiğinden tuvalet eşyaları ve jinekolojik muayenelerde kullanılan kontamine malzemeler aracılığı ile de bulaşabilir (Edwards ve ark., 2016; Kissinger, 2015; Mercer & Johnson, 2018). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), bu enfeksiyonun bütün ülkelerde yaygın olduğunu ve 2016 yılında *T. vaginalis*'in dünya genelinde tahmini prevalansının kadınlarda %5, erkeklerde %0,6 olduğunu bildirmiştir (Rowley ve ark., 2019).

T. vaginalis'in çeşitli hücresel formlarının olduğu düşünülse de şimdiye kadar sadece iki formu karakterize edilmiştir. Bunlar; kamçılı ve armut şeklinde olan trofozoit form ve hücresel yüzeyinin arttığı yassı şekildeki amoboid formdur (Şekil 1). Trofozoit formun vajina, serviks, üretra, prostat ve epitelyal hücrelerin hücre dışı matriks proteinleriyle in-vivo olarak temas ettiğinde hızlıca ameboid forma dönüşebildiği bildirilmiştir (Hirt, 2013).

Kadınlarda *T. vaginalis* enfeksiyonu vakaların yaklaşık %50'sinde semptomatiktir ve asemptomatik vakaların yaklaşık %30'unda enfeksiyondan sonraki 6 aylık dönemde bazı semptomlar gelişir. Yaygın semptomlar arasında ilişki sırasında kaşıntı ve ağrı, köpüklü akıntı ve hafif ila şiddetli arasında değişebilen vajinit yer alır. *T. vaginalis* enfeksiyonu ayrıca servisit, üretrit ve ayrıca rahim ağzı kanseri ve kısırlık gibi daha ciddi komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında görülen *T. vaginalis* enfeksiyonları, erken doğum ve düşük olasılığını artırır. Erkeklerde enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir, ancak hafif üretrit veya prostatit meydana gelebilir (Edwards ve ark., 2016).



Şekil 1. *T. vaginalis*'in iki formu (Gould ve ark.,2013).

T. vaginalis sık görülen bir parazit olmasına karşılık, parazitin genetik çeşitliliği tam olarak bilinmemektedir. Parazitin genotipik farklılıklar gösterdiği bilinmekte ancak bu farklılıkların virülans, semptomlar ve ilaç direnci ile ilişkili olup olmadığı araştırılmaktadır.

Trichomonas vaginalis İzolatlarında Genetik Çeşitlilik

T. vaginalis'in genomu 175 megabaz uzunluğunda olup, altı kromozomun üzerine dağıtılmış ve 46.000 protein kodlama geni içerir. Bu genlerin yaklaşık 10,000'inin EST dizileri belirlenmiştir. Bu, tek hücreli bir parazit için olağandışı büyük bir genomdur. Genomdaki 927 protein kinaz, 328 küçük GTPaz ve 48 sistein peptidaz geni gibi genişlemiş gen familyalarının varlığı, protein kodlayıcı gen içeriğinin büyük bölümünü oluşturur. Genomun yaklaşık %65'i virüs benzeri, transpozon benzeri ve retrotranspozon benzeri elementler de dâhil olmak üzere oldukça homojen tekrar ailelerinden oluşur (Smith & Johnson, 2011).

Trichomoniasis, klinik prezentasyonunda patojenite, metronidazol duyarlılığı, enfeksiyon sırasındaki doku harabiyetleri ve diğer virülans özelliklerine yatkınlık gibi özelliklerde heterojenite ile karakterizedir. Bu klinik değişkenliğin konakçı faktörlere mi yoksa *T. vaginalis* izolatlarının fenotipik ekspresyonundaki farklılıklara mı bağlı olduğu henüz tam olarak açık değildir. Bu durum trichomoniasis üzerine yapılan araştırmalarda dikkatleri *T. vaginalis*'teki genetik çeşitlilik üzerine çekmiştir. Antijenik, enzimatik veya genetik dizilemeler ile

yapılan çalışmalarla *T. vaginalis* izolatları arasında genetik polimorfizmler gözlemlenmiştir (Fraga ve ark., 2011; Meade ve ark., 2009).

Birçok çalışmada *T. vaginalis*'in oldukça polimorfik bir genoma sahip olduğu bildirilmiştir. *T. vaginalis* için Multi Lokus Sekans Tiplemesi (MLST), Polimeraz Zincir Reaksiyonu-Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (PCR RFLP), Rastgele Çoğaltılmış DNA (RAPD)-PCR, ITS gibi genlerin sekanslama polimorfizmi gibi moleküler tiplendirme teknikleri kullanılmıştır (Zhang ve ark., 2018). Meade ve arkadaşları (2009) *T. vaginalis*'in Hsp70 geninin RFLP paternlerine göre yüksek seviyede polimorfizm gösterdiğini ortaya koymuştur. Snipes ve arkadaşları (2000) *T. vaginalis* izolatlarında ITS gen polimorfizmini bildirmiştir. Matini ve arkadaşları (2014) *T. vaginalis* izolatları arasında aktin gen polimorfizmi olduğunu bildirmiştir.

*T vaginalis'*in yüzey adezyonu ve kamçılı formdan amoeboid forma ya da amoeboid formdan kamçılı forma geçişinin aktin proteinlerinin işlevselliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ökaryotik hücre iskeletinde bulunan yapısal proteinler gibi, aktin proteini de *T vaginalis*'te en az dokuz üye içeren bir gen ailesi tarafından kodlanır ve kodlanan DNA dizilerinin korunmuş bölgelere sahip olmasından dolayı aktin gen bölgeleri tür içi moleküler çeşitliliği tanımlamak için kullanılmaktadır (Zang ve ark., 2018). Crucitti ve arkadaşları (2008) yaptığı bir çalışmada aktin gen bölgesini HindII, RsaI ve MseI restriksiyon enzimlerini kullanarak genotiplendirmiştir. Çalışmada sekiz farklı (A-H) genotip saptanmış, E ve G genotiplerinin baskın genotip olduğu bildirilmiştir. Oliaee ve arkadaşları (2017) yaptığı çalışmada altı farklı (H, E, G, I, M, N) genotip saptamış ve sırasıyla H ve I genotiplerinin en sık görülen genotipler olduğunu bildirmiştir. Zang ve arkadaşları (2018) ise sadece E ve H genotiplerini saptamıştır.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, *T. vaginalis* izolatlarının tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana genotipe ayrıldığı saptanmıştır. Bu iki grup, önemli fenotipik özelliklerle ilişkilendirilmiştir. Tip 2 genotipine ait izolatların yüksek düzeyde metronidazol direnci gösterdiği, tip 1 genotipine ait izolatların ise *T. vaginalis* virüsü (TVV) ile daha sık enfekte olduğu ve daha yüksek patojenite gösterdiği düşünülmektedir. *T. vaginalis'*teki küresel çeşitlilik çalışmaları, her iki türün de kozmopolit bir dağılıma sahip olduğunu ve çalışılan çoğu bölgede yaklaşık olarak eşit oranlarda bulunduğunu göstermektedir (Hawksworth ve ark., 2015; Squire ve ark., 2020). *T. vaginalis* tip 1 ve tip 2'yi ayırt etmek için yüksek ayrım gücüne sahip olması ve farklı laboratuvarlarda tekrarlanabilir olmasından dolayı mikrobiyal suş tiplendirmesi için "altın standart" bir yöntem olarak kabul edilen MLST yöntemi kullanılmaktadır. MLST yönteminde, *T. vaginalis* için yedi tek kopya housekeeping geni PCR ile çoğaltılıp (Tablo 1) dizilenir ve her bireyin alel kombinasyonunu veya dizi tipini (ST) belirlemek için tek nükleotit

polimorfizimleri (SNP) tanımlanır. MLST tekniğini doğrulamak için yapılan ilk çalışmada 68 *T. vaginalis* izolatı genotiplendirilmiş ve 60 farklı ST tanımlanmıştır (Squire ve ark., 2020).

Tablo 1. *T. vaginalis* MLST için kullanılan primerler (Cornelius ve ark., 2012).

MLST Lokusu	Primerler (5'-3')	Amplikon uzunluğu
Triptofanaz (P1)	CGTCAACATCGGTGGCTTCA	489
	GCGACAGCGACGACATTCAT	
Glutaminaz (P3)	GTGCCATTACAACAGCATCG	451
	CCAAGTATAGCTCCGCTGAC	
T2 asparaginaz ailesi- treonin peptidaz (P6)	GAACAGGAGCACCAGCAGAA	412
	TCTCTAGCAACGCAGCCAAC	
Alanil tRNA sentetaz (P8)	TCTGTCCAGGATGGTGTCTT	494
	ACGCCTTCCTCCTTCATCTT	
DNA hatalarını onarım proteini (P13)	TCATCGGCCAATGGAACCAA	491
	TCCGTGCGGACAATTCCAAG	
Serin hidroksimetiltransferaz (P14)	GCTGAGTGACGGTGGACATT	449
	GAAGATGAGGTCCTCCTTGA	
Mannoz 6-fosfat izomeraz (P16)	AGCCAGTTGGCTTCTGAGTT	459
	AACAATTCCGCAAGCTGGAG	

Genetik çeşitliliğin parazit virülansına etkisi

T. vaginalis yerleştiği bölgelerde doku içine girmese de parazitin hücre ve dokular üzerine toksik etkisi vardır. *T. vaginalis*'in epitel hücre yüzeyine yapışması, patogenezde çok önemli bir faktördür ve tipik olarak konakçı hücrenin parçalanması ve epitelyal tek tabakanın erozyonu ile sonuçlanır (Edwards ve ark., 2016).

T. vaginalis ile yapılan deneysel çalışmalarda adezyon, proteolizis, hemolizis, hücre ayıran faktör (CDF) ve sitotoksisite gibi virülans faktörleri saptanmıştır. Bu faktörlerin yanı sıra *T. vaginalis*, TVV olarak bilinen çift zincirli RNA (dsRNA) virüsleri ile enfekte olabilir. Bu viral enfeksiyon, trikomonal virülans ve hastalık patogenezi için önemli etkilere sahip olabilir (Fraga ve ark., 2011).

Bazı çalışmalarda *T. vaginalis* enfeksiyonunda klinik belirtilerin ortaya çıkmasında rolü olan genetik belirteçlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Simões-Barbosa ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada ribozomal RNA gen (IGS) bölgesindeki polimorfizmlerin *T. vaginalis*'in virülansı üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir.

Conrad ve arkadaşları (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, analiz edilen numune sayısı az olmasına rağmen, *T vaginalis* genetik tipleri (tip1 ve tip 2) ile vajinal pH veya akıntı kokusu arasında bir korelasyon saptanmamıştır.

Aktin gen bölgelerindeki polimorfizimlerin *T. vaginalis* virülansı üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada hem semptomatik hem de asemptomatik hastalarda sadece genotip H saptanmış ve aktin genindeki polimorfizmin *T. vaginalis* vürülansı üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (Abou-Kamar ve ark., 2017).

Fraga ve arkadaşları (2011) yaptığı bir çalışmada TVV'nin trichomoniasis patogenezindeki rolünü tespit etmek için RAPD yöntemini kullanarak *T. vaginalis* genomu içinde, virüsün gen dizisininin varlığını araştırmıştır. Araştırmada TVV'nin trichomoniasisin patogenezinde varlığı, bazı virülans faktörlerinin ekspresyonu ile ilişkili olduğu ve TVV'nin klinik izolatlarda saptanması ile enfekte hastalarda belirli klinik semptom ve bulguların varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu sonucun, TVV'nin trichomoniasis patogenezinde olası bir rolünü gösterdiği vurgulanmıştır.

Genetik çeşitliliğin ilaç direncinin gelişmesi üzerine etkisi

Trichomoniasis, eşlerin sadece birinde belirlense bile tedaviye diğerinin de dahil edilmesi gereklidir. Nitroimidazol türevleri, en etkili ilaç grubudur. Nitroimidazol türevlerinden secnidazol, tinidazol ve ornidazol tedavide kullanılsa da ilk tercih, metranidazol'dür. Ancak trichomoniasisli olgularda, 1962'den beri metronidazole karşı direnç bildirilmiştir (Ertabaklar ve ark., 2016; Özçelik ve ark., 2018). Ayrıca *T. vaginalis* izolatlarını öldürmek için gerekli olan ortalama minimum öldürücü metronidazol konsantrasyonunun, tip 1 izolatlar ile karşılaştırıldığında, tip 2 izolatları için yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (Meade & Carlton, 2013).

Metronidazole dirençli olguların varlığı, birçok ülkede hem klinik hem de in-vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Amerika'da yapılan çalışmalarda trichomoniasis olgularından izole edilen *T. vaginalis*'lerde %4,4–%9,6 oranı arasında metronidazol direnci tespit edilmiştir. Direnç mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte hidrogenozom enzimlerinin regülasyonu ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, nitroredüktaz genlerinde belirlenen tek nokta mutasyonları ile direnç arasında ilişki bulunmuştur (Ertabaklar ve ark., 2016; Özçelik ve ark., 2018). Bradic ve arkadaşları (2017) yaptığı bir çalışmada 3,923 SNP markırı kullanarak klinik *T. vaginalis* örneklerinde metronidazol direnç genlerini araştırmıştır. Araştırmada dirençle ilgili olan, henüz fonksiyonları bilinmeyen gen kümelerinde ve ilaç direnciyle yüksek derecede alakalı olabilecek genlerde toplam 72 SNP tespit edilmiştir. Paulish-Miller ve arkadaşları (2014) 2

nitroredüktaz geninde (tvnt4 ve tvntr6) meydana gelen tek gen mutasyonu sonucu metronidazol direncinin oluştuğunu bildirmiştir. Benzer şekilde Özçelik ve arkadaşları (2018) da metronidazol direncinin nitroredüktaz genindeki mutasyonlar sonucu oluşabileceğini bildirmiştir. Kazemi ve arkadaşları (2010), metronidazol direncinin, ITS1 geninde 209 pozisyonundaki (C209T) bir mutasyonla timin yerine sitozinin yer alması sonucu oluştuğunu bildirmiştir. Aynı şekilde Abdel-Magied ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada direncin ITS1 geninde meydana gelen mutasyon sonucu oluşabileceğini bildirmiştir.

Son çalışmalarda metronidazol direnci ile TVV varlığı arasında negatif bir korelasyon bulunmasına rağmen (Meade ve Carlton, 2014), Snipes ve arkadaşları (2000) ve Malla ve arkadaşları (2011) tarafından yapılan çalışmalarda metronidazol direnciyle TVV ile enfekte izolatlar arasında yüksek derecede bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, *T. vaginalis* izolatlarının yüksek genetik çeşitliliğe sahip olduğu, ancak genetik farklılıkların parazitin virülansına ve ilaç direncine etkisi tam olarak aydınlatılamadığı anlaşılmaktadır. Parazitin genetik özellikleri ile biyolojik özellikleri arasındaki korelasyon hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. *T. vaginalis*'in belirli bir genotipi ile kliniği arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturmak için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Abdel-Magied, A. A., El-Kholya, E. I., Abou El-Khair, S. M., Abdelmegeed, E. S., Hamoudaa, M. M., Mohamed, S. A., & El-Tantawy, N. L. (2017). The genetic diversity of metronidazole susceptibility in Trichomonas vaginalis clinical isolates in an Egyptian population. *Parasitol Res, 116*(11), 3125-3130. doi:10.1007/s00436-017-5627-3
2. Abou-kamar, W., Abdel-Mageid, A., El-Nahas, H., Atia, R., & El-Tantawy, N. (2017). Genetic relatedness of Trichomonas vaginalis isolates to the clinical variability. *Journal of Molecular Microbiology, 1*(1), 103.
3. Bradic, M., Warring, S. D., Tooley, G. E., Scheid, P., Secor, W. E., Land, K. M., . . . Tang, P. (2017). Genetic indicators of drug resistance in the highly repetitive genome of Trichomonas vaginalis. *Genome biology and evolution, 9*(6), 1658-1672.
4. Conrad, M. D., Gorman, A. W., Schillinger, J. A., Fiori, P. L., Arroyo, R., Malla, N., . . . Secor, W. E. (2012). Extensive genetic diversity, unique population structure and evidence of genetic exchange in the sexually transmitted parasite Trichomonas vaginalis. *Plos Neglected Tropical Diseases, 6*(3), e1573.
5. Cornelius, D. C., Robinson, D. A., Muzny, C. A., Mena, L. A., Aanensen, D. M., Lushbaugh, W. B., & Meade, J. C. (2012). Genetic characterization of Trichomonas vaginalis isolates by use of multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol, 50*(10), 3293-3300. doi:10.1128/JCM.00643-12
6. Crucitti, T., Abdellati, S., Van Dyck, E., & Buvé, A. (2008). Molecular typing of the actin gene of Trichomonas vaginalis isolates by PCR–restriction fragment length polymorphism. *Clinical Microbiology and Infection, 14*(9), 844-852.
7. Edwards, T., Burke, P., Smalley, H., & Hobbs, G. (2016). Trichomonas vaginalis: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis. *Critical reviews in microbiology, 42*(3), 406-417.
8. Ertabaklar, H., Karadam Yaman, S., Malatyali, E., & Ertug, S. (2016). Trichomonas vaginalis klinik izolatlarında in vitro metronidazol direncinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul, 50*(4), 552-558.
9. Fraga, J., Rojas, L., Sariego, I., & Fernandez-Calienes, A. (2011). Double-stranded RNA viral infection of Trichomonas vaginalis and correlation with genetic polymorphism of isolates. *Exp Parasitol, 127*(2), 593-599. doi:10.1016/j.exppara.2010.09.005
10. Gould, S. B., Woehle, C., Kusdian, G., Landan, G., Tachezy, J., Zimorski, V., & Martin, W. F. (2013). Deep sequencing of Trichomonas vaginalis

during the early infection of vaginal epithelial cells and amoeboid transition. *International Journal for Parasitology, 43*(9), 707-719.
11. Hawksworth, J., Levy, M., Smale, C., Cheung, D., Whittle, A., Longhurst, D., . . . Gibson, W. (2015). Population structure and genetic diversity of the parasite Trichomonas vaginalis in Bristol, UK. *Infection, Genetics and Evolution, 34*, 36-43.
12. Hirt, R. P. (2013). Trichomonas vaginalis virulence factors: an integrative overview. *Sexually transmitted infections, 89*(6), 439-443.
13. Kazemi, F., Hooshyar, H., Zareikar, B., Bandehpour, M., Arbabi, M., Talari, S., . . . Kazemi, B. (2010). Study on ITS1 Gene of Iranian Trichomonas vaginalis by Molecular Methods. *Iran J Parasitol, 5*(4), 9-14.
14. Kissinger, P. (2015). Trichomonas vaginalis: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *Bmc Infectious Diseases, 15*(1), 1-8.
15. Malla, N., Kaul, P., Sehgal, R., & Gupta, I. (2011). The presence of dsRNA virus in Trichomonas vaginalis isolates from symptomatic and asymptomatic Indian women and its correlation with in vitro metronidazole sensitivity. *Indian journal of medical microbiology, 29*(2), 152-157.
16. Matini, M., Rezaie, S., Mohebali, M., Maghsood, A. H., Rabiee, S., Fallah, M., & Rezaeian, M. (2014). Genetic Identification of Trichomonas vaginalis by Using the Actin Gene and Molecular Based Methods. *Iran J Parasitol, 9*(3), 329-335.
17. Meade, J. C., & Carlton, J. M. (2013). Genetic diversity in Trichomonas vaginalis. *Sexually transmitted infections, 89*(6), 444-448.
18. Meade, J. C., de Mestral, J., Stiles, J. K., Secor, W. E., Finley, R. W., Cleary, J. D., & Lushbaugh, W. B. (2009). Genetic diversity of Trichomonas vaginalis clinical isolates determined by EcoRI restriction fragment length polymorphism of heat-shock protein 70 genes. *Am J Trop Med Hyg, 80*(2), 245-251.
19. Mercer, F., & Johnson, P. J. (2018). Trichomonas vaginalis: pathogenesis, symbiont interactions, and host cell immune responses. *Trends in Parasitology, 34*(8), 683-693.
20. Oliaee, R. T., Babaei, Z., Hatam, G. R., Kareshk, A. T., Mahmoudvand, H., Vafafar, A., & Ziaali, N. (2017). Considerable genetic diversity of Trichomonas vaginalis clinical isolates in a targeted population in South of Iran. *Iranian Journal of Parasitology, 12*(2), 251.
21. Ozcelik, S., Ozpinar, N., Karakus, S., Akyildiz, F., & Karakaya, O. (2018). Metronidazole resistance in Trichomonas vaginalis determined by

molecular and conventional methods. *Tropical Biomedicine, 35*(1), 188-194.

22. Paulish-Miller, T. E., Augostini, P., Schuyler, J. A., Smith, W. L., Mordechai, E., Adelson, M. E., . . . Hilbert, D. W. (2014). Trichomonas vaginalis metronidazole resistance is associated with single nucleotide polymorphisms in the nitroreductase genes ntr4Tv and ntr6Tv. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 58*(5), 2938-2943.
23. Rowley, J., Vander Hoorn, S., Korenromp, E., Low, N., Unemo, M., Abu-Raddad, L. J., . . . Gottlieb, S. (2019). Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. *Bulletin of the World Health Organization, 97*(8), 548-562P.
24. Simões-Barbosa, A., Lobo, T. T., Xavier, J., Carvalho, S. E., & Leornadecz, E. (2005). Trichomonas vaginalis: intrastrain polymorphisms within the ribosomal intergenic spacer do not correlate with clinical presentation. *Experimental Parasitology, 110*(2), 108-113.
25. Smith, A., & Johnson, P. (2011). Gene expression in the unicellular eukaryote Trichomonas vaginalis. *Res Microbiol, 162*(6), 646-654. doi:10.1016/j.resmic.2011.04.007
26. Snipes, L. J., Gamard, P. M., Narcisi, E. M., Beard, C. B., Lehmann, T., & Secor, W. E. (2000). Molecular epidemiology of metronidazole resistance in a population of Trichomonas vaginalis clinical isolates. *J Clin Microbiol, 38*(8), 3004-3009. doi:10.1128/JCM.38.8.3004-3009.2000
27. Squire, D. S., Lymbery, A. J., Walters, J., Brigg, F., Paparini, A., & Thompson, R. A. (2020). Population structure and genetic diversity of Trichomonas vaginalis clinical isolates in Australia and Ghana. *Infection, Genetics and Evolution, 82*, 104318.
28. Zhang, Z., Kang, L., Wang, W., Zhao, X., Li, Y., Xie, Q., . . . Li, X. (2018). Prevalence and genetic diversity of Trichomonas vaginalis clinical isolates in a targeted population in Xinxiang City, Henan Province, China. *Parasit Vectors, 11*(1), 124. doi:10.1186/s13071-018-2753-4

Ankilozan Spondilit ve Hemşirelik

Uğur TAKTUK[1]

Figen OKÇİN[2]

1 Uzm. Hemşire, Ege Üniversitesi Acil Servis Hemşiresi, Orcid : 0000-0001-5665-2233

2 Doç. Dr., Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Öğretim Üyesi, Orcid: 0000-0002-7753-791X

1.Tanım

Ankilozan spondilit (AS), spondiloartrit (SpA) grubuna dahil olan kronik immün aracılı bir inflamatuar artrittir (Garcia-Montoya et al., 2018). AS, insan lökosit antijeni (HLA-B27) ile ilişkili genelde sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan kronik inflamatuar romatizmal bir hastalıktır (Bülbül, 2017; Elbey, 2015; Stoffel et al., 2022).

2.Epidemiyoloji

Ankilozan spondilit; ırk, cinsiyet ve toplumlara göre değişkenlik göstermektedir. AS tanısı almış bireyler ile HLA-B27 arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. AS tanılı hastalar da genellikle (%90) HLA-B27 pozitiftir. Toplumdaki HLA-B27 sıklığı incelendiğinde Japonya'da %1, Arap ülkelerde %2-5, İskandinav ülkelerde %15-25, Batı Avrupa'da %4-13, ülkemizde %8 oranında görülmektedir (Bülbül, 2017; Hammoudeh et al., 2016; Mustafa et al., 2012).

Avrupa'daki AS vakalarının sayısı 1.3-1.56 milyon, Asya'da 4.63-4.98 milyon olduğu tahmin edilmektedir (Hwang et al., 2021).

Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla görülmekle birlikte tipik olarak erkeklerde genellikle 45 yaşın altında gelişir (Garcia-Montoya et al., 2018; Hwang et al., 2021). Yetişkinlerin en verimli oldukları yıllarda meydana gelen rahatsızlık zamanla sınırlı fiziksel işlev, önemli derecede iş verimliliği kaybı ve yaşam kalitesinde düşüş yaşamaktadırlar (Hwang et al., 2021). Kadınlarda semptomlar daha ileri yaşlarda başlamakla birlikte omurga dışı tutulum daha fazla görülmektedir (Bülbül, 2017; Stolwijk et al., 2012).

3.Etiyoloji ve patogenez

Otoimmün bir hastalık olan AS, genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim yoluyla gelişmektedir. Geçmiş yıllardan günümüze kadar ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, AS etiyolojisi belirsizliğini hala korumaktadır (W. Zhu et al., 2019).

3.1.Genetik

AS sınıflamasındaki ilerlemeler, genetiğin (HLA-B27), inflamasyon patolojisinin (MRG'deki lezyonlar) ve yapısal hasarın anlaşılmasındaki ilerlemenin klinik durumu etkilediğini göstermektedir (Dougados & Baeten, 2011).

- **HLA-B27 genleri**

AS yaygın olarak kalıtsal bir hastalık olarak kabul edilir ve gelişme riskinin %90'dan fazlası HLA-B27 ile ilişkilendirilir. Kuzey Afrika'da ve Amerikalı

siyahi olan AS'li hastalarda, HLA-B27 prevalansı %50 ile %84 arasında değişmektedir (Hwang et al., 2021).

- **HLA-B27 dışındaki MHC genleri**

HLA-B27'den çok daha az ölçüde de olsa, diğer HLA-B alelleri de AS duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir. HLA-B15, periferik ve aksiyal spondiloartrit gelişimini göstermektedir (Londono et al., 2015; Reveille et al., 2019; Zhou et al., 2014).

3.2. Cinsiyet

Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (Garcia-Montoya et al., 2018; Hwang et al., 2021).

3.3. Enfeksiyonlar

Klebsiella, "aktif" hastalığı olan hastalarda, artmış fekal taşıyıcılık bulunduğunda AS patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (Ebringer et al., 1977). Başka bir çalışmada, HLA-B27 pozitifliği olan hastaların, Klebsiella antijenlerine karşı lenfosit yanıtlarının daha düşük olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmaların daha fazla çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir (Stebbings et al., 2002).

Ulusal bir vaka kontrol çalışmasında, AS gelişim durumu ile çocuklukta hastaneye (enfeksiyonlarla ilişkili), yatış sayıları ilişkilendirilmiştir. Çalışmaya AS'li 2453 hasta ve 17 yaşından önce bir enfeksiyonla hastaneye yatırılmış olan 10.257 kontrol denek dahil edilmiştir. Apandisit, AS riskinde azalma ile ilişkiliyken, AS'li hastalarda kontrollere karşı sırasıyla solunum yolu enfeksiyonları ve tonsillit oranları artmıştır (Lindström et al., 2016).

3.4. Mekanik Stres

Fiziksel olarak zorlu işlerle uğraşan AS'li hastaların, özellikle dinamik esneklik gerektiren mesleklerde (tekrarlı eğilme, germe veya uzanma hareketleri yeteneklerinde) kalıcı veya geçici iş sakatlığı yaşama olasılıklarının daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir. Çünkü AS'li hastalar, geçmiş işleri çok az dinamik esneklik gerektiren veya hiç gerektirmeyen hastalara göre, daha fazla fonksiyonel kısıtlamaya sahip olma eğilimindedirler (Ward et al., 2008). Bu bulgu, AS'nin radyografik progresyonunun, masa başı çalışanlara karşı, işçilerde daha yüksek olduğunu gösteren bir çalışmada vurgulanmıştır. AS'li genç bir hastalar gelecekteki işini değerlendirirken, fiziksel olarak zorlayıcı görevleri tercih etmekten kaçınmalarını önermektedir (Ramiro et al., 2015).

3.5. Sosyal ve Yaşam tarzı faktörleri

❖ **Büyük kardeşler**

Yapılan bir çalışmada, perinatal özelliklerin ve/veya daha büyük kardeşlerin varlığının AS gelişme riski üzerindeki etkisini incelenmiştir (Lindström et al., 2016). Doğum ağırlığı 3000 gr altında doğmuş olan ve kendinden büyük kardeşi olan bireylerde, daha fazla AS geliştirme riski güçlü bir şekilde ilişkili bulunmuştur, ancak düşük doğum ağırlığı (yani < 2500 g) AS gelişimi riski ile zayıf bir şekilde saptanmıştır. Tek çalışma sonucu olan bu sonucun başka çalışmalarla değerlendirilmesi ve diğer kohortlarda tekrarlanması ve doğrulanması gerekir (Lindström et al., 2016).

❖ **D vit. Seviyeleri**

D vitamininin AS'deki potansiyel immün modülatör rolüne çok az odaklanılmış olmasına rağmen, mevcut veriler hem doğuştan gelen hem de edinilmiş bağışıklık üzerinde önemli etkileri olabileceğini ve eksikliğinin AS ve diğer otoimmün hastalıklarda hem duyarlılık hem de hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Zhao et al., 2014). Hastalıklar daha yüksek serum D vitamini seviyeleri, azalan AS riski ve azalan hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (Cai et al., 2015; Zhao et al., 2014).

❖ **Sigara**

Halen sigara içimi (geçmişte sigara öyküsü değil) AS için bir risk faktörü gibi görünmektedir ve AS'li kişilerde hastalık aktivite düzeyi ile bağlantılıdır. Sigara içmenin, özellikle genetik olarak yatkın bir bireyde hastalık başlangıcına katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Hwang et al., 2021; Nikiphorou et al., 2020; Zhang et al., 2018). Elektronik sigara içen AS'li hastalar için hiçbir veri olmamasına rağmen, elde edilen veriler, nikotinin inflamatuar artriti alevlendirdiğini, böylece e-sigaralar da dahil olmak üzere nikotin içeren ürünlerin AS'li hastalar üzerinde zararlı etkileri olabileceğini düşündürmektedir (Lee et al., 2017).

4.Belirti ve Bulgular

AS ağrılara bağlı yaşam kalitesini derinden etkilemektedir. AS'de en karekteristik bulgu inflamatuar sırt ağrısıdır. Ağrı, başlangıçta genellikle donuk sinsidir ve alt sırt bölgesi veya kalçada derin dokularda hissedilir. Sık görülen bir diğer bulgu, 30 dk veya daha uzun süren, aktivite ile azalan ve hareketsizlikten sonra geri dönen sabahları sırt katılığıdır (Taurog et al., 2016). AS'de sırt ağrısının ortaya çıkışı, genel popülasyonda nadir görülen bir durum değildir ve inflamatuar sırt ağrısının inflamatuar olmayan nedenlerinden ayırt edilmesini önemli hale getirir. İnflamatuar sırt ağrısı, sabahları veya uzun süre hareketsiz kaldıktan sonra (jel fenomeni) daha kötü olan ve egzersizle düzelen sertlik ve ağrı

ile karakterizedir. Hastalar genellikle uyuma güçlüğünden, dinlenmekle veya uzanmakla geçmeyen ağrıdan veya değişen kalça ağrısından şikâyet ederler. İnflamatuar sırt ağrısının daha spesifik bir özelliği olan alternatif gluteal ağrı, büyük olasılıkla sakroiliak tutulumu temsil eder. Bazen orta torasik veya servikal bölgede ağrı ve sertlik veya göğüs duvarı ağrısı, daha tipik bel ağrısından ziyade ilk semptom olabilir (Choi et al., 2018; Mader, 1999; Walker, 1998).

Ankilozan spondilitte ana klinik özellikler, inflamatuar sırt ağrısı, yorgunluk, eklem sertliğidir. Hastalarda ayrıca göz, kalp, akciğer gibi eklem dışı organlarda da tutulum gösterebilmektedir (Liang et al., 2019; T. Y. Zhu et al., 2008).

Ekstra belirtiler arasında akut üveit, periferik artrit, entezit (tendonların kemiklere eklendiği yerin iltihabı), psöriazis (sedef hastalığı), aort kökü ve bağırsak iltihabı bulunur (Smith, 2015). Romatoid artritten farklı olarak, AS, hem inflamatuar eroziv osteopeni hem de olağandışı kemik büyümesini içerir (Smith, 2015).

Şekil 1 Spondiliartrit grubu hastalıklar

Ankilozan spondilit (AS)
Rekatif artrit (ReA)
Psöriyatik artrit (PsA)
Enteropatik artrit
Jüvenil SpA
İdiopatik anterior üveit
Belirlenememiş SpA (uSpA)

(Smith, 2015)

Şekil 2 Spondilartrit grubu hastalıkların ortak özellikleri

SpA grubu hastalıkların ortak özellikleri	**SpA'larda bulunmayan özellikler**
1. Sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel tutulum	1. Romatoid faktör pozitifliği
2. Öncelikle alt ekstremiteleri tutan asimetrik oligoartrit	2. Romatoid nodül
3. Entezopati	3. Seröz zar tutulumu (perikardit, peritonit vb.)
4. Genç yaşta başlangıç	4. Keratokonjiktivit sikka
5. Aile bireylerinde SpA ve ilişkili hastalıkların bulunması (psöriazis, inflamatuar barsak hastalığı)	5. Raynaud fenomeni
6. Tekrarlayan üveit atakları	6. Diffüz akciğer fibrozu
7. Aortit bulunması	7. Nörolojik tutulum
8. HLA-B27 pozitifliği	8. Hematolojik tutulum

(Smith, 2015)

5.Tanı

AS'nin sinsi ilerleyen doğası nedeniyle, semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki gecikme ortalama 8-10 yıl kadardır (Smith, 2015). Herhangi bir tanı kriterinin yokluğunda, modifiye New York Sınıflandırma Kriterleri ankilozan spondilitin sınıflandırılması için en yaygın kullanılan araçtır ve tanı amaçlı olarak da kullanılmaya devam etmektedir (Raychaudhuri & Deodhar, 2014). Çoğu hastada, SpA'nın ilk semptomları (genellikle inflamatuar sırt ağrısı) yaşamın üçüncü veya dördüncü on yılında başlar (Garcia-Montoya et al., 2018; Hwang et al., 2021). Sırt ağrısı tanı koymak için yeterli değildir. AS tanısı klinik belirtilere, semptomlara ve sakroiliitin radyolojik kanıtlarına dayanır. Omurga tutulumunu belirlemek için aşağıdaki değerlendirmeler yapılır:

i. modifiye Schober testi, anterior lomber spinal fleksiyon ölçmek için kullanılır.
ii. lateral omurga hareketi, lateral bükülme kullanılarak değerlendirilir.
iii. lumbosakral omurga, servikal omurga hareketliliğini belirlemek için "Duvara Oksiput" mesafe ölçülür.
iv. göğüs kafesi hareketini değerlendirmek için sternumun alt ucunda göğüs genişlemesi ölçülür. Ek olarak sakroiliak eklemlerin palpasyonu veya perküsyonu ağrıya neden olabilir, ancak bu güvenilir bir şekilde sakroiliit varlığını göstermez. Fleksiyon, abdüksiyon ve eksternal rotasyon manevrası ve Gaenslen testi ile sakroiliak eklemlere baskı uygulanması, bu testlerin özgüllüğü yüksek olmasa da sakroiliak eklem disfonksiyonunu gösterebilir ve ayrıca ağrıya neden olabilir. Gözlerin, cildin, kardiyovasküler ve pulmoner sistemlerin muayenesi ile gözden geçirilmesi, eklem dışı hastalığı ortaya çıkarabilir (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

Sakroiliit AS'nin gerekli ve en erken radyografik belirtisidir (Braun et al., 2002). Bu nedenle, AS tanısını koymak için pelvik radyografiler gereklidir. Sakroiliitin radyografik derecelendirmesi, 0=normal ile IV=tam ankiloz arasında değişen 5 dereceden oluşur (Raychaudhuri & Deodhar, 2014).

BT ve MRG, AS'nin erken evrelerinde sakroiliiti belirlemede önemli ölçüde daha yüksek duyarlılık gösterir. Kronik kemik değişikliklerinin görüntülenmesinde BT, MRG'den daha üstün görünmektedir (Yu et al., 1998). Ancak MRG, akut inflamatuar ve kronik yapısal lezyonları aynı anda görüntüleyebilen tek tekniktir bu nedenle erken kıkırdak değişiklikleri ve kemik iliği ödemini tanımada çok daha iyi performans göstermektedir (Raychaudhuri & Deodhar, 2014; Yu et al., 1998). MRG'nin radyasyona maruziyeti gerektirmez. Kas-iskelet görüntülemede sakroiliak eklem iltihabı (sakroiliit)

varlığı (X-ray veya MRI) klinik bulguların varlığında AS'nin neredeyse tanısaldır. İnflamatuar sırt ağrısının (IBP) yeni tanımı ve sakroiliak eklemlerdeki ve omurgadaki inflamasyonu saptamak için manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) kullanımı, hastanın "radyografik olmayan aşamasında" aksiyal SpA'nın erken tanımlanmasına yardımcı olmuştur (Rudwaleit et al., 2004) .

AS için tanı koydurucu laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalarının çoğunluğunda akut faz reaktanları (eritrosit sedimantasyon hızı [ESR] ve C-reaktif protein) normal olabilir (Poddubnyy et al., 2010). AS'li hastaların yaklaşık %90'ı HLA-B27 için pozitifken, genel beyaz popülasyonun sadece %6-10'u HLA-B27 pozitiftir (Raychaudhuri & Deodhar, 2014). Bu, HLA-B27'yi bir teşhis aracı olarak alakalı hale getirir. Ancak daha önce bahsedildiği gibi, HLA-B27 pozitif deneklerin sadece küçük bir kısmı, yaklaşık %10'ununda hastalık gelişir. Yakın zamanda yeni veriler, HLA-B27'nin AS veya SpA için tanısal bir belirteç olarak kullanılmasını önermemektedir (Ellinghaus et al., 2016; Han et al., 2018).

6.Tedavi

AS tedavisinde temel hedef hem akut hem de uzun dönemde ağrıları ve yaşam kalitesinin korunması, normalleştirilmesi hatta iyileştirilmesidir. AS tedavisi multidisipliner yaklaşım ve bakım gerektirmektedir (Bülbül, 2017; Karataş et al., 2019). AS yalnızca farmakolojik tedavi yöntemleri ile değil aynı zamanda ve farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır (Elbey, 2015).

Tedavide temel amaç: (Karadakovan &Eti Aslan, 2010,(Elbey, 2015)

- Ağrının ve tutukluğun giderilmesi,
- Postürün korunması
- Deformitelerin önlenmesi
- İnflamasyonun kontrol altına alınabilmesi,
- Fiziksel ve psikolojik fonksiyonların korunması

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri (Karadakovan &Eti Aslan, 2010, Elbey, 2015)

- Eğitim
- Egzersiz (Reformer, Pilates, Yüzme)
- Diyet (Sigara, Alkol)
- Hidroterapi

Farmakolojik tedavi yöntemleri (Karadakovan &Eti Aslan, 2010, Elbey, 2015)

- Non-Steroid Anti İnflamatuarTedaviler
- Sülfosalazin
- Metotreksat

- Kortikosteroidler
- Analjezikler(Parasetemol, Opioid)
- Biyolojik Tedaviler (anti-TNF-α (tümör nekrozis faktör alfa bloker)
- Cerrahi Tedavi

7.İzlem

Hastaların, tedavi yanıtlarını incelemek ve takip etmek amacıyla aktivite ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerekmektedir (Bülbül, 2017). Aktivite değerlendirmelerinde genellikle Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index(BASDAI) kullanılmaktadır. BASDAI 4 ve üzerinde ise aktif hastalık anlamına gelmektedir (Karataş et al., 2019; Liang et al., 2019). Bunun yanında son zamanlarda yeni geliştirilen ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score), hastalık aktivitesini değerlendirmektedir (Bülbül, 2017; Madsen, 2018). Bu değerlendirmeye göre, 1.3 < inaktif, 2.1 > ise aktif hastalık aktivitesini belirtmektedir (Bülbül, 2017).

8. Hemşirelik Bakım ve Yönetimi

İnflamatuar artritlerin karmaşık doğası, ideal hasta yönetimi için multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Hemşire, tanı almış bireylere kendi bakımlarıyla ilgili bilinçli kararlar verebilmesi konusunda ve tedavi seçenekleri hakkında danışmanlık sağlamalı ve eğitim sunmalıdır (Lesko et al., 2010). Kronik hastalıklarda ve tanı alan hastalarda ilk yaklaşım hasta gerektiğinde aile veya bakım verenleri ile doğru iletişim tekniklerinin kullanarak konuşmak çok önemli ve gereklidir. Hastalar ilk tanı aşamasını atlattıktan sonra, kronik hastalığın doğasından, uzun süreçte devam etme özelliğinden bahsedilmeli ve doğru prognoz bilgisi, hastanın anlayacağı şekilde açıklanmalıdır. Kronik hastalıklarda, istenen tedavi ve bakımda başarı, hastanın uyumu ile doğrudan ilişkilidir (Lesko et al., 2010).

Hastanın günlük yaşamını sürdürmesine engel olacak düzeyde ağrı ve hareket kısıtlılığı ile mücadele zor olabilmektedir. Hastalar sorumluluklarının yerine getirme ve bu kısıtlılıklarını dengelemek zorundadırlar. Bunlar işe gitme, ebeveyn rolleri, ev işleri, sosyal aktiviteleri, algılanan ve var olan stresle baş etme olabilmektedir (Stebbings et al., 2002). Hastaların deneyimledikleri artrite bağlı semptomları izlemek ve var olan eklem fonksiyonel yeterliliklerinin korunması ve arttırılması planlanmalıdır (Stebbings et al., 2002). Örneğin ampirik olarak doğrulanmış birkaç özyönetim müdahale programı vardır. Stanford Üniversitesi'nden Kate Lorig tarafından geliştirilen program Arthritis Self-Management Program (ASMP). Öz-yönetim; semptomları, tedaviyi, fiziksel ve psikososyal durumu yönetme yeteneği olarak tanımlanmıştır. Bu eğitim

programları özyeterliliği, motivasyonu, başa çıkma ve problem çözme davranışlarını geliştirmek için kullanılır (Martz, n.d.).

Ankilozan spondilitli hastalarda genellikle sınırlı bel hareketi, sabah sertliği, eklem çevresinde kas spazmları ve ağrı gibi fiziksel semptomlar görülür. Eklem hareketliliğinin iyileştirilmesi ve semptomların hafifletilmesi bizim ana hedefimiz gibi görünür. Hastanın durumuna uygun hemşire, torasik aktiviteyi artırmalarına ve hastanın diyetini ayarlamalarına yardımcı olabilir. Fiziksel işlev bozukluğu ayrıca hastalarda psikolojik bozukluklara neden olabilir. Bu nedenle, teşvik ve iyi bir hemşire-hasta ilişkisinin kurulması gibi psikolojik müdahaleler yapılmıştır, çünkü bu, hastaların olumlu bir ruh haline sahip olmalarına, hastaların sosyal ve psikolojik adaptasyonlarını geliştirmelerine, hastalığın üstesinden gelmede güven oluşturmalarına yardımcı olabilir (Huan et al., 2021). Pek çok durumda, AS erken yaşta başlama eğilimindedir ve hastaların çoğu çalışma hayatına sahiptir, bu nedenle yer ve zamanla sınırlı olmayan egzersizlere ihtiyaç vardır. İşyerinde mesai saatlerinde sağlığı iyileştirici egzersizler, hastalıkların önlenmesi ve rehabilitasyonu için etkilidir. Bu durumda hemşireler, çalışanların bireysel özelliklerini dikkate alan kişiye özel egzersiz programları, egzersiz uygulama oranını artırmada etkilidir. Bu nedenle, çalışan AS hastalarının özellikleri dikkate alınarak sağlıklı iş-yaşam dengesinin sürdürülmesine yardımcı olması sağlanır (Lim & Cho, 2021).

8. Sonuç ve Öneriler

Risk faktörlerinin bazılarının işlevlerini ve potansiyel patojenik rollerini anlamada kaydedilen ilerlemeye rağmen, bunların karmaşık etkileşimlerini daha iyi anlamak için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. AS'de D vitamini düzeylerini optimize etmenin potansiyel bir hastalığı modifiye edici müdahale olup olmadığını daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. AS geliştirme riski daha yüksek olanlarda (yani ailesinde AS öyküsü olanlar veya HLA-B27 pozitif olanlar), sigara içmekten (e-sigara içmek dahil) kaçınılması gerekliliği ısrarla açıklanmalı ve bunlardan vazgeçebilmeleri konusunda gereğinde desteklenmelidirler. Özellikle gelecekteki istihdam planlanırken, mekanik stresin hastalık veya alevlenme dönemlerini tetikleme üzerindeki rolü dikkate alınmalıdır. AS başlangıcının kesin tetikleyicisi ve iyileştirilmiş hastalık değiştirici tedavilerle birlikte bilinen risk faktörlerini ortadan kaldırarak (mümkün olan her yerde) daha da verimli kontrol elde etmek, AS'nin yükünü ve şiddetini azaltmaya yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Braun, J., Golder, W., Bollow, M., Sieper, J., & van der Heijde, D. (2002). Imaging and scoring in ankylosing spondylitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *16*(4), 573–604. https://doi.org/10.1053/BERH.2002.0250
2. Bülbül, H. (2017). *Ankilozan Spondilit Hastalarında Düşme Korkusu: Postür Ve Denge İle İlişkisinin Sağlıklı Kontrollerle Karşılaştırılması* [Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı]. file:///C:/Users/DELL-PC/Desktop/as tezler/as etiyoloji prevelans.pdf
3. Cai, G., Wang, L., Fan, D., Xin, L., Liu, L., Hu, Y., Ding, N., Xu, S., Xia, G., Jin, X., Xu, J., Zou, Y., & Pan, F. (2015). Vitamin D in ankylosing spondylitis: review and meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *438*, 316–322. https://doi.org/10.1016/J.CCA.2014.08.040
4. Choi, J. H., Lee, S. H., Kim, H. R., & Lee, K. A. (2018). Association of neuropathic-like pain characteristics with clinical and radiographic features in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, *37*(11), 3077–3086. https://doi.org/10.1007/S10067-018-4125-Z/TABLES/4
5. Dougados, M., & Baeten, D. (2011). Spondyloarthritis. *The Lancet*, *377*(9783), 2127–2137. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60071-8
6. Ebringer, R., Cooke, D., Cawdell, D. R., Cowling, P., & Ebringer, A. (1977). ANKYLOSING SPONDYLITIS: KLEBSIELLA AND HL-A B27. *Rheumatology*, *16*(3), 190–196. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/16.3.190
7. Elbey, B. (2015). Ankilozan spondilitli hastalarda güncel tedavi yaklaşımları. *Dicle Tıp Dergisi*, *42*(1), 123–127. https://doi.org/10.5798/DICLEMEDJ.0921.2015.01.0546
8. Ellinghaus, D., Jostins, L., Spain, S. L., Cortes, A., Bethune, J., Han, B., Park, Y. R., Raychaudhuri, S., Pouget, J. G., Hübenthal, M., Folseraas, T., Wang, Y., Esko, T., Metspalu, A., Westra, H. J., Franke, L., Pers, T. H., Weersma, R. K., Collij, V., … Franke, A. (2016). Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nature Genetics*, *48*(5), 510. https://doi.org/10.1038/NG.3528
9. Garcia-Montoya, L., Gul, H., & Emery, P. (2018). Recent advances in ankylosing spondylitis: understanding the disease and management. *F1000Research*, *7*. https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.14956.1
10. Hammoudeh, M., Abdulaziz, S., Alosaimi, H., Al-Rayes, H., Aldeen Sarakbi, H., Baamer, M., Baraliakos, X., Dahou Makhloufi, C., Janoudi, N., Shirazy, K., Sieper, J., & Sukhbir, U. (2016). Challenges of diagnosis and management

of axial spondyloarthritis in North Africa and the Middle East: An expert consensus. *The Journal of International Medical Research*, *44*(2), 216. https://doi.org/10.1177/0300060515611536

11. Han, R., Xia, Q., Xu, S., Fan, D., & Pan, F. (2018). Interleukin-23 receptor polymorphism (rs10889677 A/C) in ankylosing spondylitis: Meta-analysis in Caucasian and Asian populations. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, *477*, 53–59. https://doi.org/10.1016/J.CCA.2017.11.038
12. Huan, X., Wu, L., Wang, M., Xue, D., & Tian, F. (2021). The effect of electronic moxibustion combined with rehabilitation nursing on the lumbar pain and stiffness of ankylosing spondylitis patients. *American Journal of Translational Research*, *13*(5), 5452. /pmc/articles/PMC8205716/
13. Hwang, M. C., Ridley, L., & Reveille, J. D. (2021). Ankylosing spondylitis risk factors: a systematic literature review. *Clinical Rheumatology*, *40*(8), 3079. https://doi.org/10.1007/S10067-021-05679-7
14. Karataş, A., Öz, B., Akar, Z. A., Dönder, E., Koca, S. S., Üniversitesi, F., Fakültesi, T., Hastalıkları, İ., Dalı, A., & Dalı, R. B. (2019). Aksiyel Spondilartritlerin Tanı ve Tedavisi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi*, *33*(2), 119–124. https://doi.org/10.05.2019
15. Lee, J., Luria, A., Rhodes, C., Raghu, H., Lingampalli, N., Sharpe, O., Rada, B., Sohn, D. H., Robinson, W. H., & Sokolove, J. (2017). Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(4), 644–653. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEW449
16. Lesko, M., Young, M., & Higham, R. (2010). Managing inflammatory arthritides: Role of the nurse practitioner and physician assistant. *Journal of the American Academy of Nurse Practitioners*, *22*(7), 382–392. https://doi.org/10.1111/J.1745-7599.2010.00525.X
17. Liang, L., Pan, Y., Wu, D., Pang, Y., Xie, Y., & Fang, H. (2019). Effects of Multidisciplinary Team-Based Nurse-led Transitional Care on Clinical Outcomes and Quality of Life in Patients With Ankylosing Spondylitis. *Asian Nursing Research*, *13*(2), 107–114. https://doi.org/10.1016/J.ANR.2019.02.004
18. Lim, J. M., & Cho, O.-H. (2021). Effects of Home-and-Workplace Combined Exercise for Patients with Ankylosing Spondylitis. *Asian Nursing Research*, *15*(3), 181–188. https://doi.org/10.1016/j.anr.2021.03.001
19. Lindström, U., Exarchou, S., Lie, E., Dehlin, M., Forsblad-d'Elia, H., Askling, J., & Jacobsson, L. (2016). Childhood hospitalisation with infections and later development of ankylosing spondylitis: a national case-control study. *Arthritis*

Research & Therapy, *18*(1). https://doi.org/10.1186/S13075-016-1141-8
20. Londono, J., Santos, A. M., Peña, P., Calvo, E., Espinosa, L. R., Reveille, J. D., Vargas-Alarcon, G., Jaramillo, C. A., Valle-Oñate, R., Avila, M., Romero, C., & Medina, J. F. (2015). Analysis of HLA-B15 and HLA-B27 in spondyloarthritis with peripheral and axial clinical patterns. *BMJ Open*, *5*(11). https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2015-009092
21. Mader, R. (1999). Atypical clinical presentation of ankylosing spondylitis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, *29*(3), 191–196. https://doi.org/10.1016/S0049-0172(99)80030-4
22. Madsen, O. R. (2018). Stability of fatigue, pain, patient global assessment and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) in spondyloarthropathy patients with stable disease according to the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *Rheumatology International*, *38*(3), 425–432. https://doi.org/10.1007/S00296-017-3920-1/TABLES/2
23. Martz, E. (n.d.). *Promoting Self-Management of Chronic Health Conditions - Erin Martz - Oxford University Press*. Retrieved November 29, 2022, from https://global.oup.com/academic/product/promoting-self-management-of-chronic-health-conditions-9780190606145?cc=us&lang=en&
24. Mustafa, K. N., Hammoudeh, M., & Khan, M. A. (2012). HLA-B27 Prevalence in Arab Populations and Among Patients with Ankylosing Spondylitis. *The Journal of Rheumatology*, *39*(8), 1675–1677. https://doi.org/10.3899/JRHEUM.120403
25. Nikiphorou, E., Ramiro, S., Sepriano, A., Ruyssen-Witrand, A., Landewé, R. B. M., & van der Heijde, D. (2020). Do Smoking and Socioeconomic Factors Influence Imaging Outcomes in Axial Spondyloarthritis? Five-Year Data From the DESIR Cohort. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, *72*(11), 1855–1862. https://doi.org/10.1002/ART.41408
26. Poddubnyy, D. A., Rudwaleit, M., Listing, J., Braun, J., & Sieper, J. (2010). Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(7), 1338–1341. https://doi.org/10.1136/ARD.2009.120139
27. Ramiro, S., Landewé, R., Van Tubergen, A., Boonen, A., Stolwijk, C., Dougados, M., Van Den Bosch, F., & Van Der Heijde, D. (2015). Lifestyle factors may modify the effect of disease activity on radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a longitudinal analysis. *RMD Open*, *1*(1). https://doi.org/10.1136/RMDOPEN-2015-000153
28. Raychaudhuri, S. P., & Deodhar, A. (2014). The classification and diagnostic

criteria of ankylosing spondylitis. *Journal of Autoimmunity*, *48–49*, 128–133. https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2014.01.015

29. Reveille, J. D., Zhou, X., Lee, M. J., Weisman, M. H., Yi, L., Gensler, L. S., Zou, H., Ward, M. M., Ishimori, M. L., Learch, T. J., He, D., Rahbar, M. H., Wang, J., & Brown, M. A. (2019). HLA class I and II alleles in susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *78*(1), 66–73. https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2018-213779
30. Rudwaleit, M., Heijde, D. Van der, & Khan, M. (2004). Aksiyel spondiloartrit erken teşhis nasıl. *Annals of The*, *63*, 535–543. https://doi.org/10.1136/ard.2003.011247
31. Smith, J. A. (2015). Update on Ankylosing Spondylitis: Current Concepts in Pathogenesis. *Current Allergy and Asthma Reports*, *15*(1), 1–9. https://doi.org/10.1007/S11882-014-0489-6/TABLES/1
32. Stebbings, S., Munro, K., Simon, M. A., Tannock, G., Highton, J., Harmsen, H., Welling, G., Seksik, P., Dore, J., Grame, G., & Tilsala-Timisjarvi, A. (2002). Comparison of the faecal microflora of patients with ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *41*(12), 1395–1401. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/41.12.1395
33. Stoffel, S. T., Colaninno, A., Bräm, R., & Schwenkglenks, M. (2022). Pneumococcal vaccination among adult risk patient with axial spondyloarthritis in Switzerland: Data from the survey of the ankylosing spondylitis association of Switzerland (SVMB). *Vaccine*, *40*(43), 6206–6210. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.056
34. Stolwijk, C., Boonen, A., van Tubergen, A., & Reveille, J. D. (2012). Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *38*(3), 441–476. https://doi.org/10.1016/J.RDC.2012.09.003
35. Taurog, J. D., Chhabra, A., & Colbert, R. A. (2016). Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *New England Journal of Medicine*, *374*(26), 2563–2574. https://doi.org/10.1056/NEJMRA1406182/SUPPL_FILE/NEJMRA1406182_DISCLOSURES.PDF
36. Walker, J. (1998). ANKYLOSING SPONDYLITIS: Clinical Features. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, *24*(4), 663–676. https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70036-3
37. Ward, M. M., Reveille, J. D., Learch, T. J., Davis, J. C., & Weisman, M. H. (2008). Occupational physical activities and long-term functional and radiographic outcomes in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis and Rheumatism*, *59*(6), 822–832. https://doi.org/10.1002/ART.23704

38. Yu, W., Feng, F., Dion, E., Yang, H., Jiang, M., & Genant, H. K. (1998). Comparison of radiography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the detection of sacroiliitis accompanying ankylosing spondylitis. *Skeletal Radiology 1998 27:6*, *27*(6), 311–320. https://doi.org/10.1007/S002560050388
39. Zhang, H., Wan, W., Liu, J., Dai, S., Zou, Y., Qian, Q., Ding, Y., Xu, X., Ji, H., He, H., Zhu, Q., Yang, C., Ye, S., Jiang, L., Tang, J., Tong, Q., He, D., Zhao, D., Li, Y., … Wang, J. (2018). Smoking quantity determines disease activity and function in Chinese patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology*, *37*(6), 1605–1616. https://doi.org/10.1007/S10067-018-4016-3
40. Zhao, S., Duffield, S. J., Moots, R. J., & Goodson, N. J. (2014). Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *53*(9), 1595–1603. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEU042
41. Zhou, X., Wang, J., Zou, H., Ward, M. M., Weisman, M. H., Espitia, M. G., Xiao, X., Petersdorf, E., Mignot, E., Martin, J., Gensler, L. S., Scheet, P., & Reveille, J. D. (2014). MICA, a gene contributing strong susceptibility to ankylosing spondylitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *73*(8), 1552–1557. https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2013-203352
42. Zhu, T. Y., Tam, L. S., Lee, V. W. Y., Hwang, W. W., Li, T. K., Lee, K. K., & Li, E. K. (2008). Costs and quality of life of patients with ankylosing spondylitis in Hong Kong. *Rheumatology*, *47*(9), 1422–1425. https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN287
43. Zhu, W., He, X., Cheng, K., Zhang, L., Chen, D., Wang, X., Qiu, G., Cao, X., & Weng, X. (2019). Ankylosing spondylitis: etiology, pathogenesis, and treatments. *Bone Research 2019 7:1*, *7*(1), 1–16. https://doi.org/10.1038/s41413-019-0057-8

Sağlık Kurumlarında Cinsiyet Eşitsizliği

Arzu OKUTAN[1], Duygu KÜRKLÜ ARPAÇAY[2],

Aysel BAŞER[3]

1 İzmir Demokrasi Üniversitesi Sağlık Kurumları Yöneticiliği Yüksek Lisans Programı,

2 İzmir Demokrasi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, duygu.arpacay@idu.edu.tr, 0000-0002-0567-5221

3 İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi AD, aysel.baser@idu.edu.tr, 0000-0001-8067-0677

KURAMSAL ÇERÇEVE

Sağlık Kavramı

Dünyadaki gelişmeler, insanların sağlık konusundaki görüşlerinde büyük bir değişikliğe neden olmuştur. Bugün, sağlık kavramı eskisinden daha fazla element içermektedir. Bu yelpaze; çevre sağlığından hasta haklarına kadar değişen geniş bir bakış açısından oluşmaktadır. Hastalık ve sağlık kavramları kültürlere bağlı olsa da tüm dünyada kabul gören nedenle genel bir sağlık tanımına ihtiyaç duyulmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tüzüğüne göre sağlık kavramı; sadece sakatlık ve hastalık durumu değil, aynı zamanda fiziksel, zihinsel ve sosyo-ekonomik refah durumu olarak tanımlanmıştır (WHO, 1948). Bu tanım, dünyanın tüm ülkelerinde kabul edilen genel bir tanımdır. Bu nedenle, tamamen sağlıklı olmak için kişinin fiziksel olarak hasta veya özürlü olmaması yeterli değildir. Buna ek olarak, kişi zihinsel olarak dengeli olmalı, tamamen iyi bir ruh halinde olması gerektiği bildirilmektedir.

Sağlık Hizmetinin Tanımı

Sağlık bakımı hem kamu hem de özel sektördeki bireylerin ve kuruluşların sağlığını koruma, teşhis etme, tedavi etme ve özen gösterme sürecidir. (Odabaşı, 1994). Bu bağlamda sağlık hizmetleri, insan ve toplum sağlığını korumaya, hastaları tedavi etmeye ve tam olarak iyileşmemiş kişilerin diğerlerinden bağımsız olarak yaşamını sürdürmesine yönelik faaliyetler olarak tanımlanabilir.

Sağlık hizmetleri, halk sağlığı düzeyini iyileştirmek için planlanır, izlenir, değerlendirilir ve yeniden tasarlanır. Bunu yapmak için kullanılan tüm araçlar, hedefe ulaşmanın yoludur (Özsarı, 2001). Diğer bir kavrama göre sağlık hizmeti; hastalıkların tedavi, teşhis ve rehabilitasyonu yanında, birey ve toplumun sağlık düzeyini iyileştirilmesi ve hastalıkların önlenmesiyle alakalı faaliyetler tümü manasına gelir. Sağlık hizmetleri toplum sağlığının, geliştirilmesi, korunması hastalıkların tedavi ve rehabilitasyonu amacıyla sağlık işletmeleri ve sağlık profesyoneli tarafından arz edilen hizmetlerdir (Kavuncubaşı ve Yıldırım, 2010).

Sağlık kavramına çevresel bir yaklaşım geliştiren (Henrik L. Bloom, 1974), sağlığın farklı sosyal sistemler tarafından tanımlanan dört ana faktörden etkilendiğini ve bu sosyal sistemler aracılığıyla birbirleriyle etkileşime girdiklerini belirtmiştir. Bu faktörler; çevre, yaşam tarzı (kişisel davranış), kalıtım ve sağlık faktörlerinden oluşmaktadır. Sağlığı etkileyen bu dört ana faktör, nüfus ve kültürel sistemler, doğa, doğal kaynaklar, ekonomik sistemler ve politik sistemler gibi sosyal sistemlerden de etkilenmektedir. (Kavuncubaşı, Kısa, 2002; 2).

Sağlık hizmeti, teşhis, tedavi, rehabilite etme, hastalıkları önleme, toplum ve bireysel sağlığı iyileştirme sürecinin bütünüdür (Kavuncubaşı, 2000; 34). DSÖ'nün tanımına göre sağlık hizmeti, sağlık kuruluşunun amaçlarına ulaşmak için ihtiyaç ve isteklerine göre değişen çeşitli sağlık profesyonelleri kullanılarak ülke genelinde organize edilen kalıcı bir sistemdir. Topluma ve dolayısıyla bireye her türlü sağlık, koruma ve tedavi faaliyetlerini sunmaktır (Güllülü vd., 2008; 33). Başka bir tanımla, insanların sağlığını koruyan, teşhis eden, tedavi eden ve önemseyen kamu ve özel sektöre ait fiziksel ve örgütsel hizmettir (Odabaşı, Oyman, 2002; 25).

Müşteri merkezli, kişi merkezli, belirsiz, kesintisiz, geri dönüşü olan veya geri dönüşü olmayan sağlık hizmetleri fiziksel ve zihinsel değişikliklere neden olabilir. Nitelikli bir iş gücü tarafından kullanılan makineler yardımıyla profesyonel personel gerektiren hizmetler, alıcının tüm yaşamını etkileyen sonuçlara ulaşmak için yüksek düzeyde etkileşim, fiziksel, zihinsel ve duygusal etkileşim gerektiren hizmetlerdir. Bu hizmetlerin sunulmasında, karşılıklı güven, azim ve iç mutluluğun sağlanması önemlidir ve bunun sonucunda bu hizmeti verenler çok özel bir konuma sahiptirler (Şengül, 2008; 22).

Sağlık hizmetlerinin tüketimi ve tanıtılması, günümüz ülkelerinin sosyal ve ekonomik gelişmişlik düzeyinin en önemli göstergelerinden biridir (Peşkircioğlu, 1994; 53). Son yıllarda sağlık sektöründe önemli değişiklikler meydana gelmiştir. 1980'lerden bu yana önemli sağlık politikası reformları gerçekleştirilmiştir ve bu değişiklikler son yıllarda ivme kazanmıştır. Günümüzde kamu ve özel sağlık kuruluşlarının sınırsız ve sistematik kullanımı, kaliteli sağlık hizmeti sunumu, bilgi teknolojilerinin sağlık sistemine girişi, hasta güvenliği ve müşteri memnuniyeti konularında giderek daha fazla araştırma yapılmaktadır (Aslan vd., 2008; 23-24).

Sağlık Hizmetlerinin Özellikleri

1961 yılında yayınlanan Sağlık hizmetlerinin sosyalleştirilmesi hakkında kanuna göre; insan sağlığına zarar veren çeşitli faktörlerin yok edilmesi ve toplumun bu faktörlerin tesirinden korunması, hastaların tedavi edilmesi, bedeni ve ruhi kabiliyet ve melekeleri azalmış olanların işe alıştırılması (Rehabilitasyon) için yapılan tıbbi faaliyetler ''sağlık hizmeti'' olarak tanımlanmaktadır (Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi, 1961).

İnsan yaşamının sürdürülmesinde, yaşam kalitesinin oluşturulmasında ve bu yaşam kalitesinin korunmasında sağlık hizmetlerinin sunumu özel bir öneme sahiptir. Bu nedenle sağlık hizmetlerinin etkin biçimde sunumu; toplumsal gelişmenin en önemli göstergelerinden biri olmaktadır. Sağlık hizmeti sunumunda ve etkinliğin sağlanmasında öncelikle sağlık hizmetlerinin nitelik ve

niceliğinin arttırılması ve bu bağlamda devletin yarı kamusal mal niteliği olan bu hizmetlere önem vermesi bir zorunluluk olarak karşımıza çıkmaktadır (Altay, A. 2007).

Toplumların kültürel durumları ve sosyal yaşam tarzları, sağlık ve hastalık konusuna bakış açılarını da etkileyen bir unsurdur. Toplumlar arasındaki bu tip farklılıklar sağlık hizmetlerinin çeşitliliğini ve sunumunu etkilemektedir. Bu anlamda gümümüzde bilimsel kriterlere göre yönlendirilen, tanı ve tıbbi tedavi süreçlerini kapsayan "batı tipi" sağlık hizmetleri anlayışı yaygın olduğu gibi bunun yanı sıra ağırlıklı olarak doğu ülkelerinde yaygın olan alternatif tıp biçimde sağlık hizmetlerinin üretimi de söz konusu olmaktadır.

Sağlık mal ve hizmetleri, taşıdıkları çeşitli özellikler nedeniyle diğer mal ve hizmet gruplarından ayrılırlar. Farklılıklara neden olan temel özellikler şu şekilde sıralanabilir (Gençoğlu, P. 2018).

Sağlık hizmetleri yarı kamusal mal niteliği taşımaktadır.

Sağlık hizmetlerinde dışsallık mevcuttur.

Sağlık hizmetleri erdemli mal niteliği taşır.

Devlet müdahalesi mevcuttur.

Sağlık hizmetleri tüketimi, öngörülemez ve belirsizdir.

Sağlık hizmetleri ikame edilemez.

Sağlık hizmetleri ertelenmemelidir.

Sağlık hizmetinin kapsamı ve boyutu, hizmeti kullanana değil hizmeti verene bağlıdır.

Sağlık hizmetlerinin çıktısı, doğrudan parasal olarak ölçülememektedir.

Sağlık hizmetlerinde hizmetin bedeli, pazarlığa konu olamaz.

Sağlık hizmetlerinde fiyat, hizmet maliyetine göre belirlenmiş olmayabilir.

Sağlık hizmetlerinde asimetrik bilgi durumu söz konusudur.

Sağlık hizmeti kullanımı birbirleriyle etkileşimli kompleks faktörler tarafından belirlenmekte olduğundan yukarıda belirtilen bu özelliklerinin beraberinde, sağlık hizmeti kullanımını etkileyen bazı faktörler yer almaktadır. Bunlar; bir kişinin tıbbi müdahale gerektirecek duruma ihtiyaç duyması, hizmetlerin ulaşılabilirliği kullanılacak hizmete duyulan güven ve kullanma arzusu ve ödenebilirliği konularına içine almaktadır. (Erdem ve Pirinçci, 2003)

Cinsiyet ve Toplumsal Cinsiyet

İnsanlar tarihler boyunca; yaş, cinsiyet, statü, ekonomik güç ve ırk gibi çeşitli kategorilere yerleştirilerek varoluş süreçleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu sınıflandırmalardan birisi de insan hayatı için önemli bir işleve sahip olan, onun davranış biçimlerini, yaşam standartlarını belirleyen cinsiyet olgusu içindeki "kadın" ve "erkek" kavramlarıdır. (Akkaş, 2019) Temel anlamıyla cinsiyet farkı,

bireyin biyolojik farklılığı neticesinde tanımlanan ‘’erkek’’ ve ‘’kadın’’ kavramlarını tanımlamak için kullanılmaktadır. İngilizce de bu terim ‘’sex’’ olarak ifade edilmektedir.

Cinsiyet ve toplumsal cinsiyet terimleri, cinsiyetler arasındaki farkı anlamlandırma amacıyla kullanılan kavramlardır. Cinsiyet, kadın ve erkek arasındaki anatomik farkı biyolojik olarak tespit ederek ifade ederken, toplumsal cinsiyet; kadın ve erkek arasındaki toplumsal inşa farkını ifade etmektedir. İngilizce de toplumsal cinsiyet terimi ‘’gender’’ olarak ifade edilmektedir. Anne karnında bebeğin cinsiyetini belirleyen biyolojik faktörlerin dışında doğum hadisesinden sonra gelenekler, adetler gibi çeşitli toplumsal normlara göre şekillenen toplumsal cinsiyette kadının ve erkeğin rolleri birbirinden farklıdır. (Uluocak vd., 2014: 7)

Kadın ve erkeğin rolleri bulunduğu toplumun kültürel kökleri bulunduğu düşünülmektedir. Bu farklılık kişinin yaşamış olduğu toplumdaki öğretilerini taklit eder. Her ne kadar günümüzde eğitimle bu cinsiyet farklılıkları en aza indirgenmeye çalışılsa da toplumda görülen modellemeler yetişmekte olan çocuklara örnek teşkil etmektedir. Toplumsal cinsiyet inşa edilirken, bu rollerle erkek üstünlüğü meşru kılınmış, kadın ise birey olarak ikincil konuma yerleştirilmiştir. Böylece biyolojik cinsiyetin dışında, toplum tarafından üretilen hem kamusal hem de özel alanda ataerkil bir ideolojinin tahakkümü altında var olmaya çalışan, nasıl olması gerektiğine dair kendisine sürekli modeller sunulan bir ‘’kadınlık’’ cinsiyeti ortaya çıkmıştır. (Pehlivan, Pelin Vargel., 2017)

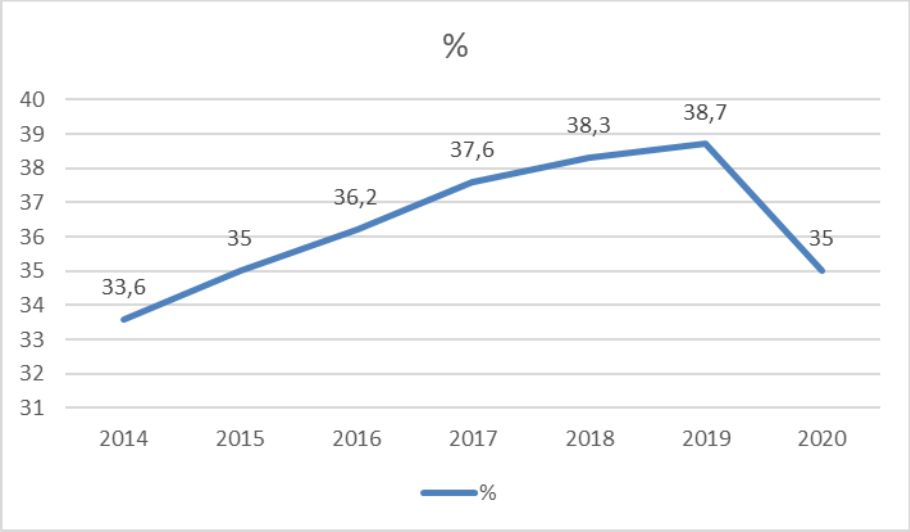
Çalışan Kadın

Kadınlar tarih boyunca üretimin her aşamasında yer almalarına rağmen, halen çocuklar ve yaşlılar gibi dezavantajlı gruplar ile değerlendirildiği bilinmektedir. Tarihsel açıdan kadının üretimde yer alması, yıllar öncesine dayanmasına rağmen resmi olarak ülkemizde ilk kez 1843’te almış oldukları ebelik eğitimleriyle birlikte başladığı söylenilebilir. 1897 yılında ücretli işçi, 1913 yılında ise devlet memuru olma hakkı verilmiştir. Cumhuriyetin ilanından sonra, kadınların eşit haklara sahip olması için yenilikler getirilmiş, 1930 ve 1934 yıllarında ise seçme ve seçilme hakkı sunulmuştur. Gül, H., Yalçınoğlu, N., & Atlı, Z. C. (2014)

Kadınların çalışma hayatında daha etkin bir şekilde bulunmaları ülkemizde 1950’li yıllara dayanmaktadır. 1950’li yıllardaki kentsel alanlardaki sanayi işçiliği, sosyal anlamdaki saygın olma durumu bakımından, hizmet sektöründen daha sonra gelmekte ve mecburi kalınmadıkça kadınlarca pek tercih edilmiş bulunmamaktaydı.1950’li yıllarda hizmet sektörü gelişmeye başlamış olup, kadınlarda iş hayatlarında yer bulmaya başlamışlardır. (Kocacık ve Gökkaya, 2005: 201).

Ülkemizde sanayi sektöründeki gelişmeler, hizmet sektörüne göre daha geride kalmış olması, 1970'li yıllardan itibaren kadınlara istihdam sağlanması konusunda daha az sayıda kadının iş imkanına sahip olmasına neden olmuştur. Başka bir neden de kadınların üst düzey bir iş bulamayacakları ya da bu işte başarısız olacaklarının düşünülmesi olmuştur. Aile veya aile yapısının etkisi de kadın istihdamına yansımaktadır. Örneğin, bir erkek liderin yokluğunda, bir kadın ancak ailesini geçindirmek zorunda olduğu için çalıştığı düşünülmektedir. (Dedeoğlu, 2000: 151-15) Bu durum 1980'li yıllardan itibaren kadınların lehine değişmiş olsa da günümüzde halen ülkemizde çalışan kadın oranları erkeklere göre daha düşük sayıdadır.

2021 yılında TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) tarafından hazırlanıp, 2022 yılında yayınlanan istatistiki verilere göre, işgücü araştırma sonuçları yükseköğretim mezunu kadınların işgücüne katılım oranları %65,6 olarak belirlenirken, kadınların toplam istihdam oranı %26,3 iken, erkeklerde %59,8 olarak bildirilmiştir. Bu verilere göre kadınların istihdam oranlarının erkeklerin yarısından daha az olduğu görülmüş olup en düşük istihdam bölgesinin ise TRC3 koduyla belirlenen Mardin, Batman ve Şırnak ve Siirt bölgesi olduğu belirtilmiştir. (TUİK, 2022)



Grafik 1:15-64 yaş arası kadınlarda işgücüne katılma oranı (%)
Kaynak: TÜİK, İşgücü İstatistikleri, 2014-2020

Grafik 1 'de Türkiye'deki 15-64 yaş arası kadınların işgücüne katılım oranları verilmiştir. Görüldüğü üzere kadınların işgücüne katılım oranı 2014-2019 yılları arasında sürekli artış eğilimi göstermişken 2020 yılında düşüş yaşanmıştır. 2014

yılında %33,6 olan kadınların işgücüne katılım oranı 2019 yılına gelindiğinde %5,1'lik artış ile %38,7 'ye gelmiştir; ancak 2020 yılında ise %3,7'lik bir gerileme ile oran tekrar 2015 yılındaki seviyesi olan %35'e gelmiştir. Dünyayı etkisi altına alan küresel salgının bu düşüşte payı olduğu söylenebilir.

Çalışan Kadının Sorunları

Çalışan kadın, ev kadını rolünden iş hayatına geçiş yaptığında, bazı sorunlarla baş başa kalabilir. Bu sorunlar ele alındığında beş ana grup altında açıklanabilir. Bunlar; dışlanma, cam tavan sendromu, eşit ve adaletli davranılmama, bir gruba dahil edilmeme ve dini bakış başlıca sorunları oluşturabilmektedir.

Kadının Çalışma Yaşamından Dışlanması

Kadınların, meslek ve eğitim hayatındaki fırsat eşitsizlikleri, iş hayatında devam ettiğinde, çalışma hayatından dışlanma, işten çıkarma, işe almama gibi süreçlere kadar ilerlemektedir.

Mobbing (duygusal-psikolojik stres), bireylerin işyerinde üstleri, akranları ve astları tarafından düzenli ve sistemli bir şekilde taciz edici, tehdit edici, şiddet içeren muameleler gibi davranışları içerir. Araştırmalar mobbinglerden etkilenenlerin büyük çoğunluğunun kadın olduğunu göstermiştir (Çakır, 2008: 35).

Kadınlar, işyerindeki cinsiyet eşitsizliği nedeniyle daha çok mobbing mağduru olduğu düşünülmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri kadınların şikayetlerini gizleyerek, şikâyet etmek yerine iş hayatından uzak durmayı tercih ettiği bilinmektedir.

Kısacası kadınların çalışma hayatından dışlanmasının en önemli nedenleri eğitim, fırsat eşitsizliği, düşük ücretler ve kayıt dışı istihdamdır. Bunlara başka engeller de eklenebilir, ancak bu konuların önceliklendirilmesi mümkün görünmemektedir. Bunun nedeni, bu sorunların birbirine bağlı bir zincir gibi birbirine bağlı sorunlar oluşturmasıdır.

Cam Tavan Sendromu

Cam tavan sendromu en basit tanımıyla görünmeyen engel, bir üst sınır olarak tanımlanmaktadır. Kişilerin özellikle kadınların kendi kendilerine koydukları sınırlar nedeniyle, iş pozisyonlarında daha yüksek seviyeye gelemeyeceğini düşünmesiyle ortaya çıkmaktadır. Cam tavan sendromunda, tutumla ilgisi olan örgütsel önyargılar veya kalıplar tarafından yaratılan, kadınların üst yönetim pozisyonlarına gelmelerini engelleyen, görünmez, yapay engeller oluşmaktadır.

Kadınların yöneticilik pozisyonuna getirilmesindeki engellerden biri de toplumda benimsenen işlerin kadın-işi, erkek-işi olarak ayrılması olmuştur. Diğer yandan iş yerlerinde üst yönetim düzeylerinde erkek yöneticilerin bulunmasının

da örgüt içi uygulamalarında sistemin erkeklerin lehine işlemesine yardımcı olacağı düşünülmektedir. (Ergeneli, A. & Akçamete, C. (2004). Bütün bunların yanı sıra ‘’kraliçe arı sendromu’’ olarak açıklanan, kadın çalışanların tek noktada olmak istedikleri için kadın yönetici istemediklerini de gösteren çalışmalar olduğu belirtilmiştir. (Aycan,2004)

Umar K, Esra (2021) yapmış olduğu çalışmasında örneklemine dahil olan iş hayatındaki kadınların, toplumsal cinsiyet rolleri üzerinden değerlendirildiği ve beklentilerin de bu şekilde inşa edildiğini ifade etmiştir. Bu da kadınların iş-aile ikilemi arasında sıkışarak, iş hayatında ilerlemek isteyen kadınların ailelerini ihmal etmesini göze almalarına neden olduğunu belirtmiştir.

Çalışan kadın sorunlarından birisi olan cam tavan sendromunun, kadınların cinsiyet kimlikleri nedeniyle değil, daha çok toplumsal kültürün kadınlar üzerindeki getirilerini karşılamakta yaşadıkları zorluklar nedeniyle ortaya çıktığı düşünülebilir.

Cinsiyet Eşitliği Politikaları

Kadın emeği ve istihdamı konusu şimdiye kadar hükümetin sosyal politika programlarında ihmal edilmiştir. Kadın istihdamı ve ilgili konular genellikle kadın girişimciliği ve mesleki eğitim yoluyla ele alınmaktadır; daha kapsayıcı, ulusal bir istihdam stratejisi geliştirilmemiştir veya uygulanmamıştır (Dedeoğlu, 2009: 42). Kanun önünde kadın erkek eşitliği ve bu alanda geliştirilen politika daha sonra ortaya çıkmış bir politikadır. Bunun nedeni, kadınların ekonomiye girişinin zaten ertelenmiş olması ve aynı zamanda kadınların toplumun bir parçası olduğu fikrinin zamanla kabul görmüş olmasıdır.

Kadın hakları yasalarla korunmaktadır. Bu nedenle ülkelerin kadınların cinsiyet eşitliğine yönelik politikaları vardır. Bu politikalar, sosyal devlet kavramıyla hareket eden ülkelerin politikasının bir parçasıdır. Sosyal devlet, toplumda daha fazla eşitlik yaratmak veya mevcut eşitsizlikleri ortadan kaldırmak için oluşturulan bir yönetim biçimi olarak tanımlanır. (Ruggie, 1984: 11). Cinsiyete dayalı eşitsizlikleri ele almak için böyle bir devlet anlayışına ihtiyaç vardır.

Bazı ülkelerde kadınların çalışma hayatlarını kolaylaştırmak için nafaka veya doğum izni gibi hükümet politikaları kadınları hedef almaktadır. Yalnızca kamu hizmetinde değil özel sektörde de, çalışan kadınlara uygulanan bazı uygulamaları vardır. Devlet ile bir toplumun cinsiyeti arasındaki ilişki ülkeden ülkeye değişmektedir. Kadınların toplumsal üretim ve yeniden üretimdeki rolü, refah devletinin yapısı ve sosyal hizmetlerin yaygınlığı nedeniyle gelişmiş ülkelerde genellikle daha iyidir.

Sosyal devletin yapısını anlamak, toplumsal cinsiyet eşitliği politikasına fazla vurgu yapmaz. Bu politika eksikliklerinin bir sonucu olarak, kadınlar işgücü piyasasında yeterince temsil edilmemekte ve mevcut yapı onların işçi olmasını engellemektedir (Dedeoğlu, 2009: 53). Bazı alanlarda politikalar yetersizdir ve toplumsal cinsiyet eşitliği hâlâ mevzuatta ele alınmamaktadır. Kanun bağlayıcı olduğu için toplumsal eşitsizliklerin ve tutumların giderilmesinde de etkilidir. Bu nedenle yasaların çıkarılması kadar uygulanması da önemlidir.

Çalışan Kadın Örgütlenmeleri

Sendikalar, belli sektörlerde ve ülkelerde, ücretler ve çalışma koşulları ile bir düzeye kadar iş güvencesi konularında ilerleme kaydedebilmiştir. Ancak sendikal hareket, genellikle erkek egemen bir hareket olarak gelişmiştir. Bu nedenle sendikalar kadınların haklarını savunurken bile bunu erkek egemen bir bakış açısı ile kadınların önceliklerini göz önünde bulundurmadan yapmaktadır. Erkek sendika yöneticileri, erkek ve kadın işçiler arasında eşit işlerde eşit ücret alınmasını savunurken, diğer taraftan kadın ve erkek işçilerin eşit değerlerde işlerde çalışılması söz konusu olduğunda sessiz kaldıkları gözlemlenmektedir. Bu yanlış anlayışın maalesef ki sendikaların kurulduğu günlerden günümüze kadar halen uzandığı izlenmektedir.

Geçmişte kadınların iş hayatında daha az yer almaları ile doğru orantılı olarak sendikalara üye olma oranlarında görülen düşüklük anlaşılabilir bir olgu olmasına rağmen özellikle son 20 yılda kadınların ekonomik etkinliklerinde önemli bir artış olmasına rağmen sendikalaşma oranlarında aynı paralelde bir artışın olmadığı gözlemlenmektedir. Bu durumun yukarıda anlatılan nedenlerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Ayrıca bu konuyla ilgili yapılan araştırmalar çalışan kadınların sendikalaşma eğiliminin zayıf olmasının bir başka nedeni olarak, işyerindeki sorunlarının yanı sıra, toplumsal kültürün getirileri olan ev ve aile ile ilgili sorumlulukları ön plana çıkarmalarıyla ilgili olabileceğini belirtmektedir. Bunun yanı sıra kadınların erkeklere oranla daha az agresif tutum gösterdikleri düşünülecek olursa grev veya hak arama gibi sendikal faaliyetlerden de daha geri durmak istedikleri sonucuna ulaşılabilir. (Urhan, B. 2009)

Psikolojik Durum

Aktif bir iş hayatı olan ve aynı zamanda evli ya da bakımıyla ilgilenmesi gereken yakınları olan bir kadının psikolojik durumu ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde ise çalışan kadınların ev ve iş sorumluluklarının bir arada olması, kadınlar için daha fazla psikolojik zorluklar oluşturmaktadır. Toplumsal kültüre dayalı gereksinimler, çalışan kadının ev ortamından da ikinci

iş yeri gibi çalışmasına neden olduğu gözlemlenmektedir. İşte bu iki iş yerinde çalışma durumu kadınlarda fiziksel ve ruhsal yıpranmalara yol açtığı gözlemlenmektedir. Çalışma ortamında duygusal yıpranmalara maruz kalan kadınların, iş ortamından uzaklaşma eğilimleri gösterdikleri bilinmektedir.

Bu olumsuz durum düşük gelirli aileye sahip olan kadınlarda ise tersine işlemekte olup, istihdam edilen kadınlar üzerinde psikolojik olarak koruyucu etkiye neden olduğu düşünülmektedir. (Çilli, Kaya, Bodur, Özkan 2004: 2). Sosyal ve ekonomik yapısı zayıf bir ailede kadın çalıştığı ve aileye katkı sağladığı için psikolojik olarak daha iyi hissedebilmektedir. Bu sebeple kadınların iş hayatındaki başarıları ev hayatından bağımsız bir şekilde ilerleyememektedir, bunun birincil nedeni ülkemizde toplumsal değerlerin kadını erkeklere göre aile ve ev işlerinden daha fazla sorumlu tutması olduğu düşünülebilir.

Sağlık Sektöründe İşgücü

1948 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlığı; "sadece hastalık veya sakatlığın olmaması değil, fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hali" olarak tanımlamıştır. Sağlığımızı öncelikle korumak bizim elimizde olsa da farklı nedenlerle bu tam iyilik halinin yaşanamadığı durumlar da ortaya çıkmaktadır. Bu durumda da kişi hakkı olan sağlık hizmetlerinden yararlanmak istemektedir.

Sağlık hizmetlerinde kadınların erkeklere oranla daha fazla istihdam edildiği görülmektedir. Annelik rolü, kadın duyguları, kırılganlığı, şefkati ve evdeki rolü hemşirelik, ebelik, çocuk bakımı gibi bazı meslekleri kadınsı kılmaktadır. Cinsiyet farklılıklarına bağlı bu özellikler, sağlık sektöründe iş istihdamı konularında da önemli bir yer aldığı gözlemlenmektedir.

Hemşirelik ve tıbbın tarihi, bir kadının şifalı otları iyi kullanması ve şifacı olarak adlandırılmasıyla başlar. Bakım, yüzyıllardır kadınlar tarafından tanımlanmış ve kadınlar için bir meslek olarak kalmıştır (Turan, Öztürk, Kaya, Aytaç, 2010: 168).

Orta Çağ boyunca hemşirelik uygulamalarını etkileyen dini organizasyonların basit hemşirelik uygulamalarını geliştirdiği ve çok az hemşirenin dahil olduğu görülmüştür. Daha sonra Avrupa'da sihir ortaya çıkmış, hemşirelerin yaptığı işlere sihir denmiş ve onları öldürmek yasal sayılmıştır (Turan, Öztürk, Kaya, Aytaç, 2010: 169). Anaerkil bir toplumda kadınların hastaları iyileştirmesi kadınları yüceltirken, Avrupa'da ataerkil toplum yapısını sarsmamak için büyücülük, büyü ve hatta kadınların öldürülmesi söz konusu olmuştur.

Rahibe anlamına gelen kızkardeş kelimesi bize hemşire olarak gelir. Türk Dil Kurumu ise hemşire ismini; doktor tarafından acil durumlar dışında yazılı olarak verilen tedavileri uygulamak, hastanın bakımını düzenlemek, denetlemek ve değerlendirmekle görevli ve yetkili sağlık çalışanı olarak tanımlamaktadır.1954

yılında çıkarılan Hemşirelik Kanunu, erkek hemşireler için yasal olanaklar sağlamamaktaydı ancak 2007 yılındaki mevzuat düzenlenerek hemşirelik sektöründe cinsiyet ayrımcılığını kaldırmış ve günümüzde erkeklerin yasal olarak hemşirelik yapmasına izin vermektedir (Turan, Öztürk, Kaya, Aytaç, 2010: 170). Geçmişte hemşirelik mesleği sadece kadınlar için düşünülmüş olmasından kaynaklı bu sorun yeni yasanın mesleğin cinsiyetten bağımsız olması gerektiği fikrine atılmış doğru bir adımı oluşturmuştur.

Sağlık sisteminin kendisi oldukça cinsiyetçidir. Bu sorunlar yalnızca yoksul ülkelere özgü değildir. Mevcut toplumsal cinsiyet ilişkilerinin yaygınlığı ve normalliği, normların, önyargıların ve yapısal eşitsizliklerin sağlık kurumlarına nasıl nüfuz ettiğini, sağlık sunucuları ve müşteri etkileşimlerini nasıl bozduğunu ve araştırmacıların bu konudaki vizyonunu nasıl beslediğini görmeyi zorlaştırabilir. Ek olarak, hükümetler ve diğer aktörler genellikle sorgulama kültürü olarak algılanan müdahaleleri uygulamaktan kaçınırlar. Ancak, mevcut kanıtlar göz önüne alındığında, yeterli ilerleme olmaması, kasıtlı bir kayıtsızlığa işaret ediyor. Toplumsal cinsiyet eşitliğini sağlamanın önündeki engeller teknik değil siyasidir. İspat yükünün tanınmak için mücadele edenlerden, mevcut düzenden çıkar sağlayanlara geçmesinin zamanı geldi (Butler, 2016).

Çalışma hayatında cinsiyet eşitsizliğinin toplumda ataerkil yansımaları kadınların sağlık hizmet alımına da yansımaktadır.

Sağlık Hizmet Alımında Cinsiyet Eşitsizliği

Cinsiyet normlarının yaşam boyu sağlığı etkilediği diğer yol, bakıma erişimdir. Sözde erkeklerin hastalık zamanlarında güç göstermesi gerekiyorsa, kadının kendi sağlıkları pahasına aile üyelerinin ihtiyaçlarını karşılaması ve ihtiyaçlarını önceliklendirmesi bekleniyor. Toplumsal cinsiyet normları, kadınların veya erkeklerin alanları olarak kabul edilen alanları da etkiler; bu uygulama, erkekleri birçok ortamda anne ve çocuk sağlığı hizmetleriyle ilgilenmekten dışlar. Sağlıkla ilgili kabul edilebilir davranışlarla ilgili toplumsal cinsiyet normları, bireylerin maddi kaynaklara, uygun zamana ve hareket etme yetkisine veya iznine dayalı olarak bakım arama yeteneğiyle birleşir. Örneğin, gelişmekte olan 65 ülkeden oluşan bir örneklemde, maliyet, kadınların bakıma erişimini engelleyen bir faktör olarak defalarca tanımlandı. Kadınlar mali özerkliğe sahip olmadığında, ulaşım ve tedavi masraflarını karşılamak için erkeklere güvenmek zorunda kalıyorlar. Düşük gelirli ortamlarda, kadınlar kayıt dışı sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve düşük maliyetli ilaçlara başvurabilirken, erkekler kaynakların daha büyük bir kısmını kendi sağlık ihtiyaçları için harcıyor. Erkekler, kayınvalideler veya daha yaşlı aile üyeleri, kadınların sağlık hizmetlerine erişimi için genellikle bekçilerdir ve tedavi sağlanması

için kocanın rızası genellikle sağlık hizmeti sunucuları tarafından istenir (Heise, 2019).

Toplumsal cinsiyet terimi ilk olarak toplumsal süreçleri biyolojik olanlardan ayırmak için ortaya atılsa da, kesin bir ayrımın mümkün olmadığı ortaya çıktı. Araştırmalar, sorunun sağlık gidişatını şekillendirmede belirleyici rolün genlerin mi yoksa çevrenin mi olduğu değil, yaşam boyunca farklı sağlık sonuçlarına ulaşmak için genlerin ve çevrenin nasıl etkileşime girdiğini göstermek üzerine olduğunu gösteriyor. Travma, çocukluk çağı sıkıntıları ve ayrımcılık dahil olmak üzere yaşam deneyiminin kendisi, nöral yapıda, gen ifadesinde, hücresel yaşlanmada, inflamatuar süreçlerde ve vücudun strese verdiği tepkideki değişiklikler yoluyla vücuda damgalanabilir. Zorluk ve dezavantajın "derinin altına işleyip" yaşam boyunca sağlıkta eşitsizlikler üretmesi bu mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini belirten çalışmalar literatürde mevcuttur. Hangi genlerin ne ölçüde ifade edileceğini tanımlayan çevresel uyaranlara yanıt olarak epigenetik belirteçlerin olduğu bilinmektedir. Biyolojik etkenler gibi sosyal sıkıntıların da Sıkıntının sonuçları, epigenetik değişiklikler yoluyla nesilden nesile iletilebilir olduğu bilinmektedir. Kalıtsalsa, yoksunluğun etkileri potansiyel olarak nesiller boyunca birikebilir. Bugüne kadar sağlık eşitsizliklerinin yaratılması ve sürdürülmesine ilişkin araştırmaların çoğu, sosyoekonomik eğimlerin, yoksunluğun, ırk ayrımcılığının ve bunların neden olduğu kronik stresin rolü üzerine olmuştur. Diğer epigenetik faktörlerin üzerine çalışılması gerekmektedir. Epigenetik geçiş ve sosyal ayrımcılığın biyolojik ifadesine yönelik paradigmalarla ilgilenmek, toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin, kısıtlayıcı toplumsal cinsiyet normlarının ve bireyleri cinsiyet, sınıf, ırk ve diğer güç ve ayrıcalık hiyerarşilerine göre katmanlaştıran toplumsal düzenlerin uzun vadeli maliyetlerinin somutlaşan etkisini açığa çıkarmak için önemli yeni yollar sağlayabilir (Heise, 2019).

SONUÇ

Dünya, cinsiyet eşitliği ve sosyal adalet mücadelesinde çok önemli bir aşamadadır. Kadınlara ve kız çocuklarına karşı yüzyıllardır süren ayrımcılığı düzeltme görevi, hükümetler, politika yapıcılar ve küresel sağlık kurumları tarafından önceliklendirilmelidir. Bireylerin tek başına çabaları kısıtlayıcı toplumsal cinsiyet sistemlerine karşı direniş biçimleridir; birlikte, toplumsal cinsiyet normlarını dönüştürmeden toplumsal cinsiyet eşitsizliğinin ele alınamayacağına dair anlayışı aktarırlar. Sağlık kurumları başta olmak üzere birçok kurumun ve politika yapıcıların birlikte hareket etmesi ve toplumsal cinsiyet eşitliği için iş gerekçesi oluşturmaları gerekmektedir. Dünya'da metin de anlatıldığı üzere birçok iyileştirmeler olmasına rağmen sağlık topluluğu büyük ölçüde toplumsal cinsiyet körüdür.

KAYNAKLAR

1. Akkaş, İ. (2019). Cinsiyet ve toplumsal cinsiyet kavramları çerçevesinde ortaya çıkan toplumsal cinsiyet ayrımcılığı. Ekev Akademi Dergisi, 23(77), 97-118.
2. Altay, A. (2007). Sağlık Hizmetlerinin Sunumunda Yeni Açılımlar Ve Türkiye Açısından Değerlendirilmesi . Sayıştay Dergisi , (64) , 33-58. Retrieved From: Https://Dergipark.Org.Tr/En/Pub/Sayistay/İssue/61521/918900
3. Aslan, Ş., Sezgin, M., Haşıloğlu, S. B., (2008). Özel Sağlık Kuruluşlarında Müşteri Memnuniyeti Ve Memnuniyeti Oluşturan Unsurların Araştırılması. Muğla Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi (İlke), Sayı: 20, Ss. 23-40.
4. Aycan, Z. (2004), Key Success Factors for Women in Management in Turkey. Applied Psychology, 53: 453-477. https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.2004.00180.x
5. Butler, J., (2016). Cinsiyet belası feminizm ve kimliğin alt üst edilmesi. Ertür, B. (Çev.). İstanbul: Metis Yayınları.
6. Çakır, Ö. (2008), "Türkiye'de Kadının Çalışma Yaşamından Dışlanması" , Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi", 31, Temmuz-Aralık 2008, s.25.
7. Çilli, A.S. , Kaya, N. , Özkan, İ. , Kucur, R. (2004) , "Ev Kadınlarında ve Çalışan Evli Kadınlarda Psikolojik Belirtilerin Karşılaştırılması", Genel Tıp Dergisi, 1, 14, 2004, s.1.
8. Dedeoğlu, S. (2009). Eşitlik mi Ayrımcılık mı? Türkiye'de Sosyal Devlet, Cinsiyet Eşitliği Politikaları ve Kadın İstihdamı . Çalışma ve Toplum , 2 (21) , 41-54 .
9. Dedeoğlu, S.(2000) , "Toplumsal Cinsiyet Rolleri Açısından Türkiye'de Aile ve Kadın Emeği", Toplum ve Bilim Dergisi, 86, Güz, s.139.
10. Erdem, Ramazan ve Pirinçci, Edibe; (2003), "Sağlık Hizmetlerinde Kullanım Ve Kullanımı Etkileyen Faktörler", O.M.Ü. Tıp Dergisi, 20 (1), Ss.39-46.
11. Ergeneli, A. & Akçamete, C. (2004). Bankacılıkta Cam Tavan: Kadın Ve Erkeklerin Kadın Çalışanlar Ve Kadınların Üst Yönetime Yükseltilmelerine Yönelik Tutumları . Hacettepe Üniversitesi İktisadi Ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi , 22 (2) , 85-109 . Retrieved From Https://Dergipark.Org.Tr/Tr/Pub/Huniibf/İssue/7879/103532
12. Gençoğlu, P. (2018). Türkiye'de İllerin Gelişmişlik Düzeyi Dikkate Alınarak Sağlık Hizmetlerinin Kümeleme Analizi Aracılığıyla Değerlendirilmesi . Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi , (52) , 301-324 . DOI: 10.18070/erciyesiibd.323409

13. Gül, H., Yalçınoğlu, N., & Atlı, Z. C. (2014). Türkiye'de Çalışma Yaşamında Kadının Konumu ve Sorunları. TAF Preventive Medicine Bulletin, 13(2).
14. Güllülü, U., Erciş, A., Ünal, S., Yapraklı, Ş., (2008). Sağlık Hizmetlerinde Müşteri Memnuniyeti. (Editör: Sevtap Ünal). Detay Anatolia Akademik Yayıncılık Ltd. Şti., Ankara.
15. Heise, L., Greene, M. E., Opper, N., Stavropoulou, M., Harper, C., Nascimento, M., ... & Gupta, G. R. (2019). Gender inequality and restrictive gender norms: framing the challenges to health. The Lancet, 393(10189), 2440-2454.
16. Henrik L. Blum, (1974) Planning for Health: Development and Application of Social Change Theory Behavioral Publications, page:622
17. Kavuncubaşı, Ş., (2000). Hastane Ve Sağlık Kurumları Yönetimi. Siyasal Kitabevi, Ankara.
18. Kavuncubaşı, Ş., Kısa, A., (2002). Sağlık Kurumları Yönetimi. (Editör: Nuray Uzkesici). Anadolu Üniversitesi, Web-Ofset Tesisleri, Eskişehir.
19. Kavuncubaşı, Ş., ve Yıldırım, S. (2010), "Hastane Ve Sağlık Kurumları Yönetimi", 2. Baskı Ankara Siyasal Yayın Dağıtım.
20. Kocacık, F. ve Gökkaya Veda, B. (2005). Türkiye'de Çalışan Kadınlar ve Sorunları, C.Ü. İİBF Dergisi, Cilt: 6, Sayı: 1.
21. Odabaşı, Y. (1994), Sağlık Hizmetleri Pazarlaması, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir, 1994
22. Odabaşı, Y., Oyman, M., (2002). Sağlık Hizmetleri Pazarlaması. (Editör: Necdet Timur). Anadolu Üniversitesi, Web-Ofset Tesisleri, 6. Baskı, Eskişehir.
23. Özsarı, S. H. (2001), "Sağlıkta Yeniden Yapılanma", Yeni Türkiye Dergisi, S.40, Ankara, 2001
24. Pehlivan, Pelin Vargel., (2017) Toplumsal cinsiyet bağlamında kuramsal yaklaşımlar: bir literatür taraması İstanbul Ticaret Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi; Istanbul Vol. 16, Iss. 31,: 497-521.
25. Peşkircioğlu, N., (1994). Sağlık Hizmetlerinde Kalite Güvencesi. Hacettepe Üniversitesi, Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi, Cilt: 1, Sayı: 1, Ss. 53-63.
26. Ruggie, M. (1984), The State and Working Women: A Comparative Study of Britain and Sweden, Princeton University Press, Princeton,1984
27. Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkında Kanun, 1961; https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.4.224.pdf
28. Şengül, A., (2008). İş Doyumu Ve Tüketici Tatmini İlişkisi Kamu Ve Özel Kesim Sağlık Hizmetlerinde İş Doyumunun Hasta Tatminine Etkisi Üzerine Bir Araştırma. Celal Bayar Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Doktora Tezi.

29. TUİK, 2022, İstatistiklerde Kadın 2021, Haber Bülteni, https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Kadin-2021-45635#:~:text=Hanehalk%C4%B1%20i%C5%9Fg%C3%BCc%C3%BC%20ara%C5%9Ft%C4%B1rmas%C4%B1%20sonu%C3%A7lar%C4%B1na%20g%C3%B6re,Edirne%2C%20K%C4%B1rklareli)%20b%C3%B6lgesinde%20ger%C3%A7ekle%C5%9Fti.
30. Turan, N., Öztürk, A., Kaya, H., Atabek Aştı, T.(2010), Toplumsal Cinsiyet ve Hemşirelik, 1.Temel Hemşirelik Bakımı Kongresi, 21-23Ekim 2010
31. Uluocak, Ş., Gökulu G., Bilir, O., E. Karacık, N., Özbay, D., (2014). Toplumsal cinsiyet eşitsizliği ve kadına yönelik şiddet. Ankara: Paradigma Akademi Yayınları.
32. Umar K, Esra (2021) Türkiye'de İş Hayatında Yönetimde Kadın Olmak: Cam Tavan ve Cam Uçurum Kavramları Üzerine Nitel Bir Araştırma Akdeniz Kadın Çalışmaları ve Toplumsal Cinsiyet Dergisi Sayı IV (2) 244-264
33. Urhan, B. (2009). Görünmezlerin görünür olma mücadeleleri: çalışan kadın örgütlenmeleri. *Çalışma ve Toplum*, *2*(21), 83-110.
34. World Health Organization (WHO), 1948 https://www.who.int/about/governance/constitution)

Arteriovenöz Fistüller ve Kanıta Dayalı Bakım Uygulamaları

Cansu KOŞAR ŞAHİN[1]

Hatice CEYLAN [2]

1 Araş. Gör. Dr. Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü

2 Dr. Öğr. Üyesi Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bucak Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü

1. Damar Yolunun Tarihçesi

Dünya Savaşı sırasında Hollandalı D. Willem Kolff tarafından hastayı diyalize bağlamak için femoral arter kullanılmıştır. Quinton tarafından 1960 yılında eksternal şant_yöntemi kullanılmış, silikon bir şant arter-ven arasına dışarıdan yerleştirilmiştir. 1966 yılında ise Brescia ve Cimino tarafından tanımlanan arteriyovenöz fistül diyalizin gelişiminde çok önemli bir adım olup kronik hemodiyaliz tedavisinin başlangıcını teşkil etmektedir (Kösem, 2014). Hemodiyaliz tedavisi için ideal bir damar yolu diyaliz için yeterli kan akımını sağlamalı (350-400 ml), kanülasyonu kolay ve güvenilir olmalı, acil durumlarda kullanıma hazır, kronik durumlarda ise tekrarlayan kullanıma izin vermeli, oluşturulması kolay olmalı, komplikasyon oranı düşük ve ekonomik maliyeti de düşük olmalıdır (Kösem, 2014; Gençer ve ark., 2002). Uzun süre kullanılabilmesi, diğer vasküler yollara göre daha az komplikasyon gelişmesi ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle vasküler erişim yolu olarak öncelikle AVF (arteriyovenöz fistül) tercih edilmelidir. Bu nedenle (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) NKF-KDOQI (2006), AVF kullanım oranının %65'in üzerinde ve kateter kullanım oranının ise %10'un altında olmasını önermektedir. Diyaliz tedavisine damar erişimi olarak kateterle başlayan hastaların sayısı sürekli artmaktadır. Bu durum Amerika gibi daha gelişmiş ülkelerde bile fistül kullanımını ilerletmek için sarfedilen çabalara rağmen Avrupa ile karşılaştırıldığında hala düşüktür (Torreggiani, 2013). Gowda ve ark. (2014) 103 hemodiyaliz hastasının sadece % 15'inin diyalize fistül ile başladığını, bunun da nefrolojiye geç başvurmaları ve göreceli olarak asemptomatik oldukları dönemde cerrahi damar erişimi açılması konusunda isteksiz olmalarından kaynaklandığını ifade etmiştir. Çetin (2015) çalışmasında, 300 hemodiyaliz hastasının %78.8'inin geçici kateterle, % 18.3'ünün AVF ile diyaliz tedavisine başladığını, aktif kullanılan vasküler erişim yolunun ise çoğunlukla %91.3 oranında AVF olduğunu belirtmiştir. Bu bağlamda bu bölümde arteriovenöz fistül tipleri, bölgeleri, kanülasyonu ve kanıta dayalı bakım uygulamaları ele alınmıştır.

2. Arteriovenöz Fistüller

Cilt altında arter ile ven arasına direk bağlantı ile oluşturulan hemodiyaliz damar yolu seçeneği olup, damar erişimi olarak altın standarttır. Kol arterlerindeki akım hızına bakıldığında, brakiyal arter debisi: 85 ml/dk, radiyal arter debisi: 30 ml/dk ve ulnar arter debisi: 50 ml/dk'dır. Ancak yeterli bir diyaliz için 300-400 ml/dk kan akımı istenmektedir. Arter ve venin birbirine anostomoz edilmesiyle atardamardaki yüksek basınçlı kan düşük basınçlı yüzeyel venöz sisteme hızlanarak akmaya başlar. Radiosefalik bir fistülde arter akımı dakikalar

içinde 30 ml'dk'dan, 200-300 ml/dk'ya yükselmektedir. Böylelikle yüksek debinin damar duvarı üzerine yaptığı türbülans-thrill hissedilmeye başlanır (Kösem 2014; KDOQI 2006).

Fistülün dominant olmayan kola açılması önerilmektedir. Özellikle ev diyalizi düşünülen hastalarda bu daha elverişli olmaktadır. Alt ekstremite bölgesi daha yüksek oranda enfeksiyon riski nedeniyle üst ekstremite seçenekleri tükendikten sonra düşünülmelidir. En yaygın fistül tipi radio sefalik fistüllerdir (Junglee ve ark., 2013). Çoğunlukla radio sefalik fistül ilk, brakio sefalik fistül ise ikinci tercih olmaktadır. Bu fistüller ile elverişli bir akım sağlanamadığında brakio bazilik fistüller tercih edilebilmektedir (Çetin, Çiğdem ve Özsoy, 2018).

Fistülün yerine karar verilirken aciliyet düzeyi ve eşlik eden durumlar düşünülmesi gereken faktörlerdir. Kalp yetersizliğine bağlı düşük arteriyal akıma maruz kalan hastalarda proksimal fistül daha hızlı gelişeceği ve hastanın kardiyovasküler durumundaki değişikliklere daha esnek olacağından tercih edilebilmektedir. Buna rağmen avantajlarından dolayı distalde yer alan fistüller tercih edilmektedir. Bu yaklaşım her iki koldaki venlerin daha iyi kullanımına olanak sağlamaktadır. Snuff-box ya da bilek hizasındaki fistül başarısız olduğunda daha proksimale radio sefalik ya da antekübital fossada yeni bir fistül açılabilmektedir (Çetin, Çiğdem ve Özsoy, 2018; Junglee ve ark. 2013).

2.1. Radio – Sefalik Fistüller

En yaygın kullanılan fistül tipidir. Sefalik ven ile radial arterin bilek hizasında anostomozu ile elde edilmektedir (Junglee ve ark. 2013). Uzun kullanım süresi ve geniş kullanım alanı olması, fistül debisinin genellikle ideal sınırlarda devam etmesi ve stenoz, enfeksiyon, vasküler kaçak gibi iskemik komplikasyonların nadir olması avantajlarındandır. Diğer taraftan matürasyon sorunları izlenebilmekte ve olgunlaşması için daha uzun süre gerekmektedir (Kösem 2014; Vachharajani 2010; KDOQI 2006; Çınar 2000).

2.2. Brakio – Sefalik Fistüller

Brakial arter ile sefalik ven anostomozu ile oluşturulmaktadır. Yeterli fistül debisine hızla ulaşılması, maturasyon sorununun nadiren izlenmesi tercih edilme sebepleri olmaktadır. Uzun dönem kullanımda anevrizma gelişimi göstermesi, obez hastalarda kullanım sorunları görülebilmesi, kolda ödem ve vasküler kaçak insidansının radio –sefalik fistüle göre daha yüksek olması ve sefalik arkta stenoza sebep olabilmesi ise dezavantajları arasında yer almaktadır (Kösem 2014; Junglee ve ark. 2013; Vachharajani 2010; KDOQI 2006; Çınar 2000).

2.3. Brakio – Bazilik Fistüller

Sefalik venin uygun olmadığı durumlarda tercih edilmektedir. Ancak transport süreci ile gerçekleştirildiğinden transporta bağlı kolda belirgin ödem ve ağrı olması, vasküler kaçak insidansının diğer fistüllere göre daha yüksek olması ve teknik olarak obez hastalarda zorlayıcı olması daha az tercih edilme sebeplerini oluşturmaktadır (Kösem 2014; Junglee ve ark. 2013; Vachharajani 2010; KDOQI 2006; Çınar 2000).

3. Fistülün Olgunlaşması Kavramı

Fistülün olgunlaşması kavramı venin genişlemesi, ven duvarının kalınlaşması ve fistül debisinin artması aşamalarının sağlanmasını ifade etmektedir.

3.1. Venin genişlemesi

Vende basıncın ve debinin artması sefalik veni genişletmeye başlar. Genişlemenin yaklaşık bir iki ay içinde olması ve kanülasyon için uygun çapa (3 mm'den 6mm'ye) ulaşması beklenmektedir (Kösem 2014; KDOQI 2006).

3.2. Ven duvarının kalınlaşması

Normal ven duvarı ince ve iğne girişlerine dayanıksızdır. Basıncı artan venöz sistem duvarı kalınlaşarak arter duvarına benzeyen bir yapıya ulaşmakta ve tekrarlayan iğne girişlerine dayanıklı bir hale gelmektedir (Kösem 2014; KDOQI 2006).

3.3. Fistül debisinin artması

Venöz yapıda olduğu gibi arteryal yapıda da dilatasyon başlamaktadır. Arteryal ve venöz yapıda genişleme ile birlikte venöz direncin azalması fistül debisini arttırır. Fistül olgunlaşana kadar el – kol egzersizlerinin uygulanması (bir lastik top sıkma hafif turnikeli ya da turnikesiz) önerilmektedir. İzometrik egzersizlerle ön kol güçlendirilerek, kan akımını arttırmak suretiyle venin olgunlaşmasına katkı sağlanmaktadır. Egzersizlerin ön kol ven çapını da belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ortaya çıkan kas kütlesi artışı da venin belirginleşmesini sağlayıp yüzeyel yağı da azaltmaktadır. Yeterli süre varsa operasyon öncesi süreçte de egzersizler önerilmelidir (Özdemir ve Şendir, 2020; Kösem 2014; KDOQI 2006).

4. Fistülün Kullanımı

4.1. Hastanın diyalize hazırlanması

Hasta diyalize kolunun iğne takılmasına engel olmayacak ve kan akımını engellemeyecek kıyafetle gelmeli ve yatağına geçmeden önce tüm kolunu

sabunla yıkamalıdır. Bu ciltteki bakteri sayısının azaltılarak enfeksiyon riskinin azaltılmasını sağlamaktadır (Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

4.2. Diyaliz hemşiresinin diyalize hazırlanması

4.2.1. Diyaliz cihazının kullanıma hazır hale getirilmesi

Diyaliz makinası ayarlarının kontrol edilmesi, diyaliz hatlarının bağlanıp serum fizyolojik ile yıkanması ve gerekli ilaçların hazırlanması süreçlerini içermektedir.

4.2.2. Fistülün çalışmasını ve komplikasyon olup olmadığının değerlendirilmesi

Diyalize başlamadan önce fistül; thrillin varlığı, şiddeti, periferik dolaşım, enfeksiyon ve anevrizma açısından değerlendirilmelidir. Muayene inspeksiyon, palpasyon ve oskültasyon yöntemlerinin hepsini içermelidir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; Wilson, 2017; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

İnspeksiyon

- İnsizyonun incelenmesi (hangi arter – ven anostomozu yapılmış)
- Fistül trasesinin izlenmesi
- Kollateral ven gidişi olup olmadığı – (ana fistül veninde stenoz varlığında görülür)
- Damar çapları
- Anevrizma olup olmadığı
- İğne yerleri
- Deformasyon, pseudoanevrizma, lokal enfeksiyon bulgularının varlığı
- Koldaki ödem ve çap artışı
- Venöz staz varlığı
- Periferik dolaşım
- Diyabet, periferik arter hastalığı öyküsü
- İskemik ülser, nekrotik doku varlığı değerlendirilmelidir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

Palpasyon

- Palpasyonla thrilin varlığı ve şiddeti thrillin alındığı yer incelenmelidir (Anostomoz dışı bölgede thrill hissedilmesi venöz darlığı gösterir).
- Fistül veninden nabız alınmamalı, fistül veni yumuşak kıvamda olmalıdır. Fistül veninde alınan nabız stenozu gösterir.

- Distal arteryel nabızların değerlendirilmesi gereklidir. Distal nabızların varlığı ve şiddeti ekstremitenin dolaşımı hakkında bilgi verir.
- Venöz stenoz ve venöz kaçış değerlendirilmelidir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

Oskültasyon

- Steteskopla ven boyunca akım ve nabız değerlendirilir.
- Thrill izlenmeyen hastalar diyaliz hekimine haber verilmelidir.
- Thrill olmayan fistüllere uygulanacak gereksiz iğne giriş denemeleri fistüldeki problemi arttırabilir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).
-

4.2.3. Fistülün anatomisinin değerlendirilmesi

Fistülün hangi lokalizasyonda, hangi damarlar arasında olduğu değerlendirilmelidir (Kösem 2014).

4.2.4. İğne uygulanacak bölgelerin ve iğne yerlerinin belirlenmesi

- Genellikle arteriyovenöz fistülde iki iğne kullanılmakta ve iğnelerin ikisi de fistülün proksimalindeki vene uygulanmaktadır.
- Fistüle yakın olan iğneden diyalizere giden arteriyel hat, uzak olan ise venöz hat olarak kullanılmaktadır.
- Arteriyel hatta anostomoza zarar vermemek için iğnenin fistülden 3 cm'den daha uzak olmasına dikkat edilmelidir.
- Venöz hatta iğnenin vene giriş yerinin arteriyel hattın 5 cm daha yukarısında olması uygun olmaktadır.
- Arteryal iğne anostomoza doğru ven iğnesi ise kalbe doğru uygulanmalıdır (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

4.2.5. Uygun iğnenin seçimi

- Yeterli kan akımını sağlayabilen en ince iğne tercih edilmelidir.
- Arter ve ven fistül iğneleri olarak genellikle 15 G, 16 G'lik iğneler kullanılmaktadır.
- 350 ml/dk üzerinde akım isteniyorsa 14G'lik iğneler de önerilmektedir.
- 17-18 G'lik iğneler çocuklarda kullanılmaktadır.
- Numara küçüldükçe iğnelerin çapları büyümektedir (Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; Kösem 2014; Vale ve ark. 2012; KDOQI 2006).

Tablo 1. Fistül kanülasyonunda kullanılan iğnelerin çapları ve kan akım hızları

İğne çapı	Kan akım
14 G	> 400 ml
15 G	350 ml/dk
15 G -16 G	300 ml/dk
16 G- 17 G	250 ml/dk
17 G	200 ml/dk
18 G	< 200 ml

4.2.6. Hangi kanülasyon tekniğinin uygulanacağının belirlenmesi

Hastanın damar yapısına en uygun kanülasyon tekniği uygulanmalıdır.

İp merdiven tekniği (Rope – Ladder):

Damar boyunca her seferde bir ip merdiveni şeklinde belirli noktalardan iğne girişi yapılmasıdır. İğne yerleri arasında 1-2 cm civarında aralık mevcuttur. Bu teknik fistülde anevrizma ve pseudoanevrizma oluşumunu önlemek açısından faydalı olabilmekte ve fistül tüm trase boyunca kullanılmaktadır (Staaf, Fernström ve Uhlin, 2022; Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; Kösem, 2014).

Bölgesel Alan Tekniği (Area Puncture):

Fistülün kullanım bölgesi olarak iki alan belirlenmektedir. Her seansta iğne uygulamaları milimetrik değişimler ile bu bölgelerden yapılmaktadır. Ancak bu bölgelerde zamanla damar duvarında darlık, anevrizma, pseudoanevrizma oluşumuna yatkınlık oluşturabilmektedir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Kösem 2014). Çetin (2015) alan ponksiyon tekniği uygulanan hastaların vasküler erişim yollarında daha fazla anevrizma / psödoanevrizma geliştiğini belirtmiştir.

Düğme Deliği Tekniği (Button Hole):

İğne girişlerinin aynı hemşire tarafından, aynı iğne yerlerinden ve aynı açı ile giriş yapılarak bir tünel oluşturulmasıyla uygulanmaktadır (Staaf, Fernström ve Uhlin, 2022; Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; MacRae, 2020; Allon, 2019; Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; Kösem 2014; KDOQI 2006).

4.2.7. Yeni Oluşturulmuş Fistüllerin Kullanımı

Fistül oluşturulduktan sonra yaklaşık 3-6 haftalık bir süre fistül olgunlaşması için beklenmektedir. Fistül diyaliz hemşiresi tarafından debi (> 600 ml/dk),

damar çapı (> 0.6 cm) ve derinliği (ort. 0.6 cm – 0.5 – 1 cm arası) açısından değerlendirilmelidir. Genellikle fistülün olgunlaşması için çapının 0.4 cm'den büyük, akım hızının 500 ml/dk'dan fazla ve fistül operasyonundan en az 1 ay geçmiş olması gereklidir. Mümkünse ilk kanülasyon diyalizin yapılmadığı bir günde uygulanmalıdır. Eğer bu mümkün değilse, ilk kanülasyonun hastanın hemodiyaliz tedavi haftasının ortasında yapılması en iyisi olmaktadır. Hafta ortasında yapılması hafta sonuyla ilişkili sıvı yüklenmesi ve değerlerin yükselmesi gibi komplikasyonların önlenmesini sağlamaktadır (KDOQI, 2006). Yeterli gelişim izlenmeyen hastalar damar cerrahınca incelenmelidir. İlk girişim deneyimli bir hemşire tarafından yapılmalıdır. Kanülasyon için kola turnike uygulanmalıdır. Kanülasyon sonrası turnike hemen gevşetilmelidir. İğnenin uygun bir şekilde yerleştirildiğinden emin olmak için, iğnenin pompa hattıyla bağlantısını sağlamadan önce normal salinle flaş yapılmalıdır. Geriye kan dönüşü olması tek başına iğnenin doğru yerde olduğunu göstermek için yeterli değildir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; Parisotto, Pelliccia, Grassmann ve Marcelli, 2017; KDOQI, 2006).

Uygun iğne yerleştirilmesini kolayca kontrol etmek için bir seçenek "ıslak" iğne kullanımıdır. İğnenin havası çıkartılmış ve flaşlamak için iğnenin içine salin eklenmiştir. Eğer herhangi bir infiltrasyon gelişirse normal salin fistülün çevre dokusu için daha az zararlıdır. Islak iğne aynı zamanda kan sıçramasını önlemektedir. Kuru iğne kullanıldığında ve klempleri açık unutulursa kanama olacaktır. Bu durum diyaliz ekibi, hasta ve hastanın yakınındakiler için önemli bir risktir. Islak iğne kullanmak, özellikle ilk AVF kanülasyonunda daha güvenilir bir tekniktir. Bu seçeneğin diyaliz ünitesi kanülasyon prosedürünün bir parçası olması önerilmektedir (Pinto, Sousa, Salgueiro ve Fernandes, 2021; KDOQI, 2006).

Hastada kateter varsa ilk hafta arteryel iğne fistülden, venöz iğne kateterden uygulanmalı, sorun gelişmiyorsa venöz iğne de fistülden uygulanmaya başlanmalıdır. Sorunsuz geçen 2-3 seanstan sonra kateter çıkartılabilir (Kösem, 2014; KDOQI, 2006). İlk kullanımda fistülden 250 ml/dk (17 G) kan akım hızı ile diyaliz planlanmalıdır. Sonraki haftalarda kan akımı hedef seviyeye getirilmelidir (Kösem, 2014; KDOQI, 2006). Diyaliz bitiminde iğne çıkartıldıktan sonra 10-15 dk hemşire tarafından parmakla bası uygulanmalıdır. (Kösem, 2014; Vale ve ark., 2012; KDOQI, 2006).

5. Kılavuzlar ve Klinik Bakım İçin Öneriler

EUROPEAN BEST PRACTİCE GUİDELİNE - EBPG

- ✓ Tedavi yöntemi seçiminden bağımsız olarak herhangi bir kronik böbrek hastasında (KBH) venöz koruma için erken bir plan, diyaliz öncesi bakım ve eğitimin önemli bir parçası olmalıdır (Kanıt düzeyi IV), (EBPG, 2007).
- ✓ Hemodiyaliz tedavisi planlanan her bir kronik böbrek yetersizlikli hasta diyalize işlevsel bir damar erişimi ile başlamalıdır (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Potansiyel kronik hemodiyaliz (HD) hastaları ideal olarak KBH'nin 4. evresine (glomerüler filtrasyon hızı 30 ml/dk/1.73 m2) ulaştıklarında veya hızlı ilerleyen nefropati veya diyabet veya şiddetli periferik vasküler hastalık gibi spesifik klinik durumlar varlığında daha erken bir zamanda damar yolunun hazırlanması için nefroloğa ve/veya cerraha sevk edilmelidir. (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Damar erişimi hemodiyaliz için yeterli kan akımını sağlamalıdır (Düzey II kanıt), (EBPG, 2007).
- ✓ Otojen arteriovenöz fistül AV greftlere, AV greft ise kateterlere tercih edilmelidir (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Tercih edilen erişim yolu üst ekstremite arteriyovenöz fistül olmalı ve mümkün olduğunca distale yerleştirilmelidir (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Fistül olgunlaşması, gerektiğinde önleyici müdahaleye izin vermek için izlenmelidir (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Hemşireler ve tıbbi personel, damarların korunmasına ve damar yolunun izlenmesine dahil edilmelidir. Kronik böbrek hastalığı olan her hasta, damar girişini ve potansiyel giriş yerlerini korumak için önceden bilgi aldıkları bir plana sahip olmalıdır (Kanıt düzeyi IV), (EBPG, 2007).
- ✓ Son dönem böbrek yetersizliği olan hastanın damar erişimi ve kanülasyon uygulamalarında yer alan personel, damar erişimi yönetimi konusunda yeterli eğitime sahip olmalı ve sürekli bir eğitim programına tabi olmalıdır (Kanıt düzeyi IV), (EBPG, 2007).
- ✓ Otojen bir fistül yeterli olgunluğa ulaştığında kanülasyon işlemi gerçekleştirilmelidir (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ İp merdiven tekniği greft kanülasyonlarında kullanılmalıdır (Kanıt düzeyi III), (EBPG, 2007).
- ✓ Herhangi bir kanülasyondan önce otojen AV fistüller ve greftler fizik muayene ile değerlendirilmelidir (Kanıt düzeyi IV), (EBPG, 2007).

EUROPEAN RENAL BEST PRACTICE VASCULAR ACCESS FOR HAEMODIALYSIS: GUIDELINES (ERBP)

Arteriovenöz fistül olgunlaşması için bireysel uygulanan müdahaleler

- ✓ El ve kol egzersizlerini içeren standart bir egzersiz programının son dönem böbrek hastalığı olan erişkinlerde arteriyovenöz fistül olgunlaşmasını iyileştirebilir (Kanıt düzeyi 2C), (ERBP, 2019).
- ✓ Son dönem böbrek hastalığı olan erişkinlerde AV fistül olgunlaşmasını desteklemek için uygulanan belirli egzersiz programlarını veya fiziksel müdahaleler için yeterli kanıt yoktur (Kanıt düzeyi D), (ERBP, 2019).

Klinik uygulama için öneri:

- Hastaları HD hazırlık sürecine daha aktif olarak dahil etmek öz-yönetim becerilerini, sağlık okuryazarlığını ve dolayısıyla iyilik halini geliştirebilir (ERBP, 2019).

AV fistülün ilk kanülasyon zamanlaması

- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gerektiren erişkinlerde, klinik muayenede kanülasyona uygun görülmesi halinde arteriyovenöz fistüllerin oluşturulduktan 4 hafta sonra kanül edilebileceği önerilmektedir (Kanıt düzeyi 2C), (ERBP, 2019).
- ✓ Hemodiyaliz gerektiren yetişkinlerde, arteriyovenöz fistüllerin oluşturulduktan sonra 2 haftadan daha kısa bir süre içinde kanüle edilmemesi önerilmektedir (Kanıt düzeyi 1B), (ERBP, 2019).
- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gereken erişkinlerde, HD için santral venöz kateter yerleştirilmesini engellemezse, arteriyovenöz fistüllerin oluşturulduktan 2-4 hafta sonra kanüle edilmesi önerilmektedir (2C), (ERBP, 2019).
- ✓

Vasküler erişim sürveyansı arteriovenöz fistüller

- ✓ Erişkinlerde arteriyovenöz fistül stenozunu saptamak ve önleyici olarak düzeltmek için fonksiyonel bir arteriyovenöz fistülün klinik olarak izlenmesine ek olarak teknik sürveyans için gereken kanıtların yetersiz olduğu ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu önerilmektedir (2C), (ERBP, 2019).
- ✓

Arteriovenöz fistüller için kanülasyon teknikleri

- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gören erişkinlerde arteriyovenöz fistüllerin kanülasyonunda bölgesel alan tekniğinin kullanılması önerilmemektedir (2D), (ERBP, 2019).
- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gören erişkinlerde arteriyovenöz fistüllerin kanülasyonunda ip merdiven veya düğme deliği tekniğinin kullanılması ve

seçimin uzmana bırakılması ve arteriyovenöz fistülün özelliklerine bağlı yapılması önerilmektedir (2D), (ERBP, 2019).

Klinik uygulama için öneri:

- Antiseptik önlemlerin alınması ve kanülasyon sürecinin pratik yönlerinin olması düğme deliği kanülasyon tekniğinde enfeksiyon riskini azaltmada önemlidir (ERBP, 2019).
- Arteriovenöz greftler genellikle sadece ip-merdiven tekniği kullanılarak kanüle edilir (ERBP, 2019).

Arteriovenöz fistüller için iğne tipleri

- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gören erişkinlerde arteriyovenöz fistüllerin kanülasyonu için keskin iğnelerin veya plastik kanüllerin kullanılması önerilmektedir (2C), (ERBP, 2019).
- ✓ Hemodiyaliz tedavisi gören erişkinlerde arteriyovenöz fistüllerin sadece düğme deliği kanülasyonlarında künt iğnelerin kullanılması önerilmektedir (1D), (ERBP, 2019).
- ✓ Klinik uygulama için öneri:
- ✓ Arteriyovenöz damar erişimi çıktılarının yanı sıra iğne tiplerinin ve kanülasyon tekniklerinin kaydedilmesi ve izlenmesini içeren bir kalite iyileştirme programı; kalite göstergelerinin izlenmesine, gerekirse kanülasyon uygulamasındaki değişiklikleri yönlendirmeye ve damar erişimi bakım kalitesini iyileştirmeye yardımcı olabilir (ERBP, 2019).
- ✓ Arteriovenöz greftler genellikle sadece keskin çelik iğneler kullanılarak kanüle edilir (ERBP, 2019).
- ✓

KIDNEY HEALTH AUSTRALIA CARING GUIDELINES

- ✓ Kanülasyonun yapılacağı bölge alkol bazlı solüsyonlarla hazırlanmalıdır (Düzey II kanıt) (Vale ve ark., 2012).
- ✓ Kanülasyon temiz ya da aseptik bir teknik kullanılarak yapılmalıdır (Kanıt düzeyi II), (Vale ve ark., 2012).
- ✓ İp merdiven tekniği ile kıyaslandığında düğme deliği tekniği artmış lokal ve sistemik enfeksiyonlarla ilişkilidir, rutin olarak uygulanmamalıdır (Kanıt düzeyi II), (Vale ve ark., 2012).
- ✓ Her kanülasyondan önce arteriyovenöz fistül değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir. Fistülün açıklığı, yeterli üfürüm ve thrill varlığı incelenmeli, bölge enfeksiyon bulguları açısından gözlemlenmelidir (Kanıt düzeyi III), (Vale ve ark. 2012).
- ✓ AV fistül ve greftlerin kanülasyonu için ip merdiven tekniği önerilmektedir (Vale ve ark., 2012).

- ✓ Düğme deliği tekniği arteriyovenöz fistül kanülasyon bölgesi alanı belirgin olarak azalmış hastalar için potansiyel yarar ve zararları tartışıldıktan sonra yararlı olabilir (Kanıt düzeyi III), (Vale ve ark., 2012).
- ✓ Kanülasyon için düğme deliği tekniğini kullanıldığında enfeksiyon riskini minimize etmek için sıkı enfeksiyon kontrol prosedürlerine uyum önerilmektedir (Kanıt düzeyi III), (Vale ve ark., 2012).
- ✓ Hastalar arteriyovenöz fistül ve greft bakımı hakkında bilgilendirilmelidir (Kanıt düzeyi III), (Vale ve ark,. 2012).

Özellikle:

- Ven koruma: Etkilenmiş kolun kanülasyonundan kaçınma
- Damar açıklığını kontrol etme: Üfürüm ve thrilin klinik gözlemi.
- Enfeksiyon bulguları yönünden bölgeyi gözlemleme.
- Damar erişimi ile ilgili problemleri tanılama ve rapor etmenin önemi.
- İyi kişisel hijyene uyum.
- ✓ Çalma sendromunun belirtilerini gözlemleme: elin soluk /mavi olması, soğuk, ağrılı ya da ağrısız konularında bilgi ve eğitim verilmelidir (Vale ve ark., 2012)

AMERICAN NEPHROLOGY NURSES' ASSOCIATION

- ✓ Hemodiyaliz damar erişimi oluşturma ve sürdürmeye ilişkin eğitim kronik böbrek hastalarına ve ailelerine böbrek yetmezliği 4. evrede uygulanmaya başlanmalıdır. İdeal olarak böbrek yetmezliğinin 5. evreye yaklaştığı tanılandığında ve renal replasman tedavisi ihtiyacı saptandığında kalıcı damar erişimi oluşturulmalıdır (ANNA, 2015).
- ✓ Kronik böbrek hastalığı açısından yüksek risk grubunda olan bireyler için hiçbir periferal ven feda edilebilir olmamalıdır. Hastalar venöz damar yolları ve kan aldırma kısıtlamaları hakkında bilgilendirilmelidirler. Hastanın kronik böbrek hastalığı olduğunu ve ven koruması gerektiğini gösteren medikal bileklikler düşünülmelidir. NVAII (National Vascular Access Improvement Initiative) bu tarz bilekliklerin kullanımını önermektedir. NKF-KDOQI kılavuzları periferal vasküler damar yolu için dominant kolda, dorsal el venlerinin kullanılmasını önermektedir. Non dominant koldaki el venleri ikinci tercih olabilir. En son eksternal juguler ven periferal damar yolu için kullanılabilir. Ön kol sefalik ven, antekübital venler, üst kol venleri periferal damar yolu olarak kullanılmamalıdır (ANNA, 2015).
- ✓ Kronik böbrek hastalığı olan bireyler için venöz damar erişimi politika ve prosedürlerinin uygulanması standardize bir yaklaşım ve istenen çıktıları elde etmek için yardım edebilir. Medikal bilekliklerin yanı sıra elektronik

sağlık kayıtlarının olması, hastanın yatağında, odasında, odanın kapısında işaretlerin olması rastgele damar yolu girişimlerini önlemeye yardım eder. (ANNA, 2015).

- ✓ Damar erişimi, izlemi ve yönetimi interdisipliner bir takım fonksiyonudur. Hasta, nefrolojist, nefroloji hemşiresi, tekniker, radyolojist, cerrah ve birinci basamak hekimi ekibin üyelerini oluşturmaktadır. Sosyal görevli ve diyetisyen de katılabilir. Damar yolu erişim hemşiresi /ekibi bu uygulama ve eğitim sürecinde kritik bir rol oynayacaktır (ANNA, 2015).

KDOQI VASKÜLER ERİŞİM İÇİN KLİNİK UYGULAMA KILAVUZU: 2019 GÜNCELLEMESİ

Damar erişim bölgeleri

- ✓ KDOQI, aşağıdaki yolları izleyerek, hastanın SDBY yaşam planını dikkatlice değerlendirdikten sonra AV erişiminin yerini seçmenin makul olduğunu düşünmektedir. (Uzman Görüşü)
- ✓ Bir hastanın SDBY yaşam planı öngörülen sınırlı bir süreyi içerir (örn: >1 yıl HD alma):
- Ön kol AVF (snuff-box veya distal radiosefalik veya transport radiobazilik)
- Cerrahın planına göre ön kol loop AVG veya proksimal AVF (örn, proksimal radiosefalik, proksimal damar ve kombinasyonları) veya brakiosefalik AVF
- Cerrahın planına göre brakiobasilik AVF veya üst kol AVG
- ✓ Bir hastanın SDBY yaşam planı öngörülen sınırlı bir süreyi içerir (örn, <1 yıl HD alma):
- Ön kol loop AVG veya brakiosefalik AVF (desteksiz yüksek olgunlaşma olasılığı var)
- Üst kol AVG
- ✓ AV erişimini planlamak veya oluşturmak için yeterli zaman olmadan acilen HD tedavisine başlayan ve öngörülen sınırlı bir süreye sahip hasta (örn, < 1 yıl HD alma):
- Cerrahın takdirine ve hastanın klinik ihtiyaçlarına göre erken veya standart kanülasyon loop AVG (ön kol veya üst kol bölgesi), veya santral venöz kateter.
- ✓ AV erişimini planlamak veya oluşturmak için yeterli zaman olmadan acilen HD tedavisine başlayan ve öngörülen sınırlı bir süreye sahip hasta (örn, > 1 yıl HD alma):

- PD katateter veya PD uzun vadeli bir seçenek değilse yukarıdaki algoritmayı (A) takip edin.
- Önkol erken kanülasyon loop grefti; AVG başarısız olduğunda, yukarıdaki algoritmayı (A) izleyin veya
- SVK, hızlı olgunlaşma ve yüksek kullanılabilirlik başarı olasılığı olan bir AVF varlığında, yukarıdaki algoritmayı izleyin (A)

✓ Üst ekstremitedeki tüm AV erişim seçenekleri tükendi ve hastanın SDBY yaşam planı uzun bir süre içeriyor (örn, <1 yıl HD alan hasta) bireysel hasta koşullarına ve operatörün en iyi klinik yargısına ve uzmanlığına dayalı olarak aşağıdakiler düşünülebilir:

- Alt ekstremite AVF veya AVG veya HeRO Grefti (Merit Medical)

Diyaliz Erişimi Oluşturmak için Zamanlama, Hazırlık ve Planlama-SDBY Yöntemleri ve Damar Erişimine İlişkin Eğitim

✓ KDOQI, eGFR ≤30 mL/dk/1.73 m2 (KBH G4) ve böbrek fonksiyonunda ilerleyici düşüşe sahip yetişkin ve pediatrik hastaların transplantasyon dahil olmak üzere tüm böbrek replasman tedavisi (KRT) seçenekleri konusunda eğitim almalarının makul olduğunu düşünmektedir. Böylelikle uygun diyaliz yöntemine karar verme ve gerekirse fonksiyonel bir diyaliz erişiminin oluşturulması için zamanında sevk yapılabilir (Uzman görüşü).

✓ KDOQI, eGFR ≤ 30 mL/dk/1.73 m2 (KBH G4) ile böbrek fonksiyonunda ilerleyici düşüşe sahip böbrek nakli olan yetişkin ve pediatrik hastaların, potansiyel yeniden transplantasyon dahil olmak üzere tüm KRT seçenekleri modaliteleri konusunda eğitim almalarının makul olduğunu düşünmektedir. Böylece, uygun diyaliz yönteminin belirlenmesi ve gerektiğinde fonksiyonel bir diyaliz erişiminin oluşturulması için zamanında sevk yapılabilir (Uzman görüşü). Hastanın SDBY Yaşam Planı yeniden gözden geçirilmelidir (Uzman görüşü).

✓ KDOQI, tedaviye dirençli komplikasyonları olan ve/veya PD'yi HD'den daha az elverişli kılan koşullara sahip PD hastalarının tüm böbrek nakli ve HD seçenekleri konusunda eğitilmesini makul görmektedir, böylece uygun modalite hazırlığı ve gerekirse fonksiyonel bir diyaliz erişiminin oluşturulması için zamanında sevk yapılabilir. Hastanın SDBY yaşam planı yeniden gözden geçirilmelidir (Uzman görüşü).

✓ KDOQI, hasta planlanan diyalizi başlatmaya hazır olduğunda (örneğin, olgun bir AV erişiminin olması ve HD için kanülasyona hazır olması) önceden belirlenmiş diyaliz erişiminin öngörülen diyalizi sağlamak için kullanılabilir olmasını sağlamanın makul ve önemli olduğunu düşünmektedir. (Uzman Görüşü)

- ✓ KDOQI, planlanmamış veya acil diyalize SVK ile başlayan hastalarda, diyaliz başlangıcından sonraki 30 gün içinde bir diyaliz erişim planı ile SDBY yaşam planının oluşturulmasının makul olduğunu düşünmektedir (Uzman Görüşü)
- ✓

Damar erişiminin Kullanımı- AV Erişiminin Genel İzlemi ve Kanülasyonu

- ✓ KDOQI, olası komplikasyonlar için her kanülasyondan (AV erişimi varsa) veya bağlantıdan (SVK ise) önce vasküler erişimi ve çevresindeki alanı fiziksel muayene ile değerlendirmenin veya kontrol etmenin makul olduğunu düşünmektedir, (Uzman Görüşü).
- ✓ KDOQI, AVF'ler için tercih edilen kanülasyon tekniği olarak ip merdiven kanülasyonunu önerir, (Koşullu Tavsiye, Orta Kalitede Kanıt).
- ✓ KDOQI, artan enfeksiyon riskleri ve istenmeyen olumsuz sonuçlar göz önüne alındığında, AV erişiminde düğme deliği kanülasyonunu yalnızca özel durumlarla sınırlamanın makul olduğunu düşünmektedir, (Uzman Görüşü).
- ✓ KDOQI, düğme deliği kanülasyonu tercih edildiğinde, kanülasyonu kolaylaştırmak için düğme deliği kanülasyonu cihazlarının kullanımının kanülasyonu yapan kişinin takdirine ve uzmanlığına bağlı olması gerektiğini önermektedir, (Koşullu Tavsiye, Düşük Kanıt Kalitesi).
- ✓ KDOQI, AV erişiminde infiltrasyon gelişmesini önlemek için hastaların ilk AV erişim kanülasyonlarını yüksek kanülasyon başarı oranlarına sahip yetenekli kişilerin gerçekleştirmesinin makul olduğunu düşünmektedir, (Uzman Görüşü)
- ✓ KDOQI, diyaliz teknisyenlerinin ve hemşirelerin ilk kanülasyon denemeleri öncesinde ve sırasında yapılandırılmış eğitim ve denetimlerinin uygulanmasını ve kanülasyon yeterliliğini sürdürmek için düzenli eğitim güncellemelerinin yapılmasını makul görmektedir, (Uzman Görüşü).
- ✓ KDOQI, uygun hastaları AV erişimlerinin (AVF veya AVG) kendi kendine kanülasyonu konusunda desteklemeyi ve eğitmeyi makul görmektedir, (Uzman Görüşü).

KAYNAKLAR

1. Akoğlu E. Hemodiyaliz Hemşireliği El Kitabı. İçinde: Çınar S. Hemodiyaliz için Damar Giriş Yolları. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü. 2000: 18-20.
2. Çetin Ş. Kronik Böbrek Yetmezliği Olan Hemodiyaliz Hastalarında Vasküler Erişim Yollarının Kullanım Süresi ve Bu Süreyi Etkileyen Faktörler. Nefroloji Hemşireliği Dergisi. 2015; 2: 50-62.
3. Gowda A, Pavan M, Babu K. Vascular Access Profile in Maintenance Hemodialysis Patients. Iranian Journal of Kidney Diseases. 2014; 8(3): 218-223.
4. Hoggard J, Saad T, Schon D, Vesely T. M, Royer T. Guidelines for Venous Access in Patients with Chronic Kidney Disease. ASDIN. 2008; 21(2): 186–191.
5. Gençer F, Gökmen N, Tola Y, Uygur E, Yeşiltepe Kaçar G. Hemodiyaliz Hemşireliği Uygulamaları. İçinde: Bulut F. Hemodiyaliz Uygulamasında Damar Giriş Yolları ve Komplikasyonları. Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Hemşireliği Derneği. İstanbul; 2002.
6. Junglee N, Owen A, Jibani M, Williams D. A Holistic Approach to Vascular Access in Hemodialysis. 2013; 27: 533-558.
7. National Kidney Foundation 2006 Updates Clinical Practice Guidelines and Recommendations, Kidney Disease Outcome Quality Initative (KDOQI). 2006.
8. Sezen A, Diyaliz Hemşireliği. İçinde: Kösem M. Hemodiyalizde Damar Erişimi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2014, 229-254.
9. Torreggiani M, Scaramuzzi ML, Manin A, Castoldi F, Serpieri N ve ark. Hemodialysis vascular access: everything you always wanted to know about it (but were afraid to ask). Journal of Nephrology. 2013; 26(5): 836-847.
10. Vachharajani TJ. Atlas of Dialysis Vascular Access. 2010.
11. Vale E, Lopez-Vargas P, Polkinghorne K. Nursing care of arteriovenous fistula / arteriovenous graft. Kidney Health Australia Cari Guidelines. 2012; 1-23.
12. Vascular Access for Hemodialysis. American Nephrology Nurses' Association. 2015; 1-4.
13. Tordoir J, Canaud B, Haage P, Konner K, Basci A, Fouque D ve ark., EBPG on Vascular Access. Nephrology Dialysis and Transplantation. 2007; 22 (2): 88–117.
14. Gallieni M, Hollenbeck M , Inston N , Kumwenda M , Powell S , Tordoir J ve ark., Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of

arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. Nephrol Dial Transplant/ERBP Guideline. 2019; 34: 1–42.
15. Gallieni M, Hollenbeck M, Inston N, Kumwenda M , Powell S and Tordoir J. Clinical practice guideline on peri- and postoperative care of arteriovenous fistulas and grafts for haemodialysis in adults. Nephrol Dial Transplant. European Renal Best Practice, 2019; 34: 1–42.
16. Özdemir C, Şendir M. Hemodiyaliz Hastalarında Fistül Bakımı ve Mobil Sağlık Uygulamaları. Nefroloji Hemşireliği Dergisi 2020; 15(3): 251-259.
17. Çetin Ş, Çiğdem Z, Özsoy H. Hemodiyaliz Hastalarında Vasküler Erişim Yolları ve Hemşirelik Bakımı. Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences. 2018; 10 (2): 144-152.
18. Wilson B, Harwood Lori. Outcomes for Successful Cannulation of the Arteriovenous Fistula: Perspectives from Patients on Hemodialysis. Continuing Nursing Education. 325.Continuing Nursing Education. 2017; 44 (5): 381-389.
19. MacRae JM. Should Buttonhole Cannulation of Arteriovenous Fistulas Be Used? CON. 2020; 28; 1(5): 322–325.
20. Allon M. Is it time to Abandon Buttonhole Cannulation of Arteriovenous Fistulas? Kidney Medicine. 2019; 1(5): 235-237.
21. Parisotto MT, Pelliccia F, Grassmann A, Marcelli D. Elements of dialysis nursing practice associated with successful cannulation: result of an international survey. Journal of Vascular Access 2017; 18 (2): 114-119.
22. Staaf K, Fernström A, Uhlin F. How to needle: A mixed methods study on choice of cannulation technique for arteriovenous fistula. Clinical Nursing. 2022; 00:1–15.
23. Pinto R, Sousa C, Salgueiro A, Fernandes I. Arteriovenous fistula cannulation in hemodialysis: A vascular access clinical practice guidelines narrative review. Journal of Vascular Access. 2021; 23(5).

Kalp Tümörleri

Baran Şimşek[1]

1 Op.Dr. Kalp ve Damar Cerrahisi Uzmanı, Medicana International İstanbul Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, simsekbaran7@gmail.com

1. Giriş

Kalp, mediastende bulunur ve perikard tarafından çepeçevre sarılmıştır. Kalp boşluklarını döşeyip kapak yapılarını oluşturan endokard, kalp kası tabakasını oluşturan miyokard ve en dışta bulunan epikardiyal yağ tabakası tarafından oluşturulur. Kalp tümörleri, oldukça nadir olmakla birlikte tanı ve tedavi açısından Kardiyo-Onkolojik perspektifte önemli bir yere sahiptir [1]. Tümörler, neoplastik ve non-neoplastik olmak üzere iki kategoride değerlendirilir. Neoplastik tümörler, primer ve sekonder-metastatik tümörler olarak ikiye ayrılır. Primer neoplastik tümörlerin %90'ı benign karakterdedir ve perikard ya da myokard kökenlidir [2]. Klinik olarak tanı koyulabilen primer kardiyak tümör insidansı 138/ 10 milyon birey olarak bildirilmiştir [3]. Primer kardiyak tümörlerle karşılaştırıldığında sekonder kardiyak tümörler çok daha sık görülürler ve malign karakterdedirler [4]. Tümör karakterinin benign ya da malign olması, prognoz açısından çok önemli olmakla birlikte benign kardiyak tümörler de boyut ve anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak hemodinamik veya aritmik sonuçlar doğurabilir. Son 10 yıllık süreçte primer kardiyak tümör insidansında dikkat çeken bir artış söz konusudur [5]. Bu artış, hem görüntüleme tekniklerindeki gelişmelerle hem de görüntüleme yöntemlerinin daha sık ve yaygın kullanılmasıyla ilişkilendirilebilir [6]. Tümörün anatomik lokalizasyonu, görüntüleme tekniklerinde tespit edilen karakteristik özellikleri ve hastanın yaşı kardiyak tümörlerin teşhisi açısından önemli kriterler olarak sayılabilir. Kardiyak kitlelerin farklı alt tiplerinin tipik lokalizasyonları olmakla birlikte herhangi bir kardiyak odacıkta da birçok kalp tümörü oluşabilir (Tablo1).

Tablo 1 Kardiyak kitlelerin farklı alt tiplerinin tipik lokalizasyonları

Kardiyak tümör lokalizasyonları	**Kardiyak tümör tipleri**
Sağ atrium	-Trombüs -Miksoma -Lenfoma -Anjiosarkoma -Metastatik -Lipoma
Sol atrium	-Trombüs -Miksoma -Sarkoma -Metastatik -Lipoma
Sağ ventrikül	-Trombüs -Fibroma -Rhabdomyoma -Metastatik -Lipoma -Lenfoma
Sol ventrikül	-Trombüs -Fibroma -Rhabdomyoma -Metastatik -Lipoma -Lenfoma
Kalp kapakları	-Trombüs -Vejetasyon -Fibroelastoma
Perikard	-Trombüs -Liposarkoma -Metastatik -Lipoma -Lenfoma

2. Klinik Bulgular

Kalp tümörleri semptomatik olabilmekle beraber tamamen başka sebeplerle yapılan görüntüleme tetkikleriyle de insidental olarak tespit edilebilirler. Semptomlar genellikle tümörün anatomik lokalizasyonuyla ilgili olarak ortaya çıkar. Kalp tümörlerinin semptomatolojisi sistemik, kardiyak ve embolik olmak üzere 3 ana başlık altında değerlendirilir. Sistemik bulgular arasında ateş, artralji, kilo kaybı, halsizlik ve paraneoplastik sendrom bulguları yer alır. Kardiyak semptomlar myokard fonksiyonun ve kan akışının etkilenmesi, aritmi,

kalp kapak fonksiyonlarında bozulma ve perikardiyal effüzyona ikincil olarak oluşan nefes darlığı, göğüs ağrısı, presenkop ve senkop olarak karşımıza çıkabilir. Embolik semptomlar ise sıklıkla pulmoner ya da sistemik arterler yoluyla tümör embolisine ikincil olarak oluşabilirler.

3. Tanı

Klinik bulgular ve değerlendirmeler, kardiyak kitlenin veya lezyonun etyolojisinin belirlenmesine yardımcı olmak için kritik tanısal ipuçları sağlar. Kardiyak kitlenin bir tümör olduğu düşünüldüğünde, etyolojisini belirleyebilmek için 4 ana faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörler sırasıyla hastanın yaşı, epidemiyolojik ve klinik olasılıkları, tümörün anatomik

lokalizasyonu ve kardiyovasküler manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tümöral dokunun non-invaziv doku karakterinin belirlenmesidir (Tablo 2). Kardiyak MRG'yi kullanarak ve klinik verileri radyolojik sonuçlara entegre ederek, perkütan veya açık cerrahi biyopsiye gerek kalmadan doğru bir tanı ve tedavi stratejisi genellikle mümkündür [7,8].

Tablo 2 Kardiyovasküler MRG ile kardiyak kitlelerin non-invaziv doku karakterizasyonu

Tümör tipi	**Geç dönem gadolinium tutulumu**	**T1A MRG**	**T2A MRG**
Malign tümörler			
-Anjiosarkoma	++	↑/ ↓/ ↔	↑/ ↓/ ↔
-Rhabdomyosarkoma	+++	↔	↑↑↑
-Andiferansiye	++	↔	↑↑↑
Sarkoma	-/+	↔	↔
-Lenfoma	++	↓↓	↑↑
-Metastatik tümörler*			
Benign tümörler			
-Miksoma	++	↔	↑↑
-Lipoma	-	↑↑	↑↑
-Fibroma	++++	↔	↓
-Rhabdomyoma	-/+	↔	↔/ ↑
Tümöral olmayan kitleler	-	↓/ ↑	↓/ ↑
-Trombüs	-	↓↓	↑↑
-Kistler			

T1A ve T2A MRG 'de erken evre gadolinium tutulum miktarları:
↓: düşük, ↑: yüksek, ↔: izointens.
Geç dönem gadolinium tutulum miktarları:
-: tutulum yok, +: minimal tutulum, ++: heterojen tutulum, +++: homojen tutulum, ++++: yüksek oranda tutulum.
***: Metastatik melanoma, yüksek T1A ve düşük T2A tutulum paternine sahiptir.**

3.1 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasındaki temel amaç, kardiyak tümörün anatomik lokalizasyonunun ve kardiyak dokuların görüntülenmesi ile birlikte tümörün benign ya da malign karakterinin ortaya çıkartılabilmesidir. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak elde edilen veriler, ileri tetkik, değerlendirme ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesine kadar uzanan bir sürecin başlangıcını oluşturur. Histopatolojik örneklemenin tanıda altın standart olması ile birlikte, görüntüleme yöntemlerinin yardımıyla birçok olguda kardiyak kitlenin etyolojisi belirlenebilir.

3.1.1 İki Boyutlu (2-D) Transtorasik Ekokardiyografi

İki boyutlu (2-D) transtorasik ekokardiyografi (TTE), tüm merkezlerde yapılabilen bir görüntüleme yöntemi olması nedeni ile ilk tanısal yaklaşım basamağında karşımıza çıkmaktadır. Radyasyona maruz kalınmaması, düşük maliyet profili ve taşınabilir bir cihaz olması nedeni ile ek avantajlara sahiptir. TTE ile kardiyak kitlenin boyutu, yeri, kitlenin mobil olup olmadığı ve perikardiyal tutulum gösterip göstermediği tespit edilebilir. Ayrıca yüksek TTE görüntü çözünürlüğü ve kardiyak kitlenin oluşturabileceği hemodinamik değişiklikleri tespit edebilmesi de diğer avantajları arasında yer almaktadır. TTE, <1 cm, mobil ve kalp kapakları kökenli kitlelerin tanısında en optimal görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Obezite, kronik akciğer hastalığı ve tümörün vena kava superior, vena kava inferior ya da pulmoner arter dallarından köken aldığı durumlarda TTE görüntü kalitesi yetersiz kalabilmektedir.

3.1.2 Transözefagiyel Ekokardiyografi

Transözefagiyel ekokardiyografi (TEE), özellikle atrial kitleye sahip hastalarda kalp kapaklarının ve kapak ilişkili lezyonların değerlendirilmesi açısından değerlidir. Aynı zamanda kardiyak kitlenin boyutu, morfolojisi, köken aldığı doku, yaygınlık derecesi ve yarattığı hemodinamik değişiklikleri değerlendirmek açısından da TEE önemli bir yere sahiptir. TEE, 3 boyutlu ekokardiyografi ile birlikte kullanıldığında intrakardiyak kitlenin anatomik ilişkileri, boyutu ve şekli hakkında daha doğru bir değerlendirme ve sonuç verebilir [9].

3.1.3 Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak MRG kitlenin histopatolojik karakterini (nekroz, kanama, kalsifikasyon, vaskülarite), yapısını, boyutunu, lokalizasyonunu, çevre dokulara yayılımını, kardiyak fonksiyonlara etkisini multiplanar ve non-invaziv olarak

değerlendirebilen ve tedavi planlanmasında, cerrahi veya kemoterapi sonrası kitlenin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. T1A, T2A ve kontrast uygulaması sonrası elde edilen görüntüler ile histopatolojik doku karakterizasyonu yapılabilmektedir. T1A, Turbo Spin Eko (TSE) ve sine görüntülemeler ile kardiyak kitlenin lokalizasyonu tespit edilebilir. Short inversiyon recovery tekniği kullanılarak yağ doku komponenti baskılanır ve kardiyak lipom teşhisi koyulabilir. Sine inceleme yöntemi kullanılarak kardiyak kitlenin hareketliliği ve kardiyak hemodinamik parametreler üzerine olan etkisi değerlendirilebilir. Sine Q-Flow yöntemi kullanılarak kardiyak kitlenin kalp kapak fonksiyonları üzerine olan etkisi değerlendirilebilmektedir. TSE yöntemi ile aynı zamanda kardiyak anatomik yapılar analiz edilebilir. Gradyent eko görüntüleme yöntemi kullanılarak kardiyak fonksiyonlar ve tümör hareketliliği değerlendirilebilir [10,11].

3.1.4 Kardiyak Bilgisayarlı Tomografik Görüntüleme

Diğer görüntüleme yöntemleri non-diagnostik veya kontrendike olduğunda kardiyak bilgisayarlı tomografik (BT) inceleme ön plana çıkmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında kardiyak BT, kalsifiye kitlelerin, akciğer dokularının, komşu vasküler yapıların, eşlik eden koroner arter hastalığının ve koroner arterlere yakın seyrederek koroner arteriyel basıya sebep olabilecek kardiyak kitlelerin değerlendirilmesinde ön plana çıkmaktadır [12]. Kardiyak BT, aynı zamanda uzak metastazların tespit edilmesi ve tümör evrelendirmesi açısından da faydalıdır. Radyasyon maruziyeti, kontrasta bağlı nefropati ve kardiyak MRG ile karşılaştırıldığında sınırlı yumuşak doku analizi ise kardiyak BT'nin dezavantajlarını oluşturmaktadır.

3.1.5 Pozitron Emisyon Tomografi

Pozitron emisyon tomografi (PET), fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) kullanarak tümörün metabolik aktivitesi hakkında önemli bilgiler sunar. FDG-PET, malignitenin evrelendirilmesinde ve olası miyokardiyal ve ya perikardiyal tutulumun tespit edilmesinde önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda, radyoterapiye tümör yanıtının ve optimal biyopsi lokalizasyonunun belirlenmesinde de kullanılmaktadır.

4. Primer Kardiyak Tümörler

Primer kardiyak tümörler, 2015 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre benign, malign ve intermediate tip olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır [13]. Benign karakterdeki tümörler, primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %90'ını

oluştururken, malign karakterdeki tümörler yaklaşık %10 ve son olarak intermediate tipteki tümörler ise yaklaşık %1 oranında görülmektedirler [14,15].

4.1 Benign Primer Kardiyak Tümörler

Primer kardiyak tümörlerin yaklaşık %90'ı benign karakterdedir. Benign primer kardiyak tümörler miksoma, rhabdomyoma, papiller fibroelastoma, fibroma, hemanjioma, lipoma ve leiomyoma olarak karşımıza çıkabilirler. En sık görülen alt tip, miksomalardır [15]. Çocukluk ve adolösan çağda görülen non-miksomatöz tipte primer kardiyak tümörler ise oldukça nadir görülmektedirler [15]. Benign primer kardiyak tümörler oldukça iyi prognoza sahiptirler ve sıklıkla ileri yaş kadın cinsiyette görülürler [15].

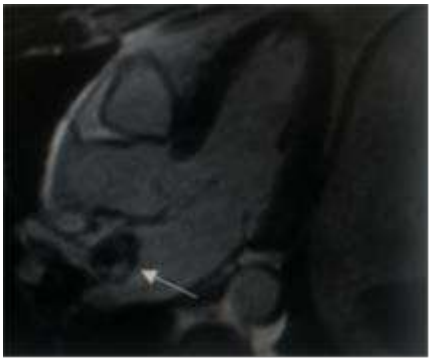
4.1.1 Kardiyak Miksoma

Sıklıkla sol atrium lokalizasyonlu, TTE ile rahatlıkla tespit edilebilen ve en sık görülen benign primer kardiyak tümördür (Resim 1). Miksomalar, embolik semptomlarla karşımıza çıkabilirler ve total cerrahi rezeksiyon ile oldukça iyi prognoza sahiptirler. Kardiyak miksomanın mezenkimal öncü hücrelerden köken aldığına inanılmaktadır [16]. En sık sol atrial lokalizasyonda görülmekle birlikte çocuklarda sağ atrial lokalizasyonda karşımıza çıkabilir [17]. Kardiyak miksoma, intrakaviter kitle oluşturur ve sıklıkla fossa ovalisten köken alır. Miksomanın tespit edildiği diğer anatomik lokalizasyonlar arasında atrial serbest duvar ve mitral kapak leafletleri yer almaktadır [18]. Carney kompleks (multipl neoplaziler ve lentiginöz sendrom) tanısı koyulan hastaların %7'sinde kardiyak miksoma tespit edilmiştir [19]. Miksomaların ortalama tanı aldıkları yaş 50'dir ve %70 oranda kadın cinsiyette görülürler [20]. Morfolojik olarak polipoid ve papiller olmak üzere 2 tipte görülürler. Büyük miksomalar sıklıkla obstrüktif semptomlarla ortaya çıkar. Diğer yanda, papiller miksomalar embolik olaylarla bulgu verirler. Her iki varyantta da halsizlik, ateş ve kilo kaybı görülebilir. TTE görüntülemede fossa ovalisten köken alan, endokardiyal yüzeye bir sap aracılığıyla tutunan, hareketli kitle olarak görülür. Pulmoner venler yada kaval venlere yayılımı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla TEE önerilmektedir. Kardiyak BT'de düzgün yüzeyli ve düşük dansiteli intrakaviter kitle olarak görülür (Resim 2) [21]. Vakaların yaklaşık olarak %14'ünde kalsifikasyon görülür ve bu durum sağ kalp yerleşimli miksomalarla daha sık birliktelik gösterir [21]. Kardiyak MRG'de T1A ve T2A görüntülerde miksoid, hemorajik, ossifik ve nekrotik doku içerikli heterojen görüntü ile tespit edilirler (Resim 3) [22]. Cerrahi rezeksiyon, düşük operatif mortaliteye ve oldukça iyi uzun dönem sonuçlara sahiptir [23]. Histolojik tanı, cerrahi rezeksiyon sonrasında koyulur. Major embolik komplikasyonların önüne

geçebilmek için mutlaka total rezeke edilmelidir. Rekürrens oranının yaklaşık %10-15 olması nedeni ile cerrahi rezeksiyon sonrası minimum 4 yıl boyunca TTE ile takibi önerilmektedir [24].

Resim 1: Interatrial septumdan köken alan sol atrium lokalizasyonlu atrial miksomanın transtorasik ekokardiyografik görüntüsü

Resim 2: Sol atrial miksoma, kardiyak bilgisayarlı tomografik incelemede düzgün sınırlı ve yüzeyli, düşük dansiteli intrakaviter lezyon olarak görülmektedir.



Resim 3: T1A kardiyak manyetik rezonans görüntülemede sol atrial miksoma

4.1.2 Lipoma

Lipomalar, çok daha nadir görülürler ve asemptomatik olmaları nedeniyle tamamen insidental olarak tespit edilirler. Kardiyak MRG ile en iyi şekilde görüntülenirler. Sadece semptomatik vakalarda cerrahi rezeksiyon önerilir. Benign kardiyak tümörler arasında 2. en sık görülen tümördür ve görülme oranı %8-12'dir. Orta ve ileri yaş erişkinlerde görülür [25]. Lipomaların %50'si subendokardiyal tabakadan köken alırken kalan %50'si subepikardiyal veya miyokardiyal tabakalardan orijin alır ve perikardiyal keseye doğru büyüme gösterir [25]. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte aritmi ya da kapak disfonksiyonuna yol açabilirler [26]. Subepikardiyal lipomalar, koroner arterlere bası yaparak koroner iskemiye ve buna bağlı göğüs ağrısına neden olabilirler. TTE ile değerlendirmede lipomalar geniş tabanlı, immobil, pedikülsüz ve iyi sınırlı olarak görülürler. Homojen ancak non-kalsifiyedirler. Kavite içinde hiperekoik, perikard içinde hipoekoik görünümdedirler [26]. Kardiyak BT'de kardiyak boşluklar, myokard veya perikard içerisinde homojen kitle olarak görülürler. T1A kardiyak MRG'de karakteristik homojen, yüksek sinyal aktiviteli olarak dikkat çekerler. T2A kardiyak MRG'de hiperintens ve düşük sinyal aktiviteli olarak tespit edilirler. Kontrast maruziyetinde tutulum göstermezler.

4.1.3 Papiller Fibroelastoma

Benign primer kardiyak tümörlerin %11.5'ini oluştururlar ve nadir görülürler [14]. Kısa konnektif doku komponentli bir pedikül, kollajen ve elastin liflerden oluşur [27]. Valvular tümörlerin %75'ini oluşturmakla birlikte sıklık sırasına göre aortik, mitral ve triküspid kapakların endokardiyal yüzeylerinde görülürler (Resim 4) [21]. Vejetasyonlardan farklı olarak fibroelastomalar kapakların

inferior yüzeylerinde yerleşirler ve genellikle kapak disfonksiyonuna yol açmazlar [28]. Hastalar, tipik olarak orta yaş grubundadırlar ve embolik komplikasyonlarla başvururlar. Tümörün sol kalp kapakçıklarını daha sık tutmasına bağlı olarak embolik komplikasyonlar sıklıkla serebral bölgede karşımıza çıkar [29]. TTE'de küçük, bağımsız hareket eden ve endokardiyal yüzeye yapışık bir görünümdedir. TEE'de parlak görünümlü ve parmak şeklinde görülür [30]. Papiller fibroelastoma teşhisinde TEE, TTE'ye göre çok daha sensitiftir [31]. T1A MRG'de izointens, T2A MRG'de hipo veya hiperintens görülebilirler [7]. Çapı >1 cm ve sol kalpten köken alan papiller fibroelastomalar için özellikle stroke riskini azaltmak amacıyla düşük riskle cerrahi rezeksiyon önerilir [32]. Hemodinamik olarak anlamlı obstrüksiyona veya paradoksal emboliye sebep olmadıkları sürece sağ kalp kökenli papiller fibroelastomalar konservatif olarak takip edilirler [31]. Yüksek cerrahi risk veya hasta tercihine bağlı olarak cerrahi rezeksiyon uygulanamayan hastalarda mutlaka anti-platellet tedavi verilmelidir [31].

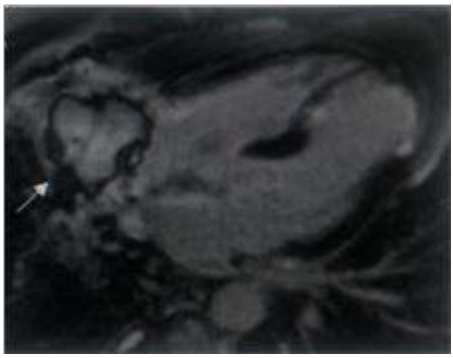
Resim 4: Triküspid kapak yerleşimli papiller fibroelastomanın kardiyak bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

4.1.4 Rhabdomyoma

Rhabdomyomalar, sıklıkla pediatrik çağda ve herhangi bir kardiyak odacığa spesifik olmayacak şekilde görülürler. Aritmi ve kalp yetmezliğine sebep oluyorsa mutlaka cerrahi rezeksiyon uygulanmalıdır [11]. Pediatrik çağın en sık benign kardiyak tümörüdür ve tipik olarak ilk 1 yaş içerisinde tanı alırlar (Resim 5) [33]. Hastaların %90'ında multipl tümör olarak ortaya çıkarlar. Sağ

ve sol kalpte atrium ve ventrikülleri eşit dağılım oranıyla tutarlar [11]. Tuberoz sklerozis ile yakın birlikteliği mevcuttur[34]. Rhabdomyomalar aritmojeniktirler. Palpitasyon ve senkop ile bulgu verebilirler. Akım obstrüksiyonuna sebep olan kaviter protrüzyon nedeni ile kalp yetmezliği ile ortaya çıkabilirler [33]. TTE ile görüntülendiklerinde küçük, düzgün sınırlı multipl nodüler veya pediküllü intrakardiyak kitle olarak tespit edilirler. Sıklıkla myokarda gömülü, lobüle, homojen, hiperekoik ve çevre myokard dokusundan daha parlak görülürler [26]. Kardiyak BT'de genellikle homojen ve intrakaviter uzanım gösteren intramural lezyon olarak tespit edilirler. Multipl nodüler görünümü ile kardiyak fibromalardan ayrılır. T1A kardiyak MRG'de izointens ve T2A MRG'de hiperintens görünürler (Resim 6) [35]. Geç evre gadolinium tutulumu göstermezler [35]. Genellikle spontan regresyon gösterme eğilimindedirler, bu sebeple yakın TTE ile takipleri önerilir [36].

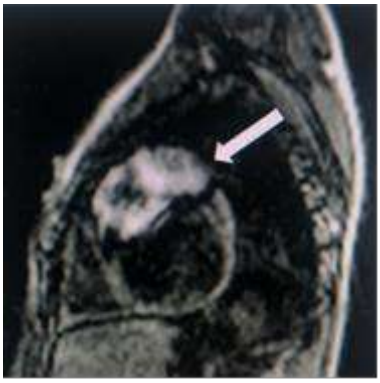
Resim 5: 12 günlük bir yenidoğanda sağ ventrikül yerleşimli rhabdomyomanın transtorasik ekokardiyografik görüntüsü. Rhabdomyoma, sağ ventrikül çıkım yolu obstrüksiyonuna neden olmaktadır.



Resim 6: T1A kardiyak manyetik rezonans görüntülemede izointens görünümlü sağ ventriküler rhabdomyoma.

4.1.5 Fibroma

Infantlarda 2. en sık görülen primer kardiyak tümördür. Santral kalsifikasyon içeren fibroblastlar ve kollajen liflerden oluşur [37]. Sıklıkla ventrikül myokardına, sol ventrikül serbest duvarına ya da interventriküler septuma lokalizedirler ve hipertrofik kardiyomyopatiyi taklit edebilirler [38]. Aynı zamanda atrial tutulumun daha sık görüldüğü familyal adenomatöz polipozis ve Gorlin sendromu ile ilişkili olabilirler. Benign karakterde olmasına rağmen hastalar, ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölüm riskiyle karşı karşıyadır [39]. Büyük tümörler aynı zamanda dispneye sebep olabilirler [40]. TTE'de myokardiyal yerleşimli, iyi sınırlı, non-kontraktil, solid ve merkezi kalsifikasyonlu bir kitle olarak görülür (Resim 7). Çapı 1-10 cm arasında olabilir. Kardiyak BT'de tipik olarak santral kalsifikasyon içeren intramyokardiyal homojen kitle olarak görülür [41]. T1A MRG'de kalp kasına göre izointens, T2A MRG'de homojen, hipointens görünürler [42]. Kardiyak fibromalar, spontan regrese olmazlar. Artmış ölümcül aritmi ve ani ölüm riski nedeni ile semptomatik olmasına bakılmaksızın cerrahi rezeksiyon önerilmektedir [25].

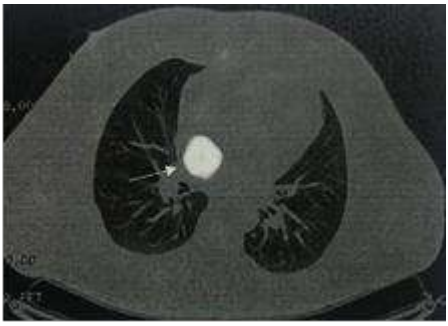


Resim 7: Kontrastlı kardiyak manyetik rezonans görüntülemede yoğun kontrast tutulumu gösteren kardiyak fibroma.

4.1.6 Paraganglioma

Kardiyak paraganglioma, oldukça nadir görülen bir nöroendokrin tümördür. Büyük arterlere, koroner arterlere ve atriuma komşu lokalizasyonda yer alan paraganglionik hücrelerden köken alır. Sıklık sırasına göre sol atrium (%55), interatrial septum (%16) ve kalbin ön yüzünde (%10) lokalizedir [43]. Sekretuar veya non-sekretuar olabilirler. Sekretuar paragangliomalar, salgıladıkları katekolaminler nedeni ile yoğun sempatik deşarja ve buna bağlı palpitasyon, vücutta yaygın kızarıklık (flushing) ve tremora neden olabilirler. Ayrıca dispne

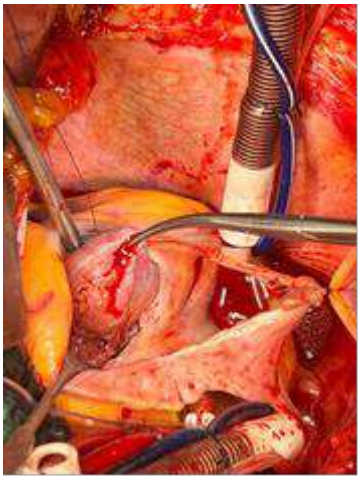
ve göğüs ağrısı şikayetleri de görülebilir. TTE'de geniş bir tabana sahip ekojenik kitle olarak karşımıza çıkar [37]. Kardiyak BT'de heterojen yapıda kitle olarak görülür. Kardiyak MRG'de T2A görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğuna sahiptir [37]. Pozitron emisyon tomografi (PET) incelemelerinde pozitif bulgu mevcuttur (Resim 8) [44]. Tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Cerrahi rezeksiyon uygulanacak hastalarda preoperatif dönemde mutlaka alfa blokörler ile medikal optimizasyon sağlanmalı ve takiben intraoperatif süreçte beta blokörler ile katekolamin deşarjına bağlı hemodinamik değişiklikler kontrol altında tutulmalıdır.



Resim 8: Fluorodeoxyglukoz pozitron emisyon tomografik incelemede sağ atrial paraganglioma

4.1.7 Hemanjioma

Primer benign kardiyak tümörlerin yaklaşık %10'nu oluşturur. Nadir görülen, ventriküler yerleşimli, endokardiyal ya da intramural olabilen, solid yapıda benign tümörlerdir. Tüm yaş gruplarında görülebilir. ISSVA vasküler anomaliler klasifikasyonuna göre artık venöz malformasyon olarak tanımlanmaktadır. Tüm kardiyak odacıklarda görülebilir. Histopatolojik olarak kapiller, kavernöz ve arteriovenöz alt tipleri mevcuttur. Kasabach-Merritt sendromuyla birliktelik gösterebilir. En sık yarattığı semptom efor dispnesidir. Perikardiyal effüzyon, hemoperikardiyum ve kardiyak tamponat tabloları görülebilir. MRG'de intratümöral yavaş kan akımına bağlı olarak T1A, T2A görüntülerde heterojen hiperintens görünür [45]. Kontrastlı incelemelerde yoğun vaskülariteye sahip olduğu için yoğun homojen kontrast tutulumu gösterir [45]. Tedavisi, total cerrahi rezeksiyondur (Resim 9,10)



Resim 9: Sağ ventrikül yerleşimli hemanjioma'nın intraoperatif görünümü

Resim 10: Total rezeke edilmiş sağ ventriküler hemanjioma

4.2 Malign Primer Kardiyak Tümörler

Malign primer kardiyak tümörler oldukça nadir görülürler. Primer kardiyak tümörlerin %5-6'sını oluştururlar [3,5]. Malign primer kardiyak tümörler içerisinde en sık görülen alt tip, %64.8 ile sarkomlardır [3]. Sarkomlardan sonra sıklık sırasına göre lenfomalar (%27) ve mezotelyoma (%8) gelir [3]. Malign primer kardiyak tümörlerin histopatolojik bulguları Tablo 3'te sunulmuştur. Tümörün hızlı büyümesi, lokal invazyon göstermesi, intratümöral kanama ve nekroz, >1 kardiyak odacığın tutulumu ve perikardiyal effüzyon mevcudiyeti malignite yönünde bulgulardır. Klinik prezentasyon değişmekle birlikte tümörün lokalizasyonu ile direkt ilişkilidir. Malign primer kardiyak tümörlerin

prognozu kötüdür. Tanıdan itibaren 1 yıllık sağ kalım %45.3, 5 yıllık sağ kalım %11.5 olarak bildirilmiştir [46]. Cerrahi rezeksiyon ve sonrasında kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastaların sonuçlarının daha iyi olduğu bilinmektedir [46]. Mortalite için ana risk faktörleri ileri yaş, eşlik eden komorbiditeler ve metastaz varlığıdır [46].

Tablo 3 Malign kardiyak tümörlerin histopatolojik bulguları

Tümör alt tipi	**Histopatolojik özellikler**
Anjiyosarkoma	Vasküler, myokarda infiltre, pleomorfik, nekrotik ve yaygın mitotik
Leiomyosarkoma	İğsi hücreler, künt çekirdek, nekroz alanları, yaygın mitotik epiteloid hücreler
Rhabdomyosarkoma	Glikojen, desmin, myoglobin ve myogenin içeren embriyonal tipte rhabdomyoblast hücreleri
Osteosarkoma	Heterojen, ağırlıklı olarak osteosarkoma veya kondrosarkoma içeren iğsi hücreler, malign fibröz histiyositoma
Andiferansiye sarkoma	Andiferansiye iri ve iğsi hücreler, sık mitotik aktivite ve nükleer pleomorfizm
Primer kardiyak lenfoma	Diffüz büyük B-hücreli lenfoma en sık alt tipidir, Burkitt, düşük evreli B-hücreli ya da T-hücreli lenfoma olarak görülebilir
Mezotelyoma	İri ve yuvarlak epiteloid hücreler, iğ şeklinde sarkomatoid hücreler veya her ikisinin kombinasyonu
Metastatik tümörler	Primer tümör özelliklerini içerir

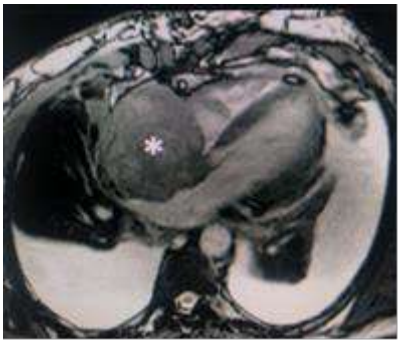
4.2.1 Primer kardiyak sarkomalar

Kardiyak sarkomalar, tüm malign primer kardiyak tümörlerin 2/3'ünden fazlasını oluşturmaktadır [3]. Ekstrakardiyak yumuşak doku sarkomaları ile karşılaştırıldığında, kardiyak sarkomalar daha genç yaşlarda görülür ve %14'lük 5 yıllık sağ kalım oranı ile daha kötü prognoza sahiptir [3]. Histopatolojik alt tiplerine göre anjiyosarkoma, leiomyosarkoma, rhabdomyosarkoma, osteosarkoma, andiferansiye sarkoma, miksofibrosarkoma, liposarkoma olarak 7 alt gruba ayrılırlar. Diferansiye sarkomalar içerisinde en sık görülen anjiyosarkomalardır, leiomyosarkomalar 2. sıklıkta görülürler [47].

4.2.1.1 Anjiyosarkoma

Anjiyosarkoma, sıklıkla sağ atriuma lokalize, tanı anında yüksek metastaz oranına sahip , oldukça agresif bir tümördür. En iyi uzun dönem sağ kalım, total cerrahi rezeksiyon ile sağlanabilir. Dördüncü dekadda pik yapar ve erkeklerde

daha sıktır. Düzensiz konturlu, hemorajik ve büyük kitlelerdir. Histopatolojik olarak atipik, anaplastik, vasküler, kötü differansiye tümörlerdir. Yaklaşık %75'i sağ atriuma lokalizedir. Tipik olarak sağ atriumu doldurduktan sonra perikarda doğru infiltre olur. Sonrasında triküspid kapağı, sağ ventrikülü ve sağ koroner arteri tutar [48]. Yüksek oranda metastatiktir. Metastazlar sıklık sırasına göre akciğer, kemik, kolon ve beyin dokusuna olur [49]. TTE ile görüntülendiklerinde tipik olarak sağ atriuma lokalize ekojenik nodül veya lobule kitle olarak izlenirler. Tümör, nekroze, hemorajik ve heterojen görünümdedir [12]. Tanı anında sıklıkla komşu anatomik yapılara invazyon, plevral ve perikardiyal effüzyon mevcuttur [12]. T1A MRG'de multipl nodüler alanlar içeren, karnabahar şeklinde ve izointens görünümdedir (Resim 11). Geç dönem gadolinium tutulumu mevcuttur. Kötü prognoza sahiptir. Teşhis anından itibaren beklenen ortalama yaşam süresi, cerrahi rezeksiyon yapılmazsa 3.8 ± 2.5 aydır [49]. Cerrahi rezeksiyon ve öncesinde neoadjuvan kemoterapi uygulanması önerilmektedir.



Resim 11: T1A manyetik rezonans görüntülemede sağ atriuma lokalize dev anjiyosarkoma

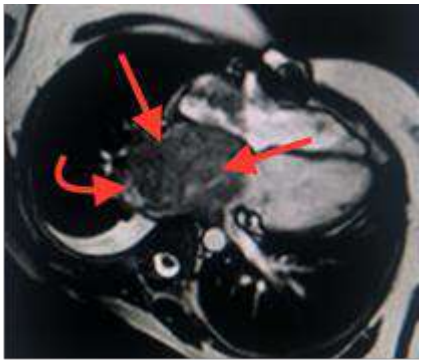
4.2.1.2 Leiomyosarkoma

Leiomyosarkomalar, nadir görülmekle beraber oldukça agresif tümörlerdir, literatürlerde toplamda 200 civarında vaka sunulmuştur [50]. Tümör, genellikle ileri evreye ulaştıktan sonra semptomatik hale gelirler. Total cerrahi rezeksiyon ve takiben uygulanacak olan kemoterapi ve radyoterapi ile beklenen sağ kalım süresi uzamaktadır. Leiomyosarkomalar, tüm kardiyak sarkomların %8-9'unu oluştururlar [51]. Genellikle sol atrium posteriorunda lokalize sapsız ve mukoid tümörler olarak tespit edilirler [52]. Klinik bulgular, tümörün lokalizasyonuna ve boyutuna bağlı olarak ortaya çıkarlar. Miyokarda infiltre olduklarında aritmiye yol açarlar. Kardiyak BT'de perikardiyal effüzyonun eşlik ettiği düzensiz sınırlı ve lobüle kitleler olarak görülürler. Mitral kapağı ve pulmoner

venleri invaze ederlerse, dolum defekti olarak görülebilirler. Aynı zamanda distrofik kalsifikasyona da neden olabilirler. Prognozları oldukça kötüdür ve tedavi edilmedikleri taktirde, tanı anından itibaren 6 aylık yaşam süresine sahiptirler. Yüksek metastaz oranına sahiptirler. Cerrahi rezeksiyon palyasyon amacıyla yapılabilir. Cerrahi rezeksiyon, semptomları azaltır ve hastalarda klinik rahatlamaya yol açar. Cerrahi rezeksiyon sonrası uygulanan kemoterapinin, sağ kalımı 10-18 aya yükselttiğini bildiren vakalar literatürde mevcuttur [51].

4.2.1.3 Rhabdomyosarkoma

Pediatrik çağda en sık görülen, kardiyak sarkomların %4-7'sini oluşturan, myokarddan köken alan ve kalp kapaklarını tutan bir tümördür [53,54]. Kardiyak tutulumun ve sebep oldukları obstrüksiyonun derecesine göre bulgu verirler. Kardiyak BT'de düzgün sınırlı ve irregüler patterde kitleler olarak tespit edilirler (Resim 12). T1A MRG'de izointens, T2A MRG'de hiperintens görünürler. Ekstrakardiyak yayılımlar, kardiyak BT ve MRG ile tespit edilebilir. Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapinin kombine edildiği bir tedavi protokolü uygulanır. Komplet cerrahi rezeksiyon, en önemli prognostik faktör olarak karşımıza çıkar. Tümörün agresif tabiatı nedeni ile vakaların %46'sı tanı anında metastatiktir [55]. Bu sebeple, kombine tedavide kemoterapinin önemi büyüktür. Kemoterapi sonrası, lokal kontrol amacıyla radyoterapi önerilmektedir. Tüm tedavi yöntemlerinin kullanılmasına karşın, primer kardiyak rhabdomyosarkomalarda beklenen sağ kalım 1 yılın altındadır.



Resim 12: Kardiyak bilgisayarlı tomografik inceleme ile tespit edilen dev sol atrial rhabdomyosarkoma

4.2.1.4 Osteosarkoma

Oldukça nadir, sıklıkla sol atrium lokalizasyonlu, aritmi ve kalp yetmezliği kliniği ile karşımıza çıkan tümörlerdir. Kardiyak BT ile en iyi görüntülenir.

Tüm kardiyak sarkomların %3-9'unu oluştururlar. Osteoblastik, kondroblastik veya fibroblastik diferensiyasyon gösterebilirler. TTE'de asimetrik internal ekojeniteye sahip kitleler olarak görülürler. Kardiyak BT'de yoğun kalsifikasyon gösteren kitleler olarak karşımıza çıkarlar. Teknesyum-99 metilen difosfat emisyon BT görüntüleme ile kemik kökenli osteosarkoma ve kemik metastazı birbirinden rahatlıkla ayırt edilebilir. Vakaların büyük kısmında tümör boyutu ve yaygın invazyonları nedeni ile total rezeksiyon mümkün olmamaktadır [56]. Sol atral lokalizasyon, histopatolojik olarak intratümöral nekrozun olmaması ve total rezeke edilebilmesi ile daha iyi ve uzun sağ kalım oranları mümkündür.

4.2.1.5 Andiferansiye Sarkoma

Spesifik histopatolojik paterni olmayan, invaziv ve sıklıkla sol atriumda görülen tümörlerdir. Hastaların büyük kısmı, pulmoner konjesyon ile başvururlar [57]. Cerrahi rezeksiyon ve palyatif kemoterapiye rağmen prognozu kötüdür [57]. Andiferansiye, ileri evre pleiomorfik sarkomlar tüm sarkomların %24'ünden azını oluştururlar ve 4. dekadda daha sık görülürler [57]. Kardiyak MRG'de nekrotik ve hemorajik özelliklere sahip lokal veya infiltratif kitleler olarak görülürler.

4.2.1.6 Primer Kardiyak Lenfoma

Primer kardiyak lenfomalar, sıklıkla agresif B hücreli lenfomalar olarak immünsüpresif bireylerde görülürler. Sağ atrium ve ventrikülü tutma eğilimindedirler ve non spesifik bulgularla ortaya çıkarlar. Tedavide kemoterapi ve immünoterapi etkilidir. Primer kardiyak tümörlerin %1.3'ünü oluştururlar [58]. Ekstra-kardiyak lenfomaların kardiyak metastazı daha sık görülmektedir. Ekstra-kardiyak lenfomalı hastaların %25'inde kardiyak metastazlar tespit edilmiştir. Tanı anındaki ortalama yaş 63'tür [58]. TTE'de homojen ve infiltratif kitleler olarak görülürler. Kardiyak BT'de büyük, fokal ve diffüz yumuşak doku kitleleri veya heterojen karakterde multipl nodüler formda karşımıza çıkabilirler. T1A MRG'de izointens, T2A MRG'de diffüz doku ödeminin eşlik ettiği hiperintens kitleler olarak görülürler. Fluorodeoxyglucose FDG-PET görüntüleme, tümörün malignite potansiyelini gösteren hücre proliferasyonu ve hücrelerin metabolik aktivitesi ile ilgili bilgi verebilir. Kemoterapi sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de FDG-PET görüntüleme faydalıdır. Kemoterapiye cevabı %79-87 oranındadır ancak rekürrens oranı % 55'tir [59]. Primer kardiyak lenfomanın prognozu kötüdür. İmmün yetmezlik, sol ventrikül tutulumu, ekstrakardiyak tutulum varlığı ve aritmi mevcudiyeti kötü prognostik faktörlerdir.

4.2.1.7 Mezotelyoma

Kardiyak mezotelyoma, oldukça nadir görülür ve vakaların büyük kısmında perikardiyal kaynaklıdır. Perikardiyal mezoteliyal hücrelerden köken alır. Asbest maruziyeti suçlanmaktadır. Tüm mezotelyomalaraın %2'sinden azını oluşturur [60]. Beşinci ve 7. dekadlar arasında daha sık görülür ve erkek cinsiyet dominansı mevcuttur [60]. Sıklıkla perikardiyal effüzyon tablosuyla başvururlar. Göğüs ağrısı, dispne, kilo kaybı, ateş, gece terlemeleri, aritmi ve alt ekstremite ödemi en sık görülen şikayetlerdir. TTE, BT ve MRG'de perikardiyal kitle ve effüzyon görüntülenebilir. PET-BT görüntüleme, evrelendirmede kullanılabilir. Prognozu oldukça kötüdür ve palyatif olarak tedavi edilir. Palyatif cerrahi rezeksiyon ve perikardiyektomi, en sık kullanılan cerrahi tedavi yöntemleridir. Tanı sonrası ortalama beklenen sağ kalım 6 aydır [61].

5. Sekonder (Metastatik) Kardiyak Tümörler

Metastatik kardiyak tümörler, primer kardiyak tümörlere oranla 20-40 kat daha sık görülürler [62]. Onkolojik hastalarında yapılan otopsi incelemelerinde, %12 oranında kardiyak metastaz tespit edilmiştir [63]. Malign melanomlar, en sık kardiyak metastaz yapan tümörlerdir [64]. Takiben sırası ile meme, akciğer ve özefagus kanserleri en sık kardiyak metastaz yaparlar. Bu tümörler, hematojen, lenfatik, transvenöz ya da direkt olarak yayılabilirler. Lenfatik yolla yayılanlar sıklıkla perikard veya epikardı tutarlar. Bilinen malignitesi olup yeni kardiyak semptomlar gelişen hastalarda mutlaka metastatik kardiyak tümör akla gelmelidir. Perikardiyal tutulum ile birlikte perikardiyal effüzyon ve tamponad gelişebilir. Miyokardiyal tutulum olan hastalarda ileti defektleri ve aritmiler görülebilir. İntrakaviter tutulumlarda valvüler disfonksiyon oluşabilir. Metastatik kardiyak kitleler sıklıkla multipl kitleler ve nodüller olarak karşımıza çıkarlar ancak diffüz infiltratif karakterde de olabilirler. Başlangıç görüntüleme tetkiki olarak TTE kullanılır. Kardiyak MRG'de T1A görüntülerde düşük sinyal dansitesi alınırken, T2A görüntülerde yüksek sinyal dansitesi alınır. Bu durumun tek istisnası metastatik malign melanomadır. Metastatik malign melanomada T1A MRG'de yüksek sinyal dansitesi alınır. Aynı zamanda FDG-PET BT tetkiki de metastatik kariyak tümör görüntülemede sıklıkla kullanılmaktadır. İntrakaviter metastazların anlamlı hemodinamik değişikliklere sebep olması, kardiyak dekompanzasyon gelişmesi ve iyi prognoz beklenen tümörlerde cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.

REFERANSLAR

1. Ghosh AK, Walker JM. Cardio-oncology. Br J Hosp Med (Lond) 2017;78(1):C11-13
2. McAllister HA Jr. Primary tumors and cysts of the heart and pericardium. Curr Probl Cardiol. 1979;4(2):1-51
3. Cresti A, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016 PMID: 25022931
4. Butany J, Leong SW, Carmichael K, Komeda M. A 30-year analysis of cardiac neoplasms at autopsy. Can J Cardiol. 2005;21:675-80
5. Oliveira GH, Al-Kindi SG, Hoimes C, Park SJ. Characteristics and survival of malignant cardiac tumors: a 40-year analysis of >500 patients. Circulation 2015;132(25):2395-402
6. Biersmith MA, Tong MS, Guha A, Simonetti OP, Addison D. Multimodality cardiac imagingin the era of emerging cancer therapies. J Am Heart Assoc. 2020;9(2):e013755 doi: 10.1161/JAHA.119.013755
7. Bruce CJ. Cardiac tumours: diagnosis and management. Heart 2011;97(2):151-60
8. Joshi M, Kumar S, Noshirwani A, Harky A. The current management of cardiac tumours: a comprehensive literatüre review. Braz J Cardiovasc Surg. 2020;35(5):770-80
9. Zaragosa-Macias E, Chen MA, Gill EA. Real time three-dimensional echocardiography evaluation of intracardiac masses. Echocardiography 2012;29(2):207-19
10. Gatti M, D'Angelo T, Muscogiuri G, Dell'aversana S, Andreis A, Carisio A, Darvizeh F, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiac tumors and masses. World J Cardiol. 2021;13(11):628-49
11. O'Donnell DH, Abbara S, Chaithiraphan V, Yared K, Killeen RP, Cury RC, et al. Cardiac tumors: optimal cardiac MR sequences and spectrum of imaging appearances. AJR Am J Roentgenol 2009;193(2):377-87
12. Kassop D, Donovan MS, Cheezum MK, Nguyen BT, Gambill NB, Blankstein R, et al. Cardiac masses on cardiac CT: a review. Curr Cardiovasc Imaging Rep. 2014;7(8):9281
13. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO classification of tumors of the heart and pericardium. J Thorac Oncol. 2016;11(4):441-52
14. Habertheuer A, Laufer G, WiedemannD, Andreas M, Ehrlich M, Rath C, et al. Primary cardiac tumors on the verge of oblivion: a European experience over 15 years. J Cardiothorac Surg. 2015;10:56

15. Wu HM, Chen Y, Xiao ZB, Zhang F, Wu M, Zhu XL, et al. Clinical and pathological characteristics of cardiac tumors: analyses of 689 cases at a single medical center. Chinese J Pathol. 2019;48(4):293-7
16. Türkmen N, Eren B, Fedakar R, Çomunoglu N. An unusual case of sudden death: Cardiac myxoma. Adv Ther. 2007;24:529-32
17. Freedom RM, Lee KJ, MacDonald C, Taylor G. Selected aspects of cardiac tumors in infancy and childhood. Pediatr Cardiol. 2000;21:299-316
18. Wang JG, Wang B, Hu Y, Liu JH, Liu B, Liu H, et al. Clinicopathologic features and outcomes of primary cardiac tumors: a 16-year-experience with 212 patients at a Chinese medical center. Cardiovasc Pathol. 2018;33:45-54
19. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity. Mayo Clin Proc. 1986;61:165-72
20. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma: a series of 112 consequtive cases. Medicine (Baltimore) 2001;80:159-72
21. Grebenc ML, Rosado-De-Christenson ML, Green CE, Burke AP, Galvin JR. From the archives of the AFIP: cardiac myxoma: imaging features in 83 patients. Radiographics 2002;22:673-89
22. Sparrow PJ, Kurian JB, Jones TR, SivananthanMU. MR imaging of cardiac tumors. Radiographics 2005;25:1255-76
23.Keeling IM, Oberwalder P, Anelli-Monti M, Schuchlenz H, Demel U, Tilz GP, et al. Cardiac myxomas: 24 years of experience in 49 patients. Eur J Cardio-Thoracic Surg. 2002;22(6):971-7
24. Elbardissi AW, Dearani JA, Daly RC, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Survival after resection of primary cardiac tumors: a 48-year experience. Circulation 2008;118 (14 Supply):S7-15
25. Rajiah P, Kanne JP, Kalahasti V, Schoenhagen P. Computed tomography of cardiac and pericardiac masses. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2011;5:16-29
26. Mankad R, Herrmann J. Cardiac tumors: Echo assessment. Echo Res Pract. 2016;3:R65-77
27. Ngaage DL, Mullany CJ, Daly RC, Dearani JA, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical treatment of cardiac papillary fibroelastoma: a single center experience with eighty-eight patients. Ann Thorac Surg. 2005;80(5):1712-8

28. Capotosto L, Elena G, Massoni F, De Sio S, Carnevale A, Ricci S, et al. Cardiac tumors: echocardiographic diagnosis and forensic correlations. Am J Forensic Med Pathol. 2016;37(4):306-16
29. Cianciulli TF, Soumoulou JB, Lax JA, Saccheri JA, Cozzarin A, Beck MA, et al. Papillary fibroelastoma: clinical and echocardiographic features and initial approachin 54 cases. Echocardiography 2016;33(12):1811-7
30. Klarich KW, Enriquez-Sarano M, Gura GM, Edwards WD, Tajik AJ, Seward JB. Papillary fibroelastoma: echocardiographic characteristics for diagnosis and pathologic correlation. J Am Coll Cardiol. 1997;30:784-90
31. Tamin SS, Maleszewski JJ, Scott CG, Khan SK, Edwards WD, Bruce CJ, et al. Prognostic and bioepidemiologic implicationas of papillary fibroelastomas. J Am Coll Cardiol. 2015;65:2420-9
32. Dujardin KS, Click RL, Oh JK. The role of intraoperative transesophageal echocardiography in patients undergoing cardiac mass removal. J Am Soc Echocardiogr. 2000;13(12):1080-3
33. Tzani A, Doulamis IP, Mylonas KS, Avgerinos DV, Nasioudis D. Cardiac tumors in pediatric patients: a systematic review. World J Pediatr Congenit Heart Surg. 2017;8:624-32
34. Kocabaş A, Ekici F, Çetin İİ, Emir S, Demir HA, Arı ME, et al. Cardiac rhabdomyomas associated with tuberous sclerosis complex in 11 children: presentation to outcome. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(2):71-9
35. Jeong D, Patel A, François CJ, Gage KL, Fradley MG. Cardiac magnetic resonance imaging in oncology. Cancer Control 2017;24:147-60
36. Smythe JF, Dyck JD, Smallhorn JF, Freedom RM. Natural history of cardiac rhabdomyoma in infancy and childhood. Am J Cardiol 1990;66:1247-9
37. Araoz PA, Mulvagh SL, Tazelaar HD, Julsrud PR, Breen JF. CT and MR imaging of benign cardiac neoplasms with echocardiographic correlation. Radiographics 2000;20:1303-9
38. Basso C, Buser PT, Rizzo S, Lombardi M, Thiene G. Benign cardiac tumors. In: Lombardi M, Plein S, Petersen S, et al, editors. The EACVI Textbook of Cardiovascular Magnetic Resonance. Oxford, UK: Oxford University Press, 2018:469-73
39. Burke AP, Rosado-de-Christenson M, Templeton PA, Virmani R. Cardiac fibroma: clinicopathologic correlates and surgical treatment. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;108:862-70

40. Agrawal SKB, Rakhit DJ, Livesey S, Pontefract D, Harden SP. Large intra-cardiac benign fibrous tumour presenting in an adult patient identified using MRI. Clin Radiol. 2009;64:637-40
41. Stephant E, Ana S, Philippe D. Inter-ventricular septal cardiac fibroma in an adult: MR and MDCT features with pathologic correlation. Eur J Radiol Extra 2008;67:e13-106
42. Kiaffas MG, Powell AJ, Geva T. Magnetic resonance imaging evaluation of cardiac tumor characteristics in infants and children. Am J Cardiol. 2002;89:1229-33
43. Mandak JS, Benoit CH, Starkey RH, Nassef LA. Echocardiography in the evaluation of cardiac pheochromocytoma. Am Heart J. 1996;132;1063-6
44. Wang JG, Han J, Jiang T, Li YJ. Cardiac paragangliomas. J Card Surg. 2015;30:55-60
45. Oshima H, Hara M, Kono T, Shibamoto Y, Mishima A, Akita S. Cardiac hemangioma of the left atrial appendage: CT and MR findings. J Thorac Imaging 2003; 18: 204-6
46. Sultan I, Bianco V, Habertheuer A, Kilic A, Gleason TG, Aranda-Michel E, et al. Long-term outcomes of primary cardiac malignancies: multi-institutional results from yhe National Cancer Database. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2338-47
47. Ramlawi B, Leja MJ, Abu Saleh WK, Al Jabbari O, Benjamin R, Ravi V, et al. Surgical treatment of primary cardiac sarkomas: review of a single-institution experience. Ann Thorac Surg. 2016;101(2):698-702
48. Best AK, Dobson RL, Ahmad AR. Best cases from the AFIP: cardiac angiosarcoma. Radiographics 2003;23:141-5
49. Butany J, Yu W. Cardiac angiosarcoma: two cases and a review of the literature. Can J Cardiol. 2000;16:197-205
50. Wang JG, Cui L, Jiang T, Li YJ, Wei ZM. Primary cardiac leiomyosarcoma: an alaysis of clinical characteristics and outcome patterns. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2015;23:623-30
51. Jellis C, Doyle J, Sutherland T, Gutman J, MacIsaac A. Cardiac epithelioid leiomyosarcoma and the role of cardiac imaging in the differentiation of intracardiac masses. Clin Cardiol. 2010;33:E6-9
52. Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases. Am J Cardiovasc Drugs. 2003;3:407-21

53. Grebenc ML, Rosado-De-Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics 2000;20:1073-103
54. Gilkeson RC, Chiles C. MR evaluation of cardiac and pericardial malignancy. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2003;11:173-86
55. Siontis BL, Zhao L, Leja M, McHugh JB, Shango MM, Baker LH, et al. Primary cardiac sarcoma: a rare, aggresive malignancy with a high propensity for brain metastases. Sarcoma 2019;2019:1960593. doi: 10.1155/2019/1960593. eCollection 2019. PMID:30962762
56. Wang JG, Liu B, Gao H, Li YJ, Zhao P, Liu XP. Primary cardiac osteosarcoma. Heart Lung Circ 2016;25:698-704
57. Malaurie E, Petitjean C, Traversat J, Chapelon-Abric C, Vacheron A, Arrive L. Tumors of the heart and great vessels. In: Buthiau D, Khayat D, editors. CT and MRI in Oncology. New York: Springer, 1998:179-84
58. Gowda RM, Khan IA. Clinical perspectives of primary cardiac lymphoma. Angiology 2003;54:599-604
59. Carras S, Berger F, Chalabreysse L, Callet-Bauchut E, Cordier JF, Salles G, et al. Primary cardiac lymphoma: diagnosis, treatment and outcome in a modern series. Hematol Oncol 2017;35(4):510-9
60. Eren NT, Akar AR. Primary pericardial mesothelioma. Curr Treat Options Oncol. 2002;3:369-73
61. Restrepo CS, Vargas D, Ocazionez D, Martinez-Jimenez S, Betancourt Cuellar SL, Gutierrez FR. Primary pericardial tumors. Radiographics 2013;33:1613-30
62. Butany J, Nair V, Naseemuddin A, Nair GM, Catton C, Yau T. Cardiac tumours: diagnosis and management. Lancet Oncol 2005;6:219-28
63. Klatt EC, Heitz DR. Cardiac metastases. Cancer 1990;65:1456-9
64. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma: a study of 216 autopsy cases. Am J Surg 1978;135:807-10

Pandemi ve Sağlık Okuryazarlığının Önemi

Esra VERİM[1]

1 Dr. Öğr. Üyesi, Gaziantep Üniv. Sağlık Bil. Fak. Ebelik Böl.

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü, sağlık kavramını, yalnızca hastalık veya sakatlığın olmayışı değil; fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam bir iyilik hâli olarak tanımlamaktadır (1). Mevcut sağlık standartlarından en yüksek şekilde yararlanabilmek ise; etnik köken, din, dil, siyasi düşünce gibi farklılıkları gözetmeksizin, her bireyin temel insani hakkıdır. Tarihsel süreçte, toplumların sağlık algıları da değişmiş; dolayısıyla, hastalık kavramına yüklenen anlamlarda da zamanla değişiklikler yaşanmıştır. Örneğin, geçmişte var olup da bilinmeyen birçok durum, bugün hastalık olarak tanımlanabilmektedir (2). Kelime anlamı olarak hastalık teriminin; eski Fransızca ve Latin dillerinde yer alan "disease" yani rahatlığın olmayışı ve yeterli alanın bulunmaması kelimelerinden türetildiği düşünülmektedir (3). Günümüzde ise hastalık kavramı; canlılarda meydana gelen bazı değişiklikler sonucu sağlıklı olma durumundaki değişim, ikincil olarak ruhsal durumdaki bozulmalar ve bitkilerde meydana gelen değişimler şeklinde tanımlanmaktadır. Sağlık ve hastalık terimlerinin yanı sıra, özellikle Covid-19 ile birlikte sıkça kullanılan kelimelerden ikisi ise epidemi ve pandemi kavramlarıdır. Epidemi; bulaşıcı bir hastalığın belirli bir bölge içerisinde salgın haline dönüşmesi olarak tanımlanırken, pandemi ise; bir salgının belirli bir bölgenin de dışına taşarak, büyük bir nüfusu ve hatta bütün bir insanlığı etkilemeye başlaması olarak ifade edilmektedir (4,5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sağlık okuryazarlığını ise; bireylerin sağlığını korumak ve geliştirmek için bilgiye ulaşma, anlama, bu bilgiyi kullanma konusundaki bilişselsosyal beceriler ve motivasyon düzeyleri olarak tanımlamıştır (6). Sağlık okuryazarlığı terimi ilk kez 1974 yılında S. K. Simonds tarafından yazılan "Health Education as Social Policy" adlı makalede kullanılmıştır (7). Ancak 2000'li yıllarda sağlık okuryazarlığı uluslararası kuruluşların gündeminde yer bulmuştur. 2016 yılında Şangay'da gerçekleştirilen "9. Küresel Sağlığın Geliştirilmesi Konferansı" sonrasında hazırlanan "2030 Sürdürülebilir Kalkınma Hedefleri Doğrultusunda Sağlığın Geliştirilmesi Şangay Deklarasyonu" sağlık okuryazarlığı kapsamında tüm dünya için;

- Sağlık okuryazarlığının sağlığın kritik bir belirleyicisi olarak tanınması ve geliştirilmesi için çalışılması,
- Tüm toplumda ve tüm eğitim düzeylerinde sağlık okuryazarlığını geliştirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesi, uygulanması ve değerlendirilmesi,
- Dijital teknoloji potansiyelinin kişilerin kendi sağlıklarını ve belirleyicilerini kontrol etmelerinin sağlanması yönünde kullanılması,

- Fiyatlandırma politikalar, şeffaf bilgilendirme, anlaşılır etiketleme aracılığıyla tüketimle ilişkili düzenlemelerin sağlıklı seçimleri desteklemesinin sağlanması önerilmiştir (8).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülen bir çalışma ile sağlık okuryazarlığı düzeyi ulusal düzeyde ortaya konmuştur. TSOY-32 ölçeği ile saptanan sağlık okuryazarlığı düzeyine bakıldığında, toplumun %30,9'unun yetersiz, %38,0'ının sorunlu-sınırlı, %23,4'ünün yeterli, %7,7'sinin ise mükemmel düzeyde olduğu görülmektedir. Araştırma ile sağlık okuryazarlığı yetersiz olanlarla sorunlu-sınırlı olanların toplamı %68,9 olduğu görülmektedir. Bu iki kategoriyi kısıtlı olarak değerlendirirsek; kısıtlı sağlık okuryazarlığının ülkedeki her on kişiden yedisini etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak öne çıktığı saptanmaktadır (9). T.C. Sağlık Bakanlığı 2019-2023 Stratejik Eylem Planında kendi sağlığının öneminin farkında olan, sağlık sistemini etkin olarak kullanan ve sağlık okuryazarlığı yüksek bir toplum oluşturmak hedefi doğrultusunda bu sorunla mücadele noktasında çalışmalar yürütmektedir (10,11).

PANDEMİLER VE SAĞLIK OKURYAZARLIĞI İLİŞKİSİ

Pandemiler dünyada önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Dünyada değişik dönemlerde büyük hastalıklara bağlı salgınlara bağlı pandemiler olmuştur. 21. yüzyılda, bulaşıcı hastalık tehlikelerini tespit etmek ve yönetmek zorlaşmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu (SARS), grip ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS), Ebola veya Zika gibi salgın hastalıkları bunlardan bazılarıdır. 2020 yılında da COVID-19 pandemisi tüm ülke ve toplumları olumsuz etkilemiştir (12). Bu salgın ve salgınlarda, insanların sağlık davranışlarının toplumsal sonuçları etkilediği görülmüştür. Sağlıkla ilgili acil durumda, topluma dayalı müdahaleleri sistematik olarak dahil etme ihtiyacı fark edilmiştir. Acil müdahale için toplum bilimlerine dayalı yaklaşımları ve müdahaleleri entegre etmek, bilinen riskli davranışlarla ilgili temel sosyal ve kültürel verileri oluşturmak ve sağlık risklerini azaltmak için acil olmayan dönemlerde ve acil dönemlerde ülkelere uygulamak önemlidir. Bu müdahalelerin toplum tarafından algılanması, kabullenilmesi ve uygulanması ise bireylerin sağlık okuryazarlığı düzeyi ile yakından ilişkilidir (13). Sağlık okuryazarlığı, bireylerin sağlıkla ilgili bilgiye ulaşması, anlaması ve kullanması için gereken bilişsel ve sosyal beceri kapasitesi olarak tanımlanmaktadır. Toplumdaki sınırlı ve yetersiz sağlık okuryazarlığı aslında bir sessiz salgındır. Sağlık sorunlarının, salgınların ortaya çıkmasına ve salgın durumunda da çok önemli olan doğru sağlık davranışlarının yapılmasında, salgında toplum tepkilerinin oluşumunda önemlidir. COVID-19 pandemisi, dünya nüfusunun sağlık okuryazarlığı

düzeylerinde var olan yetersizliği göstermiştir. Sağlık Okuryazarlığının iyileştirilmesinin, sağlığın geliştilmesi, hastalığın önlenmesi ve kontrolünde etkili bir stratejidir. Sağlık okuryazarlığı, sosyal sorumluluk ve sağlamlığın önemli bir unsuru olarak görülmeli, Salgınları ve geleceği yönetmek için hem bilgi alıcıları hem de sağlayıcılar için önemli bir araç olarak kullanılmalıdır. Sağlık okuryazarlığını iyileştirmek için ise disiplinler arası bir yaklaşım gereklidir (14,15).

BULAŞICI HASTALIKLARDA SAĞLIK OKURYAZARLIĞI

Sağlık okuryazarlığı bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi için olduğu kadar bulaşıcı hastalıklar ve salgınlar içinde oldukça önemlidir (16). Sağlık okuryazarlığının bulaşıcı hastalıklara etkisini incelendiği bir meta analiz (17) çalışmasında 1999 ve 2015 yılları arasında tüberküloz, sıtma ve grip gibi enfeksiyonlar, aşılama ve el hijyeni gibi enfeksiyonla ilişkili davranışlarla sağlık okuryazarlığı ilişkisi hakkında yayınlanan makaleler çalışılmıştır. Bu çalışmaya göre sınırlı veya yetersiz sağlık okuryazarlığı; bağışıklık kazandırma gibi koruyucu davranışların daha az benimsenmesi ve enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik kullanımının yeterli bir şekilde anlaşılması ile ilişkili olduğu, ancak ilişkinin tutarlı veya doğrusal olmadığı bulunmuştur. sağlık okuryazarlığı seviyesi bağışıklama ile de ilgilidir. sağlık okuryazarlığı ve influenza aşı alımı arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur, ancak sağlık okuryazarlığı ve pnömokok aşılama durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Genç bireylerde HPV aşılaması ve sağlık okuryazarlığı ile aşılama bilgisi ve farkındalığı arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu gösterilmiştir . Bulaşıcı hastalıklar sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkinin içerisinde unutulmaması gereken bir diğer durum da aşı karşıtlığıdır. Aşıların kanıtlanan faydalarına rağmen insanlar, aşıların güvenliği ya da etkinliğinden şüphe etmekte ve aşılamaya karşı olumsuz tutum sergilemektedir. Aşı bilgi düzeyinin düşük olmasına sebep olan başlıca faktörler arasında düşük sağlık okuryazarlık (sağlık okuryazarlığı) düzeyinin olduğu bildirilmiştir (18). Yüksek sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olmak, bireylerin aşılama hakkında doğru kaynaklardan bilgi edinebilmelerine yol açmakta bu sayede de toplumsal bağışıklığın oluşturulması ve hastalıkla mücadele edilebilmesi için avantaj sağlamaktadır (17).

Pandemi döneminde sağlık bilgilerini okuma ve anlama yeterli değildir. Eleştirel sağlık okuryazarlığına ihtiyaç vardır. COVID-19 salgını gibi kriz dönemlerinde kişilerin, aşırı panik ya da sorunu umursamamak yerine risk analizini doğru yapıp ve uygun davranışlar geliştirmesi sağlanmalıdır (19). Pandemi sürecinde, hükümetler tarafında acil kararlar alınması ve uygulanması gerekmektedir. Bu nedenle sağlık okuryazarlığını geliştirmek için yeterli zaman

yoktur. Salgın ortamında toplumların hastalıktan koruyucu davranışlarını uygun şekilde yönlendirilmesi, tıbbi önlemlerin yanında yer alan anahtar bir faktördür. Sağlık kurumlarının sağlık okuryazarlığı ile ilgili ilkeleri dikkate alması, kolaylıkla anlaşılabilir ve uygulanabilir bilgiler vermesi, erişilebilir bilgi kaynakları oluşturması, salgının gidişini belirleyen faktörler arasında yer alacaktır. Toplumlarda kısıtlı sağlık okuryazarlığının yaygın olması nedeni ile bu zorlu bir uğraş olacaktır (20).

SAĞLIK OKURYAZARLIĞININ GELİŞTİRİLMESİ

Sağlık okuryazarlığının geliştirilmesi sadece sağlık profesyonellerinin ve sağlık kurumlarının sorumluluğu olarak değerlendirilmemelidir. Toplumun tamamı, devlet kurumları, eğitimciler, sağlık iletişimcileri, yazılı ve görsel medya, okuryazarlık eğitimi verenler, sivil toplum kuruluşları, akademik çevreler, iş dünyası, sağlık hizmeti sunan tüm kurumlar bu sorumluluğu paylaşmalıdır(21,22). Öncelikle sağlık kurumuna başvuran tüm hastaların sağlık okuryazarlığı düzeyi broşürler, eğitim programları, televizyon yayınları, sağlık personellerinin davranışları ve iletişim biçimleri artırılabilmektedir. Bu bağlamda sağlık personelininde sağlık okuryazarlığı düzeyi yeterli olmalıdır(23,24).Mobil sağlık hizmetleri ve diğer iletişim kanallarından da sağlık haberciliğinin etkin olması sağlık okuryazarlığı yükselmesine sebep olabilecektir(25).

Toplumda sağlık okur-yazarlığının geliştirilmesi yalnızca bireylerin veya sağlık sektörünün çabası ile sağlanamaz, bunun için çok sektörlü yaklaşım yapılması gereklidir. Sağlık okur-yazarlığının geliştirilmesi sağlık sektörünün yanı sıra eğitim sektörü, sivil toplum kuruluşları, akademik çevre, medya ve iletişim sektörü, iş dünyası gibi değişik tarafların ortak çabası ile sağlanabilir. Toplumun gereksinimleri, beklentileri ve toplumun bu tür yaklaşımlara ilgisi öğrenildikten sonra iletişim aracı olarak değişik gruplara göre uygun ve yalın bir dil seçilmelidir. Çalışmalarda eğitim ve gelir düzeyi düşük olan gruplarda, azınlık gruplarında, yakın zamanda göç etmiş olanlarda, genel sağlık düzeyi düşük olanlarda, uzun süreli sağlık sorunu olanlarda ve yaşlılarda sağlık okur-yazarlığı düzeyinin daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Sağlık okur-yazarlığı düzeyinin artırılması amacı ile üç türde müdahale yapılması önerilmektedir; genel eğitim düzeyi düşük olanların desteklenmesi, sağlık okur-yazarlığı düzeyinin yükseltilmesi ve bu amaca yönelik politika belirlenmesi, yönetsel düzenlemeler yapılması ve uygulanması. Sağlık okur yazarlığı bulaşıcı olmayan hastalıkların önlenmesi ve korunma programlarının başarısı bakımından daha çok önem kazanmaktadır. Bu konudaki çalışmalarda ilgili uzmanlık dernekleri ve sivil toplum kuruluşları ile işbirliği yapılabilir (26).

SONUÇ

Sonuç olarak; pandemi durumlarında toplumların, hastalıktan koruyucu davranış şekillerine doğru uygun şekilde yönlendirilmesi, tıbbi önlemlerin yanında yer alması gereken en önemli faktördür. Sağlık okuryazarlığı düşük olan toplumların bilgi eksikliği, hijyen yetersizliği nedeniyle bulaşıcı hastalıklardan daha çok etkilendiği; tedaviye uyumun düşük olması ve kronik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatış oranının, morbidite ve mortalite sayılarının daha fazla olması sağlık sistemi üzerinde fazladan yük oluşturmaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık okuryazarlığı üzerinde çalışılması gereken bir konudur. Bunun için özellikle göçmenler, 65 ve üzeri yaş grubunda olanlar ve kronik hastalığı olan dezavantajlı grupların da sağlık okuryazarlığı seviyesinin yükseltilmesi pandemi ile mücadelede etkili olacaktır. Bu anlamda halk sağlığı hemşireleri eğitici ve danışman rolünü kullanarak toplumun sağlık okuryazarlığı seviyesini artırmalıdır.

KAYNAKLAR

1. WHO (1946). The International Health Conference. New York: 19 Haziran-22 Temmuz.
2. Scully, J. L. (2004). What is a disease? EMBO Reports, 5(7): 650-653.
3. Boyd, K. M. (2000). Disease, illness, sickness, health, healing and wholeness: exploring some elusive concepts. Medical Humanities, 26(1): 9-17.
4. Aslan, R. (2020). Tarihten Günümüze Epidemiler, Pandemiler ve Covid-19. Ayrıntı Dergisi, 8(65): 35-41.
5. Merriam-Webster. (2020). Outbreak vs. Epidemic: Spreading Illness. https://www.merriam-webster.com/words-at-play/spanish-flu (Erişim Tarihi: 6 Kasım 2020).
6. WHO (2013). Health literacy: The solid facts. 2013.
7. Ratzan, S. C. (2001). Health literacy: communication for the public good. Health promotion international. 2001;16(2):207-14.
8. WHO (2017). Promoting health in the SDGs: Report on the 9th Global conference for health promotion, Shanghai, China, 21–24 November 2016: all for health, health for all. World Health Organization; 2017.
9. T.C. Sağlık Bakanlığı (2018). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması, Available from: https://dosyamerkez.saglik.gov.tr/Eklenti/31374,turkiye-saglik-okuryazarligi-duzeyive-iliskili-faktorleri-arastirmasipdf.pdf
10. T.C. Sağlık Bakanlığı (2019). T.C. Sağlık Bakanlığı 2019-2023 Stratejik Planı. [cited 2020 Sep 22]; Available from: https://stratejikplan.saglik.gov.tr/files/TC-Saglik-Bakanligi-2019-2023-Stratejik-Plan-Web-Katalog.
11. Can, B. (2020). Covid 19 Salgını ve Sağlık Okuryazarlığının Önemi. Turkey Health Literacy Journal, 1(2), 107-113.
12. World Health Organization What is a pandemic? World Health Organization https://www. who.int/csr/disease/swine- u/frequently_asked_questions/pandemic/en/. Accessed 01.12.2022
13. World Health Organization Risk communication World Health Organization. https://www. who.int/risk-communication/socialnet/en/. Accessed 01.12.2022
14. Ilona Kickbusch, Jürgen M. Pelikan, Franklin Apfel & Agis D. Tsouros. Eds. Health literacy: the solid facts. World Health Organization. Regional O ice for Europe. 2013

15. Özkan S., Tüzün H., Dikmen A.U., İlhan MN. Salgınlarda Toplum Davranışı ve Sağlık Okuryazarlığı, J Biotechnol and Strategic Health Res. 2020;1(Özel Sayı):105-110
16. Castro-Sánchez E, Chang PWS, Vila-Candel R, Escobedo AA, Holmes AH. Health literacy and infectious diseases: why does it matter? Int J Infect Dis. 2016;43:103-10.
17. Lorini C, Santomauro F, Donzellini M, Capecchi L, Bechini A, Boccalini S, et al. Health literacy and vaccination: A systematic review. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2018;14(2):478-88.
18. Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chinese medical journal. 2020
19. Norman ve Skinner (2006). Norman C.D. ve Skinner H.A. eHEALS: The eHealth Literacy Scale. J Med Internet Res 2006 Nov 14;8(4):e27
20. Akbal E, Gökler M. E. (2020). Covıd-19 Salgını Sürecinde Eksikliği Ortaya Çıkan Bir Gerçek: Sağlık Okuryazarlığı, ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi, Cilt 5: 148-155.
21. World Health Organization (2013). Health literacy solid facts. Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe UN City
22. Weiss, B.D. (2003), Health literacy: a manual for clinicians. America: American Medical Association Foundation.
23. Nutbeam, D.(2000). Health literacy as public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. Health Promotion International, 15 (3), 259-267.
24. Akbal E, Gökler ME. COVID-19 Salgını Sürecinde Eksikliği Ortaya Çıkan Bir Gerçek: Sağlık Okuryazarlığı. ESTÜDAM Halk Sağlığı Dergisi. 2020;5(COVID-19 Özel Sayısı):148-55
25. Demiray, EK., et al. "COVID 19 Döneminde Karantina Uygulamalarının Sağlık Okuryazarlığı Bakış Açısıyla Değerlendirmesi." Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi 2.2: 1-3.
26. Bilir, N. (2014). Sağlık okur-yazarlığı. Turkish Journal of Public Health, 12(1), 61-68.

Kedilerde Ksilazin/Ketamin Anestesinin Kardiovasküler Fonksiyonlar Üzerindeki Etkileri ve Atipamezol ile Geri Dönüşümünün Karşılaştırılması

Murat Kibar[1]

1 Prof. Dr. Artvin Çoruh Üniversitesi, ORCID: 0000-0001-8879-4121

GİRİŞ

Hayvanlarda gerçekleşrtirilen deneysel çalışmalar ve tedavi işlemleri gibi değişik tıbbi müdehaleler süresince çoğunlukla anesteziye gerek olmaktadır. Yapılan işleme, kullanılan anestezik ilaç ve dozuna bağlı olarak kardiyovasküler sistemin anesteziklere tepkisi çok farklı olabilir (Wessler ve ark. 2011; Vilar ve ark. 2018; Simonini ve ark. 2022). En çok kullanılan idame ve indüksiyon anestezi uygulamalarında miyokardın kasılma özellikleri, damar tonusu ve parasempatik ile sempatik sinir sistemleri etkilenmektedir (Wessler ve ark. 2011, Lin ve ark. 2021; O'Gara ve ark. 2022).

Xylazine, sakinleştirici olarak premedikasyonda kullanılan α2 adrenerjik reseptör agonisti bir ilaçtır. 1962'de Almanya'da antihipertansif olarak kullanılmak üzere sentezlendi. Ancak sonrasında hayvanlarda güçlü yatıştırıcı etkileri olduğu tespit edildi (Kılıç 2004; Anandmay ve ark. 2016). İlaç, köpeklerde intravenöz uygulamadan sonra aort akışında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma, kalp hızında azalma, periferik dirençte artış ve kan basıncında başlangıçta artış ve ardından bir düşüş gerçekleştirir (Anandmay ve ark. 2016; Hopster ve ark. 2017). Köpeklere ksilazin enjeksiyonunun kusmaya neden olabileceği, göz içi basıncının belirgin şekilde yükseldiği fark edilmiştir (Anandmay ve ark. 2016).

N-metil-D-aspartat antagonisti ve fensiklidin ile siklohekzam türevi olan ketamin genellikle anestezi indüksiyonunda kullanılmaktadır. Anestezi sırasında retiküler aktive edici, talamokortikal ve limbik sistemler üzerinde etkisini gösterir. Kalp hızı, kalp debisi ve damar direnci arttırma gibi belirlenmiş kardiyovasküler etkileri ketaminin kullanımını kısıtlandırmaktadır (Erhard ve ark. 2001; Kılıç ve ark. 2001; Lee and Jones 2018).

Atipamezole ile antagonize olabilen ksilazin/ketamin (KSZ-KET) karışımı ile anestezi, veteriner pratikte faydalı bir anestezi prosedürü olarak bildirilmiştir (Astner, 1998; Baumgartner, 2010; Henke ve diğerleri 2005). Atipamezolün rekabete dayalı etki ile belirtilen ajanlar üzerindeki tersine çevrilebilirliği bu ilaç karışımına avantaj sağlamaktadır, bu da anestezik derinliğin kontrolünde bir iyileşmeye, daha kısa bir uyanma evresine ve daha az hipotermi oluşumuna yol açar (Astner, 1998; Baumgartner, 2010; Henke ve ark. 2005).

Anesteziklerin doğrudan vasküler etkilerinin incelenmesi için ultrasonografik görüntüleme teknolojileri uygulanabilir (Baumgartner ve diğerleri 2008; Baumgartner ve diğerleri 2010; Lee ve diğerleri 1990). Kardiyovasküler sistemin ventiküler kasılma, kalp hızı ve kan basıncı gibi değişik parametreleri üzerinde anestezik ilaçların farklı etkiler oluşturduğu belirlenmiştir ve pek çok olguda belirgin doz-yanıt bağıntısı mevcuttur (Říha ve ark. 2012; Smith, 2009).

Prospektif çalışmaları değerlendiren son zamanlardaki bilgiler, insanlarla

karşılaştırıldığında anestezi ile birlikte intraoperatif morbidite ve mortalitenin daha fazla olduğunu gösterdi. Farklı anestezik ilaçların köpek kalp dolaşım sistemi üzerindeki etkileri ve bunların ameliyat sırasında izlenen ölümlere sebeb olmaları konusunda pek çok araştırma yapılmıştır (Lunn ve Mushin, 1982; Raisis ve ark. 2005) köpeklerde ve kedilerde (Dyson ve Maxie, 1999; Raisis ve ark. 2005).

Kediler için kalp yapısı ve fonksiyonlarına ait normal değerleri gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Allen, 1982). Ancak, değişik anestezik prosedürlerin uygulandığı kedilerde kardiyak fonksiyon ve morfoloji ile ilgili makaleler eksiktir. Derin kardiyovasküler etkilerin belirlenmesi geçmiş araştırmalarda istikrarlı bir bulgu olmuştur. Bununla birlikte, kedilerde KSZ-KET anestezi prosedürünün direkt kalp ve dolaşım sistemi üzerine etkileri konuusundaki bilgiler sınırlıdır. Bu çalışmanın hipotezi, kardiyak fonksiyon ve morfolojinin ksilazin/ketamin anestezisinden etkilendiğidir. Diğer bir hipotez ise bu etkilerin tersine çevrilmesinde atipamezol'ün etkin olabileceğidir.

Bu çalışmanın amacı, ksilazin/ketamin (KSZ-KET) anestezisindeki kedilerde kısa süreli kardiyovasküler etkileri ve atipamazol ile bu etkilerinin geri dönüşümünü ekokardiyografi tekniği ile araştırmaktı.

MATERYAL VE METOT

Randomize, tek kör bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya sahipleri tarafından 4 ay boyunca düzenli aralıklarla ovariohisterektomi işlemi için getirilen 2,5 ile 4,0 kg arasında ve 0,75 ile 4,0 yaş arasında sağlıklı 10 dişi kedi dahil edildi. Çalışma protokolü için yerel etik kurul tarafından izin verilmiştir (onay numarası: 2016-3/2).

Anestezi

Kediler, gruba on kedi olacak şekilde rastlantısal olarak dahil edildi (T0, başlangıç). Gruptaki (T1: premedikasyondan sonraki 10. dk) kedilere ksilazin hidroklorür 2 mg/kg Kİ (Alfazin, Egevet, Türkiye) ve ketamin hidroklorür 10 mg/kg Kİ (Alfamin, Egevet, Türkiye) aynı enjektör içinde kombine edilerek tek enjeksiyonla anestezi başlatıldı. Olgularda anestezi süresince elektrokardiyogram, non-invaziv kan basıncı,, solunum hızı, kalp hızı ve puls oksimetri anestezi boyunca izlendi (Guoteng Co Ltd, Çin) (T2: operasyon başlangıcından sonraki 15. dk; T3: son dikiş sonrası). Ovariyohisterektomi prosedürünün sonunda, anestezi atipamezol 200 µg/kg Kİ (Reversal, Provet, Türkiye; T4: atipamezol enjeksiyonu sonrası 10. dk) kullanılarak tersine çevrildi.

Ekokardiyografi

Her kedi, ultrasonografik ölçümler için ön hazırlık olarak traş edildi. 2D ve M-mod ekokardiyografi ölçümleri, kediler sağ lateral yatar pozisyondayken yapıldı. Ultrason dalgaları üreten 7.0 MHz mikrokonveks prob ile ekokardiyografik muayeneler gerçekleştirildi. Prob bir ultrasonografik sistem (SIUI, G. Kore) ile birlikte kullanıldı. Kardiyak verilerdeki değişiklikleri araştırmak için kalbin ekokardiyografik değerleri değerlendirildi. Kalp başlangıçta sağ parasternal kısa eksen düzleminde 2D mod ile izlendi. Bu sırada M-mod klavuz çizgisi sol ventrikülün arka duvarına dik açıda muskulus papillarisler ve interventriküler septum düzeyine ayarlandı. Odacık ölçümleri, M modda yapıldı. Sol ventrikül sistol sonu çapı (LVSD), arka duvarın tepe yukarı defleksiyonu noktasında, arka duvar kalınlığı ise sistol sonunda ölçüldü. Ekokardiyografide, cihazda yüklü olan yazılım sayesinde fraksiyonel kısalma (FS), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve sol ventrikül çapı % (%LVD) da hesaplandı. Ölçümler T2 zaman noktası hariç olmak üzere, T0, T1, T3 ve T4 zamanlarında (T2 hariç) gerçekleştirilmiştir. Olgularda sistolik fonksiyon değerleri de anestezi indüksiyonundan önce ve ardından aynı zaman noktalarında değerlendirildi. Kedilerin grup ataması hakkında bilgilendirilmeyen aynı araştırmacı, tüm ekokardiyografileri gerçekleştirdi. Ekokardiyografik değerler anestezi protokollerinin etkileri ile ilişkiliydi. Her hayvanın verileri istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi. Hiçbir olgu çalışmadan çıkarılmadı.

Operasyonlar ve Verilerin İzlenmesi

Hayvanlar anestezi sırasında spontan olarak solumaya devam ettiler. Solunum hızı, kalp hızı, ortalama arter basıncı ve puls oksimetri düzeyi T0, T1, T2, T3 ve T4 zaman noktalarında bir hasta monitörü (Guoteng Co Ltd, Çin) kullanılarak izlendi. Bu veriler, T2 zaman noktası hariç ultrasonografik muayene ile eş zamanlı olarak kaydedildi.

Kedilerde T1 zaman noktası sonrası ovaryumlar alınarak kısırlaştırma gerçekleştirildi. Operasyonlar aynı jinekolog tarafından veteriner fakültesi intörnleriyle beraber uygulandı. Operasyon sırasında başka bir anestezik veya analjezik ilaç uygulanmadı. Ameliyattan 24 saat sonra tüm kediler taburcu edildi.

İstatistiksel Analiz

Sayısal verilerin istatistiki olarak incelenmesi için ortalama±standart hata (SH) değerleri kullanıldı. Örneklem büyüklüğü küçük olduğundan ve veriler normal dağılmadığından, istatistiksel analiz parametrik olmayan testler kullanılarak yapıldı. İlacın etkilerinin medyan değerlerden farklı olup olmadığını test etmek için Friedman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık, eşit varyans ve iki taraflı güven aralığı varsayımıyla $p<0.05$ olasılık değeri oluşturulmuştur.

İstatistiksel analizler SPSS Version 22.0 kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., IBM Company, 233 S. Wacker Drive, Chicago, Illinois 60606).

BULGULAR

Vücut ağırlığı, vücut kondisyon skoru ve yaş gibi demografik veriler Tablo 1'de gösterilmiştir. Olgularda kalp hızı, solunum hızı, ortalama arter basıncı ve puls oksimetri başlangış değerleri kediler için beklenen referans aralıkları içindeydi (Tablo 1).

KSZ-KET grubundaki anestezi sürecindeki sistolik fonksiyonel değişiklikler Tablo 2'de karşılaştırılmıştır. Grup içinde, sol ventrikül arka duvarı kalınlığı (%LVPW) ksilazin ve ketamin uygulamasından sonra önemli ölçüde azaldı (sırasıyla, T1, T3 değeri başlangıç ile karşılaştırıldığında, p= 0.043 ve p= 0.091); daha sonra T4'teki başlangıç değerine döndü (başlangıç ve T1'e karşı T4, p= 0.735 ve p= 0.043). %LVD, T0'dan T1 ve T3'te önemli ölçüde azaldı (sırasıyla p= 0.018 ve p= 0.176); ve T4'te başlangıç değerlerine döndü (p= 0.499). Sol ventrikül EF'de benzer değerler gözlendi (T1, T3, T4'e karşı T0: 85,0, 66.1, 71.8, 90,1, p= 0,018, 0,091 ve 0,499, sırasıyla; T1'e karşı T4, p= 0,018). Sol ventrikül EF anlık olarak düşmesine rağmen, çeyrek değeri kabul edilebilir sistolik fonksiyon içindeydi [T1: 66,1 (48,7-93,1), T3: 71,8 (31,8-98,4)].

KSZ-KET grubundaki seri M-modu ekokardiyografik değişiklikler Tablo 3'te karşılaştırılmıştır. Grup içinde, LVIDs, ksilazin ve ketamin uygulamasından sonra önemli ölçüde arttı (sırasıyla T1, T3'e karşı başlangıç, p= 0.028 ve p= 0.091), ancak daha sonra T3'te başlangıç değerine geri döndü (başlangıç, T1'e karşı T4, p= 0.398 ve p= 0.063, sırasıyla).

SONUÇ

Sonuç olarak, KSZ-KET ile anestezi sonrası ekokardiyografik değerlerin anlamlı düzeyde etkilendiği; ve atipamezolün, ovariohisterektomi gibi abdominal cerrahiler sonrasında kedilerde hızlı ve güvenli bir şekilde başlangıç değerlerine dönüş için faydalı olabileceği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Allen, D.G. (1982). Echocardiographic study of the anesthetized cat. *Can J Comp Med, 46*, 115-122.
2. Anandmay, A.K., Dass, L.L., Sharma, A.K., Gupta, M.K., et al. (2016). Clinico-anesthetic changes following administration of propofol alone and in combination of meperidine and pentazocine lactate in dogs. *Veterinary World*, *9*, 1178-1183.
3. Ancrenaz, M. (1994). Use of Atipamezole to Reverse Xylazine Tranquilization in Captive Arabian Oryx (Oryx leucoryx). *J Wild Dis*, *30*, 592-595.
4. Astner, S. (1998). *Vergleich intramuskulaer verabreichter Kombinationsanaesthesien beim Kaninchen Xylazin/Ketamin, Medetomidin/Ketamin, Medetomidin/Fentanyl/ Midazolam [PhD dissertation]*. Munich, Germany: Ludwig Maximilians University of Munich.
5. Baumgartner, C., Bollerhey, M., Henke, J., et al. (2008). Effects of propofol on ultrasonic indicators of haemodynamic function in rabbits. *Vet Anaesth Analg*, *35*, 100–112.
6. Baumgartner, C., Bollerhey, M., Ebner, J., et al. (2010). Effects of ketamine-xylazine intravenous bolus injection on cardiovascular function in rabbits. *Can J Vet Res*, *74*, 200–208.
7. Dyson, D.H., Maxie, M.G. (1999). Morbidity and mortality associated with anesthetic management in small animal veterinary practice in Ontario. *J Anim Hosp Ass*oc, *35*, 325–335.
8. Hanatani, A., Yoshiyama, M., Takeuchi, K., et al. (1998). Angiotensin II type 1-receptor antagonist candesartan cilexitil prevents left ventricular dysfunction in myocardial infarcted rats. *Jpn J Pharmacol, 78*, 45–54.
9. Henke, J., Astner, S., Brill, T., et al. (2005). Comparative study of three intramuscular anaesthetic combinations (medetomidine/ketamine, medetomidine/fentanyl/ midazolam and xylazine/ketamine) in rabbits. *Vet Anaesth Analg, 32*, 261–270.
10. Hopster, K., Wittenberg-Voges, L., Kästner, S.B.R. (2017). Xylazine infusion in isoflurane-anesthetized and ventilated healthy horses: Effects on cardiovascular parameters and intestinal perfusion. *Can J Vet Res, 81*, 249-254.
11. Kawahara, Y., Tanonaka, K., Daicho, T., et al. (2005). Preferable Anesthetic Conditions for Echocardiographic Determination of Murine Cardiac Function. *J Pharmacol Sci*, *99*, 95-104.
12. Kılıç, N., Henke, J., Pragst, I., Erhardt, W. (2001). Comparison of three

different medetomidin/ketamin kombinations in NMRI mice, *J Vet Anaest*, *28*, 211-212.
13. Kılıç, N. (2004). A Comparison between Medetomidine-Ketamine and Xylazine-Ketamine Anaesthesia in Rabbits, *Turk J Vet Anim Sci, 28*, 921-926.
14. Lee, S.W., Hankes, G.H., Purohit, R.C., et al. (1990). Comparative study of ultrasonography and arteriography of the carotid artery of xylazine-sedated and halothane-anesthetized goats. *Am J Vet Res*, *51*, 109–113.
15. Lee, C., Jones, T.A. (2018). Effects of Ketamine Compared with Urethane Anesthesia on Vestibular Sensory Evoked Potentials and Systemic Physiology in Mice. *J Am Assoc Lab Anim Sci, 57*, 268-277.
16. Lin, J., Figuerado, Y., Montgomery, A., Lee, J., Cannis, M., Norton V.C., Calvo, R., Sikand, H. (2021). Efficacy of ketamine for initial control of acute agitation in the emergency department: A randomized study. *Am J Emerg Med, 44*, 306-311.
17. Lunn, J.N., Mushin, W.W. (1982). Mortality associated with anaesthesia. *Anaesthesia*, *37*, 856.
18. O'Gara, B.P., Beydoun, N.Y., Mueller, A., Kumaresan, A., Shaefi, S. (2022). Anesthetic Preferences for Cardiac Anesthesia: A Survey of the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Anesth Analg,* doi: 10.1213/ANE.0000000000006147.
19. Raisis, A.L., Blissitt, K.J., Henley, W., et al. (2005). The effects of halothane and isoflurane on cardiovascular function in laterally recumbent horses. *Brit J Anaesth*, *95*, 317–325.
20. Říha, H., Papoušek, F., Neckář, J., et al. (2012). Effects of Isoflurane Concentration on Basic Echocardiographic Parameters of the Left Ventricle in Rats. Physiol Res, *61*, 419-423.
21. Riou, B., Viars, P., Lecarpentier, Y. (1990). Effects of ketamine on the cardiac papillary muscle of normal hamsters and those with cardiomyopathy. *Anesthesiology*, *73*, 910–918.
22. Simonini, A., Brogi, E., Cascella, M., Vittori, A. (2022). Advantages of ketamine in pediatric anesthesia. *Open Med (Wars), 17*, 1134-1147.
23. Smith, T.C. (2009). Hypnotics and intravenous anaesthetic agents. In: Fundamentals of Anaesthesia. Smith TC, Pinnock C, LIN T (eds), 3rd ed., Cambridge University Press, Cambridge, 2009, pp 569-583.
24. Talukder, H., Hikasa, Y., Takahashi, H., et al. (2009). Antagonistic effects of atipamezole and yohimbine on medetomidine-induced diuresis in healthy dogs. *Can J Vet Res*, *73*, 260–270.
25. Wessler, B., Madias, C., Pandian, N., et al. (2011). Short term effects of

ketamine and isoflurane on left ventricular ejection fraction in an experimental swine model. ISRN Cardiol, 2011, 582658.
26. Vilar, J.M., Batista, M., Pérez, R., Zagorskaia, A., Jouanisson, E., Díaz-Bertrana, L., Rosales, S. (2018). Comparison of 3 anesthetic protocols for the elective cesarean-section in the dog: Effects on the bitch and the newborn puppies. *Anim Reprod Sci, 190*, 53-62.
27. Yang, X.P., Liu, Y.H., Rhaleb, N.E., et al. (1999). Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *277*, 1967–1974.
28. Zatroch, K.K., Sakai, D.M., Parry, S., Campoy, L., Martin-Flores, M. (2019). Evaluation of atipamezole as a treatment for dexmedetomidine-induced cardiovascular depression in anesthetized cats. *Am J Vet Res, 80*, 455-460.

Tablo 1. Her iki grup için hayvanların verileri ve başlangıçtaki fizyolojik değerler (Ort ± SH).

Olgu verileri	KSZ-KET	P
BW (kg)	2.88 ± 0,10	0.071
BCS	3.0 ± 0.00	0.111
Age (years)	2.86 ± 0.72	0.140
Baseline HR (beats/minute)	125.67 ± 25.06	0.560
Baseline RR (breaths/min)	13.0 ± 0.88	0.942
Baseline BP (mmHg)	104.00 ± 7.21	0.092
Baseline SPO_2 (mmHg)	92.00 ± 0.00	0.078

BCS: vücut kondisyon skoru; BP: kan basıncı; BW: vücut ağırlığı; HR: kalp atımı; RR: solunum sayısı; SPO_2: oksijen düzeyi.

Tablo 2. KSZ-KET grubunda sistolik fonksiyon serileri.

	Group	T0	T1	T3	T4	p
IVS%	KSZ-KET	50.00 ± 6.37	37.16 ± 3.93	33.87 ± 6.27	40.17 ± 4.12	
LVPW%	KSZ-KET	81.82 ± 16.84	39.55 ± 5.34*†	54.94 ± 14.91	89.61 ± 17.92†	
LVD%	KSZ-KET	53.99 ± 5.65	35.30 ± 4.99*†	44.33 ± 9.03	60.59 ± 5.11†	
EDV	KSZ-KET	4.45 ± 0.87	6.65 ± 1.45	5.41 ± 1.13	4.73 ± 0.52	
ESV	KSZ-KET	0.59 ± 0.18	2.62 ± 0.74	2.09 ± 0.89	0.50 ± 0.15	
SV	KSZ-KET	3.88 ± 0.79	4.02 ± 0.83	3.31 ± 0.42	4.21 ± 0.44	
EF	KSZ-KET	85.06 ± 4.37	66.11 ± 5.77*†	71.80 ± 9.81	90.17 ± 2.95†	
CO	KSZ-KET	0.77 ± 0.21	0.58 ± 0.13	0.43 ± 0.09	0.61 ± 0.19	

CO: Kardiak çıkış; EDV: diyastol sonu hacim; ESV: sistol sonu hacim; EF: ejeksiyon fraksiyonu; %IVS: interventriküler septum fraksiyonel kalınlığı %; %LVD: sol ventrikül kalınlığı %; %LVPW: sol ventrikül arka duvar kalınlığı %; SV: vurum hacmi *p<0.05: T0 ile karşılaştırıldığındaki gruptaki fark, †p<0.05: T1 ile karşılaştırıldığında T4 de gruptaki fark.

Tablo 3. KSZ-KET grubunda seri M mod ekokardiyografik veriler.

	Group	T0	T1
LVIDd	KSZ-KET	13.57 ± 1.14	14.49 ± 1.51
LVIDs	KSZ-KET	6.07 ± 0.75	9.76 ± 1.53*
PWd	KSZ-KET	4.80 ± 0.39	5.44 ± 0.65
PWs	KSZ-KET	8.61 ± 0.48	7.57 ± 0.83
IVSd	KSZ-KET	3.10 ± 0.39	3.34 ± 0.49
	KSZ-KET	6.68 ± 0.33	5.51 ± 0.86

IVSd: diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı; IVSs: sistol sonu interventriküler septum kalınlığı; LVIDd: diyastol sonu sol ventrikül çapı; LVIDs: sistol sonu sol ventrikül çapı; PWd: diyastol sonu arka duvar kalınlığı; PWs: sistol sonu arka duvar kalınlığı. *p<0.05: T0 ile karşılaştırıldığındaki grup içindeki fark, $^{\dagger}p < 0.05$: T1 ile T3 arasında gruptaki fark.