



Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler III

Editör:
Doç. Dr. Dilek ATİK



Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler III

Editör:

Doç. Dr. Dilek ATİK



Sağlık Bilimleri Alanında Yeni Trendler III

Editör: Doç. Dr. Dilek ATİK

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: ARALIK 2022

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN:978-625-8261-63-9

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.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

Aleksandr Soljenitsın'ın “Kanser Koşuşu” Romanında Hekim Hasta İletişiminin Tıp Etiğı İlkeleri Açısından Değerlendirilmesi	7
Selda YILDIZ	
Şifa Sanatından Tıp Bilimine: Hekimlerin Şifacı Kimlikleri	21
Vahide KORKMAZ, Selda YILDIZ	
Sınıf III Maloklüzyonlarda Kullanılan Ağz Dışı Apareyler	35
Selma BİLEN, Murat TUNCA, Mustafa BİLEN	
Sınıf II Maloklüzyonlarda Kullanılan Ağz Dışı Aparey; Headgearr	53
Selma BİLEN, Murat TUNCA, Mustafa BİLEN	
Palyatif Bakımda Tedavi Gören Kanser Hastalarının Ağı Yönetiminde Tamamlayıcı Terapiler	73
Elif BULBUL, Sema YILDIRIM	
Sporcu Beslenmesi	85
Pelin KAYA, Aylin Gülten ÜREDİ, Neslihan YEŞİLOTALI, Serap GÖKÇE ESKİN	
Romatoid Artritte Diyetin Rolü	107
Serap İNCEDAL IRGAT	
Endoskopik İşlemlerde Yeni Bir Metod: Kapsül Endoskopi Yöntemi	121
Serdar YORMAZ	
Tıbbi Laboratuvarlarda Preatalitik Hatalar ve Numune Ret Durumları	133
Sevilay İNAL KABALA, Müslüm Süleyman İNAL	
Karpal Tünel Sendromu	147
Sezai ÖZKAN	

De Quervain Tenosinoviti	155
Sezai ÖZKAN, Cihan ADANAŞ	
Gıda Kaynaklı Prion ve Virüslerin Neden Olduğu Hastalıklar ve Korunma Yolları	163
Sezen HARMANKAYA, Ahmet HARMANKAYA	
Gıda Kaynaklı Patojen Bakteriler	175
Sezen HARMANKAYA, Ahmet HARMANKAYA	
Gastroösofageal Reflü Hastalığı	189
Sibel YAVUZ	
Sünnet	199
Sinan KILIÇ	
Oral Mukozit Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar	217
Sinem COŞKUN	
Aquaporinlerin Sağlık ve Hastalıkta Rolü	231
Songül DOĞANAY	
Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesinde FDG PET-BT'nin Yeri	245
Suphi AYDIN	
Hemşirelikte Stres ve Probiyotikler	255
Süreyya BULUT Serap GÖKÇE ESKİN	
Ultrasonografiden HIFU'ya :Tanıdan Tedaviye	265
Süreyya NUR , Ali ŞAHİN	
Dental Volumetrik Tomografi-Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi	279
Süreyya NUR , Turan ŞAHMARAN	
Vekalet Teorisi Bağlamında Sağlık Sektöründe Yaşanan Gelişmelerin İncelenmesi	297
Şafak KIRAN, Cemal SEZER	

Sağlık Okuryazarlığı Bağlamında Türkiye’de Yapılan Araştırmaların İncelenmesi	309
Şafak KIRAN, Gökhan YILMAZ, Selin SU, Kader KARAGÜZEL	
Serviks Kanseri Genetiği	323
Betül ÇELİK, Şeref Buğra TUNÇER	
Pankreas Kanseri Genetiği	337
Betül ÇELİK, Şeref Buğra TUNÇER	
Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin Kullanım Alanları	347
Şeyma EKEN, Berceste GÜLER	
Yeni Bir Adipokin Olan Kemerinin Bağışıklık Sistemindeki Rolü	373
Şinasi AŞKAR, Tünay KONTAŞ AŞKAR, Saman JUMAAH	
Yeni Bir Adipokin Visfatin ve Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü	387
Saman JUMAAH, Tünay KONTAŞ AŞKAR, Şinasi AŞKAR,	
Vitiligo	403
Şule GENÇOĞLU	
Kantaron Bitkisi ve Terapötik Etkileri	415
Şükran ÖZTÜRK	
Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz Direncinin (GSBL) Halk Sağlığı Açısından Önemi	435
Tahsin Onur KEVENK	
Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığında (RIF) Hücre Adezyon Moleküllerinin Rollerini	453
Tiince AKSAK	

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Bazı Ülke Sistemleri Üzerinden Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi	463
Tuba BAYDAN, Celalettin ÇEVİK	
Diş Hastalıkları ve Tedavisi Müfredatı Nasıl Olmalı?	485
Türkay KÖLÜŞ	
Erken Çocukluk Çağı Çürüğünde Birincil Koruma	503
Ughur HASANLI, Beste ÖZGÜR	
Süt Dişi Çürüklerinin Tedavisinde Gümüş Diamin Florürün Rolü	521
Ughur HASANLI, Büşra DEMİRDÖVEN	
Alternatif Tedavi Yöntemi Olarak Terapilerde Duygusal Özgürlük Tekniği (EFT) Kullanımı ve Etkileri	535
Yasemin ÖZEL	
Türkiye’de Uzaktan Sağlık Hizmeti Sunumunda Hasta Güvenliği ve Hemşirelik	545
Yasin ÇETİN	
Lokal Anestezikler	559
Zekeriya ERVATAN	559
Kemik Rejenerasyonunda Güncel Doku İskeleleri	579
Muhammed Sabit KIYICI, Zehra VAROL, Elif Afra BEŞPARMAK, Zeynep Burçin GÖNEN	579
Ameliyat Sonrası Bulantı ve Kusma	605
Zeynep KIZILCIK ÖZKAN, Figen DİĞİN	
Emzirme (Lohusalık) Döneminde Beslenme	615
ZeynepTÜRESİN, Burcu Çağla GENÇ	
E-Sağlık	625
Zülfiye Bıkmaz	

Aleksandr Soljenitsın’ın “Kanser Koğuşu” Romanında Hekim Hasta İletişiminin Tıp Etiği İlkeleri Açısından Değerlendirilmesi

Selda YILDIZ¹

¹ Öğr. Gör. ,Kurum Bilgisi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-3650-0539

1. Giriş

Kanser, geçmişi tarih öncesi dönemlere dayanan ve tüm dünyada insanların yaşamını çok boyutlu etkileyen eski bir hastalıktır. Kanser hastalarının fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden sıkıntılar yaşadıkları, gerekli ve yeterli bilgiye ve desteğe ulaşmada zorlandıkları bilinmektedir. Tarihte, kanser hastalığının tedavisinde hastalığa öncelik verilerek hastanın nesneleştiği ve özerkliklerinin ihlal edildiği pek çok örneğe rastlanmaktadır. Günümüzde tıp etiği ilkeleri doğrultusunda yapılacak uygulamalar bu zorlukların aşılmasında önemli katkı sağlamaktadır.

Kanser hastaları ile iletişimde yaşanan başlıca etik sorunlar değerlendirildiğinde; tanının hastaya açıklanmasında, tedavi süreci ile bilgilendirmede, tedavi ve girişimler uygulanırken, tüm bu süreçlerde aydınlatılmış onam alınması ile ilgili yaşanan etik sorunlar öne çıkmaktadır.

Bu sorunlar, Rus edebiyatının tanınmış yazarlarından Aleksander İsayeviç Soljenitsın'ın, yarı otobiyografik romanı olan Kanser Koşuşu'nda etkileyici bir şekilde dile getirilmiştir. Soljenitsın, Kanser Koşuşu'nda, kanser hastası olarak, kendi yaşamından bir dönemi edebi yolla ifade etmiştir. Soljenitsın romanda kanseri ve etkilerini çok boyutlu olarak ele almıştır. İnsanların kültürlerine, öğrenim durumlarına, dünya görüşlerine göre kanserin fiziksel, duygusal, ahlaki ve sosyal etkileri, ölüm olasılığı, bireylerin kendi ölümlülüğüyle yüzleşirken yaşadığı duygusal hesaplaşmaları, hastanenin koşulları, hasta ve doktor ilişkileri ve dönemin etkisinde yapılan korkunç muameleler, kanser deneyimine ilişkin farkındalık ve anlayışın derinleştirilmesi açısından üzerinde durulmaya değer nitelikte bir eserdir.

Bu çalışmada, “Kanser Koşuşu” başlıklı romanda işlenen hekim ve hasta iletişimi, kanser hastalarının yaşadıkları zorluklar ve hekimlerin yaşadıkları etik ikilemler dikkate alınarak değerlendirme yapılmıştır.

2. Aleksander İsayeviç Soljenitsın

Aleksander İsayeviç Soljenitsın, 1970 Nobel Edebiyat Ödüllü, (Can Emir, 2014, s.327) Türkiye'de en çok tanınan, en çok yayımlanan çağdaş ve muhalif Rus yazarıdır. Dostoyevski'den bu yana Rusya'nın en iyi romancısıdır (Kaya, 2008, s.6).

Soljenitsın, işçi bir baba ve öğretmen bir annenin çocuğu olarak 1918 de Don kıyılarındaki Rostov'da doğmuştur. Çok küçük yaşta babasını kaybeden Soljenitsın'ın eğitim öğrenimiyle annesi ilgilenmiştir. Rostov Üniversitesinde fizik ve matematik okumuş, 1941 yılında burayı bitirmiştir.

Soljenitsın'ın yaşamının bundan sonraki kısmı, romanda öne çıkan kahramanlardan Oleg Kostoglotov'un altıncı bölümündeki otobiyografik

açıklamalarıyla eşleşmektedir. Bu yıllarda devam eden İkinci Dünya Savaşı'nda onu da cepheye alınmıştır. Er olarak katıldığı orduda başarısıyla yüzbaşılığa kadar yükselmiştir. Doğu Almanya'da askerlik yaparken, Stalin aleyhine konuşmuş olduğu için 1945'te tutuklanmıştır (Soljenitsın, 2005). Şubat 1945'te Alman topraklarında bir topçu subayı olarak savaşırken Sibiryaya toplama kampında sekiz yıl zorunlu çalışmaya mahkûm edilmiştir. Şubat 1952'de Ekibastuz cezaevinde (Omsk'un güneydoğusunda), hızla ilerleyen bağırsak kanserine yakalanmış ve acil bir ameliyat için hazırlanmıştır. Ancak ameliyattan önce, ameliyatı gerçekleştirecek olan cerrah-mahkûm aniden başka bir kampa transfer edilmiştir. Tümör ikinci bir cerrah tarafından eksize edilmiş ve alınan biyopsi bilgilerine hastanın adı veya kampı yazılmadan laboratuvar analizi için kuzeye Omsk'a gönderilmiştir. Kesi kısa sürede iyileşmiş ancak Soljenitsın hala acı çekiyor olmasına rağmen ağır harçları taşıyarak işe geri dönmek zorunda bırakılmıştır. Biyopsi raporuna göre tümörü hızla büyüyen ve acil tedavi gerektiren akut kötü prognozlu kanserdir ve rapor sonunda kampa gönderilmiştir. Ancak ihmalkâr memurlar, isimsiz mahkûm hastanın kim olduğunu tespit etme zahmetinde bulunmamış ve teşhis Soljenitsın'a bildirilmemiştir. Operasyon Soljenitsın'ın tümörünün ilerlemesini geciktirmiş, ağrısı azalmış ve şaşırtıcı bir iyileşme sağladığını hissetmiştir. Hapishane kampından serbest bırakıldıktan sonra Avrupa Rusya'sına dönmesi yasak olan Soljenitsın, uzak Kazakistan'a “sürekli sürgüne” gönderilmiştir. Berlik'te, 1953 sonbaharında, yine kansere yakalanmış ve sık sık aşırı ağrıdan dolayı bayılmıştır. İlk başta yerel polisten bir hastaneye girmek için izin alamayınca, geleneksel tıp uygulayan yaşlı bir adamdan yardım istemek için yasadışı yollarla yakındaki dağlara gitmiş ve “aconite” içeren bir kök bitki ile geçici olarak hayatta tutunmuştur. Sonunda Ocak 1954'te Özbekistan'ın Taşkent kentindeki hastaneye ulaştığında, doktorlar ona yaşaması için üç haftası olduğunu söylemişlerdir. Ölümün sınırında, yemek ve uyku yeteneğinden yoksun kalan ve tümörün toksini tarafından zehirlenen Soljenitsın: *"Ben neredeyse bir cesettim. Oraya ölmeyi bekleyerek geldim."* demiştir.

Soljenitsın, ışınlama ve hormonlar ile tedavi edilmiş, ağrıları geçmiş, uyku ve iştahı da sonunda geri dönmüştür. Üç ay sonra, yenilenen duygusal gücü ve ruhsal güveni ile hastaneden çıkmış yine de güçlü ilaçlar almak zorunda kalmış ancak tümörün artık hayatını kısıtlamayacağı söylenmiştir.

Mart 1954'te şunu itiraf etmiştir: *"İyileştiğimi kabul etmeye cesaret edemedim. Uçup giden rüyalarda bile hayatıma yıllarca değil aylarca eklenen süreyi ölçtüm."*

Bundan sonra Soljenitsın'ın, Stalinist Rusya'da yaşam için bir paradigma haline gelen orduda, hapishanede, sürgünde ve hastanedeki deneyimlerini

kaydetme konusundaki takıntılı, hatta fanatik bağlılığı, kayıp yaşam duygusu ve aşktan vazgeçmesiyle birleşerek daha da yoğunlaşmıştır (Meyers, 1983, s.58).

Bu deneyimlerinden yola çıkarak yazmış olduğu “*Kanser Koğuşu*” adlı eseri Kasım 1966 yılında Sovyet Yazarlar Birliği toplantısında alınan kararla basılmıştır (Can Emir, 2014, s.331).

Kanser Koğuşu’nda, Soljenitsın’ın hastalığı hem romanın temel konusu hem de ahlaki, sosyal veya politik patolojinin sembolüdür. Hastalığını ancak iyileştikten sonra sanata dönüştürebilmiş ve hastalığını daha objektif bir şekilde algılama gücüne sahip olmuştur.

Romanında kanser korkunçtur, hastalar aşırı derecede acı çeker, tedavisi imkansızdır ve ölümcüldür. Benzer romanların aksine Soljenitsın, romanında gerçek deneyimlerle kazanmış olduğu iç görüşünü okuyucuyla paylaşmıştır.

3. Kanser Koğuşu

Bu romanın kurgusu; bazıları sürgün edilmiş, bazıları köylüler, bazıları iyi eğitilmiş olan ve biri Rus bürokrat olan, toplumun farklı kesim ve katmanlarından hastaların oluşturduğu bir kanser koğuşunda geçmektedir. Kanser Koğuşu, farklı aşamalarındaki çeşitli kanser türleri olan hastaların farklı kültürleri de dikkate alınarak hastalık algılarına ilişkin bilgilerimizin keşfedilmesini sağlamıştır.

Soljenitsın, kişisel ve öznel bir bakış açısıyla yazdığı romanda, hastalığın insan onurunu zedelediğini düşünmektedir. Soljenitsın, Sovyet toplumunun içinde bulunduğu siyasi durum ile hastalığı, bilgilendirme yetersizliğini, bilgilendirmenin reddedilmesinin norm olduğu doktor hasta ilişkisinin paternalist yapısını vurgulamaktadır.

Roman ilerledikçe kanserin hastalarda oluşturduğu fiziksel ve psikolojik zorlukların yanında hekimlerin de akademik olarak yeterince bilgilerinin olmamasına rağmen, ülke çapında bütün hastanelere yollanan bir genelge doğrultusunda hormon tedavisi ile hastaları tedavi etmek zorunda kalmalarının fiziksel ve psikolojik etkileri açısından duygusal ve entelektüel zorluklar yaşadıkları anlaşılmaktadır.

Özellikle herhangi bir tedavinin meşru kabul edilmesi için hastaların bilgilendirilmiş onamının alınması gerekliliği açısından özerkliğe saygı ilkesi tıbbi etikte son elli yıldır büyük önem taşımaktadır. Bununla birlikte, bilgilendirmenin tam olarak anlaşılması ve etkileri hakkında tartışma ise halen devam etmektedir (Kühler & Mitrović, 2020, s.1).

Romanın geçtiği dönem itibarıyla de insan hakları ve hasta haklarının henüz tam kabul görmemiş olması, romanın geçtiği Sovyet Rusya’sının politik durumu ve toplumsal yapısı ile paralel olarak romanda inceleyeceğimiz tıp etiği

ilkelerinden en çok ihlal edilen ilkenin özerkliğe saygı ilkesi olduğu görülmektedir.

Romanın öne çıkan iki karakterleri Kostoglotov ve Rusanof'dur. Soljenitsın'ın kendisi kanser atlatmıştır. Bu nedenle koğuştaki mide kanseri olan kurgusal karakter Kostoglotov üzerinden bizzat gerçek yaşamına ait deneyimlerini aktarmıştır.

Kostoglotov, seçkin bir askerken, savaş biter bitmez Gulag'a sürülmüş, Rosanof ise savaşı bir yönetici olarak rahatça geçiren ve yurttaşlarını kahramanca bilgilendiren bir parti görevlisidir. Her ikisi de kanserden mustariptir ve her ikisi de güçlerini ve dolayısıyla erkekliklerini tehdit eden ağır radyoterapi ve muhtemelen kadınlık hormonu içerikli enjeksiyon ile tedavi edilmektedir.

Roman, Rusanof'un hastalığının kanser olduğunu inkâr etse de içten içe yaşadığı varoluş kaygısının, kanser hastalarıyla hatta gerek eğitim gerek dünya görüşü açısından kendisinin eşiti görmediği insanlarla aynı ortamda bulunmanın, hastanenin fiziki koşulları ve işleyişine isyanın, getirdiği yoğun katlanılmaz stres ve öfke duyguları ile başlamaktadır.

“Koğuştaki bir hasta; işte bir kanserli daha geldi. Dinle, arkadaş, seninki ne cins kanser? diye boğuk bir sesle sordu. ... Rusanof'un üzerinde bu soru sinirlendirici bir etki yaptı ve hiçbir şey kanseri. Bende kanser yok dedi.” (Soljenitsın, s.16).

“Rusanof, ... şimdi görünüşte eşit düzeyde olduğu sekiz hasta kişiye bakmak zorundaydı; solmuş, yıpranmış şurası burası yamalı, hemen hemen hepsi de üzerlerine uymayan beyazlı, pembeli pijamalar giymiş sekiz hasta.” (Soljenitsın, s.17).

Rusanof, Staline bağlı bir bürokrattır. Rusanof, yakın arkadaşı Rodicef'e ile kendisine çalıştıkları makarna fabrikasından verilen ortak dairenin diğer yarısını almak için arkadaşına ihanet etmiş, birçok kişinin işine son vermiş, suçlamış, ihbar etmiş, tutuklanmasına ve sürgün edilmesine sebep olmuştur. Bunları yaparken yurttaşlık görevini yerine getirdiğine inanmıştır. Rusanof, yönetici olarak yönetilenlerin hiçbirini kendisinin eşiti olarak görmemektedir. Bu nedenle hastanede kendisine imtiyaz sağlanmasını beklemiş ancak bunu karşılık bulamamıştır. Bu tavrı koğuştaki hastalarla olan iletişimine de yansımış, onlarla olumsuz iletişime girmiştir. Aynı zamanda başlangıçta hekimleri suçlayıcı, tartışmacı bir üslupla eleştirmiş ve tedaviyi reddetmiştir. Öfkeyle, kendisine teşhis konulmadığını, konulduysa da kendisinin bilmediğini söyler. Buna karşılık Dr. Dontsova *“Bir teşhis konu, gidebileceğiniz başka bir yer de yok. Bölgede hiç kimse, hiçbir yer hastalığınızı tedavi etmeye kalkışmaz.”* der. Rosanof, *“Ama bana kanser olmadığımı söylediniz! O halde bana konan teşhisi söyleyin!”* Dr. Dontsova, *“Genellikle hastalara, hastalıklarının ne olduğunu söylemek zorunda*

değiliz. Ama kendinizi daha iyi hissedecekseniz söyleyeyim, hastalığınız lenfogranulomatosistır. Rosanof, “O halde kanser değilim!” Dr. Dontsova, “Elbette değilsiniz. Buraya gelmenizi hiç kimse istemedi. Hastaneden şimdi bile çıkıp gidebilirsiniz. Ama unutmayın, insanlar yalnızca kanserden ölmez” der. (Soljenitsın, s.52).

Tedaviyi reddeden Rusanof’a, Dr. Dontsova, “Sizi tedavi etmeyi ya kabul ederiz ya da etmeyiz. Edersek, ilk iğneniz bugün saat on birde yapılacak. Etmezsek, o zaman tedavimizi reddettiğinize dair bir kâğıt imzalarsınız, sizi bugün hastaneden çıkarırım. Boşu boşuna kaybedilecek üç günümüz yok. Bu koşuğa işim bitinceye kadar düşünün, sonra neye karar verdiğinizi bana söyleyin.” der (Soljenitsın, s.54). Rusanof, “Teslim oluyorum, doktor, iğneleri yaptıracağım.” der (Soljenitsın, s.58).

Romanda ve özellikle Rusanof’la ilgili bölüm ilerledikçe görülmektedir ki dönemin Rusya’sında olduğu gibi hastanede de kimsenin gerçeği söylemesine izin verilmemektedir. Tümörler “devlet sırrı”dır. Rusanof, doktorların kendisini zehirleyecek bir komplo kurduğundan şüphelenir. Rusanof’a göre doktorlar, tıpkı ajanlar gibi, insanlıktan çıkarılmış hastalarının yaşamları üzerinde mutlak yetkiye sahiptir. İşlerini kaybetmenin acısıyla göz ardı edemeyecekleri anlamsız talimatları uygularlar. Genel kabul görmüş yöntem ve tedavilerine sorgusuz sualsiz inanırlar. X-ışınları, polis tutuklamaları gibi ayırım gözetmeksizin kullanılmaktadır. Doktorlar, sağlıklı hücrelerin veya masum insanların, hastalıklı hücrelere kıyasla veya suçlulara yüzde kaçının yok edileceğini bilmemektedirler.

Kötü haberi hastalara açıklamak, tıbbının ilk zamanlarından buyana hekimler için oldukça zor olmuştur. 19. yüzyılda, hekimler genellikle hastaları adına hasta için en iyi ilgisi olarak düşündükleri tıbbi kararları verme eğilimde olmuşlardır. Bu paternalistik yaklaşım, çoğu hekimin, 1847’de kurulan Amerikan Tabipler Birliği’nin Etik Kurallarında (AMA) yer aldığı gibi, sadece hastaya zarar vermeyeceklerine inandıkları bilgileri açıklamaya yöneltmiştir. Hekimler tarafından gerçeği tevki etmek, tıbbi paternalizm biçimidir ve hastayı fiziksel / duygusal zarara karşı korumak için kabul edilir. Bu paternalist yaklaşım, acil durumlarda oluşan krizi aşmak daha iyimser bir ortam yaratmak için bazen yararlı olabilir. AMA’nın Kurallarında belirtildiği gibi: “Hastanın hayatı, sadece eylemlerle değil, aynı zamanda bir doktorun sözleriyle de kısılabılır. Bu nedenle, hastayı psikolojik açıdan olumsuz etkileyebilecek eylemlerden kaçınmak kutsal bir görevdir.” (Sisk,2016).

Bu etik standart, Thomas Percival’ın tıp etiği konusunda 1803 yılında ortaya koymuş olduğu tezinden ileri gelmektedir. Percival, bir yalanın yalan söyleme özünü yitirip yitiremeyeceğini, hatta gerçeğe bağlılık olduğunda bile övgüye değer olup olmadığını tartışmıştır. Hastanın en iyi çıkarlarında kullanıldığında

aldatmanın ahlaki olarak haklı olduğunu savunmuştur. Percival'ın argümanı, bugün hala popüler olan, hastanın duygusal durumunun hastalıklarla savaşıma kabiliyetini doğrudan etkilediği durumlarda yaklaşımın farklılaşması fikrine dayanmaktadır.

Bu dönemde paternalizm, hastanın iyiliği adına ve umudu koruma içgüdüsünden, hekimin hastanın zarar görme kaygısından kaynaklanmıştır. 1950'lerde etkili ilaçların yaygın olarak kullanılmaya başlandığı dönemde doktorların, ilaçların etkinliğinin sonuçlarını anlatmak ve endişelerini azaltmak için gösterme ya da uzun süren konuşmalar yapmak için zaman ayırmadıkları gözlenmiştir. İlaçların dağıtımı, hastanın kaygılarını hafifletmek için yeterli görülmüştür (Sokol, 2006)

Eserde Doktorlar ve hastaları arasındaki güçlü paternalistik tutum çok açık olarak görülmektedir.

Doktorlar, bir taraftan hastayı hastalık ve tedavi hakkında bilgilendirmenin doğru olmadığına inanırken diğer taraftan hastaların eskisine göre daha çok sorgulayıcı ve bilmeden itaat etmek istememeleri, Kostoglotov ve Rusanof gibi hastaların sık sık soru sorarak cevap alamadıklarında tepki göstermeleri nedeniyle şikâyet edilme korkusu yaşamaktadırlar.

Tüm bu tartışmalar ve moral bozukluğuna rağmen doktorlar bir sonuç vermeyeceği için bu konular üzerinde pek de düşünmemeyi tercih etmektedirler. İşlerine odaklanarak hastaları nasıl daha iyi tedavi edebileceklerine dair tartışmaktadırlar. Ancak bazı hastalarda çaresiz kalmaktadırlar. Bu konuda ise yönetimin tutumu iyileşme ihtimali olmayan ve genel durumu kötü olan hastaların taburcu edilmesi yönündedir.

Kostoglotov da diğer tüm hastalar gibi hastalığı ve tedavisi hakkında yeterince bilgi edinememekten rahatsız olmaktadır. Bunun için duygusal olarak da hoşlandığı hemşire Zoya'nın aynı zamanda bit tıp öğrencisi olduğunu öğrenir ve ondan kendisine hastalığını anlayabileceği bir kitap vermesini ister. Zamanla Kostoglotov, kanserinin tamamen gerçek olduğu fikrine inanmaktadır.

Soljenitsın kendisini temsil eden kahraman Kostoglotov üzerinden siyasi sürgünü hastalık sürgünüyle ilişkilendirmektedir. Özellikle, Kostoglotov'un kanseri onu kendi sürgününden bir kez daha sürgüne göndermiştir. Yani, Kostoglotov'un hastalığı onu yıllardır sürgün yeri olan çalışma kampından kanser koğuşuna sürgün eder. Burada da soru sormaya, bir şey bilmeye hakkı yoktur ve söylenen her şeye sorgusuz itaat etmek zorundadır.

Kostoglotov'un hemşire Zoya ile erkeksi ve fiziksel, Doktor Vera ile pasif, dişil ve duygusal olmak üzere her ikisi ile de yaklaşma yaşamaktadır. Bu yaklaşmanın da etkisiyle Zoya'dan, doktorlar tarafından aldatıldığını ve kendisini iktidarsız kılacak kadınlık hormonu verilerek tedavi edildiğini öğrenir

ve Zoya, tedaviyi bırakması için ısrar eder. Doktor Vera ise Zoya'nın aksine Kostoglotov'un hormon tedavilerine devam etmesi konusunda ısrar eder.

Kosoglotov, önce hapisane ve sürgün hayatı ile şu anda ise durumu ve tedavisi hakkında bilgi alamadığından dolayı hastanede bile kendi hayatının ondan alındığından yakınmaktadır. Hayatın anlamını sorgulamakta ve bu koşullar altında yaşamın bir anlamı olmadığını düşünmektedir. Kendi hayatı hakkında karar verememenin çaresizliği onun tıpkı Rusanof gibi doktorlara karşı öfkelenmesine neden olmuştur. Dr. Vera ile çocukluk arkadaşı olmaları ve aralarında duygusal bir iletişimin gelişmesinin de etkisiyle Kostoglotov'un ısrarlı bilgi edinme çabaları kısmen de olsa karşılık bulmuş ve kendisine birçok tümör çeşidini kapsayan genel bir tedavi protokolünün uygulandığını öğrenmiştir. Dr. Vera, Kostoglotov'un o an için bilinen tek tedavi yolunun hormon tedavisini kabul etmeyeceğini düşündü için bir şekilde Kostoglotov'u kandırarak tedaviye başlamaya kararlıdır. Oysa ki Kostoglotov, Zoya'dan kendisine hormon tedavisi yapılmak istendiğini öğrenmiştir. Kostoglotov yine de Vera'ya güvenmeyi tercih etmiştir.

Romandaki karakterlerden biri olan Asya'nın mastektomi nedeniyle kaybettiği kadına ağlaması gibi Kostoglotov'da kaybettiği erkeğin yasını tutmaktadır.

Kostoglotov hastalığını ve tedavisini savaş metaforu ile açıklamaktadır. Radyasyonu tümöre uygulanan silaha benzetmektedir. Ancak bu silahın tümör hücrelerini öldürürken sağlam hücrelere de zarar verip vermediğini merak etmektedir. Bu konu da doktordan bilgi almak istemiştir. Doktorun dolaylı yoldan bile olsa bir açıklama yapması Kostoglotov'un bu cevabın altında yatan gerçeğin ne olduğunu anlamasına rağmen tedaviyi daha da gönül rahatlığı ve güven duygusu ile almasını sağlamıştır.

Dr. Vera da dönemindeki diğer doktorlar gibi her ne kadar hormon tedavisi hakkında yeterince bilgiye sahip değilse ve ayrıca radyasyon tedavisinin de yetersiz ve olumsuz yönlerinin farkındaysa da hastaların bilgilendirilmesi ve onay alınmasını gerekli görmeyerek paternalist tutum sergilemektedir.

Dr. Dontsova, Kostoglotov'un diğer hastaların yanında bilgi edinmek istemesinden hoşlanmaz. Hastanın bilgi alma isteğini doktorların hastalarla tedavi usulünü tartışması olarak görür ve doğru bulmaz. Soru soran hasta tipini kavgacı, inatçı, insanı soru yağmuruna tutan, doktoru çıldırtan olarak görmektedir.

Dr. Dontsova, radyum ışınlarının meydana getirdiği hastalıklar üzerine çalışmaktadır. Üzerinde çalıştığı hasta takip dosyasına bakarak düşünmüştür. Geçmişte ve halen bu şekilde gelen hastaları düşünerek bu talihsiz hastalara ve yakınlarına geçmişte yanlış bir tedavi görmüş olduklarının söylenemeyeceğini

düşünmektedir. Ona göre bunları açıklamanın bir faydası yoktur. Aksine hastaların doktorlara güvenini sarsacaktır. Dr. Dontsova içten içe suçluluk duygusu hissetmektedir. Ancak doktor suçluluk duygusunun içinden çabucak çıkar. Ona göre radyum ışınlarının zararı nedeniyle hastaneye başvuran bir hasta bu durumu fazladan yaşadığı yılların bedeli olarak görmelidir. Sonuçta doktorlar, yarar sağlama ve zarar vermeme ilkeleri düşünüldüğünde eldeki tek tedavi olanağı olan radyasyon tedavisini uygulamışlar ve bugünkü anlamda çift sonuç prensibi ile hareket etmişlerdir. Dr. Dontsova'ya göre bir tarafta ölüm diğer tarafta bir ihtimal de olsa yaşam vardır. Doktorlar ikisi arasından yaşamın kapısını açma ihtimali olan radyasyon tedavisini seçmişlerdir.

Kostoglotov tedaviye yanıt vermeye başlamış ve kendisini iyi hissettikçe tekrar hayat onun için anlamlı olmaya başlamıştır. Artık eskisinden daha çok iyileşmek istemektedir. Tümörle ilişkili şikayetleri azalırken radyasyonun neden olduğu şikayetleri artmakta ve onu bitkin düşürmektedir. Bu nedenle kendisine uygulanan tedavilere halen içten içe tam olarak güvenememektedir. Günümüzde halen örneklerini sıklıkla gördüğümüz gibi çareyi alternatif tıp uygulamalarında aramaktadır. Bu amaçla bitki köklerinden bir ilaç ve huş ağacı mantarından yapılan bir çayı içmektedir. Etrafında kendisine göre iyi olan insanlara da tavsiye ederek nasıl temin edeceklerine dair yol göstermektedir.

Dr. Vera durumu fark ederek kesinlikle kullanmaması konusunda kendisini uyarmıştır. Kostoglotov ise çayı ve radyasyon tedavisini her ikisinin de tam olarak vücuda ne kadar yararlı ya da zararlı olduğunun net olarak ölçülememesi açısından birbirine benzetmektedir. Hatta bu anlamda vücudun doğal savunmasını desteklediği düşüncesiyle çaya daha fazla güvenmektedir. Aslında ona kalsa çoktan tedaviyi reddederek hastaneden ayrılacaktır ama sürgünde olduğu için bu mümkün olamamaktadır (Soljenitsın, s.203).

“Beni ne zaman çıkaracaklarım bana söylemiyorlar. Hiçbir vaatte bulunmuyorlar. Anlaşılan tıp biliminin ilkeleri hastalara dayanabilecekleri her tedaviyi yapmalarını ve artık kanlarının tahammülü kalmayınca onları göndermelerini emrediyor. ...Doktorların birbirlerine söylediklerini duyabilmek için kulak kesilmek, tahminlerde bulunmak, söylemediklerinin yerini doldurmak, tıp kitaplarını elime geçirmek ve kendi kendime bir sonuç çıkarmak zorundayım.” (Soljenitsın, s.285-289).

Doktorlar hasta vizitlerinde, genellikle tıbbi terminolojiyle ya da mevcut durumu çarpıtarak bilgilendirme yapıyorlardı. Böylece kendilerince koğuşlarda kontrolü sağlamayı, herhangi bir tıbbi hata halinde hastaların bir şeylerden şüphelenmelerini önlemeyi, fazla soru sormalarını engellemek ve hastaların moralini yüksek tutarak iyileşmelerine katkıda bulunmayı amaçlamaktadırlar (Soljenitsın, s.348).

“KoşuŖlarda açıkça konuşamıyor, her şeyin doğru adını kullanamıyor ve bu yüzden de durumu açık olarak anlayamıyorlardı. Bir kimsenin durumunun kötüleştğini bile söylemek imkânsızdı. Sadece bunun için ameliye gelişme gösteriyor gibi dolambaçlı cümleler kullanıyorlardı. ... Bir hasta endişeyle sordu. Sırtım neden ağrıyor? Orada tümör mü var yoksa?» Lev Leonidoviç, gülerek ağır ağır, Yoooo, dedi. O ikinci derecede bir fenomendir. (Doğruyu söylüyordu. Metastaz gerçekten ikinci derecede bir fenomendi.) ...” (Soljenitsın, s.348).

Dönemin koşullarına göre hastalarla iletişim kuran ve sayıları az olduğu için gereğinden fazla mesai yapan, dolayısıyla da kendileri de çok yüksek dozda radyasyona maruz kalan doktorlarda radyasyona ilişkin olumsuz semptomlar yaşamaktadır. Bunlardan biri de Dr. Dontsova’dır. Uzun zamandır midesindeki ağrıdan şüphelenmekte fakat tıpkı tedavi etmeye çalıştığı hastalar gibi gerçekte yüzleşmekten kaçmaktadır. Fakat uzun zamandır görmezden geldiğı şikayetleri artık onu oldukça rahatsız etmektedir. Sonunda hocasına muayene olmuştur ve sonuç tahmin ettiğı gibi mide kanseridir. Bundan sonra hasta rolünde tamamen dünyası ve düşünceleri değişmiştir (Soljenitsın, s.432).

Dr. Dontsova bir anda kendisini hasta rolünde bulmuştur. Doktorluk ve hasta rolleri arasında ikilemler yaşamakta, bir taraftan doktorken uyguladığı prensiplere göre hareket etmeyi istemekte diğer taraftan hasta rolündeyken kendisini tıpkı hastalarının duygu durumu ve ruh halinde bulmaktadır. Bu durumdan her ne kadar çıkmaya çalışsa da çok hızlı bir şekilde hasta rolü doktorluğunun önüne geçmektedir. Kendisine tetkik yapılırken arkadaşlarına şöyle söyler: “Hasta her şeyi bilmemelidir. Ben hep böyle düşündüm. Hâlâ da öyle düşünüyorum. Bu meseleyi aranızda konuşmanız gerekince ben odadan çıkacağım.” (Soljenitsın, s.434).

Kostoglotov ise romanının sonunda, durumunun gerçekliğı ile yüzleşir. Dr. Dontsova son vizitinde ona aile mutluluğı aramamasını, daha uzun yıllar yaşayacağını ama normal bir aile hayatı süremeyeceğini söylemiştir.

Kostoglotov, taburcu olduğunda sürgün edildiğı Uh-Terek’e gitmeden önce bir gece hastane dışında aynı şehirde kalmak zorundadır. Hem Zoya ve hem de Vera hastaneden çıktıktan sonra onu bir gece misafir etmek üzere davet etmiştir. Ancak Kostoglotov aşktan vazgeçerek her ikisine de gitmemiş, şehirde bir süre gezmiştir. Sürgün edildiğinden beri görmediğı hasret kaldığı yerleri gezmiş yiyeceklerden tatmış ve yorgun bir şekilde sürgün edildiğı kasabaya doğru yola çıkmıştır.

Sonuç

Soljenitsın döneminde daha çok politik ve siyasi yönüyle tanınmıştır. Ancak romanında dönemin koşulları içinde insan yaşamının, insan onurunun, sağlık

hakkının, bilgilendirme ve gerçeği söyleme başta olmak üzere tıp etiğinin nasılda toplumun politik ve sosyal yapısından etkilendiğini açık bir şekilde ortaya koymuştur. Paternalizm üzerine kurulan hekim hasta iletişimi, son elli yıl içinde, hastaların kendi özerkliklerini kullanmalarına izin verme eğilimi ile güçlü bir şekilde değişmiştir. Kanseri hastaları ve onların tedavilerini sağlayan doktorlara bugün bile etkili olan bir bakış açısı ve farkındalık kazandırmıştır. Romanda da ifade edildiği üzere “*kanser herkesin kişiliğinin mihenk taşıdır*”.

Kaynaklar

1. Can Emir, B. (2014). Aleksandr Soljenitsın'ın Eserleri ve Yazar Kimliği Üzerine Bir Değerlendirme. *Electronic Turkish Studies*, 9(9).
2. Kaya, Ö. (2008). Gulagın Soylu ve Cesur Mahkûmu: Aleksandr İsayeviç Soljenitsın. *Dirim Tıp Gazetesi*. www.dirim.com/Dirim_2008-3.html (Erişim Tarihi:13.04.2021).
3. Soljenitsın, A. (2005). Kanser Koğuşu. (Çev. Suveren, G.) Altın Kitaplar Yayınevi. (Orijinal yayın tarihi, 1970).
4. Meyers, J. (1983). Cancer ward and the literature of disease. *Twentieth Century Literature*, 29(1), 54-68.
5. Kühler, M., & Mitrović, V. (2020). *Theories of the self and autonomy in medical ethics*. Springer.
6. Sokol, D. (2006). How the physician's nose has shortened over time: a historical review of the truthtelling debate in the physician-patient relationship. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99, 632–636.
7. Sisk B, Frankel R, Kodish E, Harry Isaacson J. (2016) The Truth about Truth-Telling in American Medicine: A Brief History. *Perm J*. 20(3):15-219. doi: 10.7812/TPP/15-219.

Şifa Sanatından Tıp Bilimine: Hekimlerin Şifacı Kimlikleri

Vahide KORKMAZ¹, Selda YILDIZ²

1 Uzm. Hemş., Kurum Bilgisi: Afyon Emirdağ Devlet Hastanesi
ORCID: 0000-0002-4058-1589

2 Öğr. Gör. , Kurum Bilgisi: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu
Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, ORCID: 0000-0002-3650-0539

“Tıp, insanın insana olan ilk sempatisinden doğdu; üzüntü, ihtiyaç ve hastalıkta olanlara yardım etme arzusundan.” (William Osler)

Giriş

İlk şifacı kimdi? Bunu bilmek mümkün değil elbette. Ağrıları dindirmek veya bir yaraya sarmak için doğru bitkileri kullanıp kullanmadığı bilinmese de acıları dindirmek için “yardım” başta olmak üzere insani yönlerini işe koştugu şüphesizdir. Hepimizin hayatında sağlık profesyoneli olmayan ama bizim acılarımızı dindiren, bizleri sarıp sarmalayan, güven ve şefkatle teskin eden birileri olmuştur. Özetle bu kişiler “bize iyi gelen” yani bizlerin iyilik haline katkıda bulunan bir noktada iyileştiren kişilerdir.

O halde iyileşmek ve tedavi olmanın aynı kavramlar olmadığı sonucuna ulaşılabilir. Şifa sanatı hastayı iyileştirmeyi hedeflerken, tıp bilimi hastalığı tedavi etmekle yetinir görünmektedir.

Bu bölümde nesnel belirtilere bakmaya teşvik eden bir tıp ideolojisinin miyop bir indirgemecilikle hastalığa odaklanmasının ve klinik yaklaşımda hekimlerin sadece entelektüel yeterliliğe sahip olmalarının şifa sağlamak için yetersiz olduğu varsayımından yola çıkılarak günümüz hekimlerinin şifacı kimliklerine dair eksik rolleri değerlendirilmiştir.

Kavramsal Çerçeve

Tedavi ve şifa, tıp uygulamasının merkezinde görünen iki kategoridir ve her ikisi de hastanın iyiliği için sorumluluk almayı gerektirmektedir. Bir kişiyi hasta hissettiren şeyin vücuttaki bir bozukluk olduğu fikrinden yola çıkılırsa, hastalığın tedavi edilip, kişinin iyileştirildiği nüansı tedavi ile şifa arasındaki ayrıma katkıda bulunacaktır. Tedavi etmek bir hastalığı ortadan kaldırmakta veya bir sorunu düzeltmektedir. Hastalığın neden olduğu değişiklikleri düzeltirken, hastayı mümkün olduğu kadar sağlıklı bir şekilde ideal olan başlangıç noktasına geri getirmektedir. İyileştirmek ise bireyin hastalığa karşı tutumunu değiştirmekte, yaşamında yeni bir anlam yaratmakta veya bir hastalıktan sonra, bütünlük içinde hastada olumlu bir değişiklik meydana getirmektedir (Szawarska, 2015).

Hasta olmak ve tıbbi yardıma ihtiyaç duymak evrensel bir insan deneyimidir. Şifa hizmetinin alıcısı olan hasta kavramının İngilizce karşılığı olan “patient” kelimesine etimolojik açıdan bakıldığında “ıstırap çeken ve sabreden” anlamına gelmektedir. Hekim ise bu ıstırapı dindirmekle yükümlü kişidir (Aksoy, 2017). Bu ıstırapı dindirmek için hastanın bedensel şikayetlerini almak yeterli değildir. Bu yükümlülük hastalığın bedensel belirtileri olan tarihsel bilgiyle değil ancak

hastalığın kökenini, ilkesini, nedenlerini gündeme getiren felsefi bilgiyle yerine getirilebilir (Foucault, 2002; s.24).

Şifa; sözlükte “bir hastalığı tedavi etmek ve hastayı iyileştirmek” anlamına gelmektedir. İsim olarak kullanımına bakıldığında “hastalıktan kurtulma, iyileşme; ilaç” manasındadır. Fiil halinde Tevbe suresinde “içi ferahlatma, öfke ve öç duygularını dindirme” anlamında geçmektedir (Yerinde, 2010). Şifa her bireyin kendine ve yaşadığı dünyaya ait benzersiz bir bakış açısından hareketle bütünlük ve dengeye doğru ilerlemedir. Şifacı ise bu bakış açısını ve bunun kişinin acısını nasıl şekillendirdiğini anlayarak sistemin bütünlüğe doğru hareketini destekleyen bir ajandır (Duffy, 2020).

Tarihsel süreçte her hekimin bir şifacı, her şifacının da bir parça hekim olduğu bilinmektedir. Şifacı hekimler bulundukları toplumun hem eğitimli hem de yetenekli saygın üyeleridir. Onlarda, şifanın bir ayağı olarak bilişsel ve duygusal sınırlamalar tarafından çarpıtılmadan insanları “gerçekte oldukları gibi görme” yeteneği olan bilgelik merkezi önemdedir (Duffy, 2020). Asırlardır hastayı iyileştirmek için kullandıkları başlıca aracın tıbbi yetkinliklerini duygusal, manevi ve felsefi derinlikle bütünleştirmek olduğu görülmüştür. Hastasına sadece nesnel sonuçlar üzerinden değil, bilgelik ve bütünlük içinde yaklaşan şifacıyı hekimlik dışı uygulamalar, tamamlayıcı sağlık uygulamaları veya halk hekimliği anlamında kullanmak, anlamını oldukça daraltmak, bilimsel alanın dışına indirgemek olur. Bu yönüyle hatalı bir kullanımdır. Şifacılar kanıta dayalı tıp, hemşirelik, diş hekimliği, sosyal hizmet, psikoloji veya başka bir klinik alanda bağımsız, mümkün olan en uygun ve etkili bakımı sağlayan uygulayıcılardır.

Şifa Sanatında Tarihçeye Kısa Bir Bakış

Uygarlıklar boyunca insanlar kendilerini teskin etme ve iyileştirme metotlarını aramışlardır. Prehistorik dönemde şifacılık kahinler ve büyücü hekimlerin mesleği idi. Bu mesleği gökten yağdığına inandıkları hastalıklarla mücadele ederek icra etmişlerdi (Porter, 2013). İlk çağlarda fetiş nesneler, sihir, tılsımlar, arkaik esrime teknikleri, gizemciliğin kullanıldığı ve ekstaz durumuyla karakterize şamanlar (Eliada, 1999) şifacılık misyonunu üstlenmişlerdi (Porter, 2013).

Yerleşik medeniyetlerin ortaya çıkışıyla şifa pratikleri daha incelikli bir hale geldi ve yazıya döküldü (Porter, 2013). Mezopotamya medeniyetinde ortaya çıkan resmi tıp sisteminde hastalıklar büyük ölçüde teolojik büyüselsel veya doğal sebeplerle açıklanırdı. Sağaltıcı ilaçlar büyülü sözcüklerin söylenmesine eşlik etmekteydi. Ancak hastalıkların tedavisi rahiplerin elinde olduğu sürece tavsiye edilen ilaçların alınması kadar ritüellerle birlikte kutsal kabul edilen uygulamaların yerine getirilmesi önemli sayılıyordu (Osler, 1913).

Mezopotamyalılar büyü ve tıbbi rasyonelleştirirken; Antik Mısır’da düşünce, hastalık ve tedavinin daha entelektüel bir yorumuyla gelişmeye başlamıştı. Tıp bilgisi arttıkça ve gerçek tedaviler geliştikçe, profesyonel tıp uygulayıcılarına gösterilen saygı da artmıştı. Büyüler doğa üstü seremoniler köklü tedavilere bağlanarak, mistizm ve tıbbın bileşimi şeklinde bilimsel ve tıbbi olarak yakın doğu tıbbı iki ayrı gelenekle desteklenmiştir. Antik dünya daha bilimsel hale geldikçe, tıp ve büyü arasında bir ayırım ortaya çıkmıştır. Bazıları ikisi arasındaki uçurumun büyük olduğunu iddia etse de ikisi de ortak bir kaynaktan çıkmıştır (Rogers & Warner, 2013).

Antik çağın hakim sosyal ve ekonomik zihniyeti göz önüne alındığında, şifa sanatının statüsü ve prestiji, diğer ilgili bilimlerekinden daha yüksekti (Horstmanshoff, 1990). *“Eski zamanlarda tıp sanatı, kendi öznesinin varlığında öğretiliyordu ve genç insanlar tıp bilimini hasta yatağında öğreniyorlardı”*. Tıbbın Hipokrat tarafından bir sisteme indirilmesiyle gözlemden yavaş yavaş uzaklaşıldı ve felsefe işin içine dahil edildi (Foucault, 2002; s.82). Antik çağ hekimleri öncelikle zanaatkarlardı.

Ancak felsefenin dahil edilmesinden sonra daha çok filozof olarak görünür oldular (Horstmanshoff, 1990).

Tıbbi bilginin sembolü filozof-tabip olmak sadece felsefeyle değil, ruhun belli bir olgunluğa ulaşmasıyla, yüksek ahlak sahibi olmakla, diğer bilim dallarıyla da ilgilenmekle mümkündür. Osmanlı’da örneği görülen bu tür hekimlikte bilgi, beceri, davranış gibi özellikler hastanın iyileşmesinde önemli etkenlerdendir. Osmanlı tıp geleneğinde tecrübe, ustalık ve kabiliyet kadar evrensel ilkelerden birisi olan sadakat kavramı da önemlidir. Sadakat, erdem ve güvenin ölçüsü olarak görülmektedir. Osmanlı tıp ahlakının temelinde hekim için bilgi ve erdemli olmak ilkesi vardır. İffet (ahlaklılık, namusluluk), tövbe, cömertlik, şecaat (yürekli, yiğitlik), tevazu (alçak gönüllülük), emniyet (güvenilirlik), hikmet (bilgelik), doğruluk, hidayet, adalet ve vefa hekimlerde aranan başlıca özelliklerdir (Başkan, 2012).

XIX. Yüzyıl sona erdiğinde tıpta katı bir uzmanlaşmanın başlaması, bilimsel başarılar ve azalan ölüm oranlarını beraberinde getirirken, birçok şeyi sona erdiriyordu. Hastaya bütüncül olarak yaklaşım veya uzmanlık alanlarının dışında başka bir bakış açısını vurgulayan bir eğitim modeli ve başucu tıbbi bunlardan bir kaçıydı. Dünyada kentleşmiş birçok toplumda aile hekimleri yavaş yavaş kaybolmakta ve 1940’tan itibaren holistik yaklaşımın sonu anlamına gelen hekimlikte ihtisas alanları ortaya çıkmaktaydı (Matarazzo, 1994). Teknolojinin ve bilimin ilerlemesiyle tıpta kanıta dayalı yaklaşım egemen görüş olmuş, insanoğlu önce bedene, sonra organa, en sonunda laboratuvar testleriyle ölçülebilecek rakamlara indirgenir olmuş, hekimlerin uzmanlaşma sahaları

artarken uzmanlaştıkları alanlar giderek daralmıştır (Aksoy, 2017). Bu uzmanlaşmanın beraberinde başka sorunları getirdiği görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda; 1950 yılı sonrasında hasta değerlendirilirken ailevi, sosyal, ekonomik, mesleki ve stres etkenlerinin korkunç derecede ihmal edildiği görülmüştür (Matarazzo, 1994). Oysa şifanın içeriği hastalığın tedavisinden çok daha fazlasını kapsamaktadır. Zamanla şifa geleneğinde, birleşmesi oldukça zor görünen bölünmeler, hatta kopmalar yaşanmıştır. Hekimin şifacı rolü, danışman, din danışmanı, yargıç, eğitici, teskin edici rolleri arasında ayrımlar meydana gelse de yüklendiği her rolün ortak bir amacı vardı: hastalıktan muzdarip olanları sağlığına kavuşturmak (Rogers & Warner, 2013). Bilindiği gibi sağlık yalnızca hastalığın olmayışı değildir. O halde sağlık hastalığın yokluğu değilse nedir? Yakın tarihli bir kitapta sağlık zorluklara en uygun şekilde uyum sağlama yeteneği olarak tanımlanmıştır (Sterling, 2020). Bu zorluklar, sabah uyanmak, merdiven çıkmak, zihinsel faaliyetlerde bulunmak ve ileriye planlamak, kişilerarası çatışmalarla uğraşmak, normalden farklı türde yemek yemek veya birkaç kilometre koşmak gibi basit şeylerdir. Sağlık, kişinin yalnızca biyolojik mirasından değil, aynı zamanda geliştikçe ve yaşlandıkça biyolojisini ve zihnini şekillendiren birbiriyle ilişkili bir dizi davranışsal ve psikososyal faktörden ortaya çıkan bir özelliğidir (Picard, 2022). Çok bileşenli bir kavram olduğu görülen sağlık için yalnızca klinik, cerrahi ve farmakolojik ajanlar kullanılması psikososyal faktörlerin rol oynadığı hastalıkların dikkat çekici şekilde artmasına yol açmıştır (Matarazzo, 1994).

Görüldüğü üzere her dönemin tıp anlayışına ait bilgiler zamanla geçerliliğini yitirmiş ve zamanın gereklilikleri doğrultusunda şekillenmiştir. Bu ritüellerin bir kısmı unutulup kaybolurken, bir kısmı da kültürel semboller olarak toplumsal hafızaya işlenmiştir. Ancak geçerliliğini yitirmeyen bir şey varsa, çağlar boyunca insanların mevcut tıbbi olanaklara hep ulaşmaya çalıştıkları ve başarılı şifacılarla başarısız şifacılar olduğuna inandıklarıdır. İnsanlar geçmişten bu yana kendilerine bakacak iyi bir hekim istemişlerdir. Bugün de herkes aynı şeyi istemektedir (Bynum, 2014). Görülen o ki, kendilerine bakacak iyi hekimi belirlemede tıbbi yetkinlik boyutu değişse de tıbbi bilgelige atıf yapan insani yetkinlik boyutu değişmemiştir.

İyileştirmede İletişim ve Etik Yaklaşımın Etkileri

“Her şeyi tedavi edebileceğimizi düşünüyorduk ancak insanın acısını ancak az miktarda iyileştirebileceğimiz ortaya çıktı” (Rachel Naomi Remen)

“Tıp etiğinin temelinde iyileştirici ilişki vardır” (Edmund Pellegrino)

Remen bize tıbbın merkezinde iyileştirme becerilerinin olduğunu söyler ve Pellegrino bu becerilerin tıbbi etiğin temel unsurları ve iletişim stratejileri

olduğunu hatırlatmaktadır. Tıbbın "onu diğer insan faaliyetlerinden ayıran" kendine özgü bir karakteri vardır. Hekimler, meslekleri gereği hastalarla kurdukları ilişkilerde özel sorumluluklar üstlenmek durumundadırlar. Hasta doktorundan yardım ararken benzersiz bir şekilde savunmasız ve riskli bir konumdadır (Mori, 2000). Doktordan da hastaya yardım etmek için güçlerini, bilgilerini ve becerilerini kullanmaya hazır olması beklenmektedir. Bu noktada merhametli olmak, Hipokrat'ın "önce zarar verme" sözüne bağlılığın göstergesidir (Francis, 2016).

Başarılı bir iyileşme ilişkisi, doktorun özverili bir amaca bağlılığını gerektirirken, bir noktada hastanın da doktorun doğru şeyi yapacağına inancını gerektirmektedir (AAMC,1999). Özveri ve güvenle inşa edilen bu ilişkinin tek başına iyileştirici etkisi olduğu ve bu ilişkinin doğrudan terapötik değere sahip olduğu düşünülmektedir (Churchill & Schenkck, 2008). Sylvia Plath'ın Cam Fanus eserinde açıkladığı gibi, doktorların hastalarıyla nasıl konuştuğu, ne kadar müşfik, özenli ve destekleyici davranıp hangi ölçüde empati kurabildikleri de iyileşme sürecini, uygulanan fiziksel tedavi kadar etkileyebilmektedir (Francis, 2016). Çünkü tıbbi uygulamalardaki ilişkisel beceriler manevi ve içsel ödüller oluşmasına olanak tanır (Churchill & Schenkck, 2008) ve hastada oluşan değerli hissetme duygusu bu süreci oldukça olumlu yönde etkilemektedir. Kahn ve Forni'nin çalışması tıbbi uygulamalarda başkalarına özen göstermenin bir sanat olduğu ve bunun en iyi şekilde nasıl uygulanacağını anlatılması açısından kritik öneme sahiptir. Yoğun çalışma koşulları, yorgunluk ve dikkatsizlik hasta ile daha ilgisiz bir iletişime yol açabilmektedir. Ancak hekimler eylemlerinin, tavırlarının, davranışlarının hastalara verilen sağlık hizmetini ne yönde etkilediğinin farkına varmalıdırlar. Bakım sanatını uygulamada başarılı bir klinisyeni oluşturan yetkinlik, iyi niyet ve erdem gibi kişilik özelliklerinin yanı sıra bu özelliklerin hastalar tarafından uygun, saygılı, medeni ve profesyonel olarak algılanan davranışlara dönüştürme ihtiyacının önemli olduğunun altını çizerek (Colgan, 2013).

Bu nedenle hekimler yalnızca tıbbi olarak uygun olanı yapmakla görevli olduğu hatasına düşmemeli ve bununla yetinmemelidir. Modern bir doktorun emrinde olan düzeni düşündüğümüzde: diyaliz makineleri, ventilatörler, defibrilatörler, kalp pilleri ve çok daha fazlası olan metal ve plastik maddelerden oluşan bir programın, bir algoritmanın bileşimi karşımıza çıkar. Oysa ki doktorun şifa planı bunlardan ibaret olmamalıdır (Jansen, 2006). Yakın gelecekte dijital algoritmalar tarafından yönlendirilecek bir dünya için şifacı kavramına ihtiyaç kalmayacağını söylemek mümkün müdür?

Hastaların sağlığını iyileştirmek için mevcut teknolojilerin sadece hastalık süreçlerine veya organ sistemlerine, somut bedene değil, aynı zamanda benzersiz

geçmişlere, ayrı ayrı kültürel değerlere, farklı eğitim seviyelerine sahip insanlara da uygulandığı kabul edilmelidir (Colgan, 2013). Bilindiği üzere bir hastalığı tedavi etmeye odaklanmak o hastalığı iyileştirmek için yeterli değildir. Çünkü hastaların bir hastalığa yakalanmanın yanı sıra, sosyokültürel bir yapının parçası olmaları, hasta olma olayına farklı anlamlar yüklemelerine ve farklı tepki vermelerine yol açmaktadır (Szawarska, 2015). Şifa sanatı bu çok bileşenli yaratımı çoklu bakış açılarıyla ve geniş bir perspektiften görmeyi gerektirir. Bu bakış hem ağaçları hem de ormanı görmeye olanak tanır. Bilimsel kanıtlar yalnızca hastalığı görmek değil, kişiye hitap etmenin (Duffy, 2020) iyileşme için önemini ve hastanın şu anki yaşam durumu, kişiliği, bu kişiliği şekillendirmede etkili olan kalıtsal ve toplumsal faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Matarazzo, 1994). Dolayısıyla hastalık yalnızca fiziksel alana ait değil o alanın ötesindeki sistemleri de ilgilendiren deneyimsel, kültürel ve çevresel dengesizliği tanımlayan bir fenomen olarak kabul edilir (Duffy, 2020). Einstein’ın sözleriyle ifade edecek olursak; *“Bütünlüğün ele alınması sorunun bir sistem bağlamında ele alınmasını zorunlu kılar. Ancak bu yaklaşımla yaşam ve onunla ilişkisi olan bağlar algılanabilir. Böyle görmek bir tür şifa bulmak olarak adlandırılabilir”* (Demirsoy, 2013).

Bütünlüğe önem veren tıpta bilimden daha fazlası vardır ve binlerce yıllık klinik uygulama ve öğretime dayanan şifa geleneği bir sanattır (Colgan, 2013). *"Bir bilim ve bir sanat olarak tıp"*ı uygulayan her hekimin genişletilmiş bir rolü olduğu görülmektedir. Tıbbi bilgeliği gerektiren hekimin genişletilmiş rolünde bilim bilgi üssüyken, sanat pratik beceri ve insanlığın ruhu için gereklidir (Albury, 2005). Sanatsal duyarlılıkla şifacılık bilimsel nesnelliğin ötesine geçen ve “hastalığın” çok yönlü tezahürlerini içeren insanın ruhuna ayna tutan çok yönlü bir acı perspektifidir (Duffy, 2020). Şifacı bir klinisyen, acı çekmeye tanık, şikayetlerin tercümanı, eğitimci, tedavi edici, rahatlatıcı ve iyileştiricidir (Cushing, 2016). İnsanların yalnızca acı hissetmediklerini, acı da çektiklerini bilir (Szawarska, 2015).

Ağrı ve acı çekerken kimileri feryat eder, kimileri dişlerini sıkar (Illich, 2011; s.96). İyileşmenin gerçekleşmesi için acı ve ağrının sadece bedende değil ruhta da ortaya çıkabileceğini bilerek, özgün tepkileri değerlendirme yeteneğine sahip olmak çözüm için yol ve yöntemleri bilmek oldukça önemlidir. Hissedilen acı farmakolojik ajanlarla dindirilebilirken, çekilen acının dindirilebilmesi için sadece insanın bedeninde değil, hayatında da yolculuğa çıkmak gerekmektedir (Francis, 2016). Hastanın hayatındaki yaşanmışlıklarla, travmalarla duygusal tepkimelerle karşılaşılabilceği anlamına gelen bu yolculukta şifacı bir hekim gerekli hassasiyeti göstererek hastasının duyduğu ıstıraba etkili bir yanıt geliştirmelidir. Bu aşamada bilimsel nesnellik, öznel tepkiler ve kişilerarası

verilerle ustaca çalışma yeteneğine sahip olmalı ve sükunetle duyguları yönetebilme tutarlılığını göstermelidir. Aksi durumda duyarsızlığın yol açtığı esnek olmayan bir bakış açısıyla kibir ve katılık hastada değersizlik duygusuna yol açacaktır. Bunların tümü iyileşme sürecine aykırıdır ve ıstırabı dindirmek yerine ıstıraba neden olacaktır (Duffy, 2020).

Günümüzün aşırı uzmanlaşmış ve mekanikleşmiş tıp dünyasında hekim ve hastanın başarıyı dolayısıyla iyileşmeyi farklı formüle ettikleri görülmektedir. Hekim hastalığın biyo belirteçlerinin kaybolması ile fizyolojik durumun sürdürülmesini başarı olarak görürken; hasta, önceki yaşamının restorasyonunu başarı olarak görmektedir (Picard, 2022). Ve bu durum da modern tıbbın en önemli etik sorunudur (Jansen, 2006). Yani tıp yalnızca hastalıkların panzehiri değil insanın gelişimini sağlayan bir disiplin olarak görülmedikçe kusurludur. Bu felsefi izolasyon (Duffy, 2020) insanı dolayısıyla toplumsal nüfusu iyileştirmenin istatistiksel bir başarıdan ötesi olduğu anlayışına, en önemlisi de insanların yaşamlarını iyileştirme anlamına balta vurur (Schroeder, 2007).

Kanıtla dayalı tıp ilaç ile tedaviyi şifa addederken, zambağın bir parfümün içinde görünmez şekilde ortaya çıkması gibi (Osler, 1913) gülümseme ve göz teması kurma şifa verici etkiler ortaya çıkarabilir. Bu etkiler hekim ile hasta arasında oluşan duygu ve düşüncelerden son derece rafine edilmiş bir şekilde duygusallıktan arınmış bir zihin aracılığıyla ruhun iyileştirilmesiyle ortaya çıkar (Mohyuddin & Ambreen, 2014). Hipokrat bunu şöyle ifade eder; “Bazı hastalar durumlarının tehlikeli olduğunun bilincinde olsalar da sadece hekimin iyiliğinden memnun kalmaları yoluyla sağlıklarına kavuşurlar”. Belki de iyileşmenin anlam yaratan yönü dönüştürücü olmasıdır (Szawarska, 2015). Şifa sanatında ilham veren bir doktor “yetenekli bir doktor şifacı” olarak hastanın algısını değiştirebilme yeteğine sahiptir (Cushing, 2015).

Göğüs kanseri tedavisi gören bir kadının durumunu düşünelim. Birincisi ciddi şekilde hasta olma durumuna uyum sağlaması, kemoterapi ve yan etkilerinin günlük yaşamdaki sonuçlarıyla uğraşması gerekmektedir. Mastektomi ve kemoterapiyi takiben vücudu tamamen kanserli hücrelerden kurtulmuş olsa bile, kendini yeniden bütün hissetmesi bundan çok daha fazlasını gerektirmektedir.

Misal kendini göğsü olmadan veya yeniden yapılandırılmış göğüsleri ile kabul etmesi gerekmektedir (Dobkin, 2009). Bu süreçler iyileşmenin en önemli aşamalarıdır ve bizi şifanın yaratıcı, dönüştürücü ve anlam verici tarafına ulaştırır (Szawarska, 2015). Ron Carson’un belirttiği gibi şifa; “*Hikayesi hastalık nedeniyle kesintiye uğrayan bir yaşam öyküsünün bir sonraki bölümünü birlikte yazabilme*” (Kirklin & Richardson, 2001) yetisi ve becerisidir.

Bugünün Tıp İdeolojisi

Antik çağların Hipokrat yemini, doktor hasta ilişkisi içindeki erdemleri ve değerleri somutlaştırırken (Cushing, 2016) bilginin ve teknolojinin gelişmesi ile hastası ile arasına umarsızca bir mesafe koyan bir akıl çağında (Foucault, 2002), “tıbbi ideal” her dönemin sosyal, bilimsel, teknolojik ve politik bağamları tarafından sürekli şekillenmiştir (Cushing, 2015).

İyileştirme, kaçınılmaz olarak, başkalarının acılarını tanımlamaya ve bunlara yanıt vermeye odaklanmayı gerektirirken, 21. Yüzyılda hekimlerin, muazzam miktarda bilimsel tıbbi bilgiyi öğrenmek ve özümsemek durumunda olduklarını görmektedir (Duffy, 2020). Tıbbi bilgi katlanarak büyürken, tıbbın insancıl yönü küçülmeye devam etmekte. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, olgusal tıbbi veri tabanımızın her iki ayda bir ikiye katlandığını bildirmiştir. 1950 yılında tıp bilgisinin ikiye katlanma süresi tahminen 50 yıl iken bugün Tıp fakültesinin ilk 3 yılında öğrenilenlerin oranının on yılın sonunda bilinenlerin sadece %6'sını oluşturacağı ortaya konmuştur (Densen, 2011). Üstelik bu bilgi, hekimlerin özümseme ve hasta bakımında etkili bir şekilde uygulama yeteneklerinden daha hızlı genişlemektedir. Yani bilimsel bilginin hızına hekimlerin ayak uydurması oldukça zor görünmektedir. Yıllar önce Harvard Tıp Fakültesi Dekanı Dean Charles Burwell öğrencilerine hitaben yaptığı konuşmada, "Size öğreteceklerimizin yarısı yanlış, yarısı doğru" diyerek bu bilgilerin geçerliliğinin hızla değişeceği gerçeğini yakalamıştı (Harvard. edu). 1925 yılında İngiltere’de ilk obstetri kürsüsü kurulduğunda; derslerde öğrencilere “obstetrik vicdan” geliştirmeleri, iyi bir kadın doğum uzmanının, hastasına ailesinden birisiymiş gibi davranmaları gerektiği öğretilip bu uygulamanın mutlak ölçüsü (Mccalman, 1998) haline getirilirken, günümüzde bilginin hızına yetişemeyeceğimizin vurgulanması tıbbın bilimsel yönünün durumunu ortaya koymaktadır.

Bilimsel yöntem çok büyük ölçüde insanlığın refahını sağlayacak etkili terapötik araçları sunmuştur. Mesele, bilimsel yöntemin yanlış olması değil, mesele yalnızca nesnel belirtilere bakmaya teşvik eden bir tıp ideolojisi ve bilimsel gerçeklerin çığına hakim olmaya çalışan, giderek daha karmaşık prosedürleri gerçekleştirmek zorunda kalan modern hekim rolüdür. Batı tıbbını şekillendiren baskın paradigma modern klinisyeni tükenmişlik deneyimi ile karşı karşıya getirmiştir. Bu durumun sonucu olarak yapılan çalışmalarda genç doktorların neredeyse hepsinin dermatolog, radyolog veya anestezi uzmanı olmak istedikleri ortaya konmuştur (Densen, 2011). Bugün geline nokta insanlık için üretilen bilginin klinik alanda insanla en az temasın olduğu disiplinlerde pratiğe dökülmek istenmesidir.

Yapılan çalışmalarda hastaların hekimlerden öncelikli beklentileri; net bir şekilde kendilerini dinlemeleri, açıklamada bulunmaları, muayene için yeterli

zamanı ayırmaları ve ulaşılabilirlikleri iken, (Dixon vd, 1999) günümüzde hekimler sürekli bilgisayar ekranına bakmayı, asla gülümsememeyi veya kiminle konuşulduğu hakkında hiçbir fikre sahip olmamayı, yani şifa sanatının sanatsal duyarlılığından uzak kalmayı tercih eder olmuştur (Kahn, 2008). Öte yandan teknolojinin dizginsiz uygulanması da en önemli olandan insandan kopukluğu hızlandırmıştır. Bugün yeterince bilimsel potansiyele sahip ancak bilimsel potansiyeli içeren bir bilgelikten yoksun bir hekimlik profili ile karşı karşıya kalınmıştır. Oysa modern hekim, nihai varış noktasının sadece hastalığın yok edilmesinin değil, insanın gelişmesinin olduğunun farkında olmalıdır. Ağrının acı çeken kişide oluşturduğu soruları yanıtlamak yerine, ağrı mekaniği konusunda sahip olduğu bilgiyle çözüm aramakta ve deyim yerindeyse hastanın şefkat çağrılarından kaçmaktadır (Illhch, 2011; s.97).

Şifacı bir hekimden hem derin bir etik anlayışa hem de bu ilkeleri hasta bakımında uygulama becerisine sahip olması beklenmektedir. Bu bağlamda, çağdaş hekime çağdaş biyoetiğin temelini oluşturan deontolojik yaklaşımlar teorik rehberlik sağlayacak, tıbbi bir bilgelige sahip olması istenen hekim olaylara daha az ıstırap ve daha fazla esenliğe yol açacak şekillerde bakma kapasitesine sahip olacaktır.

Sonuç

Tüm şifa gelenekleri, uygulayıcılarının belirli klinik becerilerde ustalaşmasını gerektirir. Bu uygulayıcılar klinik yeterlilik becerilerini geliştirmek için özenle çalışırlarken, merhamet ve bilgelikle motive olmalıdırlar (Duffy, 2020). Şifa sağlamak amacıyla iyileştirmeyi hedeflemek “Bir kişinin ne tür bir hastalığı olduğunu değil, ne çeşit bir kişinin hasta olduğunu” bilmeyi insanın bedeni, aklı ve ruhu arasındaki ilişkiyi temel alan holistik bakım felsefesini (Demirsoy, 2013) ve beraberinde güven, empati, inanç, insan onuruna saygı, hoşgörü, adil yaklaşım ve bilimsel birikimle yoğrulmuş bir profesyonellik gerektirir. Bugün geldiğimiz noktada tıbbi bilimsel bilginin dizginsiz yükselişi epistemik bir adaletsizliğe yol açmış, hasta ile hekim arasındaki mesafeyi iyice açmıştır.

Kaldı ki sadece entelektüel yeterliliğe sahip olmanın şifacı bir hekim olmak için yeterli olmadığını öne sürmekteyiz. Çünkü şifacı bir hekim aklının dehasını ruhunun olgunluğuyla dengelemek suretiyle hastasına hizmet verir (Duffy, 2020). Günümüz modern hekimi için bilimsel bilgi kadar kadim şifa sanatından öğrenilecek çok şey olduğunu hatırlatarak; bugün hekimden yapmasını beklediğimiz bütüncül tıp içinde bilimsel potansiyeli içeren, sanatsal duyarlılığa sahip bir tıbbi bilgeliliğin tekrar uygulanıyor olmasının gerekliliğidir.

Kaynakça

1. Aksoy., Y& İlbars, Z. (2017). *Tıp ve güven: Klasik ve alternatif perspektifler* (Doctoral dissertation, Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Antropoloji Anabilim Dalı).
2. Başkan, N. (2012), Atebetü'l-Hakayık Bağlamında Ahlak Kavramı ve Tıp Etiği Doktora Tezi, Eskişehir
3. Bayat, A. H. (2016). *Tıp Tarihi*, Üçer Matbaacılık Ltd. Şti., İstanbul.
4. Bynum, W. F. (2014). *Tıp tarihi*. Dost Kitabevi.
5. Charles Sidney Burwell MD. Dean of Harvard Medical School 1935–1949. <https://hms.harvard.edu/about-hms/facts-figures/past-deans-faculty-medicine>
6. Colgan, R., (2013). Advice To The Healer, On The Art of Caring, Isn: 978-1-4614-5169-3, 978-1-4614-5170-9
7. Cushing, A. (2015). History of the doctor–patient relationship. *Clin Commun Med John Wiley & Sons*, 3.
8. Demirsoy, N. (2013). Holistic Medical Practices Reflected From Ancient Civilizations to Nowadays-Eski Uygarlıklardan Günümüze Yansıyan Holistik Tıp Uygulamaları. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi*, 1(1), 39-40.
9. Densen P. (2011). Challenges and opportunities facing medical education. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, 122, 48–58.
10. Dixon, D. M., Sweeney, K. G., & Gray, D. J. (1999). The physician healer: ancient magic or modern science? *British Journal of General Practice*, 49(441), 309-312.
11. Dobkin, P. L. (2009). Fostering healing through mindfulness in the context of medical practice. *Current Oncology*, 16(2), 4.
12. Duffy JD. The Integral Healer: The 4 Pillars of the Healer's Practice. *Global Advances in Health and Medicine*. January 2020. doi:10.1177/2164956120949460
13. Eliade, M. (1999). Şamanizm. Çev. İsmet Birkan. *Ankara: İmge Kitabevi*.
14. Foucault, M., & Ünsaldı, Ş. (2002). *Kliniğin doğuşu: tıbbi algının arkeolojisi*. Epos yayınları.
15. Francis, G., (2017). İnsan Vücuduna Seyahat, Ed. Sezgintüredi, A., Domingo Bkz Yayıncılık, İstanbul.
16. Horstmannshoff, H. (1990). Ancient Physician: Craftsman or Scientist? *Journal of Medical History and Allied Sciences*, 45 (2), 176–197. doi: 10.1093 / jhmas / 45.2.176

17. Illich, I. (2011). Sağlıkın Gaspi, Çev. Sertabiboğlu, S., Nemesis Yayınları,
18. Jonsen, A. (2006). "Life is Short, Medicine is Long": Reflections on a Bioethical Insight. *The Journal of Medicine and Philosophy*, 31(6), 667–673. doi:10.1080/03605310600806075
19. Kahn, M.W. (2008). Etiquette-based medicine. *New England Journal of Medicine*, 358(19), 1988-1989.
20. Kirklin, D., Richardson, R., (2001). Eds. London: Royal College of Physicians, 2001. Pp 158. ISBN 1860161472.
21. Matarazzo, JD (1980). Davranışsal sağlık ve davranışsal tıp: yeni bir sağlık psikolojisi için sınırlar. *Amerikalı psikolog*, 35 (9), 807.
22. Mccalman, J. (1998). The Making of Doctors: The Extern Case Books 1921-1935, *Health and History*, Vol. 1, No.1 (1998), pp. 48-64. Published by: Australian and New Zealand Society of the History of Medicine, Inc Stable URL: <http://www.jstor.org/stable/40111319>
23. Mohyuddin, A., & Ambreen, M. (2014). From faith healer to a medical doctor: creating biomedical hegemony. *Open Journal of Applied Sciences*, 2014.
24. Osler, W., (1913). Modern Tıp Biliminin Gelişimi Konferansları, Asur ve Babil Uygarlıklarında Tıp, Çev; Baksoy, R., Asklepios Tıp Kültürü Dergisi, (2005), Vol:1 Sayı: 9
25. Porter, R. (2016). *Kan Revan İçinde: Tıbbın Kısa Tarihi*. Metis Yayınları.
26. Picard, M. Why Do We Care More About Disease than Health? Phenomics (2022). <https://doi.org/10.1007/s43657-021-00037-8>
27. Rogers, N., & Warner, J. H. (2013). Remapping the History of Medicine: Fifteen Years of Health and History. *Health and History*, 15(2), 1-4.
28. Schroeder SA. We can do better—Improving the health of the American people. *N Engl J Med*. 2007; 357:1221–1228. [PubMed] [Google Scholar].
29. Yerinde, A., (2010). Türkiye Diyanet Vakfı, İslam Ansiklopedisi, C. 39, s. 129-131. Güzel Sanatlar Matbaası, İstanbul.

Sınıf III Maloklüzyonlarda Kullanılan Ağız Dışı Apareyler

Selma BİLEN¹, Murat TUNCA², Mustafa BİLEN³

1 Diş hekimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD,
email: dt.selmabilen@gmail.com ORCID ID 0000-0002-8045-6504

2 Dr.Öğr.Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD,
email: dtmurattunca@gmail.com ORCID ID 0000-0002-9157-9390

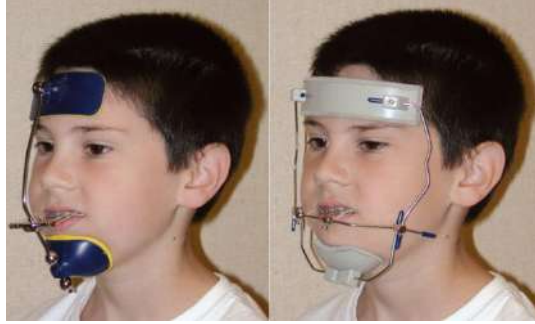
3 Diş Hekimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, email:
mbilen2@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-4960-4000.

1. YÜZ MASKEİ

Yapılan çalışmalar iskeletsel Sınıf III maloklüzyonların 2/3'ünün maksilla ya da maksillo-mandibular kaynaklı olduğunu göstermektedir (Ellis,1984-Guyer,1986). Maksiller gelişim yetersizliğine bağlı iskeletsel Sınıf III maloklüzyonların tedavisinde amaç, maksillayı protrüze ederek büyüme ve gelişimini stimüle etmektir.

Maksiller protraksiyon amacıyla farklı tipte ağız dışı apareyler tanıtılmış olmakla birlikte günümüzde kullanılan yüz maskesi 1971 yılında Delaire tarafından 'ortopedik yüz maskesi' adı altında tanıtılmıştır. Daha sonraki yıllarda Delaire'in ortopedik yüz maskesi çeşitli modifikasyonlara uğramıştır (Delaire,1997).

1983 yılında Petit kendi adını vererek modifiye ettiği Deiaire'in yüz maskesinin alın ve çene yastıklarını yüzün ortasından geçen metal bir çubuk ile birleştirmiştir. Petit bu dizaynı ile daha fazla kuvvet uygulayarak kullanım süresinin azaltılabileceğini bildirmiştir. Petit yüz maskesi ile metal çubuk üzerinde alın ve çene yastıkları serbest hareket edebilme özelliğine sahiptir. Bu özelliği sayesinde yüz maskesi kullanımı esnasında bireyin mandibulası serbestçe hareket edebilirken uygulanan kuvvette herhangi bir değişiklik oluşmamaktadır (Şekil 9) (Mc Namara,1983).



Şekil 9: Petit ve Delaire tip yüz maskesi; Proffit,2019

1980 yılında Nanda 'modifiye protraksiyon headgear' olarak tanıttığı modifikasyonunda kuvvetin uygulama noktasını ağız dışına taşıyan face bow dizaynını tanıtarak, protraksiyon kuvvetlerini daha yüksek bir seviyeden uygulamaya ve böylece maksillanın anterior rotasyonunu engelleyerek translasyonel hareket elde etmeye çalışmıştır. Ayrıca geleneksel yüz maskesinde kullanılan elastiklerin alt/üst dudak konumları ve interlabial aralık tarafından etkilendiği ve hastanın rahatsızlık duymasına sebep olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle, klasik yüz maskesinde kullanılan elastiklerin yerine modifiye face bow kullanmıştır. Face bowun iç kolu U biçimli loop oluşturarak molar tübünün distal ucundan girerken dış kolu maksiller dentisyonun direnç merkezinden geçecek şekilde bükülüp elastiklerle yüz maskesine bağlanmaktadır (Nanda,1980).

Ortopedik yüz maskeleri 3 bölümden oluşmaktadır:

1. Yüz maskesi

- a. Alın bölgesinden destek alan kısım
- b. Çene ucundan ve/veya elmacık kemiklerinden destek alan kısım
- c. Kuvvetin uygulandığı prelabial ark

2. Ağız içi ankraj sistemi

3. Elastikler.

1.2. Ortopedik Yüz Maskesinin Endikasyonları:

1. Maksilla kaynaklı iskeletsel Sınıf III vakalar ve maksillomandibular kaynaklı Sınıf III vakalarda ortopedik etki sağlamak için

2. Orta yüzdeki aşırı retrüzyonu düzeltmek amacıyla yapılan ortognatik cerrahi sonrası retansiyon için

3. Minimum ankraj vakalarında posterior dişlerin ve keser segmentinin ileri alınması için

4. Dudak damak yarıklı vakalarda endikedir.

(Bacetti,1999-Galleger,1999-Macdonald,1999-Arman,2006)

Yüz maskesi ile maksillaya iletilen kuvvetlerin maksillada ortopedik bir etki oluşturabilmesi için rijit bir ağız içi ankraj ünitesine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla; Nance apareyi (Itoh,1985), sabit labiolingual arklar (Kılıçoğlu,1998), oklüzyonu kapalı akrilik plaklar (Keleş 2002; Lertpitayakun,2001) ve farklı tipte genişletme apareyleri (dişlerin oklüzal yüzeylerinde akrilik bulunan bonded RME apareyi veya molar ve premolar dişler bantlanarak yapılan Haas ya da Hyrax tipi RME apareyleri) (Turley,1988;Yüksel,2001) kullanılmıştır.

Hastanın yaşı, tedavi süresi, maksiller genişletme yapılıp yapılmaması, uygulanan kuvvet miktarı ve hastanın uyumu yüz maskesiyle protraksiyon uygulanmasına karşı cevabı etkilemektedir (Saadia ,2000).

1.3.Yüz Maskesinin Dentofasial Yapılar Üzerindeki Etkileri

- Maksillanın 1-3 mm öne yer değiştirmesi ve anterior rotasyonu
 - Mandibulanın aşağı ve geriye rotasyonu,
 - Maksiller molarların ekstrüzyonu ve mezializasyonu,
 - Maksiller keserlerde proklinasyon,
 - Mandibular keserlerde retroklinasyon,
 - Alt yüz yüksekliğinin artması (vertikal boyutta artış),
 - Fasiyal konveksitenin artması ve üst dudağın belirginleşmesi yer almaktadır.
- (Bacetti,1999-Galleger,1999-Macdonald,1999-Arman,2006)

1.4.Protraksiyon Kuvvetinin Yönü ve Uygulama Bölgesine Göre Oluşan Değişiklikler

Maksillaya uygulanan protraksiyon tedavisinde, kuvvetin uygulama yerinin değiştirilmesi, maksillanın hareket yönünü de değiştirmektedir.

Kambara (1997), protraksiyonunun daha etkili olabilmesi için kuvvet uygulama yerinin mümkün olduğu kadar anteriora yerleştirilmesi gerektiğini savunmuştur.

Da Silva ve arkadaşları (1998), yüz maskesine farklı bölgelerden kuvvet uyguladıkları çalışmalarında, kanin ve 1. molar bölgeyi karşılaştırmışlar ve kanin bölgesinden yapılan protraksiyonun maksillada daha fazla paralel hareket sağlayacağını bildirmişlerdir.

Literatürde yüz maskesi ile uygulanan kuvvetlerin oklüzal düzlemle yaptığı açılar da değişiklik göstermektedir. Birçok araştırmacı maksillanın yukarı ve öne rotasyonunu önlemek amacıyla; kuvvetin oklüzal düzlemin altından, 20° ile 45°'lik bir açıyla uygulanmasını önermiştir (Itoh,1985;Tanne,1989;Kırçelli,2008;Gautam,2009).

Itoh ve arkadaşları (1985), maksillanın yukarı ve öne rotasyonunun kuvvetin yönünden kaynaklandığını, bu saat yönünün tersine olan rotasyonu minimale indirmek için kuvvetin aşağı ve öne doğru uygulanması gerektiğini iddia etmişlerdir. Araştırmacılar üç boyutlu kafa modelleri ile yaptıkları çalışmada, protraksiyon kuvvetinin oklüzal düzlem ile 20° açı yapacak şekilde aşağı yönde uygulanmasıyla, palatal düzlemin daha az saat yönünün tersine rotasyon yaptığını gözlemlemişlerdir.

Keleş ve arkadaşları (2002) maksilla kaynaklı 20 Sınıf III birey üzerinde yaptıkları çalışmalarında bireyleri iki gruba ayırarak cap-splint ekspansiyon apareyi ile yüz maskesi uygulamışlardır. Birinci grupta kuvvet ağız içinde kanin bölgesinden oklüzal düzlem ile ileri ve aşağı yönde 30° açı yapacak şekilde, ikinci grupta ise cap-splint ekspansiyon apareyine ilave edilen yüz arkı ile oklüzal düzlemin 20 mm. yukarısından Frankfurt horizontal düzleme paralel uygulanmıştır. Her iki kuvvet sistemi de maksiller protraksiyonda etkili bulunmuş ancak birinci grupta maksillada anterior rotasyon oluşurken ikinci grupta maksillada translasyon hareketi gözlenmiştir.

1.5.Yüz Maskesi Uygulamasında Kuvvetin Şiddeti ve Uygulama Süresi

Maksiller protraksiyon esnasında kraniofasial yapılarda izlenen değişimler uygulanan kuvvetin yeri ve yönü kadar miktarı da önemlidir. Maksiller protraksiyon tedavisinde optimal kuvvet; ‘en az sürede maksimum iskeletsel etki ve minimum dişsel etki sağlayan en düşük kuvvet’ olarak tanımlanabilir. Ancak

yapılan çalışmalarda bu koşulları sağlayan kuvvet miktarı çeşitlilik göstermektedir (Yepes,2014).

Literatür incelemesi yapıldığında maksiller protraksiyon esnasında hastanın ortopedik apareye alışmasına izin vermek için tek taraflı 125 gr'lık hafif kuvvetlerle başlanılmasının ve aşamalı olarak 250 gr'a kadar arttırılmasının yeterli olacağını bildiren araştırmacılar (Mermigos,1990) olduğu gibi yeterli ortopedik etkiyi sağlayabilmek için tek taraflı 1000 gr'lık ağır kuvvetlerin uygulanması gerektiğini bildiren araştırmacılar da mevcuttur (Cozzani,1981).

Yüz maskesi ile maksiller protraksiyon sağlandığını bildiren çalışmaların genellikle tek taraflı 300 gr ile 500 gr'lık kuvvetler arasında yoğunlaştığı görülmektedir (Ngan,1996;Saadia,2000;Tortop,2007;Keleş;2002;Vaugh,2005).

Graber'e (2005) göre hasta maksiller ekspansiyon apareyine alıştıktan sonra yüz maskesi tedavisi başlatılır. Alıştırma döneminde, maksiller komplekse ağır bir ortopedik kuvvet iletilene kadar artarak kuvvet uygulayan elastik serisi (her taraf için 200, 350, 600 gram) kullanılır. İdeal olarak, yüz maskesi 4 ila 6 ay boyunca tam zamanlı olarak (günde yaklaşık 20 saat) takılır ve daha sonra gece boyunca sadece ek bir süre daha kullanılır. Dişlerde dekalsifikasyon riski açısından ağız içi apareyin 9-12 ay dan daha fazla kullanılmasının mantıklı olmayacağını bildirmiştir.

1.6. Yüz Maskesi Uygulamasının Zamanlaması

Maksiller protraksiyonla ilgili klinik önem taşıyan soru yüz maskesi tedavisinin ne zaman başlayacağıdır. Tedavinin erken ya da geç çocukluk döneminde yapılmasıyla ilgili tartışmalar, Angle'a kadar uzanmaktadır. Angle genellikle kooperasyon nedeniyle geç okul döneminde yapılan ve pek umut vermeyen tedavi seçeneğine karşı, erken tedavinin dental yapıların normal gelişim sürecinden farklılık göstermeye başladığı döneme, en yakın zamanda başlaması gerektiğini savunmaktadır.(Angle,1907)

Erken yüz maskesi tedavisini esas amacı sütural büyümeyle maksillanın ileri hareketini arttırmaktır. Histolojik çalışmalar midpalatal süturun,infantil safhada (8-10 yaş) geniş ve düz olduğunu, juvenil dönemde ise (10-13 yaş) daha skuamoz ve birbiriyle örtüştüğünü göstermektedir. Biyolojik olarak sirkummaksiller süturlar, 8 yaşından önce daha geniş ve düz iken, pubertede daha yoğun birleşme göstermektedir. Bu bulgular; maksiller protraksiyonun erken dönem daimi dişlenmede olduğu kadar, süt ve karma dişlenmede de etkili olduğunu gösteren klinik çalışmalardaki gözlemlere dayanmaktadır. Birçok çalışma tedavinin süt veya erken karma dentisyonunda başladığı zaman anterior maksiller yer değişiminin daha fazla olduğunu göstermektedir. Sınıf III maloklüzyonlara müdahale etmek

için en uygun zaman maksiller kesicilerin sürmeye başladığı zamandır (Melsen,1986).

Erken Sınıf III tedavisinin hedefleri şunlardır; (Ngan,2005)

➤ Anterior çapraz kapanışın erken düzeltilmesiyle,alt kesicilerde aşınma,diş eti çekilmesi ve labial alveol kemiğin incilmesi gibi problemlerin önlenmesi

➤ İskeletsel uyumsuzlukları düzeltmek ve gelecekteki büyüme gelişim için daha uygun çevre oluşturmak

➤ Oklüzal fonksiyonların geliştirilmesi

➤ İkinci faz kapsamlı tedaviyi kolaylaştırmak

➤ Ark uzunluğunun geliştirilmesi

➤ Dental ve fasial estetiğin düzeltilmesiyle, çocuğun psikolojik gelişimi sağlamaktadır

Hastalara ve ebeveynlere, erken dönem tedavide başarılı olursa bile gelecekte tahmin edilemeyen displastik iskeletsel gelişim yüzünden ortognatik cerrahiye ihtiyaç duyulabileceğini bildirmek gerekmektedir.

Bazı durumlarda yüz maskesi uygulamak kontraendike olabilir (Ngan,2005).

- Kötü yüz estetiği
- Diverjan yüz tipi
- Büyümenin tamamlanmış olması
- Asimetrik kondil gelişimi
- Şiddetli iskeletsel yatkınlık
- Zayıf kooperasyon

Turpin erken tedavinin olumlu faktörlere sahip hastalarda düşünülmesi gerektiğini, olumsuz özelliklere sahip hastaların tedavisinin ise büyümenin bitimine kadar ertelenmesi gerektiğini savunmuştur (Ngan,2005).

Sung ve Baik (1998), Sınıf III maloklüzyonlu 128 hastada, maksiller protraksiyonun etkilerini değerlendirmişlerdir. Yaşları 7-8-9-10-11-12 olacak şekilde 6 grup olarak incelemişler ve bu gruplar arasında iskeletsel değişiklik miktarında önemli farklar bulamamışlardır.

Saadia ve Torres (2000), 112 hastayı bulundukları yaş aralığına göre de 3-6 yaş (süt dişlenme), 6-9 yaş(karma dişlenme) ve 9-12 yaş (geç karma dişlenme) olmak üzere üç gruba ayırarak RME ile birlikte yüz maskesi ile tedavi etmişlerdir. 8-14 ay süren tedavinin sonunda; yüz konveksite açıları, maksiller derinlik ve SNA açısında bütün gruplarda anlamlı değişiklikler görülürken, kızlardaki değişikliklerin erkeklere göre daha belirgin olduğu ve 6-9 yaş grubundaki hastaların tedavi sonuçlarının, 9-12 yaş grubundaki hastaların tedavi sonuçlarına göre daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir.

1.7.İskeletsel Ankraj Elemanları ile Yapılan Yüz Maskesi Uygulamaları

Yüz maskesinin dişlerden ankraj alan apareyler aracılığı ile maksiller protraksiyon sağlaması sonucunda; üst molarlarda ekstrüzyon ve üst keserlerde protrüzyon gibi istenmeyen etkiler meydana gelmektedir. Maksiller keser dişlerin protrüzyonu overjetin artmasına ve hedeflenenden daha az iskeletsel değişikliğin meydana gelmesine yol açmaktadır (Ngan,1997;Turley,1998).

İstenmeyen dentoalveolar etkilerin elimine edilmesi amacıyla araştırmacılar son yıllarda iskeletsel ankraj ile maksillanın protraksiyonu üzerinde çalışmaktadırlar.

Kokich ve arkadaşları (1985) yaptıkları çalışmada, 5.5 yaşında süt dişlenme döneminde şiddetli anterior çapraz kapanışı olan Apert Sendromlu Sınıf III maloklüzyonlu bir hastanın tedavisi için ankiloze süt dişlerinden protraksiyon kuvveti uygulayarak maksillanın 4 mm anterior yönde hareketini sağlamışlardır.

Enacar ve arkadaşları (2003), iskeletsel Sınıf III maloklüzyonu ve oligodontisi olan 10 yaşındaki hastanın mevcut dişlerini bantlayıp birbirine lehimlemişlerdir. Maksillada pterygoid çıkıntı bölgesine yerleştirilen 2.5 mm çapında 18 mm uzunluğundaki titanyum vidalarla bu ankraj ünitesini birleştirmişler ve yüz maskesine 800'er g kuvvet uygulayarak maksillada 3 mm anterior yönde hareket elde etmişlerdir.

Hong ve arkadaşları (2005), şiddetli maksiller hipoplazisi olan 11 yaşındaki kız hastada, midpalatal bölgeye yerleştirilen onplant ile bütün maksiller dişleri içine alan döküm splinti birleştirerek bir ankraj ünitesi oluşturmuşlardır. Bu ankraj ünitesinden yüz maskesine oklüzal düzlemlerle 30° açı yapacak şekilde 400'er g kuvvet uygulanmıştır. 12 aylık tedavinin sonunda maksillada 2.9 mm aşağı ve ileri yönde hareket olduğu bildirilmiştir.

Kırçelli ve arkadaşları (2006), 11 yaşında hipodontisi ve maksiller retrüzyonu olan Sınıf III maloklüzyona sahip kız hastada, RME'den hemen sonra maksillanın lateral nazal duvarına yerleştirilen titanyum miniplaklardan yüz maskesine başlangıçta tek tarafta 150 g sonrasında ise 350 g kuvvet uygulamışlardır. 12 aylık tedavinin sonunda maksillanın 8 mm öne hareket ettiğini bildirmişlerdir.

Baek ve arkadaşları (2010), 3 dudak damak yarıklı hastada zigomatik çıkıntılara yerleştirilen miniplaklardan yüz maskesine günde 12-14 saat olmak üzere oklüzal düzlemlerle 30° açı yapacak şekilde her bir tarafta 500'er g kuvvet uygulamıştır. Tedavi sonunda, tüm hastalarda A noktasının öne hareket ettiği gözlenmiş; üst keserlerin labial tippingi, üst molarların ekstrüzyonu, mandibulanın saat yönündeki rotasyonunun önlendiğini bildirmişlerdir.

Kaya ve arkadaşları (2011), ortalama yaşları 11.6 olan 15 bireye maksillanın lateral nazal duvarına yerleştirilen titanyum miniplaklardan yüz maskesine her

bir taraf için 350- 400'er g kuvvet uygulamışlardır. Sonuç olarak, maksiller keser proklinasyonu olmaksızın, maksillanın ileri yönde hareket ettiğini bildirmişlerdir.

Şar ve arkadaşları (2011), yaptıkları çalışmada iskeletsel Sınıf III maloklüzyonu olan 45 hastayı, 15'er kişiden oluşan 3 gruba ayırmışlardır. Birinci grupta yaş ortalaması 10.91 yıl olan hastaların lateral nazal duvarlarına yerleştirilen miniplaklardan yüz maskesine kuvvet uygulanmıştır. İkinci grupta ortalama yaşları 10.31 yıl olan hastalara konvansiyonel yüz maskesi uygulanmıştır. Üçüncü gruptaki yaş ortalaması 10.05 yıl olan 15 hasta ise tedavi edilmemiş ve kontrol grubunu oluşturmaktadır. Tedavi edilen iki grupta da maksiller protraksiyon öncesi RME yapılmış, bunu takiben tek tarafta 400 g olmak üzere yüz maskesine kuvvet uygulanmıştır. Hastalardan yüz maskesini günde en az 16 saat kullanmaları istenmiştir. Tedavi sonunda miniplak grubunda maksillada ortalama 6.78 ayda 2.3 mm ilerletme elde edilirken, konvansiyonel yöntem ile tedavi edilen grupta ortalama 9.45 ayda 1.83 mm ilerletme elde edilmiştir. İkinci grupta maksillanın anterior rotasyonu gözlenirken, miniplak grubunda ise anlamlı bir rotasyon bulunmamıştır. Sonuç olarak, miniplak kullanımı ile konvansiyonel yüz maskesi protokolünün istenmeyen dentoalveolar etkilerinin minimuma indirildiği ve maksiller ilerletmenin daha kısa sürede elde edildiği bildirilmiştir.

2.ÇENELİK

Çenelik, maksillası normal konumda olup hafif prognati gösteren mandibulaya sahip iskeletsel/fonksiyonel Sınıf III maloklüzyonun ortopedik tedavisinde mandibular büyümeyi yavaşlatmak ve yeniden yönlendirmek için tasarlanmış ekstraoral bir aygıttır (Gökalp ve Kurt, 2005; Liu ve ark., 2011).

Deguchi ve arkadaşları (2002), 2 yıl boyunca çenelik veya oksipital başlığın agresif bir şekilde uygulanmasının etkili ortopedik tedaviye neden olduğunu göstermişlerdir. Ramus açısı, gonial açı, ANB ve Wits değerine göre bakıldığında % 0 ila % 40 oranında azalmış iskelet nüksü olduğunu bildirmişlerdir.

2.1.Çenelik Çeşitleri

- 1.Oksipital çenelik
- 2.Vertikal çenelik

Oksipital çenelik, daha çok hafif ve orta şiddetli mandibular prognati olgularında alt yüz yüksekliği azalmış vakalarda tercih edilirken vertikal çenelik, vertikal büyüme paterni olan yetersiz overbite'lı hastalarda tercih edilmektedir (Arat ve Arman,2005).

Arat ve Arman (2005), open-bite'ın eşlik ettiği şiddetli Sınıf III maloklüzyonlu hastaları kuvvet doğrultusu kondil başından geçecek şekilde

ayarlanmış bir çenelik ile tedavi etmişlerdir. Tedavi sonucunda hastanın yaşı küçük olursa ve iyi bir tedavi planlaması yapılırsa tedavinin başarılı olacağını bildirmişlerdir.

Arman ve arkadaşları (2006), iskeletsel Sınıf III maloküzyona sahip hastalar üzerinde yapmış oldukları çalışmada çenelik, çenelik - bite plate, yüz maskesi ve kontrol grupları oluşturmuşlar ve profile olan etkilerinin değerlendirilmesini sefalometrik radyografiler ile yapmışlardır. Çalışmada çeneliğin kuvvet doğrultusunu kondil başından geçecek şekilde ayarlamışlardır. Çalışmanın sonuçlarında çeneliğin hem iskeletsel hem dişsel hem de yumuşak dokularda iyileşme sağladığı bulunmuştur.

Oppenheim tarafından 1944 yılından itibaren kullanılmaya başlayan vertikal çenelik , sadece Sınıf III vakalarda değil dik yön boyutları artmış, hiperdiverjan gelişim gösteren ve açık kapanışa sahip diğer anomalilerde de kullanılabilmektedir (Chatzoudi ve ark., 2014).

Pearson (1978), aşağı arkaya rotasyon gösteren mandibulaya sahip büyümekte olan hastalarda vertikal çenelik kullanımını tavsiye etmiştir. Vertikal çenelik kullanımı arka grup dişlerin vertikal hareketine engel olmakta ve mandibulanın öne ve yukarı rotasyonunu stimüle etmektedir.

De Alba ve arkadaşları (1998), yaptığı çalışmada vertikal çeneliğin uyguladığı stresin dağılımını kraniyofasiyal yapıların 3 boyutlu modeliyle stres analizi kullanarak değerlendirmiştir. Çalışmanın sonuçlarında vertikal çenelik sonucu oluşan stres odaklarının mandibulada ikinci premolar ile retromolar arası bölgede ve kondil başının arkasında glenoid fossa ile komşu olduğu alanda oluştuğunu ve mandibulanın saat yönünün tersinde rotasyona zorlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmaya göre vertikal çenelik ile mandibula öne ve yukarı yer değiştirecektir ve Sınıf III maloklüzyonlarda dikkatli kullanılması gerekmektedir.

Buschang ve arkadaşları (2002), vertikal çenelik kullanımının, arka yüz yüksekliğini arttırarak, kondiler büyüme yönünü değiştirerek ve gonial açığı azaltarak alt çene şeklini etkili bir şekilde değiştirmeye yarayan tek aygıt olduğunu ifade etmişlerdir.

2.2.Çeneliğin Mandibula Üzerine Etkileri

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar çenelik apareyinin ortopedik etkilerini; mandibuler büyümenin yönlendirilmesi, mandibulanın posterior rotasyonu, mandibuler büyümenin frenlenmesi ve mandibula alt kenarında remodeling olarak bildirmişlerdir (Wendell ve Nanda, 1985; Sugawara ve ark., 1990).

Çenelik uygulaması ile temporomandibuler eklem bölgesinde morfolojik değişiklikler oluşturulmakta ve bu değişiklikler mandibulanın remodelingini

uyarmaktadır. İskeletsel Sınıf III malokluzyonda iyileşme hem TME'deki morfolojik değişiklikler hem de mandibulanın remodelingi ile sağlanmaktadır (Gökalp ve Kurt, 2005). Tedavi özellikle erken dönemde uygulandığında kalıcı iskeletsel değişiklikler elde edilmekte ve prognatik yüz görünümü değiştirilmektedir (Wendell and Nanda, 1985).

Sugawara ve arkadaşları (1990), uzun süreli çenelik uygulamasının iskelet profiline etkilerini araştırdığı çalışmalarında, prepubertal dönemde çenelik tedavisine başlanan bireylerde, mandibulada daha fazla posterior yer değiştirme olduğunu, pubertal dönemde yapılan uygulamalar ile de en az prepubertal dönemde tedavisine başlanan bireylerin iskelet profili kadar iyi sonuç elde edilebildiğini, ancak tedavi sonrasında ulaşılan sonuçların relaps eğilimi gösterdiğini bulmuşlardır.

Aktif tedavi ile sağlanan mandibuler uzunluktaki azalma etkisinin stabilitesi özellikle erkeklerde büyüme periyodu uzun sürdüğü için tartışılmaktadır (Deguchi ve McNamara, 1999). Sakamoto ve arkadaşları (1984), sadece aktif tedavi sırasında mandibuler büyümenin frenlendiğini, tedavi sonrasında Sınıf III büyüme modelinin devam ettiğini belirtmişlerdir. Çenelik tedavisinin ilk aşamalarında iskeletsel profilde önemli derecede iyileşme izlendiği; fakat bu tedavi sonuçlarının büyüme sonrasında korunamadığı rapor edilmiştir. Bu bulgular şiddetli mandibuler protrüzyona sahip bireylerde çenelik ile uygulanan ortopedik tedavinin her zaman uygun iskeletsel profili sağlayamayabileceğini göstermektedir (Sugawara ve ark.,1990).

2.3.Çenelik Uygulamasının Zamanlaması ve Süresi

İskeletsel Sınıf III vakaların çenelik ile tedavisine, puberte öncesi dönemde başlanarak iskeletsel gelişimin geç dönemlerine kadar devam edilmesi önerilmektedir. Yani, çenelik tedavisinde “erken başla geç bitir” prensibi geçerlidir (Proffit,2019).

Graber (1977), çeneliğin ilk uygulandığı yıllarda başarısız olmasının nedenini uygulama döneminin yanlış seçilmiş olmasına bağlamış; tedaviye başlamak için en uygun dönemin, henüz alt keser dişlerin yeni sürmeye başladığı erken karışık dişlenme dönemi olduğunu ifade etmiştir.

Sakamoto ve arkadaşları (1984), çenelik uygulamasına kronolojik olarak 6-9 yaşlar gibi daha erken dönemde başlanmasının yararını, bu dönemde tedavi ile meydana getirilen değişikliklerin büyük oranda iskeletsel olduğu; buna karşılık yaş ilerledikçe iskeletsel uyumsuzluğun daha çok dental kompenzasyon ile giderildiği şeklinde açıklamaktadır. Araştırmacılar, dental olarak kompanzasyonla tedavi edilen Sınıf III bireylerde tedavi sonuçlarının stabilitesindeki başarısızlığına dikkat çekmişlerdir (Sakamoto ve ark.,1984).

Çenelik takma süresi, hasta kooperasyonuna, anomali şiddetine, bireyin iskeletsel büyüme dönemine göre değişmektedir. Graber (1977), kooperasyonu iyi olmayan bireylerde çenelik taşıma süresini 14-16 saat olarak belirlemiştir.

2.4.Çeneliğin Uygulama Yönü ve Kuvveti

Çenelik uygulama yönü belirlenirken iskeletsel uyumsuzluğun niteliği önem taşımaktadır. Sınıf III vakaların tedavisinde kullanılan çenelik, genellikle kondil-çene ucu doğrultusunda oksipital yönlü olarak uygulanmıştır (Graber,1977).

Çeneliğin uygulama süresi ve uygulanan kuvvet değerleri farklı araştırmacılar tarafından literatürde rapor edilmiştir. Graber (1977), uygulama başlangıcında çenelik şiddetini hafif tutmuş, tedaviye başladıktan 2 ay sonra şiddetini arttırmış, böyle bir uygulamanın doku adaptasyonuna izin verdiğini belirtmiştir.

Sınıf III malokluziyonda, anterior dişlerde artmış overbite ile birlikte artmış negatif overjet, çeneliğin etkinliğini azaltmaktadır. Bu problemi ortadan kaldırmak için genel olarak bir intraoral aygıt ile oklüzyon yükseltilmektedir (Ritucci ve Nanda, 1986).

Sakamoto ve arkadaşları (1944), Ritucci ve Nanda (1986), Mitani ve Fukazawa (1986), Wendell ve Nanda (1985) çenelik şiddetini toplam 500-600 gram olarak uygulamışlardır.

2.5.Çeneliğin Temporamandibular Eklem Üzerine Etkileri

Tanne ve arkadaşları (1993), sonlu elemanlar analizi kullanarak TME'i de içine alan üç boyutlu bir mandibula modeli oluşturmuşlar ve çeneliğin mandibuladaki etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, mandibulada ve özellikle de TME bölgesinde daha dengeli stres dağılımı oluşturduğunu bulmuşlardır.

Hiroshi ve Toshio (1996), çenelik sonrasında uygulanan ortognatik kuvvetlerin özellikle glenoid fossanın ve kondilin posterior yüzeyi ile kollum mandibula bölgesinde yoğunlaştığını ifade etmiş; lokal remodelling olayları ile kollum mandibulada incelleme olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çeneliğe bağlı olarak kondilin ileri doğru büküldüğünü ve mandibula kondilinde ileri yönlü büyüme modeli oluştuğunu ifade etmişlerdir. Bu yüzden, mandibula kondili ile kollum mandibula arasındaki açının değiştiğini ileri sürmüşlerdir.

Gökalp ve arkadaşları (1998), çenelik ile kondil başı ve kondil boynu arasında belirledikleri alfa açısında azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Yine bu çalışma bulguları, çeneliğin iddia edildiği gibi kondilin glenoid fossa içerisindeki konsentrik konumunu değiştirerek posteriora deplase ettiği spekülasyonlarının aksine kondil konumunda bir değişiklik yaratmadığını bildirmektedir. Bu durum kondilin çenelik tedavisine bağlı olarak büyüme şeklinin değiştirilmesinin,

mandibulanın glenoid fossa içerisindeki konumuna yansması şeklinde yorumlanmıştır. Çalışmada alfa açısında çenelik tedavisine bağlı olarak oluşan azalma ile, mandibular corpus uzunluğundaki (Go-Pog) azalmanın birbirine paralel seyrettiği saptanmıştır. Buna göre kondil açısı azaldıkça, Go-Pog'daki artış miktarı da azalmaktadır. Bu ilişki çeneliğin etkisi ile kondil açısı azalırken, çenelikten beklenen bir diğer etki olarak mandibular sagittal gelişimin inhibisyonunun da aynı zamanda gerçekleştiğini göstermektedir.

Çeneliğin, TME bölgesine olan etkisini araştıran ortodontistler, geç dönemde kullanımının eklem zarar verebileceğini söylemekteyken, bu olumsuz etkinin çeneliğin özellikle erişkin dönemde ve mandibular prognatinin fazla olduğu durumlarda kullanımıyla gerçekleşebileceğini göstermiştir. Preadolesan veya adolesan dönemde kullanımı sırasında eklem bölgesinde beklenmedik bir semptomla karşılaşıldığında ise tedaviye ara verilmesi gerektiği söylenmektedir (Deguchi, 1998; Tanne, 1993).

KAYNAKLAR

1. Angle EH. Malocclusion of the Teeth. Philadelphia, PA, SS White Dental Manufacturing Company (1907).
2. Arat ZM, Arman A. Treatment of a severe Class III open bite. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics (2005),127, 499-509.
3. Arman A, Toygar TU, Abuhijleh E. Evaluation of maxillary protraction and fixed appliance therapy in Class III patients. Eur J Orthod (2006), 28: 383-92.
4. Baccetti T, McGill JS, Franchi L, McNamara JA, Tollaro I. Skeletal effects of early treatment of class III malocclusion with maxillary expansion and face-mask therapy. Am J Orthod Dentofacial Orthop (1998), 113: 333-43.
5. Baek SH, Kim KW, Choi J-Y. New treatment modality for maxillary hypoplasia in cleft patients: protraction facemask with miniplate anchorage. Angle Orthod (2010), 80: 595-603.
6. Baik SH. Clinical results of the maxillary protraction in Korean children. American Journal of
7. Buschang PH, Sankey W, English JD. Early treatment of hyperdivergent open-bite malocclusions. Semin Orthod., (2002). 8: 130-40.
8. Chatzoudi M, Ioannidou-Marathiotou I, Papadopoulos M. Clinical effectiveness of chin cup treatment for the management of Class III malocclusion in pre-pubertal patients: a systematic review and meta-analysis. Prog Orthod. (2014) 15(1): 62
9. Cozzani G. Extraoral traction and class III treatment. American Journal of Orthodontics, (1981),80(6), 638-650.
10. Da Silva Filho OG, Magro AC, Capelozza Filho L. Early treatment of the class III malocclusion with rapid maxillary expansion and maxillary protraction. Am J Orthod Dentofacial Orthop (1998), 113: 196-203.
11. Delaire, J. Maxillary development revisited: relevance to the orthopaedic treatment of Class III malocclusions. European Journal of Orthodontics, (1997). 19(3), 289- 311.
12. De Alba, J.A., Chaconas, S.J., Caputo, A.A., Emison, W.. Stress distribution under high-pull extraoral chin cup traction: a photoelastic study. The Angle Orthodontist, (1982) 52, 69-78.
13. Ellis E 3rd, McNamara JA Jr. Components of adult Class III malocclusion. J Oral Maxillofac Surg (1984);42(5):295-305.
14. Enacar A, Giray B, Pehlivanoglu M, İplikcioglu H. Facemask therapy with rigid anchorage in a patient with maxillary hypoplasia and severe

- oligodontia. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2003), 123: 571-7136: 361-6.
- 15.Gökalp H, Kurt G. Magnetic Resonance Imaging of the Condylar Growth Pattern and Disk Position after Chin Cup Therapy: A Preliminary Study. *The Angle Orthodontist*.(2005), 75(4): 568-575.
 - 16.Grabner WL. Chincup therapy for mandibular prognathism. *Am J Orthod*.(1977), 22(1):23-41.
 - 17.Grabner TM, Vanarsdall RL, Vig KWL. Current principles and techniques. Mosby Company; (2005); 365-452.
 - 18.Guyer EC, Ellis EE 3rd, McNamara JA Jr, Behrents RG. Components of class III malocclusion in juveniles and adolescents. *Angle Orthod* (1986);56(1):7-30.
 - 19.Hata, S., Itoh, T., Nakagawa, M., Kamogashira, K., Ichikawa, K., Matsumoto, M. and Chaconas, S. J. Biomechanical effects of maxillary protraction on the craniofacial complex. *American Journal of Orthodontics Dentofacial Orthopedics*, (1987). 91(4), 305-311
 - 20.Hiroshi M, Toshio D. Morphologic adaptation of temporomandibular joint after chincup therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. (1996),110:541-6
 - 21.Hong H, Ngan P, Li HG, Qi LG, Wei SH. Use of onplants as stable anchorage for facemask treatment: a case report. *Angle Orthod* (2005), 75: 453-60.
 - 22.Itoh T, Chaconas S, Caputo A, Matyas J. Photoelastic effects of maxillary protraction on the craniofacial complex. *Am J Orthod* (1985), 88: 117-24
 - 23.Kambara T. Dentofacial changes produced by extraoral forward force in the *Macaca irus*. *Am J Orthod* (1977), 71: 249-77
 - 24.Kaya D, Kocadereli I, Kan B, Tasar F. Effects of facemask treatment anchored with miniplates after alternate rapid maxillary expansions and constrictions; a pilot study. *Angle Ortho* (2011), 81: 639-46
 - 25.Keleş A, Tokmak EÇ, Erverdi N, Nanda R. Effect of varying the force direction on maxillary orthopedic protraction. *Angle Orthod* (2002), 72: 387-96.
 - 26.Kim, J. H., Viana, M. A., Grabner, T. M., Omerza, F. F. and Begole, E. AThe effectiveness of protraction face mask therapy: a meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, . (1999). 115(6), 675-685.
 - 27.Kılıçoğlu H, Kırılıç Y. Profile changes in patients with class III malocclusions after Delaire mask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (1998),113: 453-62

- 28.Kırçelli BH, Pektaş ZÖ. Midfacial protraction with skeletally anchored face mask therapy: a novel approach and preliminary results. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2008), 133: 440-9
- 29.Liu ZP, Li CJ, Hu HK, Chen JW, Li F, Zou SJ . Efficacy of short-term chin cup therapy for mandibular growth retardation in Class III malocclusion. *Angle Orthod.* (2011) 81(1): 162–168.
- 30.Macdonald KE, Kapust AJ, Turley PK. Cephalometric changes after the correction of Class III malocclusion with maxillary expansion/facemask therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (1999), 116: 13-24
- 31.Merrifield LL. Edgewise sequential directional force technology. *J Charles H. Tweed Found.* (1986);14:22–37
- 32.Mermigos, J., Full, C. A. and Andreasen, G. Protraction of the maxillofacial complex. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, (1990) 98(1), 47- 55
- 33.Melsen B, Melsen F. Biologie de l'os en relation avec le traitement orthodontique chez l'adulte [The biology of the bone in relation to orthodontic treatment in the adult]. *Orthod Fr.* (1986);57 Pt 2:403-419
- 34.Mitani H, Fukazawa H . Effects of chin cup force on the timing and amount of mandibular growth associated with anterior reversed occlusion 247 (Class III malocclusion) during puberty. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* (1986) 90:454-463.
- 35.Mitchell JL. It is time for the timing headgear. *J Clin Orthod* (1976);10:919-20
- 36.Nanda, R. Biomechanical and clinical considerations of a modified protraction headgear. *American Journal of Orthodontics*, (1980),78(2), 125-139
- 37.Nanda RS: Growth changes in skeletal-facial profile and their significance in orthodontic diagnosis. *Am J Orthod* 59:501-513, 1971
- 38.Ngan PW, Hagg U, Yiu C, Wei SH, editors. Treatment response and long-term dentofacial adaptations to maxillary expansion and protraction. *Semin Orthod.* (1997), 3: 255-64.
- 39.Ngan P, Yiu C, Hu A, Hägg U, Wei SH, Gunel E. Cephalometric and occlusal changes following maxillary expansion and protraction. *Eur J Orthod* (1998), 20: 237-54.
- 40.Ngan, P. Early Timely Treatment of Class III Malocclusion. *Seminars in Orthodontics*,(2005)11(3), 140–145.2005.04.007
- 41.Oppenheim A. Biologic orthodontic therapy and reality. *Angle Orthod.* (1936);6:153-183.

42. Oppenheim A. A possibility for physiologic orthodontic movement. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. (1944) 30: 345-368.
43. Petit HP. Adaptation following accelerated facial mask therapy. In: McNamara JA Jr, Ribbens KA, Howe RP (eds). *Clinical alterations of the growing face*, Ann Arbor Mich, Monograph, (1983): 253-289
44. Peter Ngan and Won Moon. Evolution of Class III treatment in orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2015);148:22-36
45. Proffit WR. *Contemporary Orthodontics*. (2019), 6th Ed. Elsevier; Philadelphia
46. Ricketts, R.M., Bench, R.W., Gugino, C.F., Hilgers, J.J., Schulhof, R.J. (1980). "Bioprogressive Therapy", *Rocky Mountain Orthodontics*, Denver, Colorado, second printing.
47. Ringenberg, Q.M., Butts, W.C., A controlled cephalometric evaluation of single arch cervical traction therapy. *Am. J. Orthod.*, (1970); 57: 179- 185.
48. Rittucci R, Nanda R. The effect of chin cup therapy on the growth and development of the cranial base and midface. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*.(1986),90:475-483
49. Saadia M, Torres E. Sagittal changes after maxillary protraction with expansion in Class III patients in the primary, mixed, and late mixed dentitions: a longitudinal retrospective study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2000), 117: 669-80
50. Sakamoto T, Iwase I, Uka A, Nakamura S. A roentgenocephalometric study of skeletal changes during and after chin cup treatment. *Am J Orthod*. (1984), 85(4): 341- 350.
51. Sugawara J, Asano T, Endo N, Mitani H . Long term effects of chincup therapy on skeletal profile in mandibular prognatism. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. (1990),98: 127-33.
52. Sung SJ, Baik HS. Assessment of skeletal and dental changes by maxillary protraction. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, (1998), 114: 492-502.
53. Şar Ç, Arman-Özçırpıcı A, Uçkan S, Yazıcı AC. Comparative evaluation of maxillary protraction with or without skeletal anchorage. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2011), 139: 636-49
54. Tanne K, Hiraga J, Kakiuchi K, Yamagata Y, Sakuda M. Biomechanical effect of anteriorly directed extraoral forces on the craniofacial complex: a study using the finite element method. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (1989), 95: 200-7

55. Tanne K, Sakuda M, Burstone CJ. Three-dimensional finite element analysis for stress in the periodontal tissue by orthodontic forces. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* (1987), 92:499-505.
56. Tortop T, Keykubat A, Yüksel S. Facemask therapy with and without expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2007), 132: 467-74
57. Toshio Deguchi, Takao Kuroda, Yasuhiro Minoshima and Tom M. Graber. Craniofacial features of patients with Class III abnormalities: Growth-related changes and effects of short-term and long-term chin cup therapy. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2002);121:84-92
58. Turley P. Orthopedic correction of Class III malocclusion with palatal expansion and custom protraction headgear. *J Clin Orthod.* (1988), 22: 314-25.
59. Yepes, E, Quintero P, Rueda ZV and Pedroza A. Optimal force for maxillary protraction facemask therapy in the early treatment of class III malocclusion. *European Journal of Orthodontics*, (2014),36(5), 586-594.
60. Yüksel S, Üçem TT, Keykubat A. Early and late facemask therapy. *Eur J Orthod* (2001), 23: 559-68
61. Wendell PD, Nanda R, Sakamoto T, Nakamura S . The effects of chin cup therapy on the mandible: a longitudinal study. *Am J Orthod.* (1985) 87(4): 265-274.

Sınıf II Maloklüzyonlarda Kullanılan Ağız Dışı Aparey; Headgearr

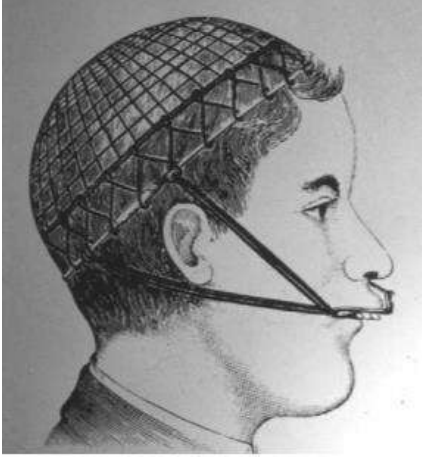
Selma BİLEN¹, Murat TUNCA², Mustafa BİLEN³

1 Diş hekimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD,
email: dt.selmabilen@gmail.com ORCID ID 0000-0002-8045-6504

2 Dr.Öğr.Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ortodonti ABD,
email: dtmurattunca@gmail.com ORCID ID 0000-0002-9157-9390

3 Diş Hekimi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, email:
mbilen2@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-4960-4000.

1.Tarihçesi



Edward Angle, 1889'da yetişkin hastalarda bile ön dişlere tutturulmuş bir oksipital headgear kullanmıştı, bu aparey yıllar boyunca değiştirilmiş olmasına rağmen temel yapı aynı kalmıştır (Şekil 1). Ancak Angle Sınıf II elastiklerin mandibular büyümeye neden olduğunu düşünüp headgear kullanmayı bırakmıştı (Pavlick,1998).

Şekil 1: Angle'ın Headgear'i (Pavlick,1998)

Dr.Albin Oppenheim (1936) bir makale yayınlayarak Sınıf II maloklüzyonlu aşırı çapraşıklık olan vakalarda, headgearle diş çekimi olmadan başarılı tedaviler yaptı. Amacı, molar dişleri distalize etmek ve periodontal liflerin molar ve kanin dişlerini geri çekmesini sağlamaktı. Klinik gözlemlerine dayanarak, Oppenheim ortodontik kuvvet seviyelerini tartışan ilk ortodontistti (Pavlick,1998).

1947'de Dr.Silas Kloehn, Oppenheim'in çalışmalarından oldukça etkilenerken Amerika'da Sınıf II maloklüzyonları headgearlerle tedavi etmeye başladı. En büyük yeniliği; facebow denilen aygıtın dış kolunu iç yaya lehimlemektir ve böylelikle dış kolları kaldırarak veya indirerek, iki parçalı kol ile azı dişlerin olumsuz distal devrilmesini kontrol etmeyi sağladı. Başlangıçta traksiyon kuvveti için elastik bantlı bir başlık kullansa da, daha iyi hasta kabulü ve işbirliği oluşturmak için, traksiyon amacıyla elastik boyun askısını tanıttı. Bu, dış kola lehimlenmiş bir iç yay ve elastik bir boyun askısından oluşan bugün bilindiği gibi servikal headgear oldu. Bazı ortodontisler bu apareyi hala Kloehn tipi headgear olarak adlandırırlar. Kloehn, Sınıf II maloklüzyonların etkileyici bir şekilde düzeltildiğini gösterdi, ancak tedavisini değerlendirmek için sefalometrik radyografiler kullanmadığı için, gözlemlediği değişikliklerin sadece diş hareketinden kaynaklandığını düşündü (Pavlick,1998).

1948'de ortodontide teşhis için sefalometrik röntgen ölçümleri tanıtıldıktan sonra Downs ve Ricketts, Kloehn tipi headgear kullanarak Sınıf II maloklüzyonlu hastaları tedavi ettiler. Daha sonraki yıllarda Ricketts'in yayınladığı makaleye göre bu tedavilerde orta yüzde ortopedik değişimler olduğu sefalometrik ölçümlerle anlaşıldı (Ricketts,1957).

2.Headgear Sınıflandırması

Headgearler genellikle kuvvetin destek aldığı bölgeye ve kuvvetin yönüne göre sınıflandırılırlar (Ülgen,2003).

Kuvvetin destek aldığı bölgeye göre

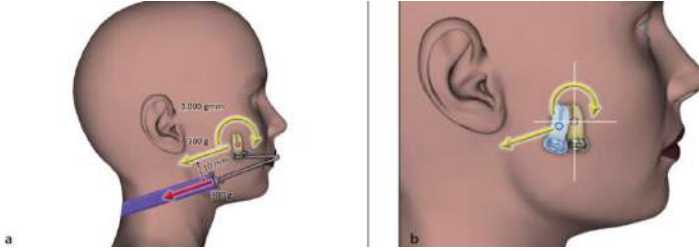
- 1.Servikal Headgear
- 2.Oksipital Headgear
- 3.Kombine Headgear
- 4.J-Hook Headgear

Kuvvetin yönüne göre

- 1.Low pull headgear
- 2.Straight pull headgear
- 3.High pull headgear

Burstone' na göre bu sınıflandırmalar ve bunlara dayanan genel kurallar, headgear kullanımında ciddi hatalara yol açmış ve heargear'lerin nasıl çalıştığının açıklamasını karmaşıkleştirmiştir. Klinik uygulamalar sırasında farklı sayıda olasılıkla kuvvet oluşur ancak en fazla kullanılan headgear tiplerini şöyle sıralamıştır (Burstone,2015).

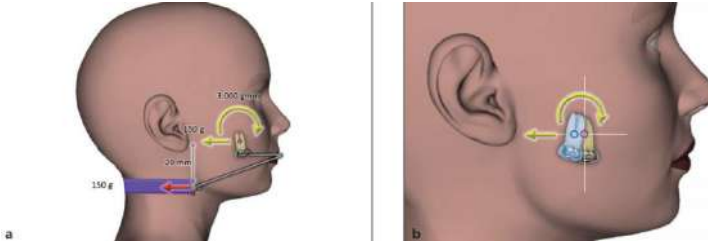
1. Tipik servikal headgear



(Şekil 2:Burstone,2015)

Şekil a'daki boyun askısından kuvvetin (kırmızı ok) etki çizgisi aşağıya ve geriye doğru ve moların direnç merkezinin (kırmızı nokta) altındadır. Diş hareketini tahmin etmek için, kırmızı kuvvet direnç merkezine eşdeğer bir kuvvet sistemi ile değiştirilir. Direnç merkezindeki değiştirme kuvveti 300 g'dır (düz sarı ok). Direnç merkezinin etrafındaki kuvvetleri çarparsak, etki kuvvetinin +3.000 gmm (kavisli sarı ok) büyüklüğüne sahip olduğu bulunur. Bu kuvvet sonucu molar diş şekil b'de olduğu gibi direnç merkezinin etrafında dönerek moment oluşturur. Bu da dişin distale ve aşağıya hareketine yol açar (Şekil 2) (Burstone,2015).

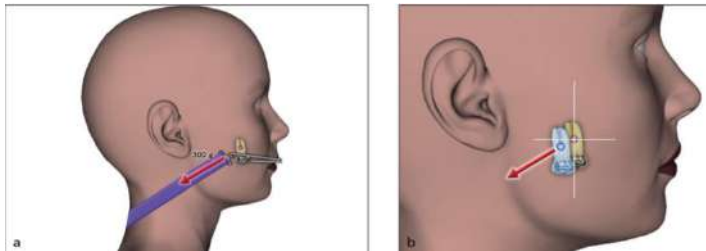
2. Low servikal headgear



(Şekil 3: Burststone,2015)

Servikal headgear kullanarak ekstrüzyon hareketinden kaçınmak için bu tip headgear idealdir. Şekildeki a'daki kırmızı ok oklüzal düzleme paralel bir hareket çizgisini göstermektedir. Uygulanan kuvvetten (kırmızı ok) dik mesafe, tipik servikal headgeare göre daha büyük olduğundan, aynı büyüklükte kuvvet vermek için kuvvet büyüklüğü 150 g'a düşürülür. ($150\text{g} \times 20\text{mm} = 3000\text{gmm}$). Bu tip headgearle tipik servikal headgeardan daha az kuvvet uygulayarak aynı hareket oluşturulur. Moların kronu distale tipping olurken çok daha az ekstrüzyon oluşur ve vertikal kontrol daha iyi sağlanır. Low servikal headgear erken kaybedilmiş süt ikinci moların yerine mesiale tipping olmuş kalıcı birinci moların düzeltilmesi için idealdir (Şekil 3) (Burstone,2015).

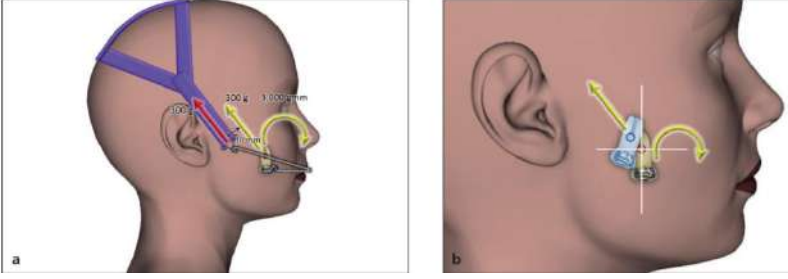
3. Translasyon için servikal headgear



(Şekil 4: Burststone,2015)

Gerekli kuvvet etki çizgisinin moların direnç merkezinden geçtiği dizaynda translasyon hareketi oluşur. Boyun kayışından gelen 300 g kuvvet, dişin direnç merkezinden (kırmızı ok) geçer ve bu nedenle diş herhangi bir rotasyon olmadan hareket eder. Bu şekilde Sınıf II maloklüzyonlar tedavi edilir ancak bazen ekstrüzyon hareketi meydana gelebileceği bilinmelidir (Şekil 4) (Burstone,2015).

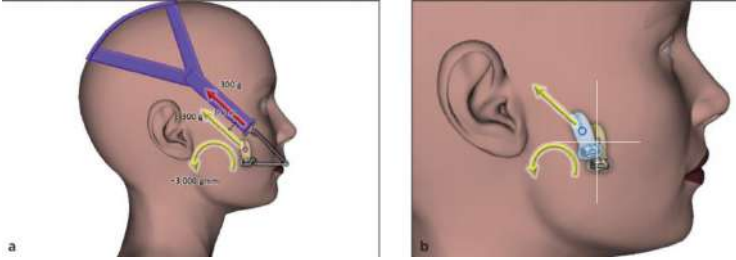
4.Moların distal hareketi için oksipital headgear



Şekil 5: Burstone,2015

En iyi ihtimalle, bu tip bir headgear ekstrüzyon kuvveti üretmez. Daha iyi dikey kontrol gerekiyorsa veya açık kapanış varsa, molar üzerinde intrüziv bir kuvvet oluşturmak gerekebilir. Şekil a'da olduğu gibi direnç merkezine distal olarak uygulanan bir oksipital etki yukarı ve distal kuvveti (300 g) (kırmızı ok) göstermektedir. Direnç merkezinde saat yönündeki 3000 gmm moment oluşurken dişte 300 g kuvvet oluşur. Moların direnç merkezi distal ve apikal olarak hareket ederken geriye rotasyon yapacaktır (Şekil 5) (Burstone,2015).

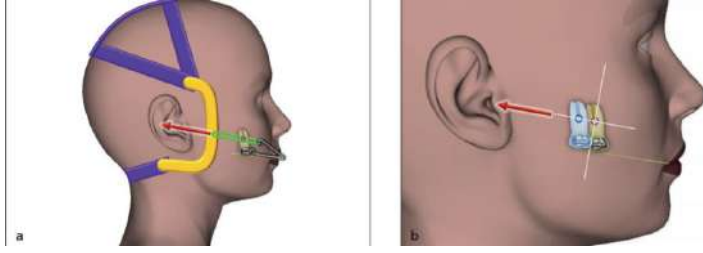
5.Moların kökünün distal hareketi için oksipital headgear



Şekil 6: Burstone,2015

Sınıf II maloklüzyonun düzeltilmesi sırasında, birinci molar yanlışlıkla distale dönebilir; bu durumda, eksen eğimini düzeltmek için distal kök hareketi gereklidir. Molarda ekstrüzyon veya intrüzyon olmadan bu hareketi oluşturmak için headgear tasarımı resimdeki gibidir, ancak bu şekilde etki, direnç merkezinin önüne yerleştirilir. 300 g kuvvet elastik tarafından (kırmızı ok) direnç merkezini yukarı ve geriye doğru uygulanır. Direnç merkezindeki eşdeğer kuvvet sistemi (sarı oklar) yukarı ve geri yönde 300 g'dır ve buna -3.000 gmm bir moment eşlik eder. Rotasyon hareketi saat yönünün tersine olmaktadır, bu da kökü arkaya ve kronu öne doğru eğecektir. Direnç merkezi geri ve yukarı hareket edecektir (Şekil 6) (Burstone,2015).

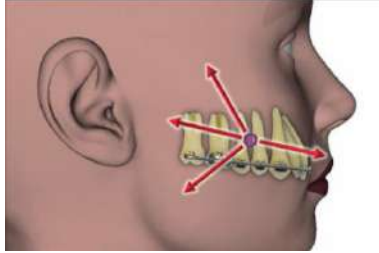
6.Moların oklüzal düzlemde translasyonu için headgear



Şekil 7: Burstone, 2015

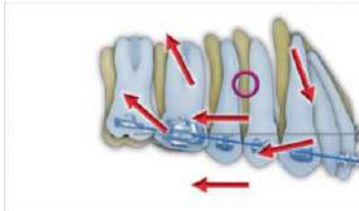
Oklüzal düzleme paralel olacak şekilde direnç merkezinden geçen kuvvet en kullanışlı kuvvet sistemleridir. Şekilde olduğu gibi direnç merkezinden geçen kuvvet (kırmızı ok) molar dişte translasyon hareketi yaparken vertikal boyutta bir değişiklik yaratmaz. Oksipital ve servikal kayışların arasındaki bağlatı çubuğu kulaktan dolayı oluşan konumlara sınırlamalarının giderilmesini sağlar. Bu tür headgearlerde devrilme hareketi olmadığından daha yüksek kuvvetler uygulanmaya elverişlidir (Şekil 7) (Burstone,2015).

7.Sabit Tedavilerde Uygulanan Headgear



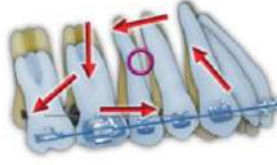
Şekil 8: Burstone, 2015

Tüm ark ligatüre edildiğinde direnç merkezi iki küçük azı dişinin kökleri arasında olduğu tahmin edilebilir (Şekil 8; mor daire). Bu nedenle, tam arkın direnç merkezine uygulanan bir headgear kuvveti birçok yönde kuvvet oluşturur.



Şekil 9: Burstone, 2015

Şekil 9 daki kırmızı okla gösterilen doğrultulardan uygulanan kuvvetler maksillada saat yönünde rotasyona sebep olurlar.



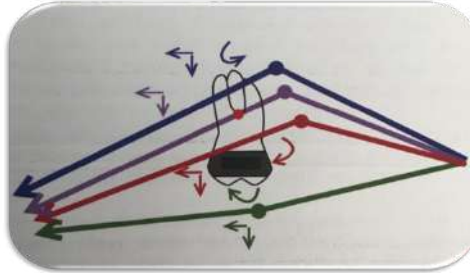
Şekil 10: Burstone,2015

Şekil 10 daki kırmızı okla gösterilen doğrultulardan uygulanan kuvvetler maksillanın saat yönünün tersine rotasyon yapmasına sebep olurlar. Önemli olan hangi hareketin amaçlandığıdır ve kuvvetin yönleri o şekilde tayin edilmelidir.

2.1.Servikal Headgear (Low-Pull Headgear)

- Maksiller dişlerin distalizasyonu
- Posterior ankrajin artırılması
- Üst çene sagittal yön gelişimi frenlenerek alt çenenin büyümeyle üst çeneyi yakalaması servikal headgearin başlıca kullanım amaçlarıdır (Erverdi,2017).

Servikal headgear, üst molar dişlere uygulandığında kuvvetin posteriora ve aşağıya olmak üzere iki vektörü vardır. Molar dişlerde ekstrüzyon meydana gelmekte ve bu da mandibulanın posteriora rotasyonuna sebep olarak dik yön yüz boyutlarını arttırmaktadır. Bu nedenle dik yön yüz boyutlarının artmış olduğu hastalarda servikal headgear kullanımından kaçınılmalıdır (Erverdi,2017).



Şekil 7: Erverdi,2017

Ağız dışı kollar açılındırılmadan oklüzal düzleme paralel olacak şekilde veya aşağıya açılındırılarak uygulandığında kuvvet molar dişin direnç merkezinin altından geçer ve dişte ekstrüzyon, distalizasyon hareketleriyle birlikte kron distale, kök meziale gidecek şekilde bir devrilme hareketi meydana gelir. Üst çene dişleri braketlenmiş ve ark teli ligatüre edilmiş şekilde uygulandığında ise molar dişlerin distale devrilmesi sonucunda anterior dişlerde ekstrüzyon meydana gelir. Bu nedenle artmış overbite vakalarında dikkatli olunmalıdır (Şekil 7) (Erverdi,2017).

Bu şekilde dizayn edilen headgear aşağıdaki durumlarda endikedir (Ülgen,1999);

- Süt dişlerindeki çürüklere bağlı madde kaybı veya süt dişlerinin erken çekimleri nedeniyle, üst birinci moların mesial devrilme hareketine bağlı olarak bir yer darlığı meydana gelmiş ve molar bölgede Angle Sınıf II olmuşsa,
- ANB açısının ortalama değerde olduğu veya az miktarda arttığı iskeletsel Sınıf I fakat dişsel Sınıf II vakalarında,
- Kısa sürede Sınıf I kapanışa erişilmesi ve yer darlığının giderilmesi isteniyorsa,

Hem iskeletsel hem de fonksiyonel aşırı derecede artmış overbite vakalarında bu tip headgear ile hem yüzün dik yön boyutu arttırılır hem de overbite düzeltilir.

Ağız dışı kolları yukarı açılarak uygulanan servikal headgearde, kuvvetin molar dişin direnç merkezini üzerinden geçer ve dişte ekstrüzyon, distalizasyon hareketleriyle birlikte kron meziale,kök distale gidecek şekilde bir devrilme hareketi meydana gelir. Servikal headgearle distalizasyon sonrası, distale devrilmiş molarların eksen eğimlerini düzeltmek için yukarı açlandırmak gereklidir. Üst çene dişleri braketlenmiş ve ark teli ligatüre edilmiş şekilde uygulandığında ise molar dişlerin meziale devrilmesi sonucunda anterior dişlerde intrüzyon meydana gelir (Erverdi,2017).

Bu headgearin 4 ay veya en fazla 10 ay gibi kısa süreli kullanımı uygundur. Aksi takdirde molarların aşırı derece distal yönde devrilme hareketi meydana gelir ve daha önemlisi molar dişlerin ekstrüzyonu ile alt çenenin genellikle istenmeyen aşağıya ve arkaya doğru rotasyonu oluşur (Ülgen,1999).

Wieslander (1963), yaptığı araştırmada, Sınıf II maloklüzyona sahip karışık dişlenme dönemindeki hastalara Kloehn tipi servikal headgear uygulamış ve tedavi ettiği bu hastaları Sınıf I maloklüzyona sahip kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Karışık dişlenme döneminde bu tip headgear kullanımıyla, pterigomaksiller fissürün pozisyonunun geriye doğru değişiklik gösterdiğini, palatal düzlemin ön kısmında aşağıya doğru belirgin bir eğilme hareketi görüldüğünü ve bu uygulamanın sfenoid kemiğin hafif saat yönünde rotasyonuna neden olduğunu bulmuştur. Mandibula da ise kapanışın açılma eğilimi gösterdiği buna bağlı daha dik mandibuler düzlemin oluştuğunu tespit etmiştir.

Ringenberg ve Butts (1970), servikal headgear ile tedavi ettikleri 30 Sınıf II Bölüm 1 olguda yaptıkları sefalometrik değerlendirmeler sonucunda SNA ve ANB açısında anlamlı miktarda azalma bulurlarken, SNB açısında hafif bir artış olduğunu göstermişlerdir. B noktasında öne hareketin az olmasına karşın, ANB açısındaki azalmanın belirgin olmasını, tedavi sonrasında maksillanın distale en masse hareketi olarak yorumlamışlardır. Ayrıca, üst kesici dişlerin önemli miktarlarda linguale doğru eğildiğini, üst 1. molarlarda da distale doğru

eğilmenin olduğunu fakat bu distale eğilme miktarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir.

Ricketts (1980), optimal kuvvetlerin uygulandığı “Biyoprogresif Tedavi” yaklaşımını tanıtmış, biyoprogresif felsefeyi oluşturan temellerden, tedavi mekaniklerinden ve servikal headgearin biyoprogresif tedavide kullanımından ve etkilerinden bahsetmiştir.

Teuscher (1986), farklı tipte ağız dışı apareylerin maksiller dentisyonda meydana getirdiği ortodontik ve ortopedik etkileri simüle etmeye çalışmıştır. Araştırmacı, özellikle servikal headgearin dış kollarının yukarı doğru açıldırılmasının, üst dişler üzerindeki posterior yönlü etkiyi ve molar dişlerin vertikal yöndeki kontrolünü azaltacağını sonuçta açık kapanış eğiliminin artacağını vurgulamıştır.

Lima ve arkadaşları (2003), Kloehe tipi headgearle tedavi ettikleri iskeletsel Sınıf II maloklüzyonlu hastalarda mandibular değişiklikleri incelemişler, ANB açısında belirgin fark oluşarak düzelme olduğunu görmüşlerdir. Maksiller molar dişlerin ekstrüzyonuyla birlikte maksillada ortopedik gerileme ve mandibulada posterior rotasyon oluşmuştur.

Graber (2005), maksiller gelişim fazlalığı durumlarında ağız dışı kuvvetler uygulanması ile, maksillanın ve maksiller keserlerin aşağı ve geriye doğru hareket ettiğini bildirmiştir. Araştırmacı, aynı zamanda mandibulanın da büyümesinde herhangi bir kısıtlama olmaksızın, aşağı ve öne doğru hareketine devam ettiğini belirtmiştir.

Kirjavainen ve arkadaşları (2007), servikal headgear tedavisiyle erken Sınıf II düzeltmede yüz profilindeki değişiklikleri incelemişler, Sınıf II düzeltmedeki servikal headgear tedavisi, maksiller A noktasının ileri büyümesinin kısıtlanmasından kaynaklanan azalmış bir yüz konveksitesi ile ilişkiliyken, mandibula dahil olmak üzere yüz profilinin geri kalanı normal bir hızda büyümeye devam ettiğini bulmuşlardır.

Godt ve arkadaşları (2008), büyüme dönemindeki hastalarda servikal headgear ile tedavi edilmiş 119 hastanın sefolometrik sonuçlarını incemişlerdir. Sonuçlarda maksiller molar ekstrüze olurken mandibulanın posterior rotasyonu ile vertikal yönde artış olduğunu görmüşlerdir.

Alío-sanz ve arkadaşları (2012), servikal headgearin maksilla ve kafa kaidesi üzerindeki çalışmada, yine diğer araştırmacılara benzer şekilde kafa kaidesinde sefolometrik değişiklikler ile maksillanın SNA açısında azalma olduğunu görmüşlerdir.

Servikal headgearin iç kollarının bukkale doğru açıldırılmasıyla aynı zamanda maksiller genişletme elde edildiği tespit edilmiştir. Ashmore ve arkadaşları (2002), servikal headgear tedavisi sırasında molar dişlerin üç boyutlu

hareketlerini incelemişler, apareyin maksiller molarların ekstrüzyon ve distalizasyonu ile maksillada ark genişlemesi de oluşarak Sınıf II maloklüzyonu düzelttiğini bulmuşlardır.

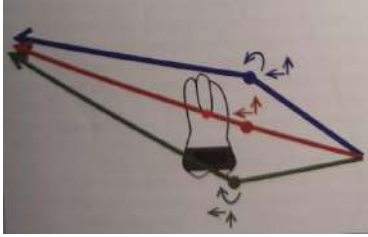
Varlık ve arkadaşlarının (2008), yaptığı çalışmada, kalıcı dişlerde ortopedik servikal headgearde distalizasyonla beraber maksiller genişletmeye de bakmışlar, anlamlı derecede genişleme olduğunu bulmuşlardır.

Benzer şekilde yapılmış başka çalışmalarda servikal headgearin karışık dişlenme döneminde maksiller genişletmede etkili olduğunu göstermektedir (Kirjaveinen ,1997,2000,2003; Fenderson,2004; Mantisaari,2004).

2.2.Oksipital Headgear (High-Pull Headgear)

- Molar dişlerin intrüzyonu
- Molar distalizasyonu başlıca kullanım amaçlarıdır (Erverdi,2017)

Kafa kubbesinden destek alan bu apareyle, maksiller ortopedik etki istendiğinde, oksipital yönlü kuvvetlerle maksillanın ileri ve aşağı doğru olan gelişim yönüne ters yönlü etki ederek, maksillada devrilmeye neden olmadan, maksiller gelişimin kontrol altına alınabileceği bildirilmektedir (Erverdi,2017).



Şekil 8: Erverdi,2017

Oksipital headgear ağız dışı kollar uzun, oklüzal düzleme paralel veya altından geçecek şekilde uygulandığında kuvvet molar dişin direnç merkezinin altından geçer. Dişte intrüzyon ve az miktarda distalizasyon hareketleriyle birlikte kron distale, kök meziale gidecek şekilde bir devrilme hareketi meydana gelmektedir. Ön açık kapanış ve yüzün dik yön artmış olduğu vakalarda endikedir. Üst çene dişleri braketlenmiş ve ark teli ligatüre şekilde bu headgear uygulandığında molar dişlerin distale devrilmesi sonucunda anterior dişlerde ekstrüzyon meydana gelmektedir (Şekil 8) (Erverdi,2017).

Oksipital headgear ağız dışı kollar kısa, oklüzal düzleme paralel olacak veya üzerinden geçecek şekilde uygulandığında kuvvet molar dişin direnç merkezinin üstünden geçer. Dişte intrüzyon ve az miktarda distalizasyon hareketiyle birlikte kron meziyale, kök distale gidecek şekilde bir devrilme hareketi meydana gelmektedir. Yüz iskeleti dik yön boyutları artmış olmasına rağmen dişsel olarak artmış overbite varsa bu tip headgear kullanılabilir (Erverdi,2017).

Oksipital headgear, üst çene suturelarının geri ve yukarı doğru yer değiştirmesini sağlayarak, üst çenede geriye rotasyon, molar dişlerde arkaya doğru translasyon ve intrüzyon meydana getirir. Üst çenenin aşağı yöndeki büyümesini frenler (Ülgen,2003; Proffit,2019).

Oksipital headgear aygıtının kuvvet vektörü, devrilme etkisini en aza indirmek ve ortopedik etki oluşturabilmek için üst çenenin mümkün olduğunca direnç merkezinden uygulandığında iskeletsel ön açık kapanış vakalarında sıklıkla kullanılır (Graber,2005).

Oksipital headgear ile uygulanan kuvvetin çizgisi, arkadan öne doğru kaydırıldığında, dentisyonda arkaya rotasyondan öne rotasyona doğru kayma olmakta ve azı dişlerinin dik yön kontrolü kalmamaktadır. Ayrıca, keserlerin dik yön kontrolünde artma, üst dentisyonda görülen belirgin distal harekette hemen hemen tamamen kaybolma gözlenmektedir (Teuscher,1986).

Büyüyen çocuklarda Sınıf II anomalinin tedavisinde, maksillo-mandibular büyümeyi değiştirme yeteneğine sahip olan fonksiyonel tedavi ile headgear tedavisi veya her ikisinin kombinasyonu etkin sonuçlar vermektedir. Bununla birlikte bu aygıtların büyüme değişikliği miktarlarını karşılaştıran çok sayıda araştırmadaki sonuçlar genellikle eşdeğer olmasına rağmen bu yöntemlerin kullanımı ve etkinliği konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Büyük farklılıklar bireylerin iskeletsel cevap kabiliyetlerine, küçük ortalama değişiklikler ise, çalışma tasarımı ile hasta uyumunun yanı sıra mandibular büyümenin miktarı ve yönünü kontrol edememe gibi faktörlere atfedilmektedir (Firouz,1992; Woodside,1998).

Bazı araştırmacılar, tek başına üst birinci molar dişlere oksipital headgear uygulanırsa, diğer üst çene arka grup dişlerin sürmesinin engellenemeyeceği, ancak oksipital headgear, akrilik bir maksiller splintle veya arka ısıрма bloğu ile kombine kullanılırsa, dik yöndeki kuvvetin tüm üst çene arka grup dişlerine ve dentoalveoler yapılara etki edeceği görüşündedirler (Proffit ,2000; Kaya ve Arman, 2006).

Oksipital headgear aygıtıyla ramus yüksekliğinde artış gözlenir. GoGn/SN açısındaki azalma, ramustaki yükseklik artışının ön yüz yüksekliğindeki artıştan fazla olmasına bağlıdır (Cozza ve ark., 2008).

2.3.Kombine Headgear (Straight-Pull Headgear)

İlk olarak 1955 yılında, Graber tarafından tanıtilan kombine headgear, kafa kubbesi ve enseden ankraj alır. Servikal ve oksipital headgearin etkilerinin birleşmesiyle vertikal yön kontrolü sağlayarak kuvvet vektörü dişin direnç merkezinden geçtiğinden, üst birinci büyük azı dişlerini paralel olarak distalize eder. Üst büyük azı distalizasyonunda da zaten amaç, dişte uzama ve devrilme

olmaksızın gövdesel hareket elde edebilmektir. Bu sebeple kombine headgear apareyi dikey kontrol gerektiren distalizasyon vakalarında tercih edilmektedir (Erverdi,2017).

Graber ve Vig (1955) , servikal headgearlerle molar distalizasyonunda meydana gelen devrilme sonucu ikinci molar dişlerin süremeyip gömülü kalma ihtimali olduğu ve bu sebeple de molar dişlerin distalizasyonunda paralel hareket elde edebilmek için kombine headgear kullanılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir.

Sabit tedavi ile birlikte kombine headgear kullanılarak yapılan çalışmada, alt ve üst kesici dişlerin ve alt birinci büyük azı dişinin eksen eğimlerinde değişiklikler meydana geldiği tespit edilmiştir (Badell,1976).

Kombine headgear kullanımına bağlı olarak kraniofasiyal yapılarda meydana gelen değişikliklerin saptanabilmesi için sefalometrik filmler üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Puberte öncesi ve pubertal büyüme atılımı dönemlerinde yapılan headgear uygulamalarında SNB açısının büyüdüğü yani alt çenenin sagittal gelişiminin devam ettiği bildirilmiştir (Tulloch,1997).

Üçem ve Yüksel (1998), yaptıkları bir araştırmada kombine headgearin farklı kuvvetlerle etkilerini incelemişlerdir. 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada her biri 10 kişi olacak şekilde 3 grup oluşturarak farklı kuvvetler uygulamışlardır. 1. gruptakilere hem servikal hem de oksipital komponentlere 150 gr kuvvet, 2. gruptakilere oksipital komponente 200 gr, servikal komponente 100 gr, 3. gruptakilere oksipital komponente 100 gr, servikal komponente 200 gr kuvvet uygulamışlar. Sonuçlarda;

- Mandibular düzlem açısında, 2. grupta 3. gruba göre anlamlı derece azalma
- Oklüzal düzlem eğiminde, 1. ve 2. grupta 3. gruba göre önemli derece azalma
- Distal devrilme hareketinde, 3. grupta diğer gruplara göre önemli miktarda artış gözlenmiştir.

Bu çalışmaya göre dikey büyüme paterni gösteren hastalarda kombine headgear uygulandığında oksipital kuvvetlerin fazla olması daha başarılı tedaviler sağlamaktadır.

2.4. J-Hook Headgear

J çengelleri ile anterior bölgede bir diş veya diş grubuna ağız dışı kuvvetler uygulamak amacıyla kullanılır apareylerdir. Ankraj ünitesi servikal ya da oksipital olarak uygulanabilir. Ensedan geçirilen bantla uygulandığında premolar çekiminden sonra tek başına kanin distalizasyonu ve komple ön bölge dişlerinin retraksiyonu için kullanılabilir. Bunun dışında J çengeller aracılığı ile servikal yönde ağız dışı kuvvet uygulanarak ankraj arttırılabilir. Örneğin alt çene diş

kavsine ‘J-Hooks servikal headgear’ ile posteior yönde ağız dışı kuvvet uygulandıktan sonra, intermaksiller Sınıf II elastikler asıldığında, bu elastiklerin alt diş kavsine anterior yönde uyguladığı kuvvet nötralize edilmiş ve böylece alt çene dişlerinin mezializasyonu da önlenmiş olur (Ülgen,2003).

J çengelleri ile ağız dışı kuvvet uygulamasının diğer bir kullanım amacı oksipital bölgeden ankraj alıp üst kesici dişlere intrüzyon hareketi yaptırmaktır. Jarabak bu apareyi Sınıf II div 2 vakalarında aşağıya sarkmış üst kesici dişlerin intrüzyonunda kullanmıştır. Sınıf II div 2 vakalarında aşırı artmış over bite’ın yanında üst kesici dişlerin aşırı retrüzyonu da söz konusudur. Bu aparey ile intrüzyonla beraber aynı zamanda tork hareketi de verilerek üst kesicilerin protrüzyonu da sağlanabilmektedir (Ülgen,2003).

Merrifield (1986), bir çalışmasında J-Hook headgearin alt çenede distal diş hareketi için kullanılabilirliğini ortaya koymuştur. Onun kurduğu mekanikle , birinci molar, ikinci premolar ve kanin üzerinde sıralı kuvvetler üretmek için alt arkta bir J-Hook headgear kullanmıştır. Sonuç olarak, birinci molarda uprigting, ikinci premolarda seviyelenme ve kaninlerde retraksiyon oluştuğunu bulmuştur. Bu nedenle, alt arkta bir J-Hook headgearin Sınıf III hastaları tedavi etmek için bir alternatif olabileceğini önermiştir.

Kurado ve arkadaşları (2010), orta seviyedeki yetişkin sınıf III hastaları J-Hook headgear kullanarak tedavi etmeye çalışmışlardır. Sonuçlarda , alt dişlerde linguale tipping ile ekstrüzyon ve azı dişlerde distal tipping hareketleri oluşmuştur. Buna göre, alt dental ark distal olarak hareket ettirilmiş ve oklüzal düzlem saat yönünün tersine bir rotasyon göstermiştir. Bu değişikliklerin bir sonucu olarak, mandibula saat yönünde rotasyona uğramadan uygun molar Sınıf I ilişkileri elde edilmiştir.

3.Headgearin Etkileri

Headgear molar dişlere uygulandığında kuvvetin doğrultusunun dişin direnç merkezine göre ekstrüzyon, intrüzyon ve translasyon hareketleri oluşur. Tedavide hangi tip hareket isteniyorsa ona göre headgear seçimi ve uyumlaması yapılmalıdır. Dişin direnç merkezi; molarların trifurkasyon noktasında, eğer braketlenmiş bir arka uygulanırsa o durumda maksiller birinci ve ikinci küçük azının kökleri arasında olduğu tahmin edilmektedir (Tosun,2015).

Headgearlar Sınıf II anomalilerinin tedavisinde genellikle kullanılabilmesine rağmen, ideal endikasyonu maksiller prognati sebebiyle oluşmuş iskeletsel Sınıf II anomalilerdir (Bishara,2001). Bazı araştırmacılar headgear tedavisiyle maksillada iskeletsel değişikliklerin elde edildiğini bildirirken (Baumrind,1983); maksilla üzerine etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Berstein,1977-Klein,1957).

Graber (2005), maksiller gelişim fazlalığı durumlarında ağız dışı kuvvetler uygulanması ile, maksillanın ve maksiller keserlerin aşağı ve geriye doğru hareket ettiğini bildirmiştir. Araştırmacı, aynı zamanda mandibulanın da büyümesinde herhangi bir kısıtlama olmaksızın, aşağı ve öne doğru hareketine devam ettiğini belirtmiştir.

Spyridon ve arkadaşlarının (2017), yaptığı meta analiz ve sistematik derleme çalışmasında headgearin erken ortopedik etkileri araştırılmıştır. Çeşitli headgear tipleri uygulanmış 64 çalışmanın sonucunda maksiller prognatizmi olan Sınıf II hastalarında kısa dönemde maksilla sagittal büyümesini önlemek için uygun bir tedavi seçeneği olabileceği sonucuna varmışlardır.

Headgear tedavisinin Sınıf II maloklüzyonlu vakalarda iskeletsel ve dental etkinliği ilgili yapılan derlemede ise, büyüyen bireylerde sagittal yönde maksiller büyümeyi sınırlamak için kısa dönemde etkili olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra yazarlar, headgear kullanımının overjetle önemli bir azalma sağlayarak, büyüyen hastalarda dişsel travma riskinin azaltılmasına katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (Nucera,2018).

Headgear tedavisi sırasında mandibular büyümenin arttığına dair bazı kanıtlar vardır (Nanda,1971). Keeling ve arkadaşları (1998), bu etkinin headgearin bir ısırma plağı ile birlikte kullanılmasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir, ancak ısırma plağı kullanılmadığı diğer headgear çalışmalarında benzer bir mandibular büyümenin hızlandığı kaydedilmiştir. Mekanizma ne olursa olsun, headgearin hem maksiller hem de mandibular etkilere sahip olduğu görülmektedir (Proffit,2019).

4.Headgear Uygulama Süresi, Zamanlaması ve Hasta Uyumu

Proffit'e göre büyüme dönemindeki hastalarda, iskeletsel değişiklik elde etmek için apareyin günde en az 10 ila 12 saat düzenli olarak kullanılması gerekmektedir. Akşamın erken saatlerinde meydana gelen büyüme hormonu salımı nedeniyle, fonksiyonel apareylerde olduğu gibi, headgearin de akşam yemeğinden hemen sonra takılması gerekmektedir. Mevcut tavsiye, her bir taraf için 350 ila 450 gm kuvvettir. Daha ağır kuvvetler (toplam 1000 gm'den fazla), dişler ve destek yapıları için gereksiz yere travmatiktir; daha hafif kuvvet dental değişiklikler yapabilir, ancak iskeletsel değişiklikler oluşturmamaktadır (Proffit,2019).

Headgear den en iyi etkiyi alabilmek için en az 6 ay kullanılması önerilmektedir (Ram,2006).

İskeletsel Sınıf II anomaliye sahip adelösan dönemdeki 12 hastada günde ortalama 12 saat high-pull headgear kullanılarak yapılan çalışmada, tedavi olmamış aynı yaşta aynı anomaliye sahip bireylerle kıyaslama yapılmış olup

Çalışma sonucunda 500 gr'lık kuvvetin maksillada ortopedik etkinin başlatılabilmesi için yeterli olduğu ve maksillanın ne ve aşağı doğru büyümesini engellediği, molar dişlerin 2.6 ± 0.6 mm distalize ve 0.54 ± 0.54 mm intrze olduğu rapor edilmiştir. Hastaların 6 ay süreyle düzenli olarak aparey kullanması sonucu, anomalinin düzeldiği bildirilmiştir (Firouz,1992).

Ghafari ve arkadaşlarının (1998), servikal headgear ve Frankel'in FR-2 apareyini kullanarak yaptıkları prospektif çalışma ile Keeling ve arkadaşlarının(1998), bionatr ve headgear/ısıрма bloğu ile yaptıkları çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup, araştırmacılar fonksiyonel tedavi için en uygun zamanın adelsan dönemdeki geç karma dişlenme olduğunu belirtmişlerdir.

Ancak headgear kullanmak hastalar için zor olabilmektedir ve kullandıkları saatleri olduğundan fazla aktarma eğilimleri vardır (Svetlik,1978). Yapılan araştırmalar sonucunda anlaşılmıştır ki hastaların kullanma süreleri ideal saatlere göre %50-%60 arasında değişmektedir (Brandoa,2006).

5.Asimetrik Kuvvet Uygulayan Headgearler

Sınıf II subdivision gibi molarların birine daha fazla kuvvet uygulamayı gerektiren anamolilerde asimetrik kuvvet uygulayan ağız dışı apreylarin kullanılması gerekir. Bu konuda çok çeşitli tipte ağız dışı aparey bulunmakla birlikte en etkili ve pratik olan asimetrik kollu headgearlerdir. Bu apareylerde fazla kuvvet istenen taraftaki dış kolun daha uzun tutulması gerekir. Uzun kolun dış yana açılması bu konuda faydalı olabilirse de bunun etkisi daha azdır. Pratikte bilinmesi gereken nokta, asimetrik kuvvet uygulamasında daha büyük kuvvet etkisinde kalan molar tarafından az kuvvet uygulanan yöne doğru net lateral kuvvetlerin ortaya çıkacağıdır. Bu kuvvetlerin etkisiyle asıl distalize edilmek istenen molar çapraz kapanışa düşebilir. Bunu engellemek için i arkların daha geniş tutulması düşünülebilirse de bu defa az kuvvet uygulanan taraftaki moların bukkal nanoklzyona düşme tehlikesi ortaya çıkar (Tosun,2015). Böyle uygulamalarda aşırı kuvvetlerden kaçınılması ve molarların daha iyi kontrol edilmesi bakımından palatal arkların kullanılması önerilebilir (Jacobson,1979).

KAYNAKLAR

1. Alió-Sanz J, Iglesias-Conde C, Lorenzo-Pernia J, Iglesias-Linares A, Mendoza-Mendoza A, Solano-Reina E. Effects on the maxilla and cranial base caused by cervical headgear: a longitudinal study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* (2012);17(5):845-51.
2. Angle EH. *Malocclusion of the Teeth.* Philadelphia, PA, SS White Dental Manufacturing Company (1907).
3. Badell MC. An evaluation of extraoral combined high-pull traction and cervical traction to the maxilla. *Am J Orthod* (1976); 69: 431-46.
4. Baumrind S, Korn EL, Isacson RJ, West EE, Molethen R. Quantitative analysis of orthodontic and orthopedic effects of maksillary traction. *Am J Orthod.* (1983); 84(5): 384-398.
5. Bernstein L, Ulbrich RW, Gianelly AA. Orthopedics versus orthodontics in Class II treatment: an implant study. *Am J Orthod.* (1977); 72(5): 549-559.
6. Bishara SE. Treatment of Class II Malocclusions. In: Spalding P. *Textbook of orthodontics.* 1st Edition, USA W.B. Saunders Company. (2001). p: 325-374.
7. Charles J.Burstone, Kwangchul Choy, *The Biomechanical Foundation of Clinical Orthodontics,* (2015) Quintessence Publishing.
8. Cozza P, Marino A, Franchi L. A nonsurgical approach to treatment of high-angle Class II malocclusion. *Angle Orthod* (2008); 78 (3): 553-60.
9. Cureton SL, Regennitter FJ, Yancey JM. Clinical versus quantitative assessment of headgear compliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (1993);104:277-84.
10. Erverdi N. Çağdaş Ortodonti. Quintessence Publishing, (2017).
11. Fenderson A F , McNamara J A , Baccetti T , Veith J C A. Long-term study on the expansion effects of the cervical-pull facebow with and without rapid maxillary expansion . *Angle Orthodontist* (2004)74 : 439 – 449
12. Firouz M, Zernik J, Nanda R. Dental and orthopedic effects of high-pull headgear in treatment of Class II, division 1 malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* (1992);102(3):197-205.
13. Godt A, Berneburg M, Kalwitzki M, Göz G. Cephalometric analysis of molar an anterior tooth movement during cervical headgear treatment in relation growth patterns. *J Orofac Orthop.* (2008);69(3):189-200.
14. Graber TM VR, Vig K. The role of upper second molar extraction in orthodontic treatment. . *A m J Orthod* (1955);41:354-61.

15. Graber TM, Vanarsdall RL, Vig KWL. Current principles and techniques. Mosby Company; (2005); 365-452.
16. Jacobson A. A key to understanding extraoral forces, Am. J. Orthod. (1979)
17. Keeling SD, Wheeler TT, King GJ, et al. Anteroposterior skeletal and dental changes after early Class II treatment with Bionators and headgear. Am J Orthod Dentofac Orthop. (1998);113:40–50
18. Kirjavainen M, Kirjavainen T, Haavikko K. Changes in dental arch dimension by use of an orthopedic cervical headgear in Class II correction. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, (1997)111 : 59 – 66
19. Kirjavainen M, Hurmerinta K, Kirjavainen T. Facial profile changes in early Class II correction with cervical headgear. Angle Orthod. (2007);77(6):960-7.
20. Kirjavainen M, Kirjavainen T, Hurmerinta K, Haavikko K. Orthopedic cervical headgear with an expanded inner bow in Class II correction. Angle Orthod. (2000);70(4):317-25
21. Kirjavainen M, Kirjavainen T. Maxillary expansion in Class II correction with orthopedic cervical headgear. A posteroanterior cephalometric study. Angle Orthod. (2003);73(3):281-5
22. Klein PL: Evaluation of the cervical traction on the maxilla and upper first molar. Angle Orthod. (1957); 27(1): 61-68.
23. Kloeckner, S.J., A new approach to analysis and treatment in mixed dentition. Am. J. Orthod. (1953); 39: 161-186.
24. Kuroda Y, Kuroda S, Alexander R, Tanaka E. Adult Class III Treatment Using a J-Hook Headgear to the Mandibular Arch. Angle Orthod (2010);80:336–343
25. Mäntysaari R, Kantomaa T, Pirttiniemi P, Pykäläinen A. The effects of early headgear treatment on dental arches and craniofacial morphology: a report of a 2 year randomized study. European Journal of Orthodontics, (2004)26 : 59 – 64
26. Márcia Brandão, a Heloisa Saad Pinho, a and Dayse Urias b, Clinical and quantitative assessment of headgear compliance: A pilot study, (Am J Orthod Dentofacial Orthop (2006);129:239-44)
27. Mitchell JJ. It is time for the timing headgear. J Clin Orthod (1976);10:919-20
28. Nucera R, Miliute A, Giudice AL, Longo V, Fastuca R, Caprioglio A, et al. Skeletal and Dental Effectiveness of Treatment of Class II Malocclusion With Headgear: A Systematic Review and Meta-analysis. Journal of Evidence Based Dental Practice. (2018);18(1):41- 58.

29. Oppenheim A. Biologic orthodontic therapy and reality. *Angle Orthod.* (1936);6:153-183.
30. Oppenheim A. A possibility for physiologic orthodontic movement. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery.* (1944) 30: 345-368.
31. Pavlick CT Jr. Cervical headgear usage and the bioprogressive orthodontic philosophy. *Semin Orthod* (1998);4:219-30.
32. Pearson, L.E. Vertical control in treatment of patients having backward rotational growth tendencies. *Angle Orthod.*, (1978) 48: 132-140.
33. Proffit WR. *Contemporary Orthodontics.* (2019), 6nd Ed. Elsevier; Philadelphia
34. Ram S. Nanda and Tarisai C. Dandajena, (2006), The Role of the Headgear in Growth Modification, *Seminars in Orthodontics*, Vol 12, No 1 (March),
35. Ricketts RM. Planning treatment on the basis of facial pattern and an estimate of its growth. *Angle Orthod* (1957);27:14-37.
36. Ricketts, R.M., Bench, R.W., Gugino, C.F., Hilgers, J.J., Schulhof, R.J. (1980). "Bioprogressive Therapy", *Rocky Mountain Orthodontics*, Denver, Colorado, second printing.
37. Ringenberg, Q.M., Butts, W.C., A controlled cephalometric evaluation of single arch cervical traction therapy. *Am. J. Orthod.*, (1970); 57: 179- 185.
38. Varlik SK, Iscan HN, The Effects of Cervical Headgear With an Expanded Inner Bow in the Permanent Dentition. *Eur J Orthod.* (2008) Aug;30(4):425-30
39. Spyridon N. Papageorgiou, Eric Kutschera¹, Svenja Memmert¹, Lina Gözl, Andreas Jäger¹, Christoph Bourauel and Theodore Eliades. Effectiveness of early orthopaedic treatment with headgear: a systematic review and meta-analysis, *European Journal of Orthodontics*, (2017), 176–187
40. Swetlik WP. A behavior evaluation of patient cooperation in the use of extraoral elastic and coil spring traction devices. *Am J Orthod* (1978);74:687
41. Teuscher, U., An appraisal of growth and reaction to extraoral anchorage. Simulation of orthodontic-orthopedic results. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop.*, (1986); 89: 113-121.
42. Tosun Y. Sabit Ortodontik Apareylerin Biyomekanik Prensipleri, *Ege Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi* (2015)
43. Tulloch CJF, Phillips C, Koch G, Proffit WR. The effect of early intervention on skeletal pattern in Class II malocclusion: A randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop* (1997); 111: 391- 400

44. Turley P. Orthopedic correction of Class III malocclusion with palatal expansion and custom protraction headgear. *J Clin Orthod.* (1988), 22: 314-25.
45. Üçem T.T, Yüksel S. Effects of different vectors of forces applied by combined headgear. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (1998); 113:316-23.
46. Ülgen M. Ortodontik Tedavi Prensipleri. Ankara Üniversitesi Basımevi. 2003
47. Wahl N ,Orthodontics in 3 millennia. Chapter 6: More early 20th-century appliances and the extraction controversy, *Am J Orthod Dentofacial Orthop* (2005);128:795-800
48. Wieslander L. The effect of orthodontic treatment on the concurrent development of the craniofacial complex. *Am. J. Orthod.* (1963); 49: 15-27.
49. Woodside DG. Do functional appliances have an orthopedic effect? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* (1998);113.

Palyatif Bakımda Tedavi Gören Kanser Hastalarının Ağrı Yönetiminde Tamamlayıcı Terapiler

Elif BULBUL¹, Sema YILDIRIM²

¹ RN, University of Health Sciences, Bakırköy Sadi Konuk Re-search and Training Hospital, Istanbul, Turkey

² Assistant Prof. ,
University of Health Sciences, Hamidiye Faculty of Nursing, Department of Internal Medicine Nursing,
Istanbul, Turkey ORCID: 0000-0001-8920-1041

1. PALYATİF BAKIM

Palyatif bakım; fiziksel ve emosyonel semptomların giderilmesine yardımcı olmak, rahatlatmak, dindirmek ve yaşam kalitesini yükseltmeyi amaçlayan bakım yaklaşımıdır. Dünya Sağlık Örgütü Palyatif bakımı; “Yaşamı tehdit eden durumlarda ve gelişen problemlerde hasta ve ailesinin fiziksel, psikolojik ve spiritüel gereksinimlerini erken tanılama, değerlendirme ile yaşam kalitesini düzeltmeyi amaçlayan yaklaşım” olarak tanımlamaktadır (Elçigil, 2012). Dünya Hospis Palyatif Bakım Birliği (WHPCA), dünyada her sene 61 milyon insanın palyatif bakım ihtiyacına, 25 milyon insanın ağrı ve acı çekerek yaşamının sonlandığını bildirmektedir. Palyatif bakımda amaç, hastaların içinde bulunduğu kültürel değer, inanç ve uygulamalarına duyarlı davranılarak semptomlarının giderilmesi, acının hafifletilmesi, fonksiyonel kapasitelerinin artırılması, hasta ve ailesinin yaşam kalitesinin yükseltilmesi, spiritüel, fiziksel ve psikososyal yönden desteklenmesi, eğitim gereksinimlerinin belirlenip eğitim eksikliklerinin giderilmesi, hastaların ağrısız ve onurlu şekilde yaşamlarının sonlanması, keder ve yas döneminde hasta yakınlarına destek ve danışmanlık sağlanmasıdır (Ovayolu et al., 2017). Palyatif bakım hizmetinden yararlanma hakkı olan bireyler, terminal dönemdeki hastalar, kronik rahatsızlığı ile baş edemeyen hastalar, yaşamı sınırlayan hastalıklara sahip olan hastalar, evde bakım ihtiyacı olan, eğitim ve bakım eksikliği olan hastalardır. Demans, Alzheimer, multiple skleroz, nörolojik hastalıklar, böbrek yetersizliği, Human Immunodeficiency Virus (HIV), musküler distrofi, kronik karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıklar da palyatif bakım gerektiren hastalıklar grubundadır (Işık, 2020). Dünyada kardiyovasküler hastalıklar birinci ölüm nedeniyken, ikinci ölüm nedeni kanserdir ve görülme sıklığı her geçen gün artmaktadır. Kanser hastalığı tanısını alan bireylerin yaşam sonu dönemlerinde uygulanan tedaviler nedeniyle palyatif bakım gereksinimleri artmıştır. Kanser tanısı alan hastalarda hastalık sürecinde bazı semptomlar görülmektedir. Kanser hastalarında palyatif bakım programlarına başvurularında en yaygın nedenlerin biri ağrıdır (Öğüt et al., 2015).

2. KANSER VE PALYATİF BAKIM

Kanser, normal hücrelerin anormal şekilde kontrolsüz bölünmesi ve hayatta kalması ile karakterize bir hastalıktır. Günümüzün ciddi ve ölümcül hastalıklarından biridir. Kanser hastalığının tedavi sürecinde, kullanılan ilaçlar ve tedavinin yan etkilerinden dolayı hastalar ciddi sıkıntılar yaşamaktadır. Kanser hastalarında görülen semptomlar; ağrı, bulantı-kusma, yorgunluk, alopesi, saç ve tırnak değişiklikleri, kemik iliğinin baskılanmasına bağlı sorunlar (anemi, trombositopeni, lökopeni), mukozit, cilt reaksiyonları, lenfödem, uykusuzluk,

diyare ve konstipasyon, iştahsızlık, cilt reaksiyonları, cinsel sorunlar, anksiyete ve depresyondur (Berger et al., 2013). Palyatif bakımda tedavi gören kanser hastalarında semptom kontrolü erken sağlanması klinik açıdan ve yaşam kalitesi açısından önemlidir. Semptomlar; ağrı, beslenme sorunları, inkontinans, gastrointestinal sorunlar, diyare, bulantı, kusma, respiratuvar semptomlar (dispne, öksürük), bası yaraları ve diğer cilt problemleri, uyku, anksiyete gibi problemlerdir. Bu semptomlar yaşamı olumsuz yönde etkilemektedir. Ağrı palyatif bakımdaki semptomlar arasındaki en önemli problemidir ve palyatif bakımın temelinde ağrıyı kontrol etmenin gerekliliği yer almaktadır. Kanser hastalarının en çok yakındığı semptom olan ağrı, ölümün kendisinden daha korkunç olarak tanımlanan subjektif durumdur (Aydede, 2017).

3. AĞRI

Ağrı kelimesi Latince poena (ceza, işkence, intikam) kelimesinden gelmektedir. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı'nın tanımına göre "Vücudun herhangi bir bölgesinden kaynaklanan, var olan ya da olması muhtemel doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın önceki deneyimleriyle ilgili, duysal ve hoş olmayan bir duygudur" (Elçigil, 2012). Dünya Sağlık Örgütü, ağrının giderilmesini palyatif bakımın önemli bir bileşeni olan hastanın fiziksel, spiritüel ve emosyonel gereksinimlerini önemsemektedir. Ağrı, psikososyal ve duygusal anlamda ıstırap çekme şeklinde yorumlanmıştır. Ağrı, öznel bir algı olduğu için birçok tanımı bulunmaktadır (Yıldırım et al., 2017). Ağrı bireylerin hayatları boyunca birçok kez yaşadıkları subjektif deneyimdir ve kişiden kişiye değişebilir. Bireylerin fiziksel durumlarını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Mc Caffery ağrıyı "Hastanın söylediği durumdur. Eğer söylüyorsa ağrısı vardır. Ona inanmak gerekir" şeklinde tanımlamıştır (Zincircioğlu et al., 2016). Ağrı semptomunun kontrol altına alınması önemlidir. Sadece hastayı değil ailesini de etkileyen bir durumdur. Hastanın ağrısına müdahale etmeden önce ağrının şiddeti değerlendirilmeli ve ona göre müdahale edilmelidir (Uyar & Akin Korhan, 2011)

Tedavi öncesinde ağrı değerlendirilmesi yapılmalıdır. Hastayı değerlendirirken psikolojik, fiziksel, sosyal çevre göz önünde bulundurulur. Değerlendirmenin ilk aşaması gözlemdir. Hastanın davranışlarını gözlemlemek, kullanılan ilaçların ağrıya etkisini incelemek, yüz ifadesi, ses tonu, sinirli tavrı, yürürken ağırlı bölgeyi tutma gibi davranışlar ağrının tanımlanmasında önemlidir. Değerlendirme yapılırken hastanın yaşı, anlama düzeyi, fonksiyonel durumu, deneyimi ve psikolojik durumu da göz önüne alınır. Diğer bir değerlendirme hastadan birebir alınan bilgi ile sağlanır. Kronik hastalığı, alerjisi gibi genel öykü ve anemnez alınır. Ağrının başlangıcı, şiddeti, süresi, ağrıyı

azaltıcı uygulamaları veya ağrısını arttıran faktörler sorgulanır. Hastanın ağrısı ağrı skalaları ile düzenli olarak sorgulanmalıdır (Ovayolu & Ovayolu, 2017).

Ağrı çok yönlü objektif olmayan, bireye özgü bir semptom olduğu için şiddetinin değerlendirilmesi oldukça zorlu bir süreçtir. Değerlendirme için geliştirilmiş özel skalalar vardır. Tek boyutlu ve çok boyutlu olarak iki kategoriye ayrılmıştır (Tablo 1).

Tablo 1: Tek Boyutlu ve Çok Boyutlu Ağrı Ölçekleri

Tek Boyutlu Ağrı Ölçekleri	Çok Boyutlu Ağrı Ölçekleri
- Sözel Değerlendirme Skalaları (VDS) - Sayısal Değerlendirme Skalaları (NSR) - Görsel Analog Skala (VAS) - Analog Renkli Devamlı Skala - Yüz İfadesi Skalası (Face S) - Basit Kelime Skalası	- McGill ağrı anketi (MPQ) - West Haven-Yale çok boyutlu ağrı envanteri - Dartmouth Ağrı Anketi (DPQ) - Kısa ağrı envanteri - Memorial ağrı değerlendirme kartı - Tanımlayıcı diferansiyel skala (DDS) - Bel Ağrısı Sonuç Skalası - Ağrı algılama profili - Ağrı rahatsızlık skalası (PDS)

Dünya Sağlık Örgütü ağrısı, etiyolojilerine göre, anatomiye göre, başlama süresine göre ve patofizyolojiye göre sınıflandırmıştır (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Etiyolojilerine Göre Ağrı: Ağrının sebebine göre yapılan sınıflamadır. Kanser ağrısı, post hepatik, anemiye bağlı ağrı ve artrit gibi kemik ağrılarıdır (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Anatomiye Göre Ağrı: Vücudun herhangi bir bölge ya da bölgelerinde ağrının hissedilmesi olarak tanımlar. Baş ağrısı, bel ağrısı, omuz ağrısı gibi ilgili vücut yeri ifade edilir (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Başlama Süresine Göre Ağrı: Akut ağrı ve kronik ağrı olarak ikiye ayrılır. Bireyin ağrıyı yaşama süresi ile ilgilidir. Akut ağrı, birdenbire oluşan doku hasarıyla başlayıp yara iyileşmesi sürecinde giderek azalarak kaybolur. Akut yaralanmalarda ortaya çıkan ağrılar örnek verilebilir. Kronik ağrı, akut ağrı 3-6 ay süre sonrası halen devam ediyorsa kronik ağrı olarak değerlendirilir (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Patofizyolojiye Göre Ağrı: Ağrıya sebep olan patofizyolojik duruma bağlı ortaya çıkan ağrı türüdür. Nosiseptik ve nöropatik ağrı olarak ikiye ayrılmaktadır (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Nosiseptif Ağrı: Nosiseptörlerin uyarılması sonucu iç organlarda, kemik veya kaslar gibi dokularda oluşan hasardan kaynaklanabilir. Nosiseptif ağrı somatik ve viseral ağrı şeklinde iki kategoriye ayrılır (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

- *Somatik Ağrı*: Somatik ağrı daha çok somatik nöronlarla taşınan kas iskelet sistemi veya deri yaralanması sonucu oluşan bir ağrı şeklindedir. Ani olarak birdenbire başlar, keskindir. Ani travma, ortopedik kırık, çıkık veya deride oluşan küçük bir kesi sonucu oluşan ağrılar örnek verilebilir (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

- *Visseral Ağrı*: Kolay lokalize edilemeyen, yavaş yavaş artan, künt tarzında ve kramp şeklinde, başka bölgelere doğru yayılım gösterebilen ağrı şeklindedir. Miyokarttan kaynaklanan ağrılar sol kola, miyokard ağrısının sol omuza, apandisit ağrısının abdomene yayılması gibi yansıma bölgeleri olabilmektedir (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

Nöropatik Ağrı: Merkezi veya periferik sinir sistemi hasarının neden olduğu yaralanma, işlev bozukluğu veya hastalıklar sonucu sinirsel aktivitelerin anormalliğinden kaynaklanan ağrılardır. Sinir sıkışması, diyabet bağlı ağrı duyusunun doğrudan etkilenmesi örnek verilebilir. Bu ağrılara karıncalanma, uyuşma, yanma semptomları eşlik edebilir (Saygin & Yağcı, 2019; Erçalık, 2022).

4. AĞRI TEDAVİSİ

Günümüzde ağrının kontrolünde yaygın olarak farmakolojik yöntem kullanılsa da nonfarmakolojik yöntemlerden tamamlayıcı terapilerin kullanımı da göz ardı edilemez şekilde artmıştır. Farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemlerle ağrı kontrol altına alınır (Özveren, 2011).

4.1. Farmakolojik Yöntemler

Ağrıda farmakolojik tedavi bireyler arasında farklılık gösterir. Kişilerin ağrı nedeni aynı olsa da şiddeti, ağrı eşiği ve toleransından kaynaklı olarak kişiye özel tedavi uygulanır. Farmakolojik yöntemler, analjezik ilaçlardır. Analjezik ilaçlar kendi içinde dört kategoriye ayrılır; non-opioid (parasetamol), opioidler (morfin, fentanil, tramadol, metadon), non-steroid antiinflatuar (NSAİ) ve adjuvan analjezik (antidepresanlar, antiepileptik) ilaçlardır (Arslan et al., 2013).

Non-opioid İlaçlar: Ağrının farmakolojik tedavisinde ilk tedavi seçeneğidir. Postoperatif dönemde, doğum sonrası ağrılarda, diş ağrılarında, adet ağrılarında, osteoartritte, enflamatuar hastalıklarda, akut ağrılarda kullanılır (Arslan et al., 2013).

Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİ): Kardiyovasküler, kas iskelet sistem hastalıklarından kaynaklanan ağrılarda kullanılır (Arslan et al., 2013).

Opioid İlaçlar: Kanseri ağrısı gibi şiddetli ağrı durumlarında, diyabetik nöropati sonucu gelişen ağrılarda kullanılabilir (Arslan et al., 2013).

Adjuvan İlaçlar: Antidepresanlar, anksiyolitikler, steroidler, antiepileptikler ve lokal anestezikler bu gruba girer. Nöropatik ağrıda, beyin ödemi ve inflamasyonda tercih edilir (Arslan et al., 2013).

Ağrı yönetiminde farmakolojik uygulamaların yaygın kullanıldığı bilinmektedir. Ancak bu yöntemler ağrıyı istendik düzeyde azaltmamakta ve hastalarda ağrı yönetimini tam anlamıyla sağlayamamaktadır. Bu durum hem ağrıyı hisseden hastalar hem de hasta yakınlarının ağrı yönetiminde farklı arayışlara yönelmesine, dolayısıyla da ağrı yönetiminde tamamlayıcı terapi yöntemlerinin kullanımının yoğunlaşmasına neden olmaktadır (Sayın et al., 2020).

4.2. Nonfarmakolojik Yöntemler

Nonfarmakolojik yöntemler, ağrının ilaç dışı yöntemlerle kontrol altına alınmasını kapsar. Bireylerin kolaylıkla uygulaması açısından ve analjezikler gibi yan etkilerinin olmaması gibi olumlu etkileri vardır (Özveren, 2011).

Palyatif bakımda tedavi alan kanser hastalarının ağrı yönetiminde tamamlayıcı ve bütünleştirici terapi yöntemlerinin kullanıldığı görülmektedir. Kanser ağrısının yönetiminde tamamlayıcı terapilerden masaj yapma, fiziksel aktivite ve egzersiz, sıcak uygulama, soğuk uygulama, masaj, aromaterapi, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), meditasyon, yoga, müzik terapileri, dikkati başka yöne çekme, hayal kurma, akupunktur, refleksoloji, terapötik dokunma, hidroterapi, reiki, biyoenerji, biyoelektromanyetik terapiler, plasebo, fitoterapi kullanılmaktadır (Pekmezci Purut et al., 2022).

Tamamlayıcı terapiler insan var olduğundan beri uygulanan, bireylerin sağlığını kazanmak için farmakolojik yöntemlerin paralelinde kullanılan terapilerdir (Kaya et al., 2020). Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan tamamlayıcı terapi uygulamaları, farklı sağlık sorunlarıyla baş edebilmek adına kullanılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılan bu yöntem bilimsel temelli, kanıta dayalı uygulamalarla desteklenen bütüncül sağlık hizmetiyle sağlanan terapi yöntemidir. Tamamlayıcı terapi uygulamaları hastaların inanç, din, yaşam şekli ve kültürlerine göre değişkenlik göstermektedir (Özdelikara & Taştan, 2019).

Tamamlayıcı terapinin faydaları;

- Hastalar ve hemşire arasında olumlu ve terapötik ilişkiyi geliştirir,
- Hastaya holistik bakış açısıyla yaklaşım sağlar,
- Hastalıkları önler, ağrıyı azaltır veya giderir,
- Öz-bakımı artırarak ve bireyin güçlenmesini sağlar,
- Bireyselleşmiş sağlık bakımının sunulmasına olanak sağlar,

- Farmakolojik tedaviden kaynaklanın yan etkileri (ağrı, bulantı, kusma gibi) azaltır,
- Psiko-emosyonel endişeleri azaltır,
- Yaşam kalitesini artırır.

Yapılan çalışmalarda kronik hastalığı olan kişilerde tamamlayıcı terapiyi kullanma prevalansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Kutlu et al., 2009). Güngörmüş ve Kıyak'ın (2012) çalışmasında kronik hastalıklarla ilişkili ağrısı olan bireylerin (%45) ağrıyı gidermek için tamamlayıcı alternatif terapi yöntemi kullandığı bulunmuştur (Güngörmüş & Kıyak, 2012). Yapılan bir çalışmada masaj terapisi, aromaterapi, reiki ve terapötik dokunmanın ağrı yönetimine olumlu yönde etki ettiği ve hastaların ağrıların azaldığı belirlenmiştir (Berger et al., 2013). Başka bir araştırmaya bakıldığında, Romeo ve arkadaşlarının (2015) çalışmasında akupunktur tedavisi sonrasında hastaların ağrı düzeyinde anlamlı derecede azalma olduğu gösterilmiştir (Romeo et al., 2015). Kav ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Türkiye'de kanser tedavisi alan hastalarda tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemlerinin kullanım oranı %22,1-84,1 arasında değişmektedir ve ortalamasının %46,2 olduğu bulunmuştur (Kav et al., 2008). Tamamlayıcı terapiler;

Masaj Yapmak: Birçok kültürde kullanılan, eskiden beri var olan, ilgili bölgeye yapıldığında dolaşımı arttırarak kas spazmlarını çözerek bireyin rahat olmasını sağlar. Doku reseptörleri aracılığıyla kapı kontrol mekanizmasını harekete geçirerek ağrı duyusunun azalmasını sağlar (Kav et al., 2008).

Fiziksel Aktivite ve Egzersiz: Kas ve kemiklerin esnekliğini, dayanıklılığını artırır. Ağrıyı azaltmada etkilidir, halsizlik ve yorgunluğu da hafifletir(Ardic, 2014).

Sıcak Uygulama: Sıcak su torbası, ısıtıcı battaniye, sıcak banyo, sıcak kaynağı olan herhangi bir uygulama sıcak uygulamaya girmektedir. Vazodilatasyonun etkisi ile sinir uçlarındaki ağrı oluşturan bası ve gerilme şeklindeki olumsuz durumları azaltır (Ardic, 2014).

Soğuk Uygulama: Ödemi ve kas spazmını azaltarak veya ortadan kaldırarak ağrının giderilmesine yardımcı olur. Periferik sinir iletimini bloke eder. Özellikle travma sonrasında, kanamada, böcek ısırıklarında, romatoid artrit ve yanık tedavisinde kullanılır (Uyar & Akin Korhan, 2011).

Aromaterapi: Eski çağlardan beri kullanılan aromaterapi, birçok bitkinin hoş kokulu bölümlerinden oluşan esansiyel yağlar ile yapılır ve tedavi amacıyla kullanılır. Deriye masaj, oral alım, gargara, vajinal ya da anal fitil veya inhaler kullanım şekilleri vardır. Aromatik yağlarının buharlaşabilme özelliğinden dolayı genellikle solunum yoluyla uygulanmaktadır. Hipertansiyon, nabız durumundaki

değişiklik ve anksiyete, kaygı düzeyine olumlu etkileri olduğu özellikle ağrılarda da etkili olduğu bilinmektedir (Özdemir & Öztunç, 2013).

Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS): Cilde yerleştirilen elektrotlar ile sinir sistemine kontrollü uygulanan düşük voltajlı elektrik akımının uygulamasıdır. Akut veya kronik ağrılarda kullanılan ağrıyı azaltıcı ve giderici yöntemdir (Bıçer & Balçık, 2019).

Meditasyon: Meditasyon, nefes tekniklerinin ön planda olduğu, dikkati düşünceye odaklayan, psikolojik olarak huzuru sağlayan uygulamadır. Gevşeme ile birlikte anksiyete ve depresyon tedavisinde, ağrı yönetiminde ve özellikle fibromiyaljide meditasyondan faydalanılmaktadır (Uyar & Akin Korhan, 2011).

Müzik Terapileri: Müzik dinletme bir diğer yöntem olan dikkati başka yöne çekme ile aynı kategoriye konulabilir. Bireye müzik dinleterek dikkati ağrı dışında bir uyarana yöneltmesi şeklinde odak noktayı değiştirir. Endorfin salgısını arttırarak bireyi rahatlatır (Uyar & Akin Korhan, 2011).

Dikkati Başka Yöne Çekme: Dikkati başka yöne çekmede amaç bireyin odak noktasını değiştirerek ağrıya olan toleransını arttırmaktır. Bireyin ağrı eşiği yükselir (Tekeloğlu & Yazmalar, 2015).

Hayal Kurma: Bireyin hayal kurarak, bir düşünceye yoğunlaşarak gevşemesini sağlar. Bu başka bir birey tarafından rehberlik edilerek de uygulanabilir. Gevşeme ile birlikte solunum ve nabız ritmik olur, ağırlı uyarandan uzaklaştırılarak, ağrı şiddetinin azalmasına yol açar (Tekeloğlu & Yazmalar, 2015).

Akupunktur: Akupunktur, Latince, iğneyle tedavi anlamına gelen “iğne” manasına gelen “acus” ve “batırmak” manasına gelen “puncture” kelimelerinden oluşmuştur. 2000 yıldan uzun süredir kullanılan geleneksel Çin Tıbbının bir buluşu olan akupunktur tamamlayıcı tıp yöntemlerinden biridir. M.Ö. 3000 yıllarında uygulanmaya başlanan bu yöntem, ülkemizde 1960’lı yıllarda Dr. Kayır Doy tarafından uygulandığı bilinmektedir. Akupunktur ağrılı durumları azaltmak için iğnelerle özel periferel sinirlere yapılan uygulamadır. Akupunktur tedavisinde etkili olan unsur iğnenin batırıldığı noktadır ve noktanın uyarılmasıdır. Akupunkturun kanser hastalarında ağrıyı azaltmada etkisi kanıtlanmıştır (Tekeloğlu & Yazmalar, 2015).

Refleksoloji: Refleksoloji, ayak, el, kulaklarda ve bedenin tüm bölgelerinde bulunan özel refleks noktalarına basınç uygulayarak stresin azaltılmasını sağlayarak bedende fizyolojik değişikliklere yol açar. Bu sistemlere karşılık gelen noktalarla bağlantılı olan organ ve sistemlerin bu noktaların beden anatomisinin aynası olduğu prensibine dayanır (Özdemir & Öztunç, 2013).

Terapötik Dokunma: Vücuttaki bazı enerji noktalarına dokunarak bireyde rahatlama oluşturma ile birlikte ağrının giderilmesidir.

Reiki: 20. yüzyılın başında Japonya’da ortaya çıkmıştır. Rei “Yüksek Güç veya Tanrının Bilgeliği”, Ki ise “yaşam gücü enerjisi” anlamına gelen reikide amaç, enerji aktarımı ile ruhsal şifa vermeye dayalı bir tekniktir. Ruhsal olarak yönlendirilmiş yaşam gücü olarak ifade edilir. Farklı bir çalışmada ise ‘titreşimli bir enerji terapisi’ olarak açıklanmaktadır (Erdoğan & Çınar Pakyüz, 2011)(Uyar & Akin Korhan, 2011).

Plasebo: Psikolojik kaynaklı ağrılarda ağrı kontrolünün farmakolojik olarak önlenemediğinde ağrı ile baş etmeyi sağlamak için verilen farmakolojik olmayan maddedir. Madde farmakolojik değildir (Ardic, 2014).

5. SONUÇ

Sonuç olarak, palyatif bakımda kanser hastalarının tamamlayıcı terapi kullanımına ilişkin araştırmalar incelendiğinde, ağrı semptomunun hafifletilmesinde etkin olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. Tamamlayıcı terapi yöntemlerinin palyatif bakım servisinde kanser tedavisi alan hastaların bakımında kullanım oranları gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenle; sağlık profesyonellerinin bu yöntemler hakkında güncel ve yeterli düzeyde bilgiye sahip olmaları önemlidir. Tamamlayıcı terapilerin semptomlarını iyileştirmek ve fonksiyonel kapasitelerini artırmak için geliştirilmiş önemli bir uygulamalardır. Tamamlayıcı terapilerden yoga, reiki, dans terapi, akupunktur, masaj terapi, müzik dinleme, hayal kurma, meditasyon, hipnoz, stresle baş etme, aromaterapi, terapötik dokunmanın hastaların ağrı düzeylerinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ağrının yönetiminde tamamlayıcı tedavilerin etki düzeyinin belirlenebilmesi için yapılacak geniş örneklem çalışmaları ve kanıta dayalı tamamlayıcı terapi uygulamaların palyatif bakım kliniklerinde kullanımının artırılması önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Ardic, F. (2014). Health Benefits of Exercise. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi*, 60(2), 9–14.
2. Arslan, D., Tatli, A. M., & Uyeturk, U. (2013). Cancer-related pain and treatment. *Abant Medical Journal*, 2(3), 256–260. <https://doi.org/10.5505/abantmedj.2013.85856>
3. Aydede, M. (2017). Defending the IASP Definition of Pain. *The Monist*, 439-464.
4. Berger, L., Tavares, M., & Berger, B. (2013). A Canadian Experience of Integrating Complementary Therapy in a Hospital Palliative Care Unit. *Journal Of Palliative Medicine*, 1294-1298.
5. Biçer, İ., & Yalçın Balçık, P. (2019). Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp: Türkiye ve Seçilen Ülkelerinin İncelenmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 245-257.
6. Elçigil, A. (2012). Palyatif Bakım Hemşireliği. *Gülhane Tıp Dergisi*, 329-334.
7. Erdoğan, Z., & Çınar Pakyüz, S. (2011). Reiki: Eski bir iyileştirme-modern bayanlık uygulaması. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 86-91.
8. Güngörmüş, Z., & Kıyak, E. (2012). Ağrı yaşayan bireylerin tamamlayıcı ve alternatif tedaviye ilişkin bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Ağrı*, 123-129.
9. Işık, K. (2020). Palyatif Bakımda Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Terapiler. İstanbul: Efe Akademi Yayınevi.
10. J. Romeo, M., Parton, B., Rachel, R., Hays, L., & Conboy, L. (2015). Acupuncture to Treat the Symptoms of Patients in a Palliative Care Setting. *The Journal of Science and Healing*, 357–362.
11. Kav, S., Hanoğlu, Z., & Algier, L. (2008). Türkiye’de Kanserli Hastalarda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Kullanımı: Literatür Taraması. *Uluslararası Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 32-35.
12. Kaya, Ş., Karakuş, Z., Boz, İ., & Özer, Z. (2020). Dünyada ve Türkiye’de Tamamlayıcı Terapilere İlişkin Yasal Düzenlemelerde Hemşirelerin Yeri. *Journal of Academic Research in Nursing*, 584-591.
13. Ovaolu, Ö., & Ovaolu, N. (2017). Palyatif Bakım Alan Kanser Hastalarının Ağrı Yönetiminde İntegratif Yaklaşımlar. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 54-64.
14. Ovaolu, Ö., & Ovaolu, N. (2019). Hastalarında Sık Karşılaşılan Semptomlar ve Hemşirelik Yönetimi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 42-58.
15. Ögüt Düzen, K., & Korkmaz, M. (2015). Kanser Hastalarında Semptom Kontrolü ve Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp Kullanımı. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 67-76.

- 16.Özdelikara, A., & Taştan, A. (2019). Multiple Skleroz ve Tamamlayıcı Terapiler. *Journal of Academic Research in Nursing*, 228-232.
- 17.Özdemir, H., & Öztunç, G. (2013). Hemşirelik Uygulamalarında Aromaterapi. *Türkiye Klinikleri J Nurs Sci*, 98-104.
- 18.Özveren, H. (2011). Ağrı Kontrolünde Farmakolojik Olmayan Yöntemler. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 83-92.
- 19.Pekmezci Purut, H., Genç Köse, B., Akbal, Y., Aşık Özdemir, V., & Kefeli Çol, B. (2022). Kemoterapi Alan Kanser Hastalarında Görülen Semptomlar ve Tamamlayıcı Terapi Uygulamaları Kullanımları. *Health Care Academician Journal*. <https://doi.org/10.52880/sagakaderg.1045498>
- 20.Romeo, M. J., Parton, B., Russo, R. A., Hays, L. S., & Conboy, L. (2015). Acupuncture to Treat the Symptoms of Patients in a Palliative Care Setting. *EXPLORE*, 11(5), 357–362.
- 21.Sayın Kaşar, K., Ünal, E., Çapacı, S., Kütmeç Yılmaz, C., & Duru Aşiret, G. (2020). Yaşlı Bireylerin Ağrıya Yönelik Tamamlayıcı ve Alternatif Tedavi Kullanım Durumu ve Tutumu. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 271-277.
- 22.Saygin, M., & Yağcı, Ü. (2019). Ağrı Fizyopatolojisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.444237>
- 23.Tekeloğlu, İ., & Yazmalar, L. (2015). Rehabilitasyonda Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler. *İstanbul: Nobel Kitabevi*.
- 24.Uyar, M., & Akin Korhan, E. (2011). The Effect Of Music Therapy On Pain And Anxiety In Intensive Care Patients. *Ağrı - The Journal of The Turkish Society of Algology*, 23(4), 139–146.
- 25.Yıldırım, D., Kırşan, M., Kıray, S., & Akin Korhan, E. (2017). Palyatif Bakımda Tamamlayıcı ve Bütünleştirici Terapilerin Ağrı Yönetimine Etkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 511-517.
- 26.Zincircioğlu, Ç., Şenoğlu, N., Köken, İ., & Sutaş Bozkurt, P. (2016). Palyatif Bakım Hastalarında Ağrı Yönetimi. *Türkiye Klinikleri*, 38-49.

Sporcu Beslenmesi

Pelin KAYA¹, Aylin Gülten ÜREDİ²,

Neslihan YEŞİLOTALİ³, Serap GÖKÇE ESKİN⁴

1 Dyt Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9496-5377>

2 Dyt Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2093-1366>

3 Dyt Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7003-9849>

4 Doç. Dr Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8940-6116>

Giriş

Yeterli ve dengeli beslenmenin yanında düzenli fiziksel aktivite sağlığın sürdürülmesinde önemlidir (Açıkgöz, 2019; Fadıloğlu, 2021). Son 10 yıldır spor ve egzersiz konulu çalışmalarda en önemli gelişmeler sporcu beslenmesi alanında olmuştur (Fadıloğlu, 2021).

Sporcunun ideal beslenmesi; vücut ağırlığını istenen aralıkta tutmalı ve doğru besin ögesi bileşenlerini sağlamalıdır (Açıkgöz, 2019). Uygun enerji alımı sporcu beslenmesi için önemlidir. İstenilen aralıkta alınan enerji; vücut fonksiyonlarını desteklemeye ve besin öğelerinin alım miktarlarını belirleyerek vücut kompozisyonunu düzenlemeye katkı sağlar (Gönenç, 2021). Vücuda alınması gereken enerjiyi karbonhidrat, protein ve yağlar oluşturur. Karbonhidrat desteği sporcularda egzersiz öncesi, egzersiz sırası ve sonrasında önem teşkil eder (Mengi, 2016). Proteinler enerji sağlar fakat öncelikli enerji kaynağı olarak kullanılmaz. Proteinler kaslardaki protein sentezini uyarmakta ve aynı zamanda iskelet kaslarının egzersize uyumunu kolaylaştırmaktadır. (Açıkgöz, 2019) Uzun süreli olmayan egzersizlerde öncelikli yakıt kaynağı karbonhidrattır. Aktivitenin şiddeti ve süresi artınca yağlar karbonhidratlarla birlikte kullanılmaya başlanmaktadır (Ulaş, 2018). Spor performansı için vitamin ve mineral istenilen düzeyde alınmalıdır. Yapılan çalışmalara göre sporcuların sporcu olmayanlardan daha fazla vitamin mineral takviyesine ihtiyaçları yoktur (Açıkgöz, 2019). Su, vücudun tüm dokularında bulunur ve elzem bir besin ögesidir. Genellikle sporcuların su ihtiyacı spor yapmayan kişilerden daha yüksek düzeydedir (Çırak ve Çakıroğlu, 2017). Alkol tüketimi ise fiziksel performansın düşmesine neden olabilmektedir (Ulaş, 2018)

Sporcularda bilinçsiz ve dengesiz beslenme, zamanın kısıtlı olması nedeniyle hızlı yeme veya yemeğin geçiştirilmesi gibi olumsuz beslenme alışkanlıklarına dönüşebilmektedir (Çelik ve ark., 2016). Üniversite öğrencileri hayat boyunca süregelen alışkanlıkların yerleştiği bir dönemdir ve beslenme ile ilgili davranışlar yönünden risklidir (Oğur ve ark., 2017; Özvurmaz ve ark., 2018) Özellikle yağ ve enerji bakımından zengin, fast-food türünde beslenme sıklığında artış ve fiziksel aktivitede azalma, obezite ve yeme bozuklukları prevelansının artmasına sebep olabilmektedir (Kadıoğlu ve Ergün, 2015). Yeme bozuklukları; beslenme yetersizliği, aşırı beslenme, depresyon, madde bağımlılığı, anksiyete gibi ciddi sorunlara neden olabilen, yeme alışkanlıklarındaki sapmalara denir. Amerikan Psikiyatri Birliği (APA), klinik yeme bozukluklarını; Anoreksiya Nervoza (AN), Bulimiya Nervoza (BN), sınıflandırılmayan (atipik) yeme bozuklukları olmak üzere üç grup altında toplamaktadır (Ulaş ve ark., 2013).

Sporcuların sağlıklı beslenme bilgisine sahip olmadıkları ve beslenme konusunda başkalarının tavsiyelerine ihtiyaç duydukları bilinmektedir. Yeterli ve

dengeli bir beslenme planı olmayan sporcularda beslenmeyle ilgili sorunlar görülebilir (Çırak, 2016). Sporcuların açlığı devamlı inkâr etmelerinden kaynaklı duydukları stres, yemekle ilgili takıntıları, vücut ağırlığı kazanmaktan korkmaları ruhsal bir bunalım yaşamalarına neden olabilmektedir (Topçu, 2017). Spor nedenli baskı durumunda, sporun türü beden memnuniyetsizliğinin belirleyicilerindendir. Bu baskı genellikle estetik (jimnastik, artistik paten vb.) ve vücut ağırlığı sınıflandırması olan sporlarda (judo, boks, güreş vb.) daha yaygın olarak görülmektedir (Tuğal, 2019). Ebeveynler ve antrenörler, sporcuların yetenek beceri ve işlevlerini vurgulayarak, bozulmuş beden algısına karşı mücadele etmelidir (Yıldırım, 2018).

Beslenme ve Sağlıklı Beslenme

Beslenme; büyüme, yaşamı sürdürülebilmek ve sağlığı korumak amacıyla besinlerin kullanılmasıdır (Gönenç, 2021). Sağlıklı beslenme ise besinlerin doğru bileşim ve miktarlarda alınıp tüketilmesidir (Açıkgöz, 2019). Sağlıklı beslenme ve düzenli fiziksel aktivite sağlığın yapıtaşlarıdır (Açıkgöz, 2019; Fadiloğlu, 2021). Son 10 yıl içinde spor ve egzersiz bilimi konulu çalışmalarda en önemli gelişmeler sporcu beslenmesi konusunda olmuştur (Fadiloğlu, 2021).

Sporcularda Beslenme

Sporcu beslenmesi; sporcu için gereken temel besin öğelerinin karşılanması, sağlığın sürdürülmesi, antrenman ve yarışma için gereken enerjinin alınması konularını kapsamaktadır (Mengi, 2016). Sporda başarıyı getiren en önemli etkenler arasında beslenme önemli bir sıradadır (Acar, 2021). Sporcu için ideal beslenme; vücut ağırlığının istenilen seviyede tutulmasını sağlayan ve doğru besin öğesi bileşenlerinden oluşandır (Açıkgöz, 2019).

Sporcu Beslenmesinin Amacı

Sporcu beslenmesinin en önemli amacı; sporcunun sağlık durumunu korumak, performansını üst seviyelere çıkarmak ve sakatlanma durumlarını azaltmaktır (Açıkgöz, 2019). Bunların yanında sporcunun cinsiyetini, yaşını, fiziksel aktivitesini, egzersiz türü ve şiddetini, beslenme alışkanlıklarını, sosyoekonomik koşullarını ve harcadığı enerjiyi göz önüne alarak yeterli ve dengeli bir şekilde beslenmesini sağlamaktır (Özdemir, 2010; Acar, 2021; Açıkgöz, 2019; Namlı ve Yaman, 2019).

Beslenmenin Sporculara Faydaları

Antrenman ve yarışlardaki performansın artırılmasını sağlar. aşırı vücut ağırlığı kazanımını engeller, vücuttaki elektrolit kayıplarının verdiği

rahatsızlıkları önler, sindirim sisteminin düzenli bir şekilde çalışmasını sağlar (Mercan, 2021).

Sporcuların Beslenmelerinde Dikkat Etmeleri Gereken Ortak Temel Unsurlar

Enerji ve besin öğelerinin yeterli miktarlarda ve uygun öğün miktarlarıyla tüketilmesini sağlamak (Özdemir, 2010; Acar, 2011). Vücudun yağ oranı ve yağsız kütle yüzdesinde düzeni oluşturmak, antrenman sonrasında olabilecek en iyi seviyede toparlanmayı sağlamak ve sıvı dengesini düzenlemektir (Özdemir, 2010).

Sporcularda Enerji ve Besin Öğeleri

Enerji

Uygun enerji alımı sporcu beslenmesinin yapı taşıdır. Uygun miktarda alınan enerji; vücut fonksiyonlarını desteklemeye ve besin öğelerinin alım miktarlarını belirleyerek vücut kompozisyonunu düzenlemeye katkı sağlar (Gönenç, 2021). Sporcuların gün içinde almaları gereken enerji ihtiyaçları diğer insanlara göre 2-3 kat fazla olabilmektedir. Sporcuların enerji ihtiyaçları cinsiyet, yaş, ağırlık, kas kütlesi, çevresel faktörler, stres durumu, yaralanma ve sakatlık durumuna göre değişmektedir. Ayrıca spor branşının türü, antrenmanın içeriği ve yoğunluğuna göre de değişmektedir (Açıkgöz, 2019). Sporcunun enerji ihtiyacı kalorimetre yöntemleriyle saptanamıyorsa Schofield ile Harris-Benedict formülleriyle kolayca bulunabilir. Çıkan sonuç aktivite katsayısıyla çarpılır ve toplam enerji harcaması (TEE) tespit edilir (Mengi, 2016).

Tablo 1. Günlük enerji gereksinim formülleri (Açıkgöz, 2019)

Cinsiyet	Harris Benedict Formülü
Erkek	$66,5 + (13,75 \times \text{ağırlık(kg)}) + (5,003 \times \text{boy(cm)}) - (6,775 \times \text{yaş(yıl)})$
Kadın	$65,5 + (9,563 \times \text{ağırlık(kg)}) + (1,85 \times \text{boy(cm)}) - (4,676 \times \text{yaş(yıl)})$
Cinsiyet-Yaş	
15-18	$17,6 \times \text{ağırlık(kg)} + 656$
Erkek	$13,3 \times \text{ağırlık(kg)} + 690$
Kadın	
18-30	$15,0 \times \text{ağırlık(kg)} + 690$
Erkek	$14,8 \times \text{ağırlık(kg)} + 485$
Kadın	
30-60	$11,4 \times \text{ağırlık(kg)} + 870$
Erkek	$8,1 \times \text{ağırlık(kg)} + 842$
Kadın	

Spor beslenmesinde yeni bir terim olan Kullanılabilir Enerji (KE); diyetle alınan enerjiden egzersiz için harcanan enerji miktarının çıkarılıp sonra bu değerin yağsız vücut ağırlığına (FFM) bölünmesidir (Gönenç, 2021). Son zamanlarda enerji dengesi kavramı yerine Kullanılabilir enerji kavramı tercih edilmektedir (Mengi, 2016). Genç ve sağlıklı bireylerde kullanılabilir enerji 45 kkal/kg FFM/gün ise enerji dengesi sağlanmış demektir (Gönenç, 2021). Bu değer 30 kkal/kg FFM/gün'den az çıkıyorsa vücut fonksiyonları bozulmaya başlıyor demektir (Mengi, 2016).

Sporcularda enerjinin yetersiz alımı ağırlık ve kas kaybına, elektrolit dengesizliğine, yorgunluğa, yaralanmalara, endokrin fonksiyon bozukluklarına neden olabilir (Açıkgöz, 2019). Enerjinin fazla alımı ise, vücut yağının artışına, vücut ağırlığı kazanımına, yorgunluğa, yaralanma riskinin artmasına ve performansın düşmesine neden olabilir (Mengi, 2016).

Karbonhidratlar

Karbonhidratlar (CHO) sporcu beslenmesinde oldukça önemlidirler (Mengi, 2016). Beyin, merkezi sinir sistemi ve kaslar için hızlı ve oldukça etkili bir enerji kaynağıdır (Gönenç, 2021). Karbonhidrat vücut içinde belirli bir düzeyde depolanır bu yüzden depo miktarı gün içinde CHO alımına ve yapılan egzersize göre değişebilmektedir (Mengi, 2016). Sporcularda egzersiz öncesi, egzersiz sırasında ve sonrasında karbonhidrat desteği çok önemlidir (Mengi, 2016). Sporcuların aldığı CHO miktarı; harcadıkları toplam enerji, yaptıkları spor branşı ve yaşadıkları çevre koşullarına göre ayarlanır. Ağır antrenman dönemlerinde de gereksinimi değişebilmektedir (Mercan, 2021). Sporcuların genellikle günlük CHO gereksinimi günde 6-10 g/kg'dır. Yani günlük enerjinin %55-70 kadarıdır (Gönenç, 2021). Karbonhidrat gereksinimi düşük seviyedeki aktivitelerde günlük 3-5 gram/kg, orta seviyedeki egzersizlerde 5-7 gram/kg, yüksek seviyedeki egzersizlerde 6-10 gram/kg, çok yüksek seviyedeki egzersizlerde 8- 12 gram/kg olarak değişmektedir (Mengi, 2016). Antrenmandan 2-3 saat önce bir ara öğün alınmalı ve bu ara öğünde karbonhidrat alımı 1,2 g/kg olmalıdır. Antrenman sonrası glikojen depolarının doldurmak için antrenman bitimindeki ilk 2 saatte bayanların en az 50 gram, erkeklerin 70 gram karbonhidrat içeren yiyecek ve içecek tüketmesi önerilmektedir (Açıkgöz, 2019).

Karbonhidrat yükleme

Karbonhidrat yükleme işlemi; egzersiz saatlerinin ve karbonhidrat alımının değiştirilerek kas glikojen depolarını üst seviyeye çıkarmayı amaçlamaktadır. Müsabakadan önceki 1-3 gün dinlenme ve 10-12 g/kg karbonhidrat alımı işlemleriyle karbonhidrat yüklemesi yapılır. Bu sayede kas glikojen depoları 2

kata kadar artabilmektedir (Gönenç, 2021). CHO yükleme işlemi genellikle dayanıklılık sporcularında 90 dakika veya daha fazla süre yarışta kalabilmek için tercih edilmektedir (Açıkgöz, 2019).

Tablo 2: Aktivite Türü ve Süresine Göre Önerilen Karbonhidrat Miktarları (Gönenç, 2021)

Aktivite Türü/Zamanı	Süre	Karbonhidrat miktarı
Düşük yoğunluktaki veya beceriye dayanan aktiviteler	Düşük şiddetli fiziksel aktivite	3-5 g /kg/gün
Orta derecede egzersiz programı	1 saat /gün	5-7 g /kg/gün
Dayanıklılık programı	1-3 saat /gün	6-10 g/kg/gün
Aşırı egzersiz programı	>4-5 saat /gün	8-12 g/kg/gün
Kısa süreli egzersiz	<45 dakika	Gerekli değil
Sürekli yüksek yoğunluklu egzersiz	45-75 dakika	Az miktarda
Orta/uzun süreli egzersiz	1-2,5 saat	30-60 g /saat
Yüksek dayanıklılık egzersizleri	>2,5-3 saat	>90 g /saat
Egzersiz sonrası hızlı toparlanma	0-4 saat	1-1,2 g /kg/saat Sonrasında günlük gereksinimlere dönülür

Protein

Yapılan egzersizler sırasında protein sentezi azalır ve protein katabolizması artar. Egzersiz sonrası kaslarda hücresel hasarlar oluşabilmektedir. Bu durumların engellenebilmesi için proteine ihtiyaç vardır (Fadıloğlu, 2021). Sporcularda protein gereksinmesi, Uluslararası Spor Beslenmesi Komitesi (ISSN) tarafından vücut ağırlığı başına 1,4 - 2,0 g/kg/gün olarak belirlenmiştir. Amerikan Spor Hekimliği Birliği (ACSM) tarafından belirlenen sporcunun ihtiyacını karşılayan günlük protein miktarı vücut ağırlığı başına 1,2 - 2,0 gram /kg/gün kadardır (Gönenç, 2021). Dayanıklılık sporcularının günlük gereksinimi 1,2 - 1,4 gram /kg iken kuvvet sporcularının ise 1,2 - 1,7 gram/kg'dır (Açıkgöz, 2019). Yani protein genel olarak toplam kalorisinin ortalama %10-35'ini sağlamalıdır (Mengi, 2016). Her egzersizin çeşidine göre protein ihtiyacı da değişmektedir (Fadıloğlu,2021).

Tablo 3: Çeşitli sporcu gruplarının günlük alması gereken protein düzeyleri (Ulaş, 2018)

Grup	Protein alımı (g/kg/gün)
Erkek dayanıklılık atletleri	1,6
Orta yoğunluklu dayanıklılık atletleri	1,2
Rekreasyonel dayanıklılık atletleri	0,8-1,0
Futbol, güç sporları	1,4-1,7
Direnç atletleri (antrenmanın ilk safhalarında)	1,5-1,7
Direnç atletleri (denge durumunda)	1,0-1,2
Kadın atletler	Erkek atletlerden yaklaşık %15 daha az

Egzersiz öncesi ve egzersiz sırasında protein alımı kaslardaki protein sentezini uyarır ve iskelet kaslarının egzersize uyumunu kolaylaştırır. Egzersiz esnasında protein alımı ise performansı artırmaz ama egzersizin verimini artırır (Açıkgöz, 2019). Antrenmanların arttığı dönemlerde sporcular yüksek miktarlarda protein tüketmeye eğilirler fakat bu yanlıştır çünkü yeterli bir beslenme planıyla uygun kalorinin alınması vücuda gereken proteini sağlar (Gönenç, 2021; Mengi, 2016). Ayrıca yapılan araştırmalar gereksinimin üstünde protein alınmasının performansı arttırmadığını göstermiştir (Gönenç, 2021). Bunun sebebi proteinler enerji sağlasa da öncelikli enerji kaynağı olarak kullanılmaz. Yakıt olarak kullanılan enerjinin sadece %5-10'u proteinlerden karşılanır (Açıkgöz, 2019). Öğün başına toplam 25-30 gram protein yeterli bir aralıktır (Mercan, 2021).

Yağlar

Sporcularda tavsiye edilen yağ miktarı günlük alınan enerjinin %20-35'idir (Gönenç, 2021). Yağ miktarının toplam enerjinin %20'sinden az olması elzem yağ asitleri ve ADEK vitaminlerinin yeterince sağlanamamasına neden olabilir. Toplam enerjinin %35'inden fazlasının yağ içermesi durumunda ise sporcunun performansında azalma ve gastrointestinal rahatsızlıklar gibi sağlık sorunları oluşabilmektedir (Mengi, 2016; Fadiloğlu, 2021). Beslenmemizde kullandığımız yağın 1/3'ü doymuş, 1/3'ü tekli doymamış, kalan 1/3'ü çoklu doymamış yağ asitlerini içermeli ve trans yağlar mümkün olduğunda alınmamalıdır (Mengi, 2016; Mercan, 2021). Doymuş yağ ve kolesterolü fazla bulunduran bir diyet kalp krizi riskini arttırabileceğinden sporcuların doymamış yağlar ağırlıklı beslenmesi gerekmektedir (Açıkgöz, 2019). Omega 3 bazı çalışmalara göre egzersizin oluşturduğu inflamatuvar tepkiyi azaltmaktadır (Mengi, 2016). Yağın mideden uzaklaşması uzun sürdüğü için yağ içeriği fazla olan yiyeceklerin egzersiz öncesinde fazla tüketilmemesine özen gösterilmelidir (Açıkgöz, 2019). Kısa ve orta süreli spor aktivitelerinde öncelikli yakıt kaynağı olarak karbonhidrattır. Fakat yapılan egzersizin şiddeti arttığında ve yapılma zamanı genişlediğinde

yağlar karbonhidratlarla birlikte kullanılmaktadır (Ulaş, 2018). Mesafe koşucuları, bisikletçiler ve kürekçiler enerji kaybını azaltmak amacıyla daha fazla yağ tüketmeye gereksinim duymaktadırlar (Gönenç, 2021).

Vitamin ve Mineraller

Egzersiz sonucu vitamin ve mineraller ihtiyacını arttıran birçok metabolik işlevin artışı, vitamin ve mineral kayıplarının artması, yıpranan dokuların yenilenmesi gibi sebeplerle sporcuların vitamin ve minerallere olan gereksinimleri artmaktadır. Spor performansı için vitamin ve mineralin yeterli düzeyde alınması çok önemlidir.

Yapılan çalışmalara göre sporcuların sporcu olmayanlardan daha fazla ek vitamin mineral takviyesine ihtiyaçları yoktur (Açıkgöz, 2019). Ancak enerji alımının kısıtlandığı, ciddi ağırlık kaybedildiği, düşük karbonhidratlı ve düşük yağlı diyetlerin uygulandığı, meyve sebze alımının azaldığı sporcularda yeterli vitamin mineral ihtiyacını karşılamak için ek supleman takviyesine gerek duyulabilmektedir (Gönenç, 2021; Açıkgöz, 2019). Enerji kısıtlı diyetler kullanan sporcular genelde B, D, C, E vitaminleri, betakaroten, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum, selenyum açısından yetersiz kalabilmektedirler (Mengi, 2016; Ulaş, 2018).

Vitaminler

B grubu vitaminleri egzersizle doğrudan ilişkili olmalarının yanı sıra kaslarda gereken enerjinin oluşmasında görev alırlar. B vitaminleri eksikliği özellikle vejetaryen ve yeme bozukluklarına sahip sporcuların performansını kötü etkilemektedir (Açıkgöz, 2019). C ve E vitamini antioksidanları egzersiz sırasında gerçekleşen reaksiyonlar sonucu meydana gelen serbest radikallerden vücudu korumaktadır (Fadıloğlu, 2021). Uzun süren antrenman veya müsabaka dönemlerinde C vitamini ihtiyacı artar. C vitamininin az veya yetersiz alınması fiziksel performansı etkileyebilmektedir (Açıkgöz, 2019). D vitamini, yeterli kalsiyum Emilimi, kemik sağlığının gelişimi, iskelet kasının gelişimi için önemlidir. Spor yapan kişilerin D vitamini seviyelerine belli aralıklarla bakılmalıdır. D vitamininin 30 ng/ml civarında olması normaldir (Ulaş, 2018).

Mineraller

Demir, kalsiyum, çinko ve krom egzersiz metabolizması için önemli minerallerdir (Açıkgöz, 2019). Demir fiziksel ve mental performansı etkilemektedir (Mengi, 2016). Demir eksikliği ve demir eksikliğinin yol açabildiği demir eksikliği anemileri kadın sporcularda sık rastlanmaktadır (Ulaş, 2018). Bu sebeple demir eksikliği riski taşıyan sporcularda demir alımı önerilen

RDA düzeyleri olan kadınlarda günlük 18 mg, erkeklerde günlük 8 mg üzerinde olmalıdır (Ulaş, 2018). Demir ile C vitamini içerikli besinlerin beraber alınması demir emilimini arttırmaktadır (Açıkgöz, 2019). Kalsiyum kaynaklarının doğru oranlarda alımı kemik doku yenilenmesini sağlayabilir (Ulaş, 2018). Diyetin kalsiyum açısından yetersiz olması kemik-mineral yoğunluğunu azaltmakta ve kırıkların oluşma riskini artırmaktadır (Mengi, 2016). D vitamini, kalsiyum ve hormonlar; kemik sağlığı için oldukça önemlidir (Ulaş, 2018). Çinko, tiroid hormon düzeyi ve bazal metabolizma hızına etki eder. Bu yüzden eksik alımı sporcu sağlığı ve performansı üzerinde olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Krom, insülinin işlevini maksimuma çıkartır. İnsülinin görevlerinden biri olan protein sentezini desteklemektir. Yeterli düzeyde krom alınırsa insülin kas protein sentezinde etkili olabilmektedir (Açıkgöz, 2019).

Antrenman ve Beslenme

Bireylerin egzersiz programına uyumlarında antrenmanın süresi, yoğunluğu kadar antrenmandan önce, antrenman boyunca, antrenman bitiminde t k tilecekleri besinler ve sıvıların içerikleri, alım sürelerinin planlanması da büyük önem taşır. Doğru beslenme ile kişinin antrenmana uyumu daha kolay olmaktadır. Sporcular hem sağlığın devamını sağlamak hem de kilo kontrolünü sürdürmek için yüksek performans gerektiren antrenmanlarda yeterli enerjiyi almalıdırlar. Yetersiz enerji alımına bağlı kişilerde kas kaybı, bitkinlik olmakta, sakatlanma ve hastalık riskleri artmaktadır (Fadıloğlu, 2021).

Antrenman  ncesinde Beslenme

Egzersizin  ncesi, egzersizden hemen önceki 4 saatlik ve 4 saatten daha az olan süreyi ifade eder. Bu sürede sporcularda yaygın beslenme prensipleri geçerlidir. Egzersiz öncesinde uygun beslenme durumu açlık haline kıyasla verimi yükseltmektedir ve uygun enerji tüketimiyle egzersiz anında acıkma hissine mani olmaktadır (Mengi, 2016). Egzersizden önce besin tüketiminin zamanlaması; bireyin seçimine, metabolizma-sindirim hızına, besinin türüne, spor türüne ve yoğunluğuna göre değişiklik gösterse de genellikle 2-4 saat öncesinde yapılması gerekmektedir (Mercan, 2021).

Yemek yenildikten hemen sonra egzersiz yapılması sporcu bireylerde midede kramp oluşumuna ve hazımsızlığa yol açabilmektedir. Fakat bu durum sporcu bireyleri egzersizden önce besinleri t k tmeme davranışına yönlendirebilir ve bu uzun süreli yüksek performans gerektiren yıpratıcı egzersizlerde sporcu bireylerin dayanıklılık sürelerini kısaltabilir. Egzersize başlamadan önce glikojen başta olmak üzere hidrasyon depolarının dolması önem taşır. Depolarda oluşan yetersizlikler verimi olumsuz şekilde etkileyebilmektedir (Mengi, 2016).

Egzersizden önce tüketilecek besinlerin zamanının ayarlanması ve içerikleri metabolizma-dayanıklılık veriminde büyük önem taşır. Egzersizden önce tüketilecek besinler egzersiz sırasında glikojen depolarının hemen boşalmaması öncelikle kompleks karbonhidrat içeriği bakımından zengin, uygun miktarda ve kolay sindirilebilir olmalıdır (Mengi, 2016). Karbonhidrat içeriği bakımından zengin beslenme, sporcu bireylerin verimini artırmaktadır. Egzersiz öncesinde tüketilecek düşük glisemik indeksli karbonhidratlar veya modifiye edilmiş nişasta ile insülin seviyelerinde gerçekleşen hızlı yükselmeyi engelleyebilir (Ormsbee, ve ark., 2014).

Egzersiz öncesinde alınan öğünlerin düşük veya yüksek glisemik indeks örüntüsünde olması, egzersiz verimi için geçerli bir avantaja sahip olmadığı bildirilmiştir. Ancak egzersiz öncesi düşük glisemik indekse sahip öğünlerin tüketimi, sporcularda uzun dönemde sağlık üzerinde olumlu etkileri olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Mengi, 2016).

Egzersiz öncesinde tüketilen karbonhidratlar plazmada glikozun yükselmesinde etkilidir. Bu durum pankreastan insülin salgımasına, karaciğerden glikoz çıkışının durmasına, kas hücrelerine glikoz alımının başlamasına yol açar. Alımın başlamasıyla kaslarda miktarı artan glikoz; glikoliz ve glikoz oksidasyonunu uyararak yağ oksidasyonunu azaltır (Ormsbee, ve ark., 2014). Karbonhidrat içeriği yüksek besinlerin tüketimi; egzersiz sürecinde kan glikoz seviyesinin devamlılığının sürdürülmesinde, kas ve karaciğer glikojeninin korunmasını sağlamada etkilidir. Gastrointestinal problemleri minimum seviyeye indirmede orta düzey protein, düşük miktarlarda yağ ve lif içeren besinler ön plana çıkmaktadır. Egzersiz öncesi ve sırasında tüketilecek yüksek yağ ve lif içeriğine sahip besinler gastrointestinal sorunlara neden olabilir (Mengi, 2016). Sindirim sırasında vücuttaki kanın %50 si mide etrafında toplanacağından aktif kaslara giden kan miktarı azalacaktır ve bu da performansı olumsuz yönde etkileyecektir (Mercan, 2021). Egzersiz 4 saat önce 350-600 mL su veya sporcu içeceği alımı hidrasyonu en uygun hale getirir (Herring, ve ark., 2013). Farklı kaynaklara bakıldığında hidrasyonun tedarik edilmesinde farklı bilgiler mevcuttur. Hidrasyonun sağlanabilmesinde egzersizden 2-4 saat öncesinde kilogram başına 5-10 mL sıvı tüketiminin de önerildiği görülmektedir (Mengi, 2016). Enerji içeceklerinin içeriğine bakıldığında çoğunlukla karbonhidrat derişiminin %8'in üstünde olduğu görülmekte ve bu derişimin %6-8'in üstünde olması sıvı emilimini düşürmektedir (Herring, ve ark., 2013). Genel görüş egzersizden önceki 1-4 saatlik zaman diliminde kilogram başına 1-4 g karbonhidrat alımı yönündedir. Egzersizden önce alınan karbonhidratın kas glikojen depolarında ve karbonhidrat oksidasyonunda artmaya neden olduğu, bununla birlikte egzersizin verimini yükselttiği görülmüştür. Egzersizden önceki

3-4 saatlik zaman diliminde öğün tüketimi, besin öğelerinin sindirimi ve emilimi için gerekli olan zamanı sağlamak adına en ideal olan zamanlamadır. Sporcu bireyler antrenman sürecinde besin tercihlerini ve beslenme zamanlarını tecrübe etmelidirler (Mengi, 2016).

Antrenman Anında Beslenme

Sporcu bireyler optimum verim için tükettikleri sıvı ve enerjiye dikkat etmelidirler. Egzersize aç ve dehidrate olarak başlanmamalıdır. Uzun süreli egzersiz sürecinde vücuttaki enerji depoları boşalmaktadır, bununla birlikte susama hissi ve gastrik boşalım hızı azalmaktadır. Özellikle egzersiz süresinin 2-4 saat sürmesinden sonra kaslarda yakıt amaçlı kan glikozuna ihtiyacı vardır (Herring, ve ark., 2013). Egzersiz sırasında sağlanacak hidrasyon verim için büyük role sahiptir (Mengi, 2016).

Egzersiz her çeşidi için sıvı tüketimi çok önemlidir. Egzersiz anında uygun sıvı ve elektrolitlerin ikamesi kardiyovasküler fonksiyonun, termoregülasyonun, optimum verimin sürdürülmemesinde, kaslarda oluşan kramplarının önlenememesi gibi sorunlar yaratabilir. Dehidratasyon kardiyovasküler fonksiyonu tehlikeye sokarak kaslara ve kalbe olan kan akımının azalmasına neden olur. Hipovolemi sonucu sporcunun termoregülasyonu engellenerek performansı olumsuz etkilenir (Mengi, 2016). Vücuttaki sıvının her %1 oranında azalmasında vücut ısısında hemen hemen 0.13⁰ C yükseliş meydana gelir (Çırak ve Çakıroğlu, 2017). Eğer sporcu egzersiz anında %2 veya %2'den fazla ağırlık kaybı yaşıyorsa bu durumun sıvı tüketiminin yeterli olmadığını ve sporcu bireyin ekstra sıvı tüketmesi gerektiğinin göstergesidir (Mengi, 2016). %2 düzeyinde sıvının kaybedilmesi dahi verimin önemli miktarda azalmasına; dehidrasyonun şiddetti arttıkça verimin daha da düşmesine neden olmaktadır (Çırak ve Çakıroğlu, 2017). Genel anlamda dehidratasyon sporcu bireylerin yalnızca verimini olumsuz yönde etkilemekle kalmaz bununla birlikte sakatlık ve hastalık riskini de yükseltir. Egzersiz süresi 1 saatten az olan egzersizlerde su alımı veya sporcu içeceği tüketimi yeterli olabiliyorken, 1 saatin üzerinde süren egzersizlerde sporcu içeceğinin tüketilmesi önerilmektedir (Mengi, 2016). Uzun süreli veya uzun süreli sporlara katılan sporcuların 15-30 dakikada bir egzersiz süreçlerinde 6-12 ozluk sporcu içeceği tüketimi sporcuların egzersiz kapasitelerini arttırabilir. Sıvı ihtiyacının karşılanmasında sadece su hiponatremiye neden olabilir. Her 8 oz başına 100 mg sodyum içerikli sıvı tüketimi hiponatreminin önlenmesine yardımcı olmaktadır (Herring, ve ark., 2013). İnsan teri ortalama olarak 920-1150 mg/litre kadar sodyum içermektedir (Ulusoy, 2020). Terle birlikte vücuttan atılan sıvının geri alınmasında bireye özgü

yöntemler kullanılmalıdır. Doğru orantılı olarak terlemenin artması vücudun sıvı ve elektrolit gereksinimini de artırır (Mengi, 2016).

Açlık sonrası yapılan egzersizlerde veya karaciğer glikojen depoları azalmasında karbonhidrat alımı önemlidir. Her şeyden önce uzun süreli orta derece ve yüksek yoğunluğa sahip egzersizde direnç verimine etkisi olabileceği düşünüldüğünden karbonhidrat alımı önerilmektedir. Eğer ki egzersiz zamanı 2 saati geçmeyecek şekildeyse egzersiz anında karbonhidrat alımına gerek de yoktur. Karbonhidrat tek bir çeşit kaynakla sağlanıyorsa, örnek olarak glikoz, oksidasyon hızı saatte 60 g/sa olurken; karbonhidratın birden fazla çeşitli kaynaktan sağlanmasıyla, örnek olarak dekstroz ve fruktoz birlikteliği, oksidasyon hızını saatte 75-90 g/sa'e yükseltmektedir. Sporcu bireyler karbonhidrat oksidasyonunu yüksek hızla gerçekleştirmelidirler. Uzun süreli egzersiz sonucu artmış karbonhidrat oksidasyon verimi ve direnç kabiliyetini artırabilmektedir. Buna bağlı olarak egzersiz anında sporculara farklı kaynaklardan sağlanan 30-60 gram karbonhidrat alımı saat başına tavsiye edilmektedir. Önerilen bu karbonhidrat genellikle 2 saat veya üstünde süren egzersizler içindir ve verilen bu tavsiyeler sporcu bireylerin vücut ağırlığına bağlı kalmaksızın aktivitenin türüne, şiddetine ve süresine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Sporcu bireyler egzersizden önce karbonhidrat yüklemesiyle glikojen depo kapasitelerini artırarak egzersiz anında karbonhidrat tüketimi için geçecek süreyi uzatabilirler. Egzersiz anında katı formuyla tüketilen karbonhidratın sıvı formda alımına oranla sindirilmesi daha da yavaştır. Üstelik yüzme, koşma vb. spor dallarında sıvı formdaki karbonhidratın tüketimi bireyler için daha rahattır (Mengi, 2016).

Sporcu içecekleri sıvı ve elektrolitle birlikte karbonhidratı da içerirler. Bu sebeple, yarışma anında sporcu bireyler içecekleri tüketimi bireye özgü besin öğelerin alımını sağlar. Karbonhidratı düşük sporcu içecekleri yeterince alındığında optimum verimi ve sporcunun dayanıklılığını korur (Mengi, 2016).

Potasyum minerali, sıvının ve elektrolitlerin dengesinde önemlidir. Çeşitli taze meyveler, kuruyemişler, süt ürünleri, yağsız etler ve tam tahıllar normal potasyumun korunması için yeterli kabul edilir (Herring, ve ark., 2013).

Genele bakıldığında egzersiz anında sıvı kaybının, vücut ağırlığının %2'sinin altında olacak şekilde tutulması ve karbonhidrat alımına dikkat edilmesi gerekmektedir. Optimum performansın sürdürülmesinde sıvı ve karbonhidrat alımı egzersiz anında da devam ettirilmelidir. Egzersiz, stres hormonlarında artışa neden olarak immün fonksiyon bozukluğuna yol açabilir ve bozukluğun önüne geçilmesinde birtakım beslenme taktikleri benimsenmektedir. Sporcuların egzersiz anında alacakları ekstra karbonhidratlar stres hormonlarının salımını düşürerek, immünitede olumlu etki yaratabilmektedir. Hottenrott ve arkadaşları

yaptıkları çalışmada; egzersiz anında gerçekleştirilecek beslenme müdahalesinin direnç verimine etkisini amaçlamış, sonuç olarak egzersiz süresi boyunca sporcu bireylere her saatte bir 1000 mL sıvı, 60 gr glikoz ve 30 gr fruktoz, kilogram başına 5 mg kafein verilerek beslenme müdahalesinde bulunmanın direnç verimini artırdığı gözlemlenmiştir. Bununla birlikte yapılan son çalışmalar egzersiz sırasında karbonhidrat beraberinde protein tüketiminin, egzersiz anında sadece karbonhidrat tüketimine oranla verim açısından ekta etki etmediği sonucunu göstermiştir (Mengi, 2016).

Antrenman Sonrasında Beslenme

Vücutta egzersiz anında zedelenme olur ve ortaya çıkan zedelenmeler bir sonra gerçekleştirilecek olan egzersize kadar onarılmalıdır. Eğer bu yaralar onarılmazsa daha büyük yaralanmalar ortaya çıkarak sakatlanmalara neden olur. Meydana gelen bu sakatlık hali sporcu bireylerde kritik verim azalmalarına neden olur. Vücudun tamir sürecinde endokrin ve otonom sinir sistemleri, biyolojik ritim, iklim ve çevre şartları, psikoloji gibi faktörler etkilidir (Bayraktar ve Kurtoğlu, 2009).

Egzersiz sonrasında vücutta enerji ve sıvı kaybı meydana gelir. Vücutta meydana gelen bu kayıplar sporcular tarafından yerine konmalıdır. Egzersiz sonunda özellikle kas ve karaciğerde glikojen seviyeleri düşer. Aynı zamanda egzersiz sırasında kaslarda hasar meydana gelmiştir ve kas tamirinde proteine gereksinim duyulmaktadır. Genel olarak egzersizin sonrasında diyet uygun miktarda karbonhidratı, proteini, sıvıyı ve elektrolitleri karşılamalıdır. Oluşan yetersizliklerin yerine konması daha sonra yapılacak olan egzersiz verimi için önem taşır (Mengi, 2016).

Egzersizden sonra geçen 6 saatlik zaman dilimi oluşan eksikliğin ortadan kaldırılması için kritiktir. Glikojenin tekrar sentez edilmeye başlaması egzersiz sonrasındaki ilk 30 dakika içerisinde (Mengi, 2016). Egzersiz sonrası ilk 30 dakika içinde kilogram başına alınacak 1.0-1.5 gr karbonhidrat tüketimi; egzersiz sonrasındaki 2 saatlik açlık haliyle kıyaslandığında, kaslarda gerçekleşen onarım için geçen zamanı düşürmektedir (Herring, ve diğerleri, 2013). Egzersizden sonraki 6 saatlik zaman diliminde 1-2 saat arayla kilogram başına 1.0-1.5 gr karbonhidrat tüketimi sıklıkla önerilir (Rodriguez, ve ark., 2009). Yine egzersiz sonrası karbonhidratın tüketim tavsiyesi çeşitli kaynaklara bakıldığında kilogram başına 1.0-1.2 gr olarak da söylenmektedir. Glikojenin tekrar sentezlenmesi, egzersizden sonra kaslara iletilen kanın akımı ve insülinin duyarlılığı henüz fazla olmasından kaynaklı hızlıdır. Egzersizden sonra tüketilen früktozun karaciğerde hepatik glikojen deposu olarak kullanmasından dolayı kaslarda glikojen sentezlenmesinde etkinliği yoktur (Mengi, 2016). Vücut rejenerasyonun devamı

için egzersizden sonraki ilk 30 dakika içinde sporcu bireyler kilogram başına 1.0-1.5 gr karbonhidratın yanı sıra 10-20 gr protein de almaları gerekmektedir (Herring, ve ark., 2013). Farklı kaynaklar incelendiğinde bu miktar 15-25 gr olarak veya kilogram başına 0.25-0.3 gr protein olarak da belirtilmektedir (Thomas, ve ark., 2016). Egzersizden sonraki öğünü 10-20 gr proteinle desteklemek glikojen depolarını artırmayacaktır fakat kasların onarımını destekleyecektir (Herring, ve ark., 2013). Moore ile arkadaşları yürüttükleri araştırmada dayanıklılık egzersiz sonrasında sporcu bireylere 0, 5, 10, 20, 40 gram olacak şekilde yumurta proteinini içeren içecekleri vermişler; maksimum proteinin sentezlenmesi, 20 gr proteini tüketen bireylerde görmüşlerdir. Çalışmanın sonucunda egzersizden sonra tüketilecek 20 gr proteinin kaslarda ve albümin protein sentezlenmesinde maksimum düzeye çıkarmak için yeterli olduğuna ulaşılmıştır (Mengi, 2016).

Rowlands ile arkadaşları yürüttükleri çalışmada egzersizden sonra sporcu bireylere sırası ile 70-15-180-30, 23-5-180-30, 0-0-7430 gr protein-löysin-karbonhidrat-yağ içerikli sıvı verdiklerinde, en fazla kas protein sentezlenmesinin 23 gr protein ve 5 gr löysin tüketiminde gerçekleştiği sonucunu elde etmişlerdir (Rowlands, ve ark., 2015).

Egzersiz sonrasında tüketilecek yüksek glisemik indekse sahip karbonhidratların, düşük glisemik indekse sahip karbonhidratlardan glikojen üretim hızını daha fazla artırdığı bilinmektedir (Herring, ve ark., 2013). Egzersiz sonrasında düşük ya da yüksek glisemik indekse sahip karbonhidratların alımı, takipli egzersiz verimine etkisini incelemek amacıyla yürütülen çalışmada, bisikletçi sporcuların egzersizden sonra kilogram başına 2 g düşük ya da yüksek glisemik indekse sahip karbonhidratların tüketimi gerçekleştirilmiştir. Yüksek glisemik indekse sahip karbonhidratı alan sporcularda serum insülin düzeyinin ve karbonhidratın oksidasyon hızının egzersizden sonra 3 saatlik rejenere zaman diliminde daha yüksek seviyede gerçekleştiği görülmüştür. Fakat yüksek ya da düşük glisemik indekse sahip öğünlerin tüketilmesi, yenilenmeden sonra egzersizin verimine etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır (Mengi, 2016).

Bunlarla beraber yitirilen sıvının ikamesi de önem taşımaktadır. İkame sıvı yitirilen sıvının yaklaşık olarak 1,5 katı şeklinde olması önerilmektedir. Hissedilen susama vücuttaki sıvı düzeyinin belirlenmesinde kaliteli belirteç olmadığı için sıvının tüketilmesinde susama hissinin gelmesi beklenmemesi gerekmektedir (Mengi, 2016). Sporcu içeceklerinin suyla karşılaştırılmasında sıvı dengesinin hızlı elde edilmesinde sporcu içecekleri etkindir. Terleme yoluyla elektrolitlerin kaybedilmesi çevrenin ve bireyin durumuna göre farklılıklar gösterebilmekte; yüksek ter oranları ve elektrolitlerin kayıpları varsa ilave sodyum replasmanı gerekli olabilmektedir (Herring, ve ark., 2013).

Genel anlamda sporcu bireylerin egzersizden sonra ilk 30 dakikalık zaman diliminde sıvıyı, elektrolitleri, 10-20 gr proteini, 100-200 gr karbonhidratı almaları gerekir. Karbonhidrat bakımından yüksek içeriğine, orta düzeyde protein içeriğine sahip içeceklerin seçilmesi uygundur. Bu içeceklerin tüketimini bir öğün yemek veya birden çok atıştırma ile bolca sıvı alımı izlemelidir. Öğünler ya da atıştırmalıkların antioksidan, vitamin-mineral kompozisyonu bakımından da oldukça zengin olmaları istenmektedir (Mengi, 2016).

Egzersizden sonra hidrasyon halinin dinlenme metabolik hızı etkisinin araştırılması amacıyla bir çalışma yürütülmüş, egzersizden sonra bir gruba sıvı verilmeden molaya alınmış, diğer gruba ise egzersiz sırasında yitirdiği vücut ağırlığının 1,5 katı kadar sıvıyı alması sağlanarak molaya alınmıştır. Çalışmada dehidra ve rehidra olan grupların karşılaştırılmasında, dinlenme metabolik hızdaki yükseliş, dehidra olan gruba oranla daha fazla bulunmuş; hidrasyon halinin dinlenme metabolik hızın saptanmasında hesaba katılması gerektiği sonucu çıkmıştır (Mengi, 2016).

Hidrasyon ve Sıvı Gereksinmesi

Su vücudun tüm dokularında bulunur ve esansiyel bir besin ögesidir. Su gereksinimi; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, sağlık durumu, fiziksel aktivite şiddeti, çevre koşulları gibi çok faktörden etkilenir (Açıkgöz, 2019). Genellikle sporcuların su ihtiyacı spor yapmayan kişilerden daha yüksek düzeydedir. Egzersiz yapan kişiler vücuttan solunum ve terleme ile atıkları su miktarı fazla olacağından egzersizin yoğunluğuna göre ek sıvı tüketimine gereksinim duyar. Sporcunun bireysel durumuna göre performansını doğrudan etkileyen su kaybından kaçınılmalıdır (Çırak ve Çakıroğlu, 2017). Sedarer bireylerde sıvı gereksinimi günlük alınan enerjinin her kalorisi başına, yaklaşık 1mL su/sıvı gereksinimi duyar. Sporcu bireylerin günlük sıvı gereksinimi; günlük harcadığı enerji alımına göre hesaplanmalıdır. (Açıkgöz, 2019). Sporcu bireyler egzersiz anında terlemeyle kaybettikleri sıvı yanında özellikle sodyum, potasyum, klor gibi elektrolitlerin yüksek miktarlarda elektrolit kaybı söz konusudur (Turnagöl, ve ark., 2020). Elektrolit kaybının yerine konması; hidrasyonu hızlandırır, susuz kalmaya bağlı kaslarda oluşan kramp, halsizlik gibi olumsuzluklardan korunmada etkindir. Terle kaybolan sodyumun yerine konması sporcunun sağlığı için büyük önem arz etmektedir (Açıkgöz, 2019). Vücut kütlelerinin %2'den fazlasının sıvı kaybı oluşumunda dehidrasyon oluşmaktadır (Ulusoy, 2020). Su kaybı, besinlerin kaslara gidiş geliş dolaşımını etkileyerek klinik belirtilere sebep olmaktadır. Yeterli sıvı alınmadığında, böbreklerden idrar yoluyla daha az su atımı gerçekleşir. Dehidrasyon durumu idrarın daha volümlü ve daha koyu olmasına neden olur (Açıkgöz, 2019).

Vücudun su dengesi sağlanamadığında sadece performansı değil, sağlık da tehlikeye girer. Çevresel koşullar sabit kaldığında, aynı aktiviteyi dehidrate sürdüren bireylerde hidrate sürdüren bireylere kıyasla, vücuttan su kaybı sonucu vücut sıcaklığı ve kalp atım hızı artışı görülmüştür (Açıkgöz, 2019).

Tablo 4: Sporcuların Sıvı Gereksinimleri (Açıkgöz, 2019)

	GEREKÇE	SIVI GEREKSİNİMİ
Antrenman öncesi	Maç ve antrenmanlarda sıvı tüketimi alışkanlığı kazanmak ve antrenman öncesi hidrate olmak	Egzersizden 2 saat önce, 2 su bardağı (yaklaşık ½ L) kafeinsiz ve alkolsüz sıvı
Antrenman sırası	Orta ve yüksek şiddetli takım antrenman ve maçları sırasında ek enerji kaynağı sağlamak	Her 15 dakikada bir terle kaybedilen sıvıyı yerine koymak için en az 150-300mL sıvı
Antrenman sonrası (Toparlanma dönemi)	Yüksek şiddetli antrenman ya da maç sonrası rehidrasyon ve erken toparlanmayı özellikle art arda maçların ve antrenmanların olduğu sezonda sağlamak	Egzersiz sırasında kaybedilen vücut ağırlığının her ½ kg kaybı için 2-3 su bardağı sıvı

Alkol

Alkol ifadesi etanolü tanımlamaktadır. Etanol vücutta basit metabolize olur ancak başlıca sarhoşluğu oluşturan alkol çeşididir (Elgün, 2019). Alkol tüketimi fiziksel performansın düşmesine neden olabilmektedir. Alkole bağımlı olan bireylerin kaslarında hasar ve kasların güçsüzlüğü belirgin düzeylerde görülmüştür. Alkol damarlarda vazodilatasyona yol açar, yaralanmalarda o bölgede daha yüksek seviyelerde şişmesine ve iyileşmenin gecikmesine neden olmaktadır (Ulaş, 2018).

Alkol potasyum ve magnezyum gibi minerallerin atılmasını artırarak yetersizliğe bağlı bulgularının oluşmasına neden olur. Alkol, yalnızca protein, mineral veya vitamin yönünden yetersiz değil; ayrıca vitamin B1, vitamin B6, vitamin B12 ve folik asidin ince barsaklardan emilimini de engellenmektedir. Alkol alan bireylerin bu vitaminlere ihtiyaçları da artacağından, bu vitaminlerin eksikliğine bağlı semptomlar alkol tüketen bireylerde sık rastlanmaktadır (Baysal, 2018).

Alkol performansı düşüren bir madde olarak tanımlanmaktadır. Alkol, vücudumuzda bulunan sistemlerde etki yaratmaktadır. Kasların gelişmesi ve kas

onarımında vücudun uyumaya ihtiyacı vardır. Alkol uyku üzerindeki olumsuz etkisi sebebiyle insan büyüme hormonunun (GH) salınımı da etkilenir. Büyüme hormonu kas onarım sürecinin bir parçası olarak görev alır fakat alkol büyüme hormonunu düşürmektedir. Şiddetli egzersizlerin öncesinde veya anında alkolün tüketimi; direnci azaltarak yaralanmanın oluşum riskini artırmaktadır (Ulaş, 2018).

Alkol Tüketiminin Sporcu Performansı Üstünde Etkileri:

- Fiziksel verimi azaltarak, dehidrasyona yol açar.
- Motor yeteneğini düşürür, güç veriminin düşmesine sebep olur.
- Kasların tamiri hızını düşürerek toparlanma sürecini yavaşlatır.
- Yağların depolanma yatkınlığını artırarak vücudun kompozisyonunu

negatif etkilemektedir.

- Vitaminlerin ve minerallerin eksiklik riskini yükseltir.

Hastalanma ve yaralanma riskinde artışa, sürekli alkolün tüketimi immün sistemi baskılayarak iyileşmenin gecikmesine sebep olur.

Kaynakça

1. Acar, M. (2021), Farklı Düzeylerdeki Elit Basketbolcuların Beslenme Alışkanlıkları Ve Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Tezli Yüksek Lisans Programı), 1-97.
2. Açıkgöz, S. (2019), 15-25 Yaş Arası Aktif Spor Yapanlarda Beslenme Ve Spor İlişkisine Dair Bilgi Düzeylerinin Saptanması, İstanbul Okan Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü(Yüksek Lisans Tezi),1-81.
3. Arslanoğlu E. Adölesan voleybolculara uygulanan yapılandırılmış grup müdahalesinin yeme tutumu, depresyon düzeyi, beden algısı ve benlik saygısı üzerine etkisi. T.C Dumlupınar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Kütahya 2015;191.
4. Aydın, N., Yılmaz, H., Ergüden, B., İpek,K. (2020), Haliç Üniv Sağ Bil Der, Profesyonel Sporcularda Beslenmenin Planlanması, 3(2), 83-88.
5. Beck, K. L. Thomson, J. S. Swift, R. J. ve Von Hurst, P. R. (2015). Role of Nutrition in Performance Enhancement and Postexercise Recovery. Journal of Sports Medicine, 6, 259–267.
6. Çırak O. Farklı Branşlarda Spor Yapan Adölesan Erkeklerin Beslenme Durumları Ve Beslenme Bilgilerinin Saptanması. T.C. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2016.
7. Ercen Ş. KKTC'deki Fitnes ve Vücut Geliştirme Sporü ile İlgilenen 18-40 Yaş Grubu Sağlıklı Erkek Sporcuların Beslenme Alışkanlıklarının Belirlenmesi, Besinsel Ergojenik Destek Ürünleri Hakkındaki Tutumlarının ve Kullanım Oranlarının Saptanması. KKTC Doğu Akdeniz Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi. Kuzey Kıbrıs, 2016;169.
8. Ergün ve ark. Düzenli Egzersiz ve Spor Yapan tercihlerinin Yeme Tutum ve Davranışlarının Değerlendirilmesi: Kesitsel Çalışma. Türkiye Klinikleri Spor Bilimleri Dergisi . 2021, Cilt. 13 Sayı 3, s425-433.
9. Ersoy, G. (2010). Egzersiz ve Spor Performansı İçin Beslenme, Ankara: Betik Kitap.
- 10.Fadıloğlu, A. (2021), 1. Ve 4. Sınıf Öğrencilerinin Beslenme Alışkanlıkları, Sporcu Beslenme Bilgi Düzeyi Ve Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi, Hasan Kalyoncu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi), 1-88.
- 11.Gönenç Solsun, B. (2021), Aksaray Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinde Sporcu Beslenmesi Bilgi Düzeyi Ve Beslenme

- Alışkanlıkları İle İlişkili Etmenler, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi), 1-75. Gümüş, A. (2013), Ağırlık Sporları İle İlgilenen Sporcuların Beslenme Alışkanlıklarının İncelenmesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi), 1-64.
12. Güney M, Ersoy G. Sporcularda yeme bozuklukları semptomları, tedavisi ve önlenmesi. Spor ve Rekreasyon Araştırmaları Dergisi 2020, 2(1), 44-56.
 13. Herring, S. A., Kibler, W. B., Putukian, M., O'Brien, S., Jaffe, R., Boyajian-O'Neill, L., LaBotz, M. (2013). Selected Issues for Nutrition and the Athlete: A Team Physician Consensus Statement. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 45(12), 2378-2386.
 14. Himmerich H. Treasure J. (2017): Psychopharmacological Advances in Eating Disorders, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, DOI: 10.1080/17512433.2018.1383895
 15. Karr TM, Davidson D, Bryant FB, Balague G, Bohnert AM. Sport type and interpersonal and intrapersonal predictors of body dissatisfaction in high school female sport participants. *Body Image*. 2013;10(2):210-9.
 16. Kendir D, Karabudak E. Sporcularda Yeme Bozuklukları. *Gazi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2019;4(1):1-10
 17. Mengi Ö. Sporcularda Beslenme Alışkanlıkları, Duygu Durumu Ve Performans Arasındaki İlişki. T.C. Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Yüksek Lisans Tezi. Edirne, 2016;147
 18. Mercan, G. (2021), Sporcuların Beslenme, Ergojenik Destek Ve Probiyotik Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi: İzmir Örneği, İstanbul Gelişim Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi), 1-177.
 19. Nevşioğulları C. (2018) Beslenme ve Diyetetik Öğrencilerinde Yeme Bozuklukları ve Obsesif Kompulsif Belirtilerin Değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Okan Üniversitesi, İstanbul, s.19.
 20. Ormsbee, M. J., Bach, C. W., & Baur, D. A. (2014). Pre-Exercise Nutrition: The Role of Macronutrients, Modified Starches and Supplements on Metabolism and Endurance Performance. *Nutrients*, 6(5), 1782-1808.
 21. Oğur S, Aksoy A, Selen H (2016). Üniversite Öğrencilerinin Yeme Davranışı Bozukluğuna Yatkınlıkları, BEÜ Fen Bilimleri Dergisi 5(1), 14-26.

- 22.Sil n, Y., Sipil , P. N., Raevuori, A., Mustelin, L., Marttunen, M., Kaprio, J., & Keski-Rahkonen, A. (2020). DSM-5 eating disorders among adolescents and young adults in Finland: A public health concern. *International Journal of Eating Disorders*. doi:10.1002/eat.23236
- 23.Topçu B. Üniversite  ğrencilerinde Beden  majı  le Bozulmuş Yeme Davranışı Arasındaki  lişkinin Cinsiyet Ve Spor Katılımı Düzeyi Faktörlerine Göre  ncelenmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Psikoloji Anabilim Dalı Klinik Psikoloji Bilim Dalı Yüksek Lisans Tezi. Ankara,2017;123.
- 24.Tuğal D. Sporcuların Besin Seçimlerinin Beden  majı Ve Yeme Davranışına Göre Değ erlendirilmesi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Toplum Beslenmesi Programı Yüksek Lisans Tezi. Ankara,2019;111.
- 25.Ulaş, A. (2018), Ad  Beden Eğitimi Ve Spor Yüksekokulu  ğrencilerinin Sporcu Beslenmesi  le  gili Farkındalıkları, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü (Yüksek Lisans Tezi), 1-130.
- 26.Ulaş B. Uncu F.  ner S. (2013). Sağlık Yüksekokulu  ğrencilerinde Olası Yeme Bozukluğu Sıklığı ve Etkileyen Faktörler,  n n   niversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013; 2: 15-22.
- 27.Yıldırım G. Adölesan Sporcularda Yeme Tutumu Ve Beden Algıları Arasındaki  lişkinin Değ erlendirilmesi. T.C. Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme Ve Diyetetik Yüksek Lisans Tezi.  stanbul,2018;198.

Romatoid Artritte Diyetin Rolü

Serap İNCEDAL IRGAT¹

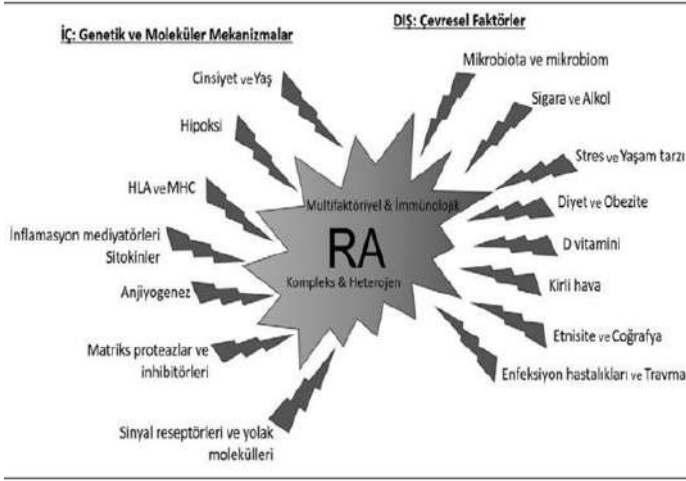
¹ Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
ORCID: 0000-0002-6458-5568

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), dünya çapında nüfusun yaklaşık %1'inde bulunan ve kadınları erkeklerden daha fazla etkileyen kronik inflamatuvar, otoimmün hastalıktır (Attur vd., 2022). Romatoid artrit etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Th1 hücre profilindeki değişikliklerin neden olduğu, anti-inflamatuvar- pro-inflamatuvar sitokin [tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6)] oranındaki bir dengesizlik ile karakterize edilmektedir (Attur vd., 2022; Aurel vd., 2020; Almutairi vd., 2021).

Romatoid Artritin klinik bulguları içerisinde eklem iltihabı, şişlik, hareket zorluğu, artralji gözlemlenirken; hastalığın erken teşhisi, ekstraartiküler semptomların önlenmesinde, eklem hasarının geri dönüşümsüz ilerlemesine, sakatlık oluşumuna ve hastane maliyetlerinin azaltılmasında önemli bulunmaktadır (Guo vd., 2018).

RA' in kesin etiyopatogenezi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, şu anda RA' in klinik sunumunun, hastalığa yol açan bağışıklık sisteminin hedeflenen aktivasyonunu indükleyen çevresel faktörlerle temas eden genetik olarak duyarlı bireylerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Genetik faktörler riskin %50-60'ını oluştururken, sigara, RA gelişimi ile en tutarlı şekilde ilişkili çevresel faktör olduğu diğer faktörler arasında kadın cinsiyeti, obezite, enfeksiyonlar, diyet ve oral ve bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmalar yer almaktadır (McInnes ve Schett, 2011; Viatte ve Barton, 2017; İkizek vd., 2020) (Şekil 1). Önemli araştırmalar genetik faktörlere odaklanırken, konakçı mikrobiyotanın, özellikle bağırsak mikrobiyotasının RA'nın gelişimi ve ilerlemesinde çok önemli bir rol oynadığına dair artan bir farkındalık vardır (Attur vd., 2022; Wu vd.,2016).



Şekil 1. Ramotoid Artrit ve Risk Faktörleri (İkizcek vd., 2020)

Romatoid Artrit ve Diyet

RA insidansı riskini artırabilen veya azaltabilen ve ayrıca hastalık aktivitesi üzerinde immünomodülatör (şiddetlileştirilen veya hafifleten) bir etkiye sahip olan bir çevresel faktör diyetdir. Diyet inflamasyonu vücudun antioksidan savunma mekanizması ve antijen varlığıyla bağırsak mikrobiyotası bozarak RA gelişimi ve aktivitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir (He vd., 2016).

RA hastalarının besin tüketim kayıtları incelendiğinde; bireylerin diyetlerinin yüksek miktarda doymuş yağ, dengesiz diyet örüntüsü (karbonhidrat oranı düşük, yağ oranı yüksek) ve bazı mikro besin öğelerinden yetersiz alımın görüldüğü Batı tarzı beslenme modeli görülmektedir.

Romatolojik hastalıklarda tıbbi beslenme tedavisi yapılırken; bireylere gereksinimleri kadar protein ve enerji hesaplaması yapılması gerekirken, doku hasarı ve inflamatuvar süreci yönetebilmek için diyetin antioksidan kapasiteyi artırabilmesi için düzenlenmiş diyetlerin, omega-3 çoklu doymamış yağ asitlerinden ve antioksidan vitamin ve minerallerden zengin olması istenmektedir. Bireylerin enerji gereksinimleri, bireylerin boy, vücut ağırlığı, fiziksel aktivite düzeyleri ile inflamasyon durumu göz önüne alınarak planlanmalıdır. Bireylerin protein gereksinimi; malnütrisyon durumuna veya hastalığın inflamatuvar fazına göre ayarlanarak 1.5-2 g/kg/gün olacak şekilde; diyetteki yağ yüzdesi %30'u geçmeyecek şekilde düzenlemeler yapılmalıdır. Diyetin yağ asidi örüntüsünde omega-3 yağ asitlerinin (özellikle eikosapentaenoik asit ve dekosaheksaenoik asit) artırılması, inflamatuvar süreci azaltarak hastalığın sürecine olumlu etkilediği görülmüştür. Romatoid artrit hastalarında antioksidan özellik gösteren mikro besin öğeleri (A, C ve E

vitaminleri ile selenyum, çinko mineralleri gibi) ve folat, B6 ve B12 vitaminleri ile D vitamini tüketimleri teşvik edilerek diyet antioksidan kapasitesi artırılmalıdır. Eğer bireylerde vitamin ve mineral eksikliği varsa (özellikle D vit.) muhakkak takviye sağlanmalıdır. Romatoid artritli hastaların hastalık ile ilişkili septomlarını azaltmak, kan lipid değerlerini düzenlemek ve bireylerin yaşam kalitesini arttırmak amacıyla bireylere güncel, bilimsel diyet yaklaşımlarında bulunmak gereklidir (Lerner vd., 2019; Kaner vd., 2021).

Alternatif Sağlıklı Beslenme Endeksi 2010 değerlendirilmesi yapılırken; meyve ve sebze, tam tahıllar, yağlı tohumlar ve omega-3 yağ asitleri gibi sağlıklı gıdalara yüksek puan verilirken şeker ve şekerli içecekler, trans yağlar, sodyum, kırmızı et ile işlenmiş etler gibi sağlıksız gıdalara düşük puan verilmiştir. RA gelişme riski daha yüksek puana sahip olan sağlıklı gıdaları tüketen bireylerde daha düşük tespit edilmiştir. Sağlıklı beslenme ile RA hastalığının ters yönlü ilişkili olduğu belirlenmiştir (Tekeoğlu ve Baykul 2020).

Romatoid Artrit ve Özel Diyet Uygulamaları

Romatoid artrit tanısı almış hastaların gereksinimlerine uygun diyet tedavisi uygulaması ve sürdürülmesi hastalığın tedavisine büyük katkı sağlarken; yanlış diyet uygulamaları (yüksek yağlı diyet, Batı tarzı beslenme vb) hastalığın prognozunu olumsuz etkileyebilmektedir. Tablo 1’ de Enfeksiyöz etkenler ve Diyet faktörlerinin RA gelişimi üzerine etkisi verilmiştir (Tekeoğlu ve Baykul, 2020).

RA gelişme riskini önleyebilen faktörler	RA gelişme riskini arttırabilen faktörler
• Alternatif Sağlıklı Beslenme Endeksi 2010 indeksi diyetleri • Akdeniz diyeti • Düşük sodyum ve magnezyumlu diyet • Yüksek metiyonin diyet • Bacillus coagulans ve / veya inulin • Tek başına veya γ-linolenik asit ve/veya D vitamini ile birlikte N-3 PUFA’lardan zengin balık/deniz yağları • Tekli doymamış yağ asitleri (MUFA’lar)	• Obezite • Yüksek yağlı diyet • Batı Tarzı beslenme • fruktoz bakımından zengin şekerli içecekler • Lektin içeren bitki tohumları • Virüsler, bakteriler, mantarlar

Tablo 1. Enfeksiyöz etkenler ve Diyet faktörlerinin RA gelişimi üzerine etkisi (Tekeoğlu ve Baykul, 2020)

Romatoid artritli hastalarda hasatlığın seyrini olumlu yönde etkileyecek özel diyet uygulamaları planlanmaktadır.

Romatoid artrit hastalığının tedavisinde, hastalığın klinik bulgularını azaltmada ve bireylerin yaşam kalitesini arttırmada uygulanan güncel diyet yaklaşımları: Akdeniz Diyeti, Anti-İnflamatuvar Diyet, Vegan Diyeti, Açlık Diyet (Intermittent Fasting) ile Eliminasyon Diyeti' dir.

Akdeniz Diyeti

Akdeniz diyeti, zeytinyağı, rafine edilmemiş tahıllar, taze veya kurutulmuş meyve ve sebzeler, yağlı tohumlar gibi bitkisel besinlerin tüketiminin fazla; balık, süt ve yumurta orta düzeyde ılımlı, kırmızı et tüketiminin ise az olduğu, birçok çeşni ve baharatın, hepsine şarap veya infüzyonları eşliğinde orta düzeyde tüketilmesi ile karakterize model olarak tanımlanmaktadır ve bu nedenle, anti-enflamatuvar yönler sunma potansiyeline sahip besinler ve biyoaktif maddeler açısından zengindir (Panagiotakos, 2015; Unesco,2010).

Akdeniz diyetinin RA üzerindeki anlamlı sonuçları, bu diyetin antioksidan vitaminlerden zengin taze sebze ve meyveler, anti-inflamatuvar özelliği olan omega-3 ten zengin balık, flavonoidler, karotenler, oleik asit ve E vitamininden zengin zeytin yağı ile ilişkilendirilmiştir. Akdeniz diyetinde orta düzeyde tüketimi tavsiye edilen kırmızı şarap, polifenolik bileşikler açısından zengin oluşu inflamasyona karşı koruyucu etki göstermektedir (Kaner vd., 2021; Oliverio vd., 2009). Zeytinyağı ise içerisinde doğal olarak bulunan oleik asit ve olekanthal sayesinde anti inflamatuvar özellik göstermektedir (Badsha,2018).

Akdeniz Diyeti içerisinde önemi vurgulanan tekli doymamış yağ asitlerinin, romatoid artrit hastalığı üzerinde etkisinin araştırıldığı prospektif bir kohort çalışmasına; 208 RA hastası ile 205 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Romatoid artritli bireylerin kontrol grubuna göre önemli derecede daha az sebze, bakliyat, et ve et ürünleri ile süt ve süt ürünleri tükettiği ve tekli doymamış yağ asidinin hastalık seyrini azaltabileceği bulunmuştur (Matsumoto vd.,2018). Akdeniz diyetinin romatoid artrit önlenmesi ve tedavisi üzerindeki etkileri üzerine yapılan sistematik derlemede; Akdeniz diyetinin romatoid artrit ile yaşayan kişilerde ağrıyı azaltmada ve fiziksel işlevi arttırmada yararlı etkilerini tanımlamış, ancak şu anda romatoid artrit önlenmesi için Akdeniz diyetinin yaygın olarak tavsiye edilmesini destekleyen yeterli kanıt bulunamamıştır ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmaktadır (Forsyth vd., 2018).

Antiinflamatuvar Diyet

Antiinflamatuvar Diyet, Akdeniz Diyet modeline benzemesine rağmen farklı olarak daha fazla antiinflamatuvar bileşenden oluşmaktadır. Romatoid

Artritli bireylerde olumlu etkileri olan bu diyet; işlenmiş gıda, şeker ve şekerli yiyecek/içecek tüketimi ile fast food tüketimini azaltmayı, bitkisel kaynaklı yağlı tohumlar, sebze ve meyve ile kurubaklagilleri arttırmayı, kırmızı et yerine beyaz et tüketimini hedeflemektedir (Kaner vd., 2021).

RA için beslenme tedavisi, ω -6'nın ω -3 yağ asitlerine oranını değiştirerek ve antioksidan kapasiteyi arttırarak inflamasyonu azaltmayı amaçlamaktadır. Bir ω -6 yağ asidi olan araşidonik asidin (AA) indirgenmesi özellikle önemlidir. AA, çeşitli hücresel fonksiyonlarda ve reaksiyonlarda yer alan eikozanoidlerin öncüsüdür. Eikozanoidler aynı zamanda inflamasyonun araçlarıdır ve hücre zarından salınan AA miktarı inflamasyonun yoğunluğunu belirler. Hücre zarında daha az AA bulunduğunda, daha az AA salınır ve daha az eikozanoid oluşur diyetinde yüksek miktarlarda tüketilen hayvansal kaynaklı besinlerin RA oluşumu ile ilişkili olduğuna dair popülasyon çalışmalarından elde edilen kanıtlar vardır. Bu nedenle, vejetaryen ve vegan diyetleri inflamasyonu olumlu yönde etkileyebilmektedir (Pattison vd., 2004).

Polifenol bakımından zengin yiyecek ve içeceklerin romatoid artrit üzerine etkileri tartışmalıdır. Polifenol bakımından zengin meyve sularının antioksidan potansiyellerine bakıldığında; en fazla nar suyunda en az ise portakal suyunda saptanmıştır (Seeram vd., 2006).

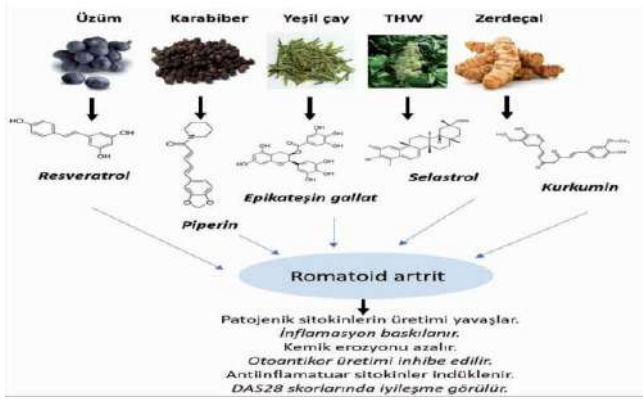
Diyet liflerinin bağırsak mikrobiyomunun bileşimi ve metabolik aktivitesi üzerindeki etkisi, vejeteryan, vegan veya Akdeniz diyetlerinin anti-inflamatuar etkisine katkıda bulunur. RA hastalarında, yüksek lifli bir diyet, antiinflamatuar kısa zincirli yağ asitlerini artırır, proinflamatuar sitokinleri azaltır ve bağırsak mikrobiyom bileşimini olumlu yönde değiştirir (Dürholz vd., 2020).

Romatoid artritte antiinflamatuar diyetlerin ağrı üzerine etkisine dair yapılan metaanaliz çalışmasında; normal diyetlere kıyasla anti-inflamatuar diyetler alan RA hastalarında ağrıda önemli bir iyileşme tespit edilmiştir (Schönenberger vd., 2021).

Romatoid artritli hastalarda antiinflamatuar diyetle birlikte veya tek başına keten tohumunun etkisinin bakıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; keten tohumu alan grupta hastalık hissi, tutukluluk hissinin anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur (Ghaseminasab-Parizi vd., 2022).

Kurkumin, zerdeçalda bulunan antioksidan içeriği yüksek bir bileşendir ve RA hastalarının tedavisine yönelik diyetlere eklenebilmektedir. Ancak kurkumin hastalağın iyileşmesinde rol oynuyor demek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Athanassiou vd., 2020).

Şekil 2' de antiinflamatuar etkiye sahip bitkiler ve etken maddeleri ile romatoid artrit üzerindeki olası etkileri verilmiştir (İkizcek vd., 2020).



Şekil 2. Antiinflatuar etkiye sahip bitkiler ve etken maddeleri ile romatoid artrit üzerindeki olası etkileri

Vegan ve Açlık Diyeti

Vegan diyeti, hayvansal kaynaklı besin içeriği olmadığından dolayı doymuş yağ oranı düşük, sebze ve meyve içerisinde bulunan karotenoidler, C ve E vitamini gibi antioksidandan zengin, laktobasil ile posa içeriğinin yüksek ve bağırsak florasında potansiyel faydalı etkilerinin RA hastalığının olumlu fayda sağlayacağı bildirilmiştir (Hu vd., 2015).

Çeşitli çalışmalar, vegan ve lakto-vejetaryen diyetlerin romatoid artrit üzerindeki etkilerini araştırmıştır ve bazıları çalışmaya başlamadan aralıklı açlık diyetini uygulamıştır. Bir yıllık kontrollü bir çalışma, 7-10 gün aç kalmanın ardından 3,5 ay boyunca bireysel olarak ayarlanmış glutensiz vegan diyetin ve ardından kademeli olarak lakto-vejetaryen diyetle geçişin etkisini değerlendirilmiştir. Müdahale grubu, hassas eklem sayısında, Ritchie'nin eklem indeksinde, şişmiş eklem sayısında, ağrı skorunda, sabah tutukluğunun süresinde, kavrama gücünde, eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif proteininde 1 ayda önemli bir gelişme göstermiş ve diyetin faydaları 13 ay sonra da devam etmiştir (Kjeldsen-Kragh, 1991).

Kanıtlar, 6 saatlik bir periyotta yemek yemenin ve 18 saat aç kalmanın, glikoz bazlı enerjiden keton bazlı enerjiye metabolik geçişi tetikleyebildiğini, artan stres direnci, artan yaşam süresi ve kanser ve obezite dahil olmak üzere hastalık insidansını azalttığını gösteriyor

Başka bir çalışmada, romatoid artrit tanısı almış 20 hastaya; 7-10 günlük açlık diyetinin ardından 4 ay boyunca vegan bir diyet programı uygulanmış ve bireylerin ağrı ve sübjektif fonksiyonel kapasite düzelme gözlemlenirken, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein de değişim olmamıştır (Sköldstam, 1989).

Eliminasyon Diyeti

Bazı besin ve bileşenlerinin RA'da hastalık semptomlarını kötüleştirebildiği bildirilmektedir. Bağırsak epitelyumu, mukozal bağışıklık sistemi ve dış çevre arasında bir ara yüzdür. Bağırsak epitel hücreleri ve mukozal bağışıklık sistemi arasındaki

etkileşim, çeşitli besin antijenlerine karşı yanıt oluşturulmasını tetikleyebilmektedir. Steroid olmayan anti-enflamatuvar ilaçların kullanımının RA hastalarında bağırsak mukozasının alerjenlere karşı daha geçirgen olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bazı besin antijenlerinin ortadan kaldırıldığı eliminasyon diyetlerinin, RA hastaları için düşünülebileceği bildirilmiştir. En yaygın besin intoleransları mısır, buğday, domuz pastırması veya domuz eti, portakal, süt, yulaf, çavdar, yumurta, sığır eti ve kahvedir. Bu ve diğer besinlerde bulunan besin antijenlerinin romatizmal hastalığın patogenezinde rol oynadığına ve diyetten elimine edilmelerinin semptomların iyileşmesini sağlayacağına inanılmaktadır (Liv d., 2011).

Barnard vd. (2022) tarafından Ramotoid Artrit tanısı almış 44 hastayla randomize kontrollü eliminasyon diyet uygulaması yapılmıştır. Bir grup 16 hafta boyunca Diyet aşamasına başladı, ardından aralarında 4 haftalık bir arınma dönemi olan 16 hafta boyunca Takviye aşaması izledi. Diğer grup, ters sırada 2 aşamayı tamamladı. Belirli gıdaların ortadan kaldırılmasını ve ardından bunların yeniden verilmesini içeriyordu: 1 ila 4. haftalarda, hayvansal ürünler (et, süt ürünleri ve yumurta) ortadan kaldırıldı ve eklenen yağlar en aza indirildi. 5 ila 7. haftalar boyunca, aynı sınırlamalar devam etti ve diyet, gluten içeren tahılları (buğday, arpa ve çavdar), soya ürünlerini, beyaz patatesleri, tatlı patatesleri, çikolatayı, turuncgilleri, fındık ve yer fıstığını ortadan kaldıracak şekilde daha da kısıtlandı. Soğan, mısır, domates, elma, muz, kereviz, biber, kahve, alkol ve sofr şeker (ayrı ayrı veya bileşen olarak). Katılımcılardan ayrıca alerjisi veya hassasiyeti olduğu bilinen herhangi bir gıdadan kaçınmaları istendi. Bu dönemdeki temel temel gıdalar arasında tahıllar (örn. pirinç, yulaf, kinoa veya darı), sebzeler (örn. veya erik), mercimek ve fasulye, hepsi istendiği kadar tüketilebilir. 7. haftadan sonra, hariç tutulan yiyecekler her 2 günde bir teker teker yeniden diyet eklendi. Yeniden verilmesi üzerine ağrı veya diğer semptomlarla ilişkilendirilen herhangi bir yiyecek, diyet aşamasının geri kalanında elimine edildi ve semptomların, bazı durumlarda 2 günden uzun süren bir sonraki yiyecek yeniden verilmeden önce taban çizgisine dönmesine izin verildi. Çalışmanın sonucunda hastalık aktivite skoru (DAS28) ve VAS skorlarında gözlemlenen iyileşmeler, bitki bazlı bir eliminasyon diyetinin artrit ağrısını ve hastalık şiddetini azalttığını göstermektedir

SONUÇ

Romatoid Artrit; bireyin yaşam kalitesini etkileyen, tedavisi sağlanmazsa iş gücü kayıplarına bile neden olabilen, hastalık sürecinin ağrılı, masraflı geçtiği hastalıktır. Literatür incelendiğinde tartışılan diyet modellerinin olumlu etkileri rapor edilse de hastalık için tek bir beslenme modelin kullanılması gerekliliği sonucuna varılamamıştır. Romatoid Artritli bireylerin beslenmeleri diyetisyen tarafından değerlendirilerek bireyin gereksinimine, biyokimyasal parametrelerine, yaşam tarzına uygun olarak, vitamin ve minerallerden zengin, antiinflamatuvar bir diyet modeli ile mikrobiyotanın sağlığının korunması ve geliştirilmesi hedeflenerek planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., & Inderjeeth, C. (2021). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatology international*, 41(5), 863-877.
2. Attur, M., Scher, J. U., Abramson, S. B., & Attur, M. (2022). Role of intestinal dysbiosis and nutrition in rheumatoid arthritis. *Cells*, 11(15), 2436.
3. Athanassiou, P., Athanassiou, L., & Kostoglou-Athanassiou, I. (2020). Nutritional pearls: Diet and rheumatoid arthritis. *Mediterranean journal of rheumatology*, 31(3), 319.
4. Auréal, M., Machuca-Gayet, I., & Coury, F. (2020). Rheumatoid arthritis in the view of osteoimmunology. *Biomolecules*, 11(1), 48.
5. Badsha, H. (2018). Role of diet in influencing rheumatoid arthritis disease activity. *The open rheumatology journal*, 12, 19.
6. Barnard, N. D., Levin, S., Crosby, L., Flores, R., Holubkov, R., & Kahleova, H. (2022). A Randomized, Crossover Trial of a Nutritional Intervention for Rheumatoid Arthritis. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 15598276221081819.
7. Dürholz, K., Hofmann, J., Iljazovic, A., Häger, J., Lucas, S., Sarter, K., ... & Zaiss, M. M. (2020). Dietary short-term fiber interventions in arthritis patients increase systemic SCFA levels and regulate inflammation. *Nutrients*, 12(10), 3207.
8. Forsyth, C., Kouvari, M., D'Cunha, N. M., Georgousopoulou, E. N., Panagiotakos, D. B., Mellor, D. D., ... & Naumovski, N. (2018). The effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatology international*, 38(5), 737-747.
9. Ghaseminasab-Parizi, M., Nazarinia, M. A., & Akhlaghi, M. (2022). The effect of flaxseed with or without anti-inflammatory diet in patients with rheumatoid arthritis, a randomized controlled trial. *European Journal of Nutrition*, 61(3), 1377-1389.
10. Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone research*, 6(1), 1-14.
11. He, J., Wang, Y., Feng, M., Zhang, X., Jin, Y. B., Li, X., ... & Li, Z. G. (2016). Dietary intake and risk of rheumatoid arthritis—a cross section multicenter study. *Clinical rheumatology*, 35(12), 2901-2908.

12. Hu, Y., Costenbader, K. H., Gao, X., Hu, F. B., Karlson, E. W., & Lu, B. (2015). Mediterranean diet and incidence of rheumatoid arthritis in women. *Arthritis care & research*, 67(5), 597-606.
13. İkizek, M., Nuri, C., & Lüleci, N. E. (2020). Romatoid Artritte Tamamlayıcı ve Bütünleyici Tıp Uygulamalarının Dünü, Bugünü ve Yarını. *Geleneksel ve Tamamlayıcı Tıp Dergisi*, 3(2), 224-245.
14. Kaner, G., Çalık, G., Eren, E., & Gerdan, V. (2021). Romatoid Artritte Tıbbi Beslenme Tedavisine Yönelik Yaklaşımlar. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 49(1), 75-81.
15. Kjeldsen-Kragh, J., Borchgrevink, C. F., Laerum, E., Haugen, M., Eek, M., Førre, O., ... & Hovi, K. (1991). Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 338(8772), 899-902.
16. Lerner, B. A., Green, P. H., & Lebowitz, B. (2019). Going against the grains: gluten-free diets in patients without celiac disease—worthwhile or not?. *Digestive diseases and sciences*, 64(7), 1740-1747.
17. Li, S., & Micheletti, R. (2011). Role of diet in rheumatic disease. *Rheumatic Disease Clinics*, 37(1), 119-133.
18. Matsumoto, Y., Sugioka, Y., Tada, M., Okano, T., Mamoto, K., Inui, K., ... & Koike, T. (2018). Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. *Clinical nutrition*, 37(2), 675-680.
19. McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205-2219.
20. Oliviero, F., Punzi, L., & Spinella, P. (2009). Mediterranean food pattern in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reviews*, 5(4), 233-240.
21. Onmaz, D. E., Sivrikaya, A., Abuşoğlu, S., Yılmaz, S., & Ünlü, A. (2021). Romatoid Artritte DAS-28 Skoru ile Oksidatif Stres Belirteçleri Arasındaki İlişki. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 19(3): 200-211
22. Panagiotakos D, Georgousopoulou E, Pitsavos C, Chrysohooou C, Skoumas I, Pitaraki E, Georgiopoulos G, Nttertmani M, Christou A, Stefanadis C (2015) Exploring the path of Mediterranean diet on 10-year incidence of cardiovascular disease: the ATTICA study (2002–2012). *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 25(3):327–335.
23. Pattison, D. J., Symmons, D. P., Lunt, M., Welch, A., Luben, R., Bingham, S. A., ... & Silman, A. J. (2004). Dietary risk factors for the development of inflammatory polyarthritis: evidence for a role of high level of red meat consumption. *Arthritis & Rheumatism*, 50(12), 3804-3812.
24. Forsyth, C., Kouvari, M., D'Cunha, N. M., Georgousopoulou, E. N., Panagiotakos, D. B., Mellor, D. D., ... & Naumovski, N. (2018). The

- effects of the Mediterranean diet on rheumatoid arthritis prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatology international*, 38(5), 737-747.
25. prevention and treatment: a systematic review of human prospective studies. *Rheumatol Int.* 2018;38(5):737-747.
 26. Schönenberger, K. A., Schüpfer, A. C., Gloy, V. L., Hasler, P., Stanga, Z., Kaegi-Braun, N., & Reber, E. (2021). Effect of anti-inflammatory diets on pain in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(12), 4221.
 27. Seeram NP, Aviram M, Zhang Y, et al. Comparison of antioxidant potency of commonly consumed polyphenol-rich beverages in the United States. *Journal of agricultural and food*
 28. Sköldstam, L. (1989). Vegetarian diets and rheumatoid arthritis. Is it possible that a vegetarian diet might influence the disease?. *Nordisk Medicin*, 104(4), 112-4.
 29. Tekeoğlu, İ. & Baykul, M. (2020). Romatoid Artrit Beslenme, *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 4(1), 1-12
 30. UNESCO (2010) UNESCO: The Mediterranean Diet. United Nations Educational, Scientific and Cultural organization. http://www.unesco.org/archives/multimedia/?pg=33&s=films_details&id=1680&vl=Eng&vo=2 (E.T.:10.02.2022).
 31. Viatte, S., & Barton, A. (2017, June). Genetics of rheumatoid arthritis susceptibility, severity, and treatment response. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 39, No. 4, pp. 395-408). Springer Berlin Heidelberg.
 32. Wu, X., He, B., Liu, J., Feng, H., Ma, Y., Li, D., ... & Zhang, G. (2016). Molecular insight into gut microbiota and rheumatoid arthritis. *International journal of molecular sciences*, 17(3), 431.

Endoskopik İşlemlerde Yeni Bir Metod: Kapsül Endoskopi yöntemi

Serdar YORMAZ¹

¹ Doç. Dr., Selçuk üniversitesi Tıp Fakultesi Genel Cerrahi ABD, ORCID: 0000-0002-6273-3643

Endoskopik işlemlerde yeni bir metod: Kapsül Endoskopi yöntemi

Kablosuz video-endoskopi olarak da adlandırılan kapsül endoskopi (KE), başlangıçta sindirim sisteminin en uzun ve yoğun kıvrımlı bölgesi olan ince bağırsakların lümen içi görüntülenmesi için geliştirilmiştir. Son dönemlerde özofagus ve kolon hastalarında uygulanabilen KE, uygulaması kolay, komplikasyonu düşük, etkinliği yüksek, teknolojik bir tanı metodudur. Görüntüyü on kat oranında büyütür, standart endoskoplardan daha büyük ve net görüntüler elde edilmesini sağlar. Yakın zamanda da, kolon ve özofagusu inceleme için, iki uçundan da görüntü alabilen kapsüller, günlük pratikte sıkça uygulanmaya başlanmıştır.

Kullanılan Kapsüller

Günlük pratikte en sık ince bağırsaklarda (PillCam SB, Endo kapsül ve MiRo kapsül), özofagus için (PillCam ESO) ve kolon için (PillCam colon) kullanılmaktadır.

KE, ilk olarak 2001 yılında üretilmiştir. Kapsül yıllar içinde teknolojik gelişime uğrayarak, bugünkü son haline getirildi (PillCam SB3). Bu kapsülün görüntü netliği ve optik görüş açısı artmıştır. Videonun inceleme hızı, görüntü ebadını seçebilme, öne veya geriye inceleme imkanı, kanamalı bölgeyi işaretleyen kanama belirteci, lezyonun batındaki yerinin tespitini işaretleyen topografik belirteç, görüntüyü ekrandan anında inceleyebilme imkanı gibi ek fonksiyonlar software eklenerek, kullanım verimliliği arttırılmıştır.[1,2]

2007’de Olympus firması tarafından, yüksek rezolüsyonlu, üç boyutlu görüntü veren EndoCapsule 10 modeli üretildi ve FDA tarafından onandı. Her iki kapsül de (PillCam SB3 ve EndoCapsule 10) 11×26 mm büyüklüğünde olup, 12 saat kaydedici batarya ve real time (anında görüntü) aktarım özelliğine sahiptir. Her iki kapsülde de çekim kapasitesi saniyede 6’ya ulaşılmış, görüş açıları 179°’ye kadar yükselmiştir.[3] Özofagus varislerinin incelenmesinde kullanılan PillCam ESO ve kolon kapsülü ise, görüntü çekim sayısı, her iki uçtan da görüntü alabilme özelliği nedeni ile, saniyede 16×2’ye kadar yükselmiştir.[4]

MiRo kapsül ile ise, az enerji harcar ve daha uzun inceleme süresine imkan tanıyan video görüntü elde edilir.[3]

İnce Bağırsak Kapsül Endoskopisinin

Kullanım Alanları

1- KE en sıklıkla, erişkinlerde demir eksikliği anemisine yol açan, üst ve alt endoskopi ile görülemeyen ince bağırsak kanamalarının tespitinde,

2- İnce bağırsaklarda tümör veya Crohn hastalığından şüphelenildiği durumlarda,

- 3- Crohn hastalığının teşhis ve tedavi takibinde,
 - 4- NSAİİ'nin kullanımı sırasında ince bağırsaklarda oluşabilen yan etkilerin tespitinde,
 - 5- Çölyak hastalığının değerlendirilmesinde, takibinde kullanılır.[5]
- Deneyimlere göre, en sık 10 yaş üstünde uygulandığını bildirmekle beraber, iki yaşındaki çocuklara bile uygulanabileceği bildirilmiştir

Uygulama

İşlem, hastanede yatan veya ayaktan gelen poliklinik hastalarına uygulanabilmektedir.

Hazırlık

Hastaya, işlemden önce 12 saat aç kalması önerilir. Herhangi bir laksatif ilaç verilmeyebilir. Fakat, merkezimizdeki uygulamalarımızda hastaya, gece uymadan önce bol su ile 45 cc sodyum fosfat şurup almasını tavsiye etmekteyiz. On iki çalışmalı bir meta analizde, işlem öncesi kullanılan purgatifin, tanısal verimi ve görüntü kalitesinin anlamlı olarak düzelttiği bildirilmiştir.[6,7] Hastaya işlem öncesi simethicone veya magnesium citrate vermek, tanısal verimliliği artırabilir. Prokinetik ajan (metoclopramide) kullanımının faydası ispatlanamamıştır.[8]

Sensörlerin Dizilimi ve Kapsül Yutumu

Sekiz orijinal algılayıcı, batına yapıştırıcı aparatla tespit edilerek, üç adet konnektörle bel bölgesine asılan kayıt cihazına bağlanır. Bilgisayara hasta ile ilgili veriler kaydedildikten sonra, kapsül bir miktar su ile yutturulur. Hastaya, iki saat sonra sıvı, dört saat sonra gıda verilebilir. Belde asılı alet 8–12 saatlik ömrü olan batarya ile beslenmektedir. Kayıt işlemi bittikten sonra, görüntüler bilgisayara yüklenir ve izlenmek üzere hazır duruma getirilir. Kapsül *disposable* olup, dışkı ile atılır. Kapsül, ince bağırsak pasajı tıkalı veya gastroparezili hastalara uygulanmamalıdır.

İşlemin Teknik Özellikleri

PillCam SB2 ve EndoCapsule'ün her ikisi de, saniyede iki görüntü alarak kayıt ünitesine gönderir. Ortalama sekiz saatlik sürede, 5.000–57.000 görüntü depolanır. Her iki kapsülde de kamera, 150°'lik görüş açısına sahiptir. Bu sınırlama, tüm mukozanın incelenmesini engelleyen bir etkidir. Elde edilen bu görüntü havuzu, bilgisayara kayıttan sonra 30–90 dk sürede incelenebilir.

Arzu edilirse, hızlandırıcı buton ile zaman kısaltılabilir. Fakat, lezyonlar saniyede 1–2 görüntüyle yakalanmış ise, çok önemli vakalar atlanabilir.

Ortalama saniyede 25 resimlik inceleme tercih edilmelidir. Görüntüler inceleme monitöründe, tek, ikili veya dörtlü resimler olarak izlenebilir.

PillCam SB3 ve EndoCapsule 10, saniyede altı resim çekme kapasitesi, 12 saat çekim yapabilen batarya ve optik lense sahiptir. Her iki kapsülde de, anında (*real time*) görüntüyü izleme imkanı mevcut olup, aktif kanamayı o anda görebilme avantajı vardır.[9]

Etkinlik

Non invaziv oluşu ve ince bağırsak mukozasının büyük kısmının görülebilmesi, büyük avantajdır. **dezavantajları:** Doku örneklemesi ve tedavi edici işlem yapılamayışı. Vakaların %16 lık bir kısmında da batarya yetersizliği nedeni ile çekuma ulaşılamaması.[10]

Yetersiz bağırsak temizliği veya gastrik boşalımın uzadığı hastalarda, işlemin başarısı düşebilir. Tüm işlemler göz önüne alındığında, kapsül endoskopinin tanı başarısı ortalama %60 oranında bulunmuştur.[10] Doksan sekiz hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, KE %67 oranında tedavi planında değişikliğe sebep olmuş, %74 oranda ise tanı farklılığına sebep olmuştur.[11]

Kullanım Alanları

Anemi sebebi olan ince bağırsak kanamaları:

KE, en sık demir eksikliği anemisine neden olan, sebebi ve yeri bilinmeyen ince bağırsak kanamaların değerlendirilmesinde kullanılır.[10] İki yüz yirmi yedi çalışmanın dahil edildiği 22.840 vakalık bir meta analizde, %66 vakada işlem yapılma sebebinin, nedeni bilinmeyen GİS kanama olduğu bildirilmiştir. Dokuz yüz on bir gizli GİS kanamalı hasta üzerinde yapılan meta analizde, KE'nin %56 oranda kanamanın sebebini bulmada başarılı olduğu tespit edilmiştir.[11] Aynı çalışmada, kanamanın nedenleri sıklık sırasına göre aşağıdaki şekilde bildirilmiştir:İnce bağırsakta anjiyoektazi ,Ülser ,Tümör ,Varis ,Özofajit-Gastrit ,Kolonik anjiyoektazi.

On dört çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde, gizli kanamanın tespitinde KE diğer testlerle kıyaslanmış;KE %63, *push* enteroskopi %26, baryumlu radyolojik tetkik %8 oranlarında başarılı bulunmuştur.[12]

KE, aktif kanamalı hastalarda; önceden kanamış veya dışkıda gizli kan tespit edilmiş hastalara göre daha başarılı bulunmuştur. Sebebi bilinmeyen belirgin veya gizli kanamaların tespitinde, KE en etkili metod olarak kabul edilmektedir . KE, ayakta yapılabilen ve 72 saat gibi bir sürede neticelenebilir bir tetkik olması nedeni ile, diğer metodlara göre daha avantajlıdır.Standart endoskopik değerlendirmelerle nedeni tespit edilemeyen, belirgin kanamalı hastalarda ilk tercih edilen metoddur.[13]

Crohn hastalığında kullanımı:

KE, bilinen veya Crohn hastalığı şüphe edilen hastalarda, hem hastalığın tespitinde hem de tedavi yanıtının takibinde başarılı olarak kullanılabilir.[10] Daha önceden bağırsak darlığı olduğu bilinen veya klinik olarak darlık şüphe edilen hastalara kapsül uygulanmamalıdır.

Crohn hastalığından şüphe edilen bir hasta grubunda, %13 oranda kapsül retansiyonu tespit edilmiştir. İnce bağırsak Crohn hastalığı olduğu bilinen hastalara, radyolojik tetkikler (BT veya MR enteroskopi) veya Patency Capsule tavsiye edilmelidir. KE'nin Crohn hastalığında tetkik başarısı, 12 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde %50–70 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada; baryum radyografi %22, ileo-kolonoskopi %48, *push* enteroskopi %8, BT enterografi %31 oranında başarılı bulunmuştur[14]. Bağırsak darlığı olmayan, terminal ileal Crohn hastalarında, KE'nin duyarlılığı %100, BT enterografindeki %76, MR enterografindeki ise %81 olarak bildirilmiştir. Bu bölgenin incelenmesinde, ileoskopi altın standarttır. Total ince bağırsak değerlendirildiğinde, Crohn hastalığında, her üç tetkikin teşhis başarıları birbirine yakındır.

İnce bağırsak tümör, polip ve diğer patolojilerinin tespitinde:

ince bağırsak varisleri, tümör ve polip şüphesi, bağırsak *graft versus-host* hastalığı gibi durumlarda ve herediter polipozis sendromlu hastaların takibinde KE kullanılabilir.

Çölyak hastalığının tanısında :

İşleminin özgüllüğü %91, duyarlılığı %88 olarak bulunmuştur.[15] Hastalığın tanısında, endoskopik biyopsi altın standarttır. Tedaviye dirençli çölyak hastalarında ve komplikasyonlu çölyak hastalarında kullanımı tavsiye edilir. İnce bağırsak tümörlerinin tanısında, BT enterografi daha üstün bir teşhis metodudur (%94, %35). Bilhassa duodenum ve proksimal jejunumdan kapsül hızlı geçtiğinden, vakalar atlanılabilir. Kapsülün ampulla Vateri patolojilerinde de başarısı düşüktür. Polipozis sendromlu hastaların takibinde, *push* enteroskopiye kıyasla güvenilirliği düşüktür.[16]

Olası Yan Etkiler

KE, çok güvenli, teknolojik bir tetkiktir. Bir milyondan fazla kapsül endoskopi uygulamasında, işleme bağlı ölüm bildirilmemiştir. En önemli risk, kapsülün bağırsaklarda tıkanıp kalmasıdır. Diğer önemli problem, bataryanın tükenmesi nedeni ile, kapsül çekal valfe ulaşmadan görüntünün kesilmesidir.

Tüm hastalarda, kapsül dışkı ile atılmalıdır. Kapsülün atılmama şüphesi olan hastalarda, direkt batın grafisi çekilerek durum teyit edilebilir.

Kapsül, en sık Crohn striktürü, tümör gibi pasajı tıkayan durumlarda, bağırsaklarda takılıp kalabilir.

Vaka sayısı 22.840 olan bir çalışmada, %1,4 vakada bu komplikasyon tespit edilmiş olup, hastalar %59 vakada cerrahi, %16 vakada endoskopik metodla (double balloon enteroskopi) tedavi edilmişlerdir.[10] Son dönemlerde, bu gibi durumlarda endoskopik tedavinin kullanım oranı hızla artmaktadır.[17] İnce bağırsaklarda kitle veya tam olmayan darlıklarda,geçici kapsül takılmaları olabilir. Bu durumlarda, iki hafta sonra direkt karın grafisi çekerek durum açıklığa kavuşturulabilir. Kapsülün tıkanmaya neden olduğu durumlarda, hastanın klinik durumu dikkatle değerlendirilir. Eğer kapsül tam tıkanmaya ve ağrıya sebep olmuyorsa, çok uzun zaman beklenilebilir.

İnce bağırsak yapışıklığına bağlı, zaman zaman olan bağırsak tıkanmalarında, radyasyona bağlı enterit gelişen hastalarda, şiddetli motilite hastalarında ve Zenker divertikülü hastalarında, kapsül takılmasına sık rastlanılır. Bu hasta gruplarına, işlemden önce cerrahi konsültasyon yapılmalıdır. İşlem öncesi radyolojik baryum çalışması veya BT incelemenin faydası tespit edilememiştir.

Patency Capsule

KE uygulaması öncesi, ince bağırsak yapısı hakkında bilgi edinmemizi sağlar.

Uygulandığı Durumlar

- Hikayesinde veya radyolojik görüntülemeye ince bağırsak darlığı tespit edilen hastalarda.
- Önceden ince bağırsak operasyonu geçiren hastalarda.
- Karın bölgesine radyasyon uygulanan bağırsak veya jinekolojik tümörlü hastalarda.

Patency Capsule; PillCam SB2 ebadındadır ve iç yapısı laktoz ve baryum karışımından oluşur. Dışı ince bir plastik kaplanmıştır. Direkt batın filmiyle veya yaydığı radyofrekans dalgalarıyla, batındaki yeri tespit edilebilir. Bu ayrışabilen plak, yutulduktan 30 saat sonra erimeye başlar. Erime işlemi 40–80 saat sonra tamamlanır ve kapsül kendini engelleyen darlıktan geçer.

Bu kapsülün, görüntü elde etme özelliği özelliği yoktur. Kapsül, 12 saatlik açlıktan sonra yutturulur. İki saat sonra sıvı alımı, dört saat sonra da gıda alımına müsaade edilir. Kapsül, 30 saatten daha erken bir zamanda batında aranır. Bu arama işlemi, hastanın direkt batın filmi çekilerek veya *scanner*'dan takip edilerek yapılır. Patency Capsule 30 saatte kolonda tespit edilir ise, ciddi bir tıkanmanın olmadığına karar verilerek, hastalara kapsül güvenle uygulanabilir. Yüz altı vakalık bir çalışmada, 59 hastada Patency Capsule darlığı geçmede

başarılı olmuş ve tüm bu hastalara, standart KE problemsiz uygulanmıştır. İşlemin yan etkisi olarak %25 vakada karın ağrısı olabilir.[18]

Kontrendikasyonlar

- Yutma işlemini yapamayan, iletişim kurulamayan, şuuru yetersiz hastalara kapsül endoskopi yapılmamalıdır.

- Gastroparezili hastalara uygulanmamalıdır.
- Özofagus striktürü, Zenker divertikülü, veya yutma güçlüğü olan hastalarda
- Aralıklı veya kısmi ince bağırsak tıkanma hastalığı bilinen hastalara,
- hasta inoperabl veya cerrahiye red ediyor,
- hasta *pacemakers* veya defibrilatör taşıyor ise ve
- hamile bayanlar

Özofagus Kapsül Endoskopisi

PillCam ESO2 kapsül ile gerçekleştirilen, her iki uçtaki kameralardan görüntü alabilen, minimal invaziv bir işlemdir. Biyopsi yapılamayışı, en büyük dezavantajdır. Özofagusta Barrett hastalığından şüphe edilen, biyopsi yapılamayan hastalarda, altın standart bir metoddur.[19] Hasta sağ yanına yatırılarak, 15 cc su ile kapsül yutturulur. Kapsül her bir uçtan saniyede 18 görüntü alır. İşlem 30 dk kaydedilir. İmaj kaydı mide ve ince baraklarda da devam edebilir. Altı yüz on sekiz hastalık bir meta-analiz çalışmasında, Barrett özofagus tanısında hassasiyeti %77, özgüllük ise %86 olarak tespit edilmiştir.[20] Bu metod, özofagusta şüpheli Barrett hastalığının, varisin ve özofajitin tanısında tavsiye edilmektedir.

Maliyeti yüksek olduğundan, tarama metodu olarak kullanımı kısıtlıdır. Seksen üç vakalık bir üst GİS kanamalı hasta grubunda, endoskopi öncesi kapsül uygulanmış, metod %75 oranda başarılı bulunmuştur.[21] Batarya süresinin kısa olması nedeni ile, kapsül çoğu kez duodenuma geçemez; bu nedenle, bu bölge kanamalarında metod başarısız olabilir.

Kolon Kapsülü

Kolo-rektal kanser taramasında etkinliği konusunda kesin yeterli kanıt olmamasına rağmen, Avrupa da EMA ve ABD de FDA tarafından tavsiye edilmektedir. Orta derecede kolorektal kanser riski taşıyan hasta grubunun takibinde, kolonoskopiye alternatif olarak tavsiye edilebilir.[22] Yüksek riskli (aile hikayesi olan) ve alarm semptomları olan (anemi, kanlı dışkılama, kilo kaybı gibi) hastalarda kullanımı tavsiye edilmemektedir. İşlem hazırlığı, aynen standart kolonoskopi gibidir. Kolon kapsülünde biyopsi veya polip alınma işlemi yapılamadığından, ihtiyaç halinde hastaya tekrar kolonoskopi işlemi yapılmalıdır.

Bu metodun uygulandığı 626 hastalık bir meta-analiz çalışmasında, önemli polipi (6 mm den büyük veya üçten fazla sayıda) saptama duyarlılığı %69, özgüllüğü %86 olarak saptanmıştır. Tüm poliplerin incelemesinde, duyarlılık %73, özgüllük %89 olarak bulunmuştur.[23] KE’de en son teknolojik gelişim, kapsülden gelen görüntünün anında ekrandan görülebilme özelliğidir (*real time viewing*). Avantajı, intestinal lümendeki patolojinin erken tanınıp müdahale edilebilmesi ve kapsülün takıldığı durumlarda motiliteyi arttırıcı müdahalenin yapılabilmesidir. Bu metodla, hem tüm bağırsakların incelenme oranı artar hem de görüntü kalitesi yükseltilebilir[9]. Önümüzdeki dönemde, mikro-biyopsi alınabilir kapsül, bağırsaklarda lokal ilaç tedavisinde kullanılabilir kapsül, ve uzaktan kumanda edilebilir kapsülün araştırma sonuçları merakla beklenmektedir.

Kaynaklar

1. O'Loughlin C, Barkin LS. Wireless capsule endoscopy summary. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2004;14:229–37.
2. D'Halluin PN, Delvaux M, Lapalus MG, et al. Does the “Suspected Blood Indicator” improve the detection of bleeding lesions by capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2005;61:243.
3. Cave DR, Fleischer DE, Leighton JA, et al. A multicenter randomized comparison of the Endocapsule and the Pillcam SB. *Gastrointest Endosc* 2008;68:487.
4. Sieg A, Friedrich K, Sieg U. Is PillCam COLON capsule endoscopy ready for colorectal cancer screening? A prospective feasibility study in a community gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:848.
5. Gastineau S, Viala J, Caldari D, et al. Contribution of capsule endoscopy to Peutz-Jeghers syndrome management in children. *Dig Liver Dis* 2012;44:839.
6. Guilhon de Araujo Sant'Anna AM, Dubois J, Miron MC, Seidman EG. Wireless capsule endoscopy for obscure small-bowel disorders: final results of the first pediatric-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:264.
7. Viazis N, Sgouros S, Papaxoinis K, et al. Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2004;60:534.
8. Chen HB, Huang Y, Chen SY, et al. Small bowel preparations for capsule endoscopy with mannitol and simethicone: a prospective, randomized, clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:337.
9. Hosono K, Endo H, Sakai E, et al. Optimal approach for small bowel capsule endoscopy using polyethylene glycol and metoclopramide with the assistance of a real-time viewer. *Digestion* 2011;84:119.
10. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71:280.
11. Ahmad NA, Iqbal N, Joyce A. Clinical impact of capsule endoscopy on management of gastrointestinal disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:433.
12. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal

- bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2407.
13. Singh A, Marshall C, Chaudhuri B, et al. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2013;77:761.
 14. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:124.
 15. Rondonotti E, Spada C, Cave D, et al. Video capsule enteroscopy in the diagnosis of celiac disease: a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1624.
 16. Iaquinto G, Fornasari M, Quaia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008;67:61.
 17. Al-toma A, Hadithi M, Heine D, et al. Retrieval of a video capsule endoscope by using a double-balloon endoscope. *Gastrointest Endosc* 2005;62:613.
 18. Koornstra JJ, Weersma RK. Agile patency system. *Gastrointest Endosc* 2009;69:602.
 19. Eliakim R, Sharma VK, Yassin K, et al. A prospective study of the diagnostic accuracy of PillCam ESO esophageal capsule endoscopy versus conventional upper endoscopy in patients with chronic gastroesophageal reflux diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:572.
 20. Bhardwaj A, Hollenbeak CS, Pooran N, Mathew A. A meta-analysis of the diagnostic accuracy of esophageal capsule endoscopy for Barrett's esophagus in patients with gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1533.
 21. Chandran S, Testro A, Urquhart P, et al. Risk stratification of upper GI bleeding with an esophageal capsule. *Gastrointest Endosc* 2013;77:891.
 22. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2012;44:527.
 23. Rokkas T, Papaxoinis K, Triantafyllou K, Ladas SD. A meta-analysis evaluating the accuracy of colon capsule endoscopy in detecting colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2010;71:792.

Tıbbi Laboratuvarlarda Preanalitik Hatalar ve Numune Ret Durumları

Sevilay İNAL KABALA¹, Müslüm Süleyman İNAL²

¹ PhD, Kırklareli Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-4484-8324

² Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, ORCID: 0000-0002-2836-6827

1. Giriş

Tıbbi laboratuvarlar hasta tanı, tedavi ve prognoz kontrolü bakımından merkezi rol oynarlar. Laboratuvar performansı, verilen sağlık hizmetinin kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Hizmet kalitesini etkileyen faktörler; gelen hastaların hazırlanması, numune alımı ve kabulü, numunelerin taşınması, saklanması ve analiziyle beraber sonuçların onaylanması, raporlanması ve klinik konsültasyon süreçleri dahil bünyesinde geniş bir yelpazeyi barındırmaktadır (Dağlıoğlu vd., 2019). Tıbbi laboratuvarların verdiği hizmet kalitesinde yaşanan problemler sonucu hasta güvenliğini riske atma, artan maliyet, zaman kaybı, yanlış tanı veya tanıda gecikmeye, uygun olmayan tedavilere neden olabilir (Howanitz, 2005). Bu yüzden laboratuvarların kalite performansını ölçmede birtakım araçlar (Altı Sigma, Arıza Modu ve Etki Analizi (FMEA) vb.) kullanarak hataların giderilmesine yönelik standardizasyon oluşturulmaya çalışılmaktadır (Nanda ve Ray, 2013; Veranyurt ve Arslanoğlu, 2019).

Toplam test sürecini kapsayan evrelere ait hatalar genel olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (Hawkins, 2012);

Pre-preanalitik hatalar: Yanlış test istemi, örnek alımında yapılan hatalar (hemoliz, pıhtı oluşumu, yetersiz miktarda örnek alımı vb.), kimliklendirmede hatalı bilgi girişi, yanlış numune kabı, numunenin yanlış işlem görmesi, muhafaza edilmesi ve transportu gibi laboratuvar dışında gerçekleşen hataları kapsar.

Preanalitik hatalar: Örneklerin sınıflandırılması ve yönlendirilmesi, dilüsyon, etiketlenmesi, santrifügasyonu gibi ön işlemlerin uygulandığı alanlarda yapılan hataları kapsar.

Analitik hatalar: Laboratuvarlara teslim edilen numuneler için istenen tetkiklerin analizinin yapılması ve sonuçların onaylanmasına kadar geçen süreçte yapılan hataları kapsar (örneklerde karışıklık, cihaz arızası, interferans vb.).

Post analitik hatalar: Laboratuvarda analiz sonuçlarının onaylanmasından, hekim tarafından değerlendirilene kadar geçen süreçte yapılan hataları kapsar (yanlış raporlama, kritik değerlerin iletilmesinde yaşanan gecikmeler vb.).

Post-post analitik hatalar: Gelen laboratuvar sonuçlarına göre hekim tarafından yapılan değerlendirme sürecinde yapılan hataları kapsar (geç harekete geçme, yanlış yorum, hatalı konsültasyon vb.).

Preanalitik evre hekimin hastanın durumuyla ilgili soru sorması ile başlayan pre-preanalitik evreyi de kapsayan, tetkiklerin analizine kadar geçen tüm işlemler olarak tanımlanır (Barutçuoğlu ve Ak, 2020). Laboratuvar hatalarının yaklaşık olarak %70 kadarı preanalitik hata kaynaklarına bağlıdır (Lippi vd., 2011). Preanalitik evreyi etkileyen faktörler kontrol edilebilen değişkenler (fiziksel aktivite durumu, gebelik, beslenme şekli, kahve, sigara-alkol kullanımı, postür,

numunenin alındığı bölge ve alınma şekli, numune kabı, kullanılan antikoagülan türü, numunenin alındığı zaman, etiketleme, transferi, numunelerin cihaza yerleştirilmesi ve kontrol edilemeyen değişkenler (yaş, cinsiyet, ırk) olmak üzere iki grupta incelenir (Özcan, 2012). Preanalitik evre laboratuvar dışında yer alan birimleri de kapsadığı için hataların en çok meydana geldiği evredir. Buna bağlı olarak kontrol edilmesi diğer evrelere göre daha zordur (Lippi vd., 2015).



Şekil 1: Toplam test süreçlerinin şematik gösterimi

Laboratuvarlarda preanalitik hatalardan kaynaklanan hataları önlemek için gelen numunelerin analiz öncesinde değerlendirilmesi, hatalı olarak tespit edilen numunelerin ret edilmesi ve yeniden numune istenmesi gerekir. Tıbbi laboratuvar sonuçlarını etkileyebilecek numune ret nedenleri şekil 2’de belirtilmiştir.



Şekil 2: Preanalitik süreçte yer alan genel hatalar

1.1. Yanlış dolum seviyesi (Yetersiz/Fazla numune)

Alınan numunenin miktarı, özellikle kantitatif tayin yapılan koagülasyon, hemogram, ESR ve kan gazı numune türlerinin sonuçlarını da etkilemektedir. Koagülasyon tüplerine eksik kan alınması özellikle PT, aPTT, trombin zamanı tetkiklerinde uzamaya, fibrinojen düzeylerinde de düşüşe yol açmaktadır (Lippi vd., 2012).

Bir yıllık bir zaman diliminde klinik kimya, immunoassay, eritrosit sedimentasyon hızı, hemoglobin, hematoloji, koagülasyon ünitelerinden gelen numuneler ve ret değerlendirmelerinin yapıldığı bir çalışmada toplam numune ret oranı %0,65 olarak hesaplanmıştır. İçerisinde en yüksek orana sahip ret nedeni yetersiz örnek hacmi (%34) olarak belirlenmiştir (Atay vd., 2014).

Benzer şekilde 2017 yılında 10 aylık bir takip sonrası poliklinikler, servisler ve acil ünitelerden gelen kan örneklerinin ret analizleri sonucunda toplam numune ret oranı %1,30 olarak hesaplanmış olup en yüksek ret nedeni yetersiz numune olarak tespit edilmiştir (Güvenç, 2017).

1.2. Hemoliz

Hemolize neden olan faktörler arasında en sık olarak gözlenen durum kan alma sırasında yapılan hatalardır. Dezenfektan olarak kullanılan alkolün kuruması beklenmeden kan alma (Young vd., 2006), uygun olmayan yerlerden kan alma, uzun süre turnikeyi bağlı bırakma (Goswami vd., 2010), enjektörle çekilen kanın şiddetli bir şekilde tüp cidarına çarpma, kan numunesini hızlı bir şekilde çalkalama (Bhat vd., 2012), vacutainer yerine enjektörle alınan kanın iğne ucu çıkarılmadan tüplere aktarma gibi nedenler hemolize neden olabilir.

2010 yılında yapılan bir çalışmada 1 yıllık takip sürecinde acil ünitelerinden gelen numunelerin %0,69'u, biyokimya ünitelerinden gelen numunelerin %2,14'ü reddedilmiş olup en yüksek numune ret sebebinin %65 oranıyla hemoliz olduğu bildirilmiştir (Simundic vd., 2010).

Benzer şekilde diğer bir çalışmada preanalitik hata kaynaklı toplam numune ret oranı %0,8 olmakla birlikte reddedilen numunelerin %46,4 oranında hemoliz kaynaklı olduğu rapor edilmiştir (Grecu vd., 2014).

Altı aylık takip sürecinde toplam numune ret oranının %2,08 olduğu bir çalışmada numune ret sebeplerinin başında %59,99 oranında hemoliz olduğu gözlenmiştir (Korkmaz, 2020).

Başka bir çalışmada 1 yıllık takip süresince acil laboratuvarında toplam numune ret oranı %1,083 olarak bulunmuş ve pareto analizi eşliğinde altı sigma metodu sonucunda en yüksek numune ret oranının hemoliz olduğu bulunmuştur (Çokluk vd., 2020).

Klinik biyokimya laboratuvarında preanalitik hata analizi ve numune ret nedenleri üzerine yapılan bir çalışmada bir yıllık takip sürecinde toplam preanalitik hata oranı %0,89 olarak hesaplanmış olup, en sık görülen numune ret nedeni %43,7'lik oranla hemolizli numune olmuştur (Arıcı, 2021).

1.3. Pıhtılı Örnek

Antikoagülanlı tüpe kan alındıktan sonra tüpün alt-üst edilmesinin ihmal edilmesi, koagülasyon tüplerine yeterince (üzerinde belirtilen çizgiye kadar) kan alımı yapılmaması pıhtılaşmaya neden olabilir. Pıhtılı numunelerde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı test edilemez. Buna ek olarak FII, FV, FVII, FVIII, vWF (Von Willebrand faktör), PZ, APTZ, TZ, fibrinojen gibi tetkiklerin yanlış sonuçlanması söz konusu olur. Literatürde preanalitik hata kaynakları ile ilgili çalışmalarda numune ret nedenlerinden pıhtılı örnek oranının en yüksek çıktığı çok fazla çalışma yer almaktadır.

Guimaraes ve arkadaşları tarafından 3 ay boyunca aylık olarak numune ret nedenlerinin araştırıldığı bir makalede toplam ret oranının %0,57 olduğu ve pıhtılı numune ret oranının %43,8 olarak hesaplandığı görülmektedir (Guimaraes vd., 2012).

Türkiye'de bir üniversite hastanesi klinik laboratuvarında kalite göstergelerini belirlemek için preanalitik süreçlere dayalı biyolojik örneklerin reddedilme nedenlerinin sınıflandırılmasıyla ilgili bir çalışmada toplam ret oranı %2,7 olarak hesaplanmış olup, pıhtılı numune reddinin %55,8 olduğu tespit edilmiştir (Lay vd., 2014).

Başka bir çalışmada hastane tıbbi biyokimya laboratuvarında 18 aylık bir süreçte numuneler incelenmiş olup totalde ret oranı %0,5 olarak tespit edilmiş ve hemogram örneklerinde en fazla ret oranının pıhtılaşmış örneklerden (%66,9) kaynaklandığı gözlemlenmiştir (Aksun ve Yılmaz, 2019).

Bir eğitim araştırma hastanesinin biyokimya laboratuvarında numune ret oranlarının 1 yıllık analiziyle ilgili çalışmada toplam numune reddi oranı %0,27 iken, hemogram numune türlerinde en fazla pıhtılaşmış örneğe (%54,10) dayalı numune reddi gerçekleşmiştir (Erdem vd., 2022).

1.4. Hatalı Test İstemi

Laboratuvarlarda analizi yapılan her bir tetkik için oluşturulmuş farklı kodlar bulunmaktadır. Kodların girişi sırasında yoğunluk durumu, hastanedeki bilgi sistemiyle alakalı eğitimi olmayan tıbbi sekreterlerin test istemi yapması veya yeni işe başlamış personelin deneyimsizliği hatalı test istemine neden olabilmektedir. Üç klinik serviste 6 aylık süreç içerisinde meydana gelen

preanalitik hataların kaydedildiği bir çalışmada hatalı test istemi sıklığının fazla olduğu ortaya koyulmuştur (Carraro vd., 2012).

1.5. Lipemi

Lipemi kanda şilomikron seviyesinin artmasına bağlı olarak bulanıklık oluşması halidir. Lipemik numunenin neden olduğu bulanıklık laboratuvar sonuçlarını etkileyerek yanlış sonuçlanmasına olanak sağlar. Bazı parametrelerin aktivite ölçümleri (ALT, AST, LDH, GGT vb.) yapılamaz (Türkmen vd., 2007). Lipeminin bazı analiz sonuçları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada LTH ve B12 seviyelerinin lipemi artışıyla negatif korelasyon gösterdiği, folik asit ve β -HCG ile pozitif korelasyon (yanlış yüksek sonuç) gösterdiği, progesteron seviyesinde de ciddi miktarda düşüş gözlemlenmiştir (Hasanato vd., 2015).

1.6. Hatalı Örnek Alımı

Hatalı örnek olarak en sık karşılaşılan durum kan almadaki problemlerden kaynaklanmaktadır. Kan alma işleminde turnikenin bağlı olduğu süre arttıkça kan konsantrasyonunda değişikliğe, hipoksi ve pH azalmasına neden olur (Favaloro vd., 2008). Ek olarak vWF, FVIII, tPA gibi koagülasyon faktörlerinin seviyelerini de etkiler. Kan örneği enjektörle alınıyorsa, tüpe aktarma işlemi dikkatli bir şekilde yapılmalı. Hızlı bir şekilde aktarma söz konusu olursa kanın hemoliz olma riskini arttıracaktır. Tüpe aktarılan kanlar dikkatli bir şekilde alt üst edilmeli, çalkalanmamalıdır. Aksi takdirde kanın hemolizi ile sonuçlanır. Tam kan numunelerinin taşınması oda sıcaklığında sağlanmalıdır. Bazı koagülasyon faktörleri (FVII) ve trombositler soğuk ile aktifleşir (Funk, 2013). Hemoglobin varyant analizi yapılacak kan numunesinin 2-8 °C'de ilgili laboratuvara teslim edilmesi gerekir. Çünkü yüksek sıcaklıklarda HbF veya HbA1c gibi pikler HPLC'de görülebilir (Higgins vd., 2012).

Hatalı numune kabı veya yanlış tüpten kaynaklı numune ret nedeni bütün numune türlerinde görülebilir. Hemogram ve biyokimya türünde daha fazla görülmektedir (Aksun ve Yılmaz, 2019).

Acil servisleri, diğer birimlere nazaran hasta yoğunluğuna bağlı olarak iş yükünün fazlalığı ile karakterize birimlerdir. Bu yüzden preanalitik hataların daha sık görüldüğü birimlerdir (Çokluk vd., 2021).

Tek bir sağlık kuruluşundan elde edilen bulgular doğrultusunda yapılan bir çalışmada en yüksek numune ret oranı acil serviste (%1,97) tespit edilmiştir (Stark vd., 2007).

Örneklerin gönderildiği birimlere göre değerlendirmesini ele alan bir çalışmada acil servisteki ret oranı (%2,01), diğer servislere nazaran daha yüksek çıkmıştır (Arıcı, 2021).

Numune ret nedenlerinin düzeyinin belirlenmesi ile ilgili bir çalışmada merkez laboratuvar toplam ret oranı %0,346 iken buna karşılık acil laboratuvarında numune ret oranı %1,083 olarak tespit edilmiştir (Çokluk vd., 2020).

Preanalitik evrede yapılan hataların sonucunda numune reddi yapılmakta ve bu durum tanı koyma sürecinin uzamasına, haddinden fazla iş gücü kaybına ve ekonomik harcamaya neden olmaktadır. Hastanede kalış süresinin uzaması, hasta güvenliğini tehlikeye atmanın yanı sıra sağlık çalışanı açısından da birtakım riskleri doğurabilir. Bu yüzden hataları önlemeye yönelik kalite standardizasyonlarının oluşturulması gerekmektedir. Tıbbi laboratuvarlarda hasta numuneleri multidisipliner bir çalışma kültürü gerektirir. Preanalitik süreçler laboratuvar dışındaki birimleri de kapsadığı için standardizasyonunu sağlamak oldukça zordur. Ayrıca hata oranı diğer evrelere göre daha fazladır (Lippi ve Guidi, 2007). Bu süreçte numune ret oranlarını azaltmaya yönelik bir takım kalite çalışmaları yürütülmüştür. Ülkemizde kalite çalışmalarına kılavuz niteliğinde ‘T.C. Sağlık Bakanlığı Hizmet Kalite Standartları Rehberi’ yayınlanmıştır (Güler vd., 2011). Preanalitik hataları minimize edebilmek için personellerin eğitilmesi de yapılan önleyici çalışmalar arasında yer alır.

Yapılan bir çalışmada bazı servislerde (acil servis, bazı dahili klinikler, yoğun bakım ünitesi) çalışan hemşirelere verilen eğitimlerle numune ret oranlarının azaldığı vurgulanmıştır (Aykal vd., 2014).

Poliklinik, servis ve acil ünitelerinden gelen kan numunelerine yönelik ret analizlerinin incelendiği 10 aylık bir çalışmada ret oranları üzerine eğitimin etkisi incelenmiş ve eğitimler sonrası numune redlerinde anlamlı düşüşler görülmüştür (Güvenç, 2017).

Preanalitik ret analizi ile ilgili bir çalışmada dijital bir platform üzerinden yapılan eğitim sonrası numune ret oranlarının %1,19’dan %0,82’ye düştüğü tespit edilmiştir (Kolak ve Yılmaz, 2021).

Aksine, preanalitik numune ret analizi ve eğitimin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada 1 yıllık takip sürecinde eğitimden sonra toplam numune ret oranının %1,23’ den %1,35’ e yükseldiği gözlenmiştir (Ekinci, 2019).

Buradan da personel eğitiminin preanalitik hataları azaltmaya yönelik tek başına yeterli olmayabileceği anlaşılmaktadır. Eğitimlerin gerek preanalitik hataların olası sebepleri gerekse kaynağının saptanması adına çeşitli kalite uygulamalarıyla düzenli aralıklarla desteklenmesi gerektiğini savunuyoruz.

2. Sonuç ve Öneriler

Bu derlemede tıbbi laboratuvar testlerini etkileyen preanalitik hatalar ve neden oldukları numune redleri gözden geçirilmiştir. Literatürde yer alan çalışmalara

bakıldığında preanalitik hataların etkilendiği birçok değişken bulunmaktadır. Preanalitik evrede meydana gelen hatalar ve buna bağlı olan numune ret oranlarını, kalite çalışmaları yaparak iyileştirmek mümkün olabilmektedir. Preanalitik süreçte kaliteyi arttırmak için hataların tespit edilmesi ve gerekli düzeltici faaliyetlerde (akreditasyon uygulamaları) bulunulması gerekmektedir. Teknolojik imkanlardan yararlanarak laboratuvar bilgi sistemi kurulması, sık aralıklarla hizmet içi eğitimlerin verilerek personelin farkındalığının artırılması preanalitik hata oranlarını azaltmada yardımcı olabilir. Böylece ‘hasta güvenliğini sağlama’ sorumluluğunun yerine getirilmesinde, iş gücü ve ekonomik kayıpların da önüne geçilmesinde önemli bir adım atılmış olur.

Referanslar

1. Aksun, S., & Erbak Yılmaz, H. (2019), Doğru ve zamanında tıbbi biyokimya laboratuvar sonuçları ve preanalitik hatalar. *STED / Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 353–358. <https://doi.org/10.17942/sted.621019>
2. Arıcı H. (2021), Klinik biyokimya laboratuvarında preanalitik hata analizi ve numune red nedenleri. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 19(1), 41–49.
3. Atay, A., Demir, L., Cuhadar, S., Sağlam, G., Unal, H., Aksun, S., Arslan, B., Ozkan, A., & Sutcu, R. (2014), Clinical biochemistry laboratory rejection rates due to various types of preanalytical errors. *Biochemia Medica*, 24(3), 376–382. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.040>
4. Aykal, G., Yeğin, A., Aydın, Ö., Yılmaz, N., & Ellidağ, H. Y. (2014), Preanalitik süreçteki ret oranlarının azalmasında eğitimin önemi. *Turkish Journal of Biochemistry*, 39(4), 562–566. <https://doi.org/10.5505/tjb.2014.47113>
5. Barutçuoğlu, B., & Ak, G. (2020), Koagulasyon testlerinde preanalitik değişkenler. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 18(1), 46–60.
6. Bhat, V., Tiwari, M., Chavan, P., & Kelkar, R. (2012), Analysis of laboratory sample rejections in the pre-analytical stage at an oncology center. *Clinica Chimica Acta*, 413(15–16), 1203–1206. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2012.03.024>
7. Carraro, P., Zago, T., & Plebani, M. (2012), Exploring the initial steps of the testing process: frequency and nature of pre-preanalytic errors. *Clinical Chemistry*, 58(3), 638–642. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.175711>
8. Çokluk, E., Şekeroğlu, M. R., Tuncer, F. B., Güneysu, F., Çillioğlu, S., & Boz, M. (2021), Venöz numune almada preanalitik hataların tespiti; acil servis deneyimi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.47572/muskutd.839406>
9. Çokluk, E., Tuncer, F., Şekeroğlu, M., Çokluk, S. (2020), Numune ret nedenlerinin pareto analizi eşliğinde altı sigma düzeyinin belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 18(1), 33–41.
10. Dağlıoğlu, G., Görüroğlu Öztürk, Ö., İnal, T. (2019), Klinik laboratuvarında kalite yönetimi: altı sigma prosedürünün uygulanması. *Cukurova Medical Journal*, 44, 272–280. <https://doi.org/10.17826/cumj.555156>
11. Ekinci, A. (2019), The analysis of laboratory sample rejections and the effect of training on the rejection rate. *Van Medical Journal*, 26(1), 79–84. <https://doi.org/10.5505/vtd.2019.03521>
12. Erdem, M., Keskin, A., & Aci, R. (2022), Bir eğitim araştırma hastanesi biyokimya laboratuvarında numune red oranlarının analizi. *İnönü*

- Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi, 10(1), 326–334. <https://doi.org/10.33715/inonusaglik.1016798>
- 13.Favaloro, E., Lippi, G., & Adcock, D. (2008), Preanalytical and postanalytical variables: the leading causes of diagnostic error in hemostasis? *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 34(07), 612–634. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1104540>
- 14.Funk, D. A. (2013), Sample integrity and preanalytical variables. In *quality in laboratory hemostasis and thrombosis* (pp. 45–56). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118543467.ch5>
- 15.Goswami, B., Singh, B., Chawla, R., Mallika, V. (2010), Evaluation of errors in a clinical laboratory: a one-year experience. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(1). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.006>
- 16.Grecu, D. S., Vlad, D. C., Dumitrascu, V. (2014), Quality indicators in the preanalytical phase of testing in a stat laboratory. *Laboratory Medicine*, 45(1), 74–81. <https://doi.org/10.1309/LM9ZY92YBZRFPFQY>
- 17.Guimarães, A. C., Wolfart, M., Brolsara, M. L. L., Dani, C. (2012), Causes of rejection of blood samples handled in the clinical laboratory of a University Hospital in Porto Alegre. *Clinical Biochemistry*, 45(1–2), 123–126. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.10.009>
- 18.Güler, H., Öztürk, A., Kapan, S. H., Tarhan, D., Süzük, S., Tekin, K., Ertong, G., Kavak, D., Tekingündüz, S., Turasan, B., Mercan, F., Saluvan, M., Kesen, E., Serdaroğlu, İ., Akın, M. (2011), Hastane hizmet kalite standartları (A. Çinal & M. Demir, Eds.). *Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Daire Başkanlığı*.
- 19.Güvenç, Y. (2017), Poliklinik, servis ve acil kanlarında numune red analizi: eğitim ve yeni yaklaşımlar. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 15(3), 119–128.
- 20.Hasanato, R., Brearton, S., Alshebani, M., Bailey, L., Aldugashim, S., Alothaim, A., Tamimi, W. (2015), Effects of serum indices interference on hormonal results from the Abbott Architect i2000 immunoassay analyser. *British Journal of Biomedical Science*, 72(4), 151–155. <https://doi.org/10.1080/09674845.2015.11665744>
- 21.Hawkins, R. (2012), Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. *Annals of Laboratory Medicine*, 32(1), 5–16. <https://doi.org/10.3343/alm.2012.32.1.5>
- 22.Higgins, T., Eckfeldt, J. H., Barton, J. C., Doumas, B. T. (2012), Hemoglobin, iron, and bilirubin. In *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics* (pp. 985–1030). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6164-9.00032-9>

23. Howanitz, P. J. (2005), Errors in laboratory medicine: practical lessons to improve patient safety. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 129(10), 1252–1261. <https://doi.org/10.5858/2005-129-1252-EILMPL>
24. Kolak, D., & Yılmaz, N. (2021), Preanalitik numune ret analizi ve hemşirelere dijital platform üzerinden yapılan eğitimin etkisi. *Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hemşirelik Dergisi*, 3(3), 121–126. <https://doi.org/10.48071/sbuhemsirelik.939918>
25. Korkmaz, Ş. (2020), Reddedilen numune oranlarının altı sigma metodu kullanılarak değerlendirilmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 18(1), 17–25.
26. Lippi, G., Cervellin, G., Favaloro, E. J., Plebani, M. (2012), In vitro and in vivo hemolysis. *DE GRUYTER*. <https://doi.org/10.1515/9783110246148>
27. Lippi, G., Chance, J. J., Church, S., Dazzi, P., Fontana, R., Giavarina, D., Grankvist, K., Huisman, W., Kouri, T., Palicka, V., Plebani, M., Puro, V., Salvagno, G. L., Sandberg, S., Sikaris, K., Watson, I., Stankovic, A. K., Simundic, A.-M. (2011), Preanalytical quality improvement: from dream to reality. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(7). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.600>
28. Lippi, G., Guidi, G. C. (2007), Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clinical Chemical Laboratory Medicine*, 45(6). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2007.167>
29. Lippi, G., Mattiuzzi, C., Favaloro, E. J. (2015), Pre-analytical variability and quality of diagnostic testing. Looking at the moon and gazing beyond the finger. *New Zealand Journal of Medical Laboratory Science*, 69(1), 4–8.
30. Nanda, S.K., Ray, L. (2013), Quantitative application of sigma metrics in medical biochemistry. *J Clin Diagn Res.*, 7:2689-91.
31. Özcan, O. (2012), Sources of preanalytical errors and the role of training in error prevention. *Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi*, 39(4), 524–530. <https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2012.04.0194>
32. Simundic, A.M., Nikolac, N., Vukasovic, I., Vrkic, N. (2010), The prevalence of preanalytical errors in a Croatian ISO 15189 accredited laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 48(7). <https://doi.org/10.1515/CCLM.2010.221>
33. Sinici Lay, I., Pınar, A., Akbıyık, F. (2014), Classification of reasons for rejection of biological specimens based on pre-preanalytical processes to identify quality indicators at a university hospital clinical laboratory in Turkey. *Clinical Biochemistry*, 47(12), 1002–1005. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.04.024>

34. Stark, A., Jones, B. A., Chapman, D., Well, K., Krajenta, R., Meier, F. A., Zarbo, R. J. (2007), Clinical laboratory specimen rejection—association with the site of patient care and patients' characteristics: findings from a single health care organization. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 131(4), 588–592. <https://doi.org/10.5858/2007-131-588-CLSRWT>
35. Türkmen, Y.H., Serdar, M.A., Haşimi, A., Cihan, M., Kurt, İ., Akman, Ş., Kutluay T., Erbil, M.K. (2007), Hemoliz ve lipeminin biyokimyasal testlere etkisi ve lipemik etkinin uzaklaştırılmasında kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi*, 49, 5-10
36. Veranyurt, Ü., Arslanoğlu, A. (2019), Klinik mikrobiyoloji laboratuvarında FMEA yöntemi ile preanalitik süreçteki hata kaynaklarının analizi. *Usaysad Derg*, 5(2), 139–154.
37. Young, D. S., Bermers, E. W., Haverstick, D. M. (2006), Specimen collection and processing, Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, ed Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Missri, elsevier Saunders, 41-56.

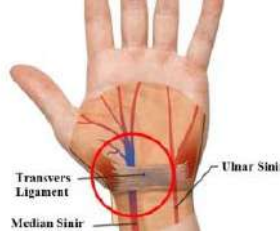
Karpal Tünel Sendromu

Sezai ÖZKAN¹

¹ Doç.Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D
ORCID: 0000-0003-4444-6939

KARPAL TÜNEL SENDROMU

Karpal tünel el bileğinde radial kemik ve carpal kemikler ile volarde transvers karpal ligament arasındaki anatomik tünel benzeri yapı olarak tanımlanabilir. Bu tünelde altta parmak fleksör tendonları en üstte ise median sinir geçmektedir. Median sinirin bu kanalda sıkışmasına neden olan patolojik olaylardan ötürü elde uyuşma ağrı ve tenar atrofi ile giden semptomlar gurubuna ise karpal tünel sendromu (KTS) ismi verilmektedir. KTS insan vücudunda görülen en sık tuzak nöropatidir (1).



Şekil 1:Median sinirin elbileği seviyesindeki seyri

Etyoloji:

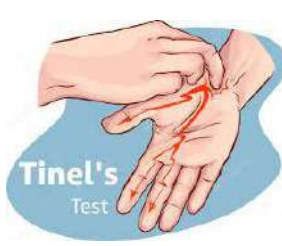
Karpal tünel sendromu genellikle idiopatik olarak gelişmektedir. Hastaların çoğunda tekrarlayan el-bilek hareketleriyle çalışan gruptadır (marangozlar,daktilo-bilgisayar kullanımı, titreşimli el aletlerinin kullanılmasıgibi)(2). Romatolojik hastalıklar, gut, tüberküloz, Miksödem, akromegali, Diyabet, Amiloidoz, hipotroidizm, obesite, hemodializ gibi sistemik hastalıklar tünel içindeki hacmi azaltarak median sinir sıkışmasını artırabilir. El bileği çevresindeki kırıklar, tünel içindeki lipom veya gangliyon kisti gibi kitlesel oluşumlar, tenosinovitler, fleksör retinakulumun kalınlaşması gibi bölgesel olaylar median siniri sıkıştırarak KTS oluşturabilir. Gebelikte sıvı retasyonuna bağlı olarak sık olarak KTS görülmektedir. Çoğu doğum sonrası düzelir(3).

Klinik:

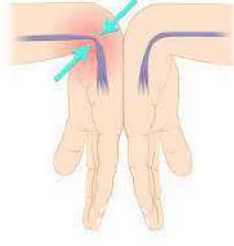
KTS tüm yaş gruplarında ve her iki cinsiyette görülmesine rağmen en sık 40-45 yaş üstü kadınlarda görülmektedir. Elin radial tarafındaki ilk üç parmakta ağrı, yanma, karıncalanma ve uyuşukluk en sık görülen semptomdur. El bileğinin aşırı kullanılması durumunda şikayetler artmaktadır. Hastaların çoğunda gece uyandıran ağrıya sahiptir. Gece uyuma pozisyonuna bağlı olarak artan şikayetler nedeniyle uyanan hastalar ellerini sallayarak ya da ovarak rahatlatırlar. Tenar atrofi hastalığın geç döneminde görülmektedir.

Tanı:

En sık semptom N. Medianusun duyu alanında pareztezi olarak ortaya çıkmaktadır. Genellikle uyuşukluk hasta yattıktan birkaç saat sonra ortaya çıkar. Hastayı uyandırır ve hasta ellerini ovdukça ve biraz hareket ettirdikten sonra rahatlama hisseder. Median sinirin innerve ettiği tenar kaslarda atrofi, ilerlemiş karpal tünel sendromunda görülmektedir. El bileği seviyesinde karpal tünel üzerine el ikinci parmak ile yapılan perküsyon ile sinir trasesi boyunca uyuşma hissi (Tinel Testi) oluşacaktır.



Şekil 2: Tinel testi



Şekil 3: Phalen Testi

El bileğinin bir dakika süresince dorsifleksiyonda tutulması ile uyuşma oluşması (Phalen Testi) Karpal tünel sendromu hastalarında görülebilir (4). Venöz dönüşü engelleyecek şekilde kol seviyesinde yapılacak turnike ile elde uyuşma oluşması (Turnike Testi), karpal tünel sendromu için uygulanabilir.

Karpal kompresyon testi direk başparmak ile veya manometre ile median sinire 30 saniye basınç uygulama ile elde uyuşma ve güçsüzlük oluşmasını gösteren bir testtir. Yapılan araştırmalara göre duyarlılığı ve özgünlüğü en az olan test turnike testi iken, duyarlılığı ve özgünlüğü en iyi olan test ise karpal kompresyon testi olarak bulunmuştur(5).

Birçok yazara göre elektrodiagnostik (EMG) çalışmalar en güvenilir test olarak kabul edilmektedir. Servikal omurga, aksilla ve dirsek çevresindeki sinir basılarını tanımlamada ve ayırıcı tanısında faydalı olmaktadır. Aynı zamanda KTS cerrahisi sonrasında iyileşmeyi takip etmekte kullanılabilir.

Son zamanlarda el bilek MRG (Magnetik Rezonans) görüntülenmesi yumuşak doku kemik ve sinirdeki patolojileri tanımlamada ve ayırıcı tanıda sık kullanılmaya başlanmıştır.

Ayırıcı tanı:

KTS ayırıcı tanısında servikal disk patolojileri, servikal kot sendromu, Pronator teres sendromu, diğer üst ekstremité periferik sinir patolojileri, Quervain tenosinoviti gibi el bileği çevresi sinovitler, diyabete bağlı nöropatiler göz ardı edilmemelidir.

Evreleme:

Subklinik dönem: Bu dönemde hastanın yakınması yoktur yada çok az yakınması vardır. Yapılan EMG çalışmalarında median sinirde iletim yavaşlaması saptanır(6).

Ağrı ve parestezi dönemi: Hastaların gece artan uyuşma ve ağrıları mevcuttur. Şikayetler baş parmak, işaret parmağı, orta parmak görülür. Genellikle uyku esnasında veya el bileğini aşırı kullanma sırasında oluşur. Hastayı gece uyandıracak kadar ilerlemiştir. Bu dönemde Tinel testi, Phalen testi, kompresyon ve turnike testleri pozitifdir.

Nörolojik bulgular dönemi: Bu dönemde aksonal dejenerasyonun başlaması ile sinirin innerve ettiği alanda kas parezisi ve atrofiler, deride hipoestezi ve anestezi ortaya çıkar. Nörolojik bulgular arttıkça ağrı ve parestezi azalmaktadır.

Tedavi:

Karpal tünel sendromunda; hastalığın şiddeti, başlangıç zamanı, tenar atrofi, testlerin hızlı pozitifleşme durumu değerlendirildikten sonra konservatif veya cerrahi tedaviye karar verilir.

Karpal tünel sendromunda semptomlar başladıktan sonra erken evrelerde ve erken dönemde konservatif tedaviye başlanmalıdır. Bulguların hafif olduğu dönemde, elleri sık aralar ile dinlendirmek, ağrı ve uyuşmayı arttıran aktivitelerden kaçınma, el bileğindeki şişliği azaltmak için soğuk uygulanması gibi önlemler median sinir sıkışma bulgularını ortadan kaldırabilir. Klinik semptomların orta düzeyde olduğu durumlarda yani tenar atrofinin, kalıcı uyuşmanın olmadığı ve 10 aydan kısa süreli sıkışmalarda el bilek splinti, NSAİİ ilaçlar ve karpal tünele steroid enjeksiyonları yapılabilir. Bileklik sadece geceleri uygulandığında gündüz semptomlarını önlemede çok etkili olabiliyor. Hamilelikte ilaç kullanılmadığı durumlarda semptomları hafifletmede en etkili ve uygun seçenek bilekliktir.

Kortikosteroid enjeksiyonu karpal tüneldeki yangı ve şişmeyi azaltarak sinir üzerindeki basıncı azaltabilir. Oral olarak alınan steroidlerin etkili olmadığı yaygın bir kanıdır. Yukarıda sıralanan uygulamalarda fayda görmeyen hastalarda steroid enjeksiyonu daha faydalı olacaktır (7).

Bileklik, ilaç alımı ve kortikosteroid enjeksiyonu tedavilerine cevap alınmadığı durumlarda, çok şiddetli semptomu olan hastaların yanısıra, ileri evre karpal tünel sendromu ve tenar atrofi gelişmiş hastalarda cerrahi müdahale gerekli olabilir. Cerrahideki amaç, nervus medianus üzerindeki basıncı azaltmaya yönelik olarak transvers karpal ligamanın kesilmesi esasına dayanmaktadır.

Karpal tünel sendromu ameliyatı; klasik açık cerrahi, mini insizyon açık cerrahi ve endoskopik cerrahidir. Günümüzde en sık tercih edilen yöntem klasik açık cerrahi yöntemdir. Pnömatik turnike altında tenar krize paralel 3 cm'lik cilt kesi ile girilir. Cilt altı ya  dokusu geçildikten sonra median ve ulnar sinirin palmar kutanöz dalları korunarak transvers karpal ligamente ulaşılr. Ligament kesilirken tünelin ulnar tarafından ge seme yapmak olası sinir hasarını önleyecektir. Ligament proksimalden ve distalden tam kesildikten sonra median sinirde kum saati görünümü var ise epin rotomi yapılmalıdır. Klasik cerrahi yöntemle, a ırlı skar dokusu oluşması oranı daha yüksek ve günlük aktivite veya i e dönüş süresi daha uzun olabilir. Bu olumsuz sorunları azaltma için endoskopik ve minimal invazif yöntemler kullanılabilir(8).



Şekil 4: Median sinirin klasik açık cerrahi olarak ge  tilmesi

Minimal invaziv cerrahi işleminde ilk insizyon; yüzük parmak radial tarafı ile kaplan çizgisinin kesişim noktasında 1 cm uzunlukta vertikal insizyon ile cilt- cilt altı ayrılarak transvers karpal ligament bulunur. İkinci insizyon ise distal el bilek çizgisi üzerinde 1,5 cm lik insizyon ile transvers karpal ligamentin proksimal ucu bulunur. İlk önce her iki insizyonda transvers karpal ligamentin proksimal ve distal uçları hafif olarak ge  tilerek median sinir bulunur. Daha sonra el bilek çizgisi altından keskin ve ince a ızlı Matzenbaum makasla transvers karpal ligament proksimal insizyondan distal insizyona kadar ge  tilir. Daha sonra ligamentin tam ge  yip ge  medi ini bir eğri klemp ile kontrol etmek gerekir.



Şekil 5: Median sinirin minimal invaziv olarak ge  tilmesi

Endoskopik ge  tmede proksimal insizyon yeri için distal el bileği çizgisi radial tarafta 1 cm lik insizyon açılır. Distal  ıkı  deliği için el içi tenar çizgi üzerinde 3. vep aralığının kesişim noktasında 1 cm lik insizyon yapılır.

Proksimal ve distal insizyonlar künt disseke edilir. Bir dissektör yardımı ile kanül proksimalden distale gönderilir. Özel bıçaklar ile transvers karpal ligament distalden proksimale doğru kesilir. Kesildikten sonra optikten cilt altı yağ dokusunun görülmesi kesme işleminin tam yapıldığını bize göstermektedir(9).



Şekil 6: Median sinirin endoskopik cerrahi olarak gevşetilmesi

Mini insizyon ve endoskopik cerrahi girişimler ile günlük hayat veya işe daha hızlı dönüş ve daha az skar oluşumu bildirilmiştir. Bununla birlikte, inkomplet dekompresyon, tendon veya nörovasküler yaralanma gibi komplikasyonların oranı daha yüksektir.

Ameliyat sonrası el bileği bol pamuk ve elastik bandaj ile sarılmalıdır. İlk etapta el bileği nötralde tutulmalıdır. Postoperatif birinci günde parmak ve diğer üst ekstremiteler hareketlerine başlanmalı ve birinci haftadan sonra el bilek hareketlerine tam olarak başlanmalıdır. Üçüncü haftadan sonra hafif günlük aktivitelere başlanmalıdır. Hastanın birinci ayında el ve el bilek hareketleri istenilen seviyede olmaz ise fizik tedaviye başlanmalıdır.

Uzun süren veya geçmeyen ağrı durumlarında yanlış tanı olasılığı düşünülmelidir (servikal radikülopati, pronator sendrom, sinir tümör gibi). Tanı doğru ise geçmeyen ağrıda ikincil düşünülecek durum yetersiz gevşeme düşünülmelidir. 4-5 ay sonra ortaya çıkan ağrı ve uyuşma şikayetlerinde ise tünel içinde yeni skar dokusu, nörinom ve kompleks bölgesel ağrı sendromu akla gelmelidir.

Kaynaklar:

- 1-Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. JAMA 1999; 282: 153-8
- 2-Franklin GM, Haug J, Heyer N, Checkoway H, Peck N. Occupational carpal tunnel syndrome in Washington State, 1984-1988. Am J Public Health 1991; 81: 741-6.
- 3-Rosenbaum R. Carpal Tunnel Syndrome. In: Johnson RT, Griffin WJ: Current therapy in neurologic disease. 5th ed USA: Mosby-Year book Inc., 374-377, 1997
- 4-Seror P. Phalen's test in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg [Br] 1988; 13: 383-5.
- 5- Durkan JA. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg Am 1991; 73: 535-8.
- 6- Ertekin C. Noroloji'de fizyopatoloji ve tedavi. İzmir: Bilgehan yayınları; 365-387, 1987)
- 7- O'Gradaigh D, Merry P. Corticosteroid injection for the treatment of carpal tunnel syndrome. Ann Rheum Dis 2000; 59: 918-9
- 8- Schmelzer RE, Della Rocca GJ, Caplin DA. Endoscopic carpal tunnel release: a review of 753 cases in 486 patients. Plast Reconstr Surg 2006; 117: 177-85.
- 9- Palmer AK, Toivonen DA. Complications of endoscopic and open carpal tunnel release. J Hand Surg [Am] 1999; 24 : 561 - 5 .

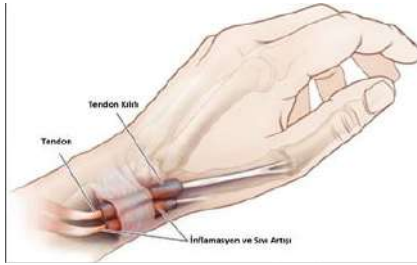
De Querven Tenosinoviti

Sezai ÖZKAN¹, Cihan ADANAŞ²

1 Doç.Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D
ORCID: 0000-0003-4444-6939

2 Doç.Dr., Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D
ORCID: 0000-0002-3652-6077

De Quervain tenosinovit adını, onu ilk kez 1895'te tanımlayan İsviçreli cerrah Fritz de Quervain'den almıştır. De Quervain tenosinoviti el bileği birinci dorsal kompartmanın radial stiloid üzerinde yerleşmiş bir tüneldir. Bu tünelden başparmağın abduktör pollicis longus (APL), ekstansör pollicis brevis (EPB) tendonları geçmektedir. Tünel radial stiloid üzerinde yaklaşık 1 cm'lik uzunluğa sahiptir(1). APL ve EPB tendonlarının inflamasyon sonucu kanal içinde nodüler kalınlaşması sonucunda ortaya çıkan bir hastalıktır. Nesneleri tekrar tekrar kavramak veya sıkamak tendonun ve tendon kılıfının iltihaplanmasına neden olabilir. Bu da tendonların hareketini sınırlayan ilk dorsal kompartmanı daraltır. Tedavi edilmediği takdirde bu inflamasyon ilerler, tünelde daralmalara neden olarak başparmak hareketini sınırlar ve ağrıya neden olur. Radial stiloid tenosinovit olarak ta isimlendirilir.



Şekil 1: APL ve EPB Tendonların kanal içindeki seyri

De Quervain tenosinovitinin kesin nedeni net olmamakla birlikte, sinovyal astarın akut enflamasyonundan ziyade fibröz doku birikintileri ve artan vaskülarite ile mikroid dejenerasyona bağlanmıştır. Bu birikme, tendon kılıfının kalınlaşmasıyla sonuçlanarak, APL ve EPB tendonlarını ağırlı bir şekilde sıkıştırır(2).

Bu hastalığın en sık nedeni el bileğini aşırı kullanmaktır. Marangozlarda, ev hanımlarında, inşaat işçilerinde, golf oynayanlarda, berberlerde, örgü örme, iğne işleri, ya da müzisyenlerde aşırı kronik kullanım sonucunda sık olarak görülmektedir. Küçük çocuğu olan annelerde bebeği sürekli kaldırma işlemi sonucu el bileğine aşırı yüklenme ile sık oluşmakta ve çift taraflı olma ihtimali yüksektir. En sık 40-50 yaş arasındaki popülasyonda görülmekle birlikte kadınların %1,3 erkeklerde %0,5 oranında görülmektedir(3). Medial veya lateral epikondilit öyküsü olan kişilerde daha sık görülebilir.

Klinik ve Tanı:

Tanı öykü ve fizik muayeneye bağlıdır. Başparmağın tabanında ve bileğin başparmak tarafındaki ekstansör tendonlarında, özellikle de radyal styloid üzerinde palpasyon ile hassasiyet olacaktır. Ağrı proksimale, ön kola doğru veya

distale başparmağa yayılabilir. Elin yumruk yapılmasında zorlanma söz konusu olabilir. Ağrı kademeli veya ani olarak gelişebilir. Bazı hastalarda enfiye çukurunda şişlik olabilir. El bileği dorsal 2. kompartmanda belirginleşme ve tendon hareketleri sırasında bu seviyede krepitasyon hissi olabilir.

Finkelstein testi, De Quervain sendromunu teşhis etmek için kullanılan bir fizik muayene manevrasıdır. Muayene eden kişi başparmağı kavrar ve eli ulnar tarafa doğru keskin bir şekilde saptırır. Distal yarıçap boyunca keskin bir ağrı olursa (ağrı önkola ve el birinci parmağa yayılabilir) test pozitif olarak kabul edilir.



Şekil 2: Finkelstein testi

Başparmağın dirençli abduksiyonu testinde ise başparmağın direnç karşısında abduksiyona getirilmesi ile tünel çevresinde ve tünelde ağrı oluşması testin pozitif olduğunu düşündürür.

Röntgen normal olarak izlenir. El bilek kırıkları ve osteoartriti tanımlamada faydalı olacaktır. Kan tetkiklerinde patoloji yoktur ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Ayırıcı tanısı:

Birinci karpometakarpal eklem osteoartriti

Tetik başparmağın özellikle erken evreleri

Yüzeysel radyal sinir nöriti (Wartenberg sendromu)

Kötü kaynamış skafoid veya radyal stiloid kırıkları

İnfeksiyöz tenosinovit

Karpal tünel sendromu

Kesişme sendromu: Birinci ve ikinci ekstensör kompartman içindeki tendonların kesişme noktasında aşırı kullanım ile gelişen, ön kolda ve el bileğinde aşırı ağrı ve şişlik yakınmasına neden olan süreçtir.

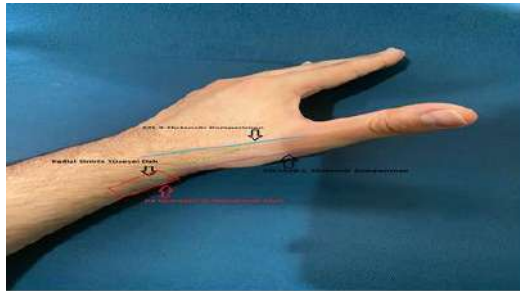
Tedavi

De Quervain tenosinoviti kendi kendini sınırlayabilir ve müdahale gerektirmeden düzelebilir. Semptomları uzun süren hastalarda splintleme, nonsteroid antienflamatuarlar ilaçlar ve kortikosteroid enjeksiyonu en sık uygulanan konservatif tedavi yöntemleridir. Başparmak destekli el bilek ateli ile splintleme hastalara geçici bir rahatlama sağlayabilir.



Şekil 3: Başparmak destekli atel-splint

Tekrarlayıcı el bilek hareketlerinde kısıtlama, nonsteroid ilaç tedavisi ve splintlemeden fayda görmeyen hastalarda steroid enjeksiyonu bir veya iki kez uygulamak tamamen rahatlama sağlayabilir. Enjeksiyon, dorsal birinci kompartmanda tendonların palpe edilebildiği radyal stiloidin yaklaşık 1 cm proksimalindeki tendon kılıfına yapılır. Cilt altı atrofi ve hipopigmentasyon riskini azaltmak için hem APL hem de EPB tendon kılıfları içinde derine enjekte edilmeye çalışılmalıdır. Ultrason eşliğinde enjeksiyon uygulaması, birinci ekstansör kompartmanında septaların sınırlarını ve yeterli steroid enjeksiyonuna izin verdiği bildirilmiştir(4). Tek enjeksiyon ile hastaların yaklaşık yarısında semptomatik rahatlama bildirilmiştir. İkinci enjeksiyon sonrasında, geri kalan hastaların %40 ila %45'inde rahatlama sağlayabilir. Kortikosteroid uygulamasında karşılaşılabilecek olan yağ, dermal atrofi ve hipopigmentasyon zamanla kendiliğinden iyileşir.



Şekil 4: Güvenli kortikosteroid uygulama bölgesi

Tüm konservatif tedavi yöntemlerine cevap alınamayan hastalarda ya da bir süre sonra semptomlar tekrarlanır ise cerrahi tedavi seçeneğini düşünmek gerekir. Ameliyat genellikle gününbirlik yatış ile ayakta tedavi ortamında gerçekleştirilir. Lokal, üst ekstremité bölgesel anestezi veya genel anestezi altında yapılabilir. Cerrahi sırasında kanamayı kontrol etmek ve önemli anatomik yapıların kolayca tespit edilmesini sağlamak için turnike uygulanmalıdır. Cerrahide birinci dorsal kompartman üzerinde yaklaşık 2 cm'lik enine veya boyuna cilt kesisi yapılmaktadır. Radial sinirin yüzeysel duyu dalına zarar verilmemesi için cilt altı künt diseke edilmelidir. Birinci kompartman kılıfına ulaşılnca, kılıf keskin olarak açılmalıdır. Tendonun distalden ve proksimalden tam olarak rahatlatıldığından emin olunmalıdır. Bu işleminden sonra cilt kapanır ve bol spançlı yumuşak pansuman yapılır. Cerrahi sonrası erken dönemde parmak hareketlerine başlanmalıdır. Literatürde, endoskopik yaklaşımlar ve ekstansör retinakulumun kısmi eksizyonu dahil olmak üzere birçok cerrahi teknik bildirilmektedir. Tüm tariflenen tekniklerde iyileşme ve komplikasyon oranlarında kayda değer bir fark tespit edilememiştir(5).



Şekil 5: De Quervain tenosinoviti açık cerrahi tedavisi

Ameliyat sonrası bakım için basit bir pansuman ve sıkı olmayan bir sargı bezi ile takip edilmelidir. Hastalara günlük yaşam aktiviteleri ve diğer hafif aktiviteler için erken kullanıma başlamaları önerilir. Dikişler genellikle iki hafta içinde alındıktan sonra, hastalar normal aktivitelerine devam etmek için serbest bırakılır. Ameliyat sonrası kesi yerinde birkaç ay hafif şişlik ve hassasiyet devam edebilir.

Komplikasyonlar:

Ameliyat sonrası en sık görülen komplikasyonlar lokal yumuşak doku enfeksiyonu ve yara açılması olarak sıralanabilir. Topikal antibiyotikler ve yara bakımı ile genellikle çözülecek problemlerdir.

Radial sinir dalının yaralanması; keskin kesi, traksiyon yaralanması veya skarlaşmaya bağlı kompresyon nedeniyle olabilir. Yaralanma ile hastada aşırı hassasiyet, ağrı ve parestezi ile seyreden şikayetler ortaya çıkar. Bu olgularda

iyileşme kendiliğinden olduğu gibi , nörinom veya skar dokusunda sıkışmaya bağlı ise cerrahi müdahale yapmak gerekebilir. Hastalarda ayrıca cerrahi sonrası el bilek fleksiyonu ve ekstansiyonu sırasında birinci dorsal kompartman tendonlarında subluksasyon görülebilir.

Kaynaklar:

- 1- Froimson AI. Tenosynovitis and tennis elbow. In: Green DP, editor. Operative hand surgery. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc.; 1993. p. 1989-91.
- 2- Shuaib W, Mohiuddin Z, Swain FR, Khosa F. Radyal bilek ağrısının yaygın nedenlerini ayırt etmek. JAAPA. 2014 Eylül; 27 (9):34-6.
- 3- Stein AH, Ramsey RH, Key Ja. Stenosing tendovaginitis at the radial styloid process (de Quervain's disease). AMA Arch Surg 1951;63:216-28
- 4- Lapègue F, André A, Pasquier Bernachot E, Akakpo EJ, Laumonerie P, Chiavassa-Gandois H, Lasfar O, Borel C, Brunet M, Constans O, Bassellerie H, Sans N, Faruch-Bilfeld M. US-guided percutaneous release of the first extensor tendon compartment using a 21-gauge needle in de Quervain's disease: a prospective study of 35 cases. Eur Radiol. 2018 Sep;28(9):3977-3985.
- 5- Huisstede BM, Coert JH, Fridén J, Hoogvliet P., Avrupa HANDGUIDE Grubu. De Quervain hastalığı için multidisipliner bir tedavi kılavuzu üzerinde fikir birliği: Avrupa HANDGUIDE çalışmasının sonuçları. Phys Ther. 2014 Ağustos; 94 (8):1095-110.

Gıda Kaynaklı Prion ve Virüslerin Neden Olduğu Hastalıklar ve Korunma Yolları

Sezen HARMANKAYA¹, Ahmet HARMANKAYA²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Kars Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Kars-Türkiye
ORCID: 0000-0003-2498-5003

2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars-Türkiye
ORCID: 0000-0001-9923-6723

Giriş

Bir insanın sağlıklı gelişebilmesi için yeterli, dengeli ve sağlıklı beslenebilmesi gerekir. Yeterli beslenmek insanların fiziksel ve zihinsel gelişimlerini etkilediği gibi, hastalıklara karşı dirençlerini de artırmaktadır. Bunun için insanların tüketimine sunulan gıdaların hijyenik kalitesinin de en az besleyici değeri kadar önemli olduğu bilinen bir gerçektir (Erol, 2007).

Gıdalar üretim aşamasından sofralara ulaşınca kadar kimyasal veya mikrobiyolojik pek çok etken ile kontamine olabilirler. Kontamine gıdaların tüketilmesi ise mide- bağırsak rahatsızlıklarından, kansere kadar pek çok sağlık probleminin oluşmasına neden olabilmektedir (Tayar ve Hecer, 2013). Mikroorganizma kökenli gıda kaynaklı hastalıkların bilinmesi ve önlenmesi halk sağlığının korunmasında büyük önem taşır. *Salmonella* spp., *E. coli*, *L.monocytogenes*, *C. perfringens*, *C.botulinum*, *S. aureus*, *Yersinia* spp., *C. Jejuni*, *Shigella* spp., *B. cereus*, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp. gibi pek çok bakteri gıda infeksiyonlarına ve intoksikasyonlarına neden olmaktadır. Ayrıca gıda kaynaklı mikrobiyel hastalıkların oluşmasında bakteriler kadar virüsler ve prionlar da etkilidir (Telli ve Doğruer, 2013).

Virüslerin neden olduğu hastalıklar

Virüsler diğer mikroorganizmalardan farklı olarak; 25-30 nm çapında çok küçük boyuttadırlar, protein tabakası veya kapsülle kaplanmış yalnızca bir tip nükleik asit (RNA veya DNA) içerirler ve hücrel bir yapıya sahip değildirler (Erol, 2007). Bu yüzden çoğalabilmek için canlı bir hücrel yapıya ihtiyaç duyarlar ve uygun olmayan bir konak dışında çoğalamazlar. Bu nedenle gıdalar infeksiyonun insanlara bulaşmasında bir araç görevi görür.

Virüsler öncelikle hasta hayvanların veya insanların dışkıları ile kontamine olmuş kirli suların sebze ve meyve yetiştiriciliğinde sulama suyu olarak kullanılmasıyla, kirli sulardan yakalanan deniz ürünlerinin yeterince pişirilmeden tüketilmesiyle insanlara geçerek hastalık oluşturur. Gıdalar ile alınan virüsler, insanlarda halk sağlığı bakımından önemli bir sorun olan viral gastroenteritin ve viral hepatitin oluşmasında etkili olurlar.

Enterik Hepatit Virüsleri

Hepatit virüsleri Hepatit A, B, C, D, E ve G olmak üzere altı çeşittir. Hepatit B, C, D, G parenteral yolla bulaştığı için gıdalar hastalığının bulaşmasında etkili değildir. Hepatit A ve hepatit E virüs infeksiyonları ise “epidemik hepatit” olarak bilinen, 32 nm çapında, bilinen en küçük virüs familyalarından Picornaviridae familyasına dahil RNA virüsleridir ve bu virüslerden hepatit A fekal-oral yolla, hepatit E ise su ile bulaşır. Bu yüzden fekal kontaminasyona maruz kalmış gıdalar

özellikle de su ve su ürünleri hastalığının epidemiyolojisinde büyük rol oynar. Çiğ veya az pişirilerek tüketilen kabuklu deniz ürünleri, hastane, yurt, okul gibi toplu beslenme yapılan birimlerde çalışan enfekte mutfak personelinin hazırladığı yemekler özellikle de salata, sandviç gibi ısı işlemini görmeyen gıdalar hastalığının bulaşmasında çok etkilidir (Skidmore vd., 1992; Türker vd., 2011).

Hepatit A virüsünde inkübasyon süresi yaklaşık 2-7 hafta kadardır. Virüs inkübasyon süresi boyunca karaciğerde hepatositleri ve kupfer hücrelerini enfekte ederek çoğalır. İnfekte bireyler semptom göstermeye başlamadan yaklaşık bir hafta öncesinde virüsü dışkı ile atmaya başlarlar. Hepatit A virüsü; iştahsızlık, ateş, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ile beraber sarılık oluşmasında etkili olur (Türker 2011). Hepatit E virüsünde ise inkübasyon süresi yaklaşık 40 gün kadardır. Dışkı ile kontamine olmuş sular hastalığının bulaşmasında etkilidir. Hastalıktan daha çok genç yetişkinler etkilenir. Hamile bireylerde hastalık ölümcül olabilir (Skidmore vd., 1992).

Rotavirüs

Gıda/su kaynaklı viral infeksiyonların en sık karşılaşılan türü olan rotavirüs infeksiyonları gelişmekte olan ülkelerde bebek ölümlerinin önemli bir nedenidir. Rotavirüsler, *Reoviridae* familyasında bulunan 75 nm çapında, çift iplikçikli RNA'ya sahip virüslerdir (Bishop, 1996).

Rotavirüsler her yaştan insanda hastalık oluşturabilmekle birlikte 5 yaşın altındaki çocuklarda ve immun-supresiflerde daha ciddi bir tablo oluşturmaktadır. Hastalık semptomları 1-3 günlük inkübasyon periyodunun ardından ateş, diyare, kusma ve solunum yolu rahatsızlığı olarak kendini gösterir (Ramig, 2004).

Rotavirüs infeksiyonları etkenin fekal-oral yol ile alınmasıyla gerçekleşmektedir. İnfekte insan dışkısı ile kontamine olmuş suların sebze yetiştirilmesinde kullanılması, kontamine suların gıdaların hazırlanmasında kullanılması, içme sularının kanalizasyon suları ile kontamine olması, gıdaların enfekte personel tarafından hazırlanması, deniz ürünlerinin çiğ veya yeterince pişirilmeden tüketilmesi hastalığının bulaşmasında başlıca etkenlerdir (Velázquez, 2009).

Şap Hastalığı

Hastalık etkeni Picornaviridae familyasında yer alan 25 nm çapında, bir RNA virüstür ve 7 serotipi (Tip A,O,C, SAT1, SAT2, SAT3 ve Asia) bulunmaktadır. Virüs +5 °C'nin altında, soğuk muhafaza ve dondurma sıcaklıklarında canlılığını yıllarca korur (Çiftçi vd., 2015; King vd., 2000; Tufan, 2006). Virüs, ağız mukozası, tırnak arası ve meme başında veziküller oluşturmaktadır. (Grubman ve

Baxt, 2004) Hastalığa en çok sığırlar duyarlı olsa da, manda, koyun keçi, deve, bizon, zürafa, buffalo, geyik, antilop, ceylan gibi hayvanlarda da şap hastalığı görüldüğü bildirilmiştir. (Aftosa, 2014; Bilal, 2013; Davies,2002; Donaldson ve Sellers, 2007) Ayrıca şap hastalığı insanları da etkileyen zoonoz bir hastalık olup, ihbarı zorunlu hastalıklar arasında yer alır. İnsandan insana bulaşma olmazken, hasta hayvanlar ile direkt temas özellikle enfekte hayvanların deri ve ağız mukozası ile temas hastalığın bulaşmasında birincil etken olsa da gıdalar yoluyla bulaşma da oldukça yaygındır. Hasta hayvanların karkasları üzerinde etken uzun süre canlı kalabilir. Karkas sıcaklığı ve pH değeri virüsün canlılığını etkileyen faktörlerdir. Kesimden sonra karkasın pH'sı düşmeden hızla dondurulursa etken aylarca canlı olarak kalabilir ve tekrar çözündürüldüğünde aktif hale geçebilir. Şap virüsü, rigor-mortis şekillenmeden dondurulmuş taze etlerde 1 yıl kadar canlı kalabilir (Aşgaroğlu vd., 2010; Bilal, 2013). Ayrıca etken laktasyondaki hayvanların sütlerinde yoğun oranda bulunur. Yeterli ısı işlemi uygulanmamış enfekte sütlerin tüketimi, çiğ süttten üretilen ve olgunlaştırılmayan peynirler hastalığın insanlara bulaşmasında önemli etkenlerdir. Ayrıca çapraz kontaminasyon da hastalığın bulaşmasında etkin rol oynar. (Aşgaroğlu vd., 2010; Aftosa, 2015)

Norovirüs

Daha önceleri “Norwalk” olarak adlandırılı Norovirüs infeksiyonları ilk kez 1968 yılında görülmüştür. Norovirüs Calicivirüs ailesinden 30-35 nm çapında bir RNA virüsüdür. Norwalk virüsünün teşhisi enfekte olan insanların dışkılarında serolojik olarak antijen aranması veya kanlarında antikor tespitiyle mümkün olmaktadır (Robilotti vd., 2015).

Hastalık etkeni enfekte insanların dışkıları ve vücut sekretleri ile etrafa bulaşır. Ayrıca etkenin 28 gün boyunca dışkıda canlı olarak kalması salgınların oluşmasında büyük önem taşır. Kanalizasyon sularının sulama suyu olarak kullanılması, kirli sulardan avlanmış balıklar özellikle kabuklu deniz ürünleri ve çapraz kontaminasyon virüsün insanlara bulaşmasında etkili olan faktörlerdir. Toplu beslenme yapılan yurtlar, okullar, kreşler, hastaneler, askeri kamplar, cezaevleri hastalığın yayılmasında ve salgınların oluşmasında önemli rol oynarlar. Etkenin gıda ile beraber alımından 18-36 saatlik bir inkübasyon periyodunun sonunda baş ağrısı, ishal, burun akıntısı, mide bulantısı, kusma ve karın bölgesinde kramplarla karakterize olan viral gastroenteritis tablosu oluşmaktadır. Her yaştan insanı etkileyebilen virüse karşı çocuklar ve immunsupresif kişiler daha duyarlıdır (Patel vd., 2009; LeBaron vd., 1990).

Poliomyelitis

Sinir sisteminde meydana gelen, bulaşıcı akut bir enfeksiyon olan poliomyelitis özellikle küçük çocukları etkileyen, oldukça bulaşıcı, potansiyel olarak ölümcül gıda kaynaklı viral bir enfeksiyondur. Hastalığın etkeni olan poliovirüsler tek zincirli RNA virüsleridir ve Picornaviridae ailesi içinde yer alırlar (Wimmer vd., 1993).

Hastalık etkeni olan poliovirüs enfekte kişinin boğazında ve bağırsaklarında yaşar. Hastalık yaygın olarak fekal-oral yolla ve daha az olarak da hapşırma veya öksürük damlacıkları ile bulaşır. Enfekte insanın dışkıları ve sekretleri ile kirlenmiş gıdalar hastalığın bulaşmasında büyük rol oynar. Virüs ile enfekte olmuş insanlarda baş ağrısı, hiperestezi ve meningeal irritasyon bulguları görülebilirken, daha ileri formlarda paraliziler gelişir. (Darnell, 1962). Hastalığı asemptomatik olarak atlatan bireyler de virüsü birkaç hafta boyunca etrafa yayabilir ve virüs dışkı da 3 ay boyunca canlılığını koruyabilir (Paul, 1971).

Prionların neden olduğu hastalıklar

Prionlar kendi kendine çoğalabilen patojen proteinlerdir ve her ne kadar protein molekülleri olsalar da ciddi hastalıklara neden olurlar. Ayrıca prionlar, bakteri ve virüslerin aksine nükleik asitleri (DNA veya RNA) olmayan tek mikroorganizmalardır. Nükleik asit yapıları olmadan konakçı hücreleri istila ederek, çoğalıp hastalık oluştururlar (Kocabay, 2010).

“Bovine” Spongiform Ensefalopati (BSE)

BSE prionların neden olduğu bir hastalıktır ve ilk kez 1986'da İngiltere'de ortaya çıkmıştır. Sığırlar arasında yaygın bir epidemi oluşmasına neden olmuştur. Enfekte sığırların kontrol edilemez anormal davranışlar sergilemesinden dolayı “deli dana hastalığı” olarak da adlandırılmaktadır (Wells vd., 1998). Protein içeren enfeksiyöz ajanlar olan prionlar sığırların çeşitli dokularında birikerek özellikle beyinde süngerimsi bir görüntü oluşmasına neden olmaktadır. Beyinde oluşan görünümünden dolayı bu hastalık ‘Sığır Süngerimsi Ensefalopati’ veya ‘Süngerimsi Beyin Hastalığı’ olarak da anılmaktadır (Gürel ve Aslan, 2019). Hayvansal atıkların sığır yemlerinde katkı maddesi veya tamamlayıcı olarak kullanılması, hastalığın sığırlar arasındaki epidemiyolojisinde önemli rol oynar (Wilesmith vd., 1988). Hastalık enfekte hayvansal dokuların tüketilmesiyle insanlara da geçer. İnsanlarda görülen varyant Creutzfeldt- Jakob Hastalığı (vCJD) ile ilişkilidir (Gürel ve Aslan, 2019). Hasta hayvanların beyin ve omurilik dokuları hastalık etkeninin bulaşmasında en riskli hayvansal dokulardır. Hastalığın inkübasyon süresi çok uzundur. Etken alındıktan ortalama 4-5 yıl

sonra hastalık semptomları görülmeye başlayabilir. Enfekte yüzeylerde hastalık etkeni uzun yıllar boyu canlı kalabilir (Wells vd., 1998).

Prion ve Virüslerin Neden Olduğu Gıda Kaynaklı Hastalıklardan Korunma Yolları

Görüldüğü üzere virüsler ve prionlar gıdalar aracılığı ile ciddi birçok sağlık problemine veya hastalığa neden olabilmektedir. Bu hastalıklardan korunmanın en etkili yolu, koruyucu tedbirlere önem vermektir. Genel olarak bu hastalıklardan korunmak için alınabilecek tedbirleri şöyle sıralayabiliriz (Anonim, 2013; Anonim, 2018; Asher, 1999; Iturriza-Gomara ve O'Brien, 2016; MacKnight, 2001; Meng, 2011;; Ramig,2004; Skidmore vd., 1992; Tyler, 2000)

- BSE' de hastalık çıkan veya hastalık şüphesi olan sığırlar öldürülerek imha edilmelidir.

- BSE gibi hastalıklara karşı beyin ve omurilik gibi yüksek risk taşıyan gıdaların tüketilmemesi,

- Hayvansal dokuların yem katkı maddesi olarak kullanılmaması veya BSE sürveyansı yapılan ve risk saptanmayan ülkelerden temin edilen dokuların kullanılması,

- Hazır kıyma kullanımından kaçınılması,

- Kanalizasyon sularının yüzey sularına karışmasının önlenmesi ve sulama suyu olarak kullanılmaması,

- Gıdaların hazırlanmasında, üretim aşamalarında temiz su kullanılması,

- İnsan ve hayvan dışkılarının meyve sebze yetiştiriciliğinde gübre olarak kullanılmaması,

- Kontamine sulardan kabuklu deniz ürünlerinin avlanmasının yasaklanması,

- Toplu gıda üretim yerleri ile çocukların bulundukları kreş, okul gibi yerlerde personel hijyenine ve mutfakların hijyen ve dezinfeksiyonuna önem verilmesi,

- Mutfak personelinin el hijyenine önem verilmesi ve rutin aralıklar ile hijyen seminerlerinin verilmesi,

- İçme suları ve yüzme havuzlarında etkin ilaçlamaların yapılması, su depolarının temizliği ve dezinfeksiyonunun sağlanması,

- VCJD tanısı konmuş hastaların cerrahi girişimlerinde, mümkünse tüm aletler tek kullanımlık olmalıdır. Bu sağlanamıyorsa, aletlerin mekanik temizliği yapıldıktan sonra 1 N NaOH ile oda ısısında 1 saat muamele edilmesi veya 132°C'de 60 dakika otoklavlanması, Isıya dayanıksız aletler için 6 M üre veya 4

M guanidium tiyosiyanat gibi kimyasallar kullanılarak sterilizasyonlarının sağlanması,

- Çiğ süt ve ürünlerinin tüketilmemesi, Süt ürünlerinin üretiminde pastörizasyon uygulanmış sütlerin kullanılması,

- Şap virüsü ile enfekte olmuş hasta hayvanların insani yollarla itlaf edilmesi,

- Şap hastalığına maruz kalmış, semptom göstermeyen hayvanların gözetimi ve izlenmesi,

- Postmortem muayene de şap tanısı konmuş karkasların ve tüm hayvansal ürünlerin uygun şekilde imha edilmesi;

- Şap hastalığı görülen sürüler de Karantina uygulamaları ve canlı hayvanların, kullanılan alet-ekipman ve taşıtların hareketlerinin kontrolünün sağlanması,

- Hastalık etkeni ile kontamine olmuş tüm alet-ekipman, giysi, taşıt gibi donanımların ve üretim tesislerin etkin yöntemler ile dezenfekte edilmesi,

- Şap hastalığının kontrolünde ahır giriş çıkışlarına ayak yıkama havuzlarının yapılması,

- Sürülerde hasta hayvanların düzenli olarak izlenmesi ve hastalıkların rapor edilmesi

- Etkin aşılama programlarının düzenli olarak uygulanması,

- Ayrıca tüketicinin bilinçlendirilmesi de gıda kaynaklı bulaşıcı hastalıklardan korunmak için son derece önemlidir.

SONUÇ

Prionlar ve virüsler çevresel koşullara daha yüksek direnç gösteren mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar doğada da uzun süre canlı kalarak, insan sağlığını her zaman tehdit etmektedirler. Hava, su, torak ve canlı vektörler gibi pek çok etken gıdaların bu mikroorganizmalar ile kontamine olmasına neden olmaktadır. Gastroenterit vakalarından, merkezi sinir sistemi hastalıklarına kadar pek çok sağlık sorununa neden olan prion ve virüslerin gıdalara bulaşının önlenmesi hastalığın kontrolünde önemlidir. Ayrıca bu tür etkenlerin tespiti için standart, ucuz, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir yeni yöntemlerin geliştirilmesi tüketicilerin daha kaliteli ve güvenilir gıda ürünleri temin etmelerini kolaylaştırabilir.

Kaynaklar

1. Aftosa, F. (2014). Foot and mouth disease. *The Center For Food Security and Public Health*. Pp: 1-9.
2. Anonymus. (2013). FAO. The global foot and mouth disease control strategy: Strengthening animal health systems through improved control of major diseases.
3. Anonymus.(2018). OIE. Foot and mouth disease Portal. Prevention and Control. <http://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/fmd-portal/prevention-and-control>.
4. Asher, D. M. (1999). Bovine sera used in the manufacture of biologicals: Current concerns and policies of the US Food and Drug Administration regarding the transmissible spongiform encephalopathies. *Dev Biol Stand*; 99:41-4.
5. Aşgaroğlu, H., Gümüştepe, C. G., Adıgüzel, A., Aktaş, S., Bulut, N. (2010, Ekim). Şap Hastalığı ile Mücadele El Kitabı. Şap Hastalığı Teknik Yardım Projesi.
6. Bilal, T. (2013). Sığır Hastalıkları. *Nobel Tıp Kitapevi*, S: 383-389.
7. Bishop, R. F. (1996). Natural history of human rotavirus infection. *Viral Gastroenteritis*, 119-128.
8. Çiftçi, M. K., Ortatlı, M., Erer, H., Hatipoğlu, F., Özdemir, Ö. (2015). Şap Hastalığı. *Veteriner Sistemik Patoloji 1.cilt (Sindirim-Solunum), 1. Baskı, Selçuk Üniversitesi Basımevi, Konya*, 5-8.
9. Darnell, J. E. (1962, January). Early events in poliovirus infection. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology* (Vol. 27, pp. 149-158). Cold Spring Harbor Laboratory Press.
10. Davies, G. (2002). Foot and mouth disease. *Research in Veterinary Science*, 73, 195–199.
11. Donaldson, A. I., Sellers, R. F. (2007). Foot-and-mouth disease.. Ed. Aitken, I.D. *Disease of Sheep Fourth edition*. Blackwell Publishing, P:282-288.
12. Erol, İ. (2007). Gıda hijyeni ve mikrobiyolojisi. Pozitif Matbacılık. Ankara.
13. Grubman, M. J., Baxt, B. (2004). Foot-and-mouth disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 465-493.
14. Gürel, Z., Aslan, D. (2019). Halk sağlığı bakış açısıyla gıda kaynaklı krizler ve önleme yaklaşımları, *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(3): 361 – 376.
15. Iturriza-Gomara, M., & O'Brien, S. J. (2016). Foodborne viral infections. *Current opinion in infectious diseases*, 29(5), 495-501.

- 16.King, A. M, King, A. M. Q., Brown, F., Christian, P., Hovi, T., Hyypä, T., Knowles, N. J., Lemon, S. M., Minor, P. D., Palmenberg, A. C., Skern, T., Stanway, G., (2000). Virus Taxonomy. Seventh Report of the International Committee for the Taxonomy of Viruses. Picornaviridae. *New-York, San Diego, R.B. Academic Press.* 657-673.
- 17.Kocabay, S. (2010). Ölümcül proteinler: prionlar, *Science in school*, Issue 15.
- 18.LeBaron, C. W., Furutan, N. P., Lew, J. F., Allen, J. R., Gouvea, V., Moe, C., et al. (1990). Viral agents of gastroenteritis public health importance and outbreak management. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 36:1-24.
- 19.MacKnight, C. (2001). Clinical implications of bovine spongiform encephalopathy. *Clin Infect Dis*, 32:1726-31.
- 20.Meng, X. J. (2011). From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus research*, 161(1), 23-30.
- 21.Patel, M. M., Halla, A. J., Jan, V., Parashar, U. D. (2009). Noroviruses: A comprehensive review. *J Clin Virol*, 44:1-8.
- 22.Paul, J. R. (1971). A history of poliomyelitis. *Yale Univ Pr.*
- 23.Ramig, R. F. (2004). Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *Journal of virology*, 78(19), 10213-10220.
- 24.Robilotti, E., Deresinski, S., & Pinsky, B. A. (2015). Norovirus. *Clinical microbiology reviews*, 28(1), 134-164.
- 25.Skidmore, S. J., Yarbough, P. O., Gabor, K. A., & Reyes, G. R. (1992). Hepatitis E virus: the cause of a waterbourne hepatitis outbreak. *Journal of medical virology*, 37(1), 58-60.
- 26.Tayar, M., Hecer, C. Gıda mikrobiyolojisi. (2013). *Dora yayıncılık. Osmangazi, Bursa.*
- 27.Telli, A. E. & Doğruer, Y. (2013). Gıda kaynaklı bakteriyel patojenlerde patojeniteye genel bakış. *Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, (2) , 51-59.
- 28.Tufan, M., (2006). Animal health authorities and transboundary animal diseases in Turkey. *J Vet Med*, 53, 35-37.
- 29.Türker, K., Balcı, E., Batı, S., Hasçuhadar, M., & Savaş, E. (2011). Ülkemizde hepatit A enfeksiyonunun değişen epidemiyolojisi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 41(4), 143-148.
- 30.Tyler, K. L. (2000). Prions and prion diseases of the central nervous system (Transmissible Neurodegenerative Diseases). In: Mandell GL, Bennett JE,

- Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia:Churchill Livingstone, 1971-85.
31. Velázquez, F. R. (2009). Protective effects of natural rotavirus infection. *The Pediatric infectious disease journal*, 28(3), S54-S56.
 32. Wells, G. A. H., Hawkins, S. A. C., Green, R. B., Austin, A. R., Dexter, I., Spencer, Y. I., ... & Dawson, M. (1998). Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *Veterinary Record*, 142(5), 103-106.
 33. Wilesmith, J. W., Wells, G. A., Cranwell, M. P., & Ryan, J. B. (1988). Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *The Veterinary Record*, 123(25), 638-644.
 34. Wimmer, E., Hellen, C. U., & Cao, X. (1993). Genetics of poliovirus. *Annual review of genetics*, 27, 353-437.

Gıda Kaynaklı Patojen Bakteriler

Sezen HARMANKAYA¹, Ahmet HARMANKAYA²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Kars Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Kars-Türkiye
ORCID: 0000-0003-2498-5003

2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kars-Türkiye
ORCID: 0000-0001-9923-6723

1. GİRİŞ

Beslenmeden insanların yaşamlarını sürdüremeyeceği bilinen bir gerçektir. Bunun için de kaliteli gıda tüketimi son derece önemlidir. Bir gıda maddesinin kalitesini, besleyici değerinin yanı sıra hijyenik kalitesi de belirlemektedir. Gıda maddesinin üretimi, satışı veya hazırlanması aşamalarında karşılaşılan kontaminasyonlar gıdanın raf ömrünü doğrudan etkileyebilmektedir. Gıdalara bulaşan mikroorganizmalar gıdaların yapısını bozarak, tüketilebilir özelliğini kaybetmelerine neden olmaktadır. Buda büyük ekonomik kayıpların oluşmasına neden olabilmektedir. Daha da önemlisi gıdalar vasıtasıyla insan vücuduna alınan mikroorganizmalar sağlık açısından ciddi riskler oluşturabilecek birçok hastalığın oluşmasında etkili olabilmektedirler. Mikroorganizma ile kontamine olmuş gıdaların tüketiminden belirli bir süre sonra başlayan bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi mide-bağırsak sistemini etkileyen rahatsızlıkların dışında, baş dönmesi, görme, iştme, hareket ve sinir sistemi bozuklukları, hatta sepsisemi, meningitis, solunum felci, şok gibi daha ciddi sağlık sorunları da gıda kaynaklı hastalıklar arasındadır. Mikroorganizmalardan kaynaklanan gıda kaynaklı hastalıklar gıda enfeksiyonları veya gıda intoksikasyonları olarak iki temel bölümde incelenebilmektedir.

Gıda Enfeksiyonu: Patojen mikroorganizmanın gıda ile beraber alınmasıyla birlikte mide bağırsak sistemine ulaşp, burada üremeleri sonucu meydana gelmektedir (FDA, 2012).

Gıda intoksikasyonu: Toksin oluşturan mikroorganizmaların toksinlerinin, gıda ile beraber alınması sonrasında meydana gelen gıda zehirlenmesi durumudur (Scallan vd., 2011).

Gıda kaynaklı hastalıklar, konağın bağışıklık durumu başta olmak üzere, gıda ile beraber alınan mikroorganizma sayısı ve inkübasyon koşullarından etkilenmektedir. Önemli bakteriyel gıda patojenleri ve oluşturduğu hastalıklar genel olarak Tablo'1 de verilmiştir.

Tablo.1. Gıda Kaynaklı Mikrobiyal Hastalıklar

Bakteriler	Oluşturduğu Hastalık veya Semptom
<i>Salmonella</i> spp.	Ateş, baş ağrısı, karın ağrısı, mide bulantısı, diyare, konstipasyon
<i>C. jejuni</i>	Akut enterit, mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, Guilian-Barrè sendromu
<i>E. coli</i>	Özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda sulu diyare (EPEC), dizanteri (EIEC), sulu diyare, seyahat ishali (ETEC), uzun süreli diyare (EAEC), sulu diyare (DAEC)
<i>E. coli</i> (O157:H7)	Hemorajik kolitis (HC), hemolitik üremik sendrom (HUS)
<i>C. perfringens</i>	Karın ağrısı, diyare, kangren (A tipi)

<i>C.botulinum</i>	(Botulizm) kabızlık, bulantı, kusma, çift görme, konuşma ve yutma güçlüğü, solunum felci ve ölüm
<i>Yersinia</i> spp.	Gastroenterit, enterokolit, sepsis, pnömoni, osteomyelit, troidit, perikardit (<i>Y. Enterocolitica</i>), ateş, karın ağrısı, diyare
<i>Shigella</i> spp.	Karın ağrısı, ateş, kanlı, mukuslu diyare (dizanteri)
<i>B. cereus</i>	Bulantı, kusma, karın krampları, diyare
<i>L. monocytogenes</i>	Meningitis, meningoensefalitis, immunsupresiflerde sepsis, hamilelerde erken doğum veya abort
<i>V. cholerae</i>	Karın ağrısı, sulu diyare ve bağlı dehidrasyon
<i>V. parahaemolyticus</i>	Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare
<i>V. vulnificus</i>	Deri lezyonları, ateş, titreme, septik şok, ölüm
<i>Aeromonas</i> spp.	immün sistemi baskılanmış insanlarda kolera ve dizanteri benzeri infeksiyon
<i>S.aureus</i>	Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, diyare
<i>Brucella</i> spp.	Halsizlik, kas-eklem ağrısı, zayıflama, dalgalı ateş, titreme, terleme (brusellosis), infertilite, hamilelerde erken doğum veya abort, ovaritis, orşitis, pnömoni, bronşit, endokarditis, meningoensefalitis, osteomyelitis,

2. GIDALARLA BULAŞAN PATOJEN BAKTERİLER VE ETKİLERİ

Bakterilerin gıda ile alınması ile beraber, alınan mikroorganizmanın türüne bağlı olarak gıda infeksiyonu veya gıda intoksikasyonu tablosu gelişebilmektedir. Alınan bakterinin sayısı ve serotipi hastalığın şiddetini etkileyen faktörlerdendir.

2.1. *Salmonella* spp.

Salmonella, 1888 yılında Alman araştırmacı Gaertner tarafından keşfedilmiştir. Gaertner infeksiyonun et tüketimi sonucu gerçekleştiğini belirtmiş ve etkeni *Salmonella* Enteritidis olarak tanımlamıştır (Erol, 2007). Salmonellalar gıda infeksiyonlarının oluşmasında büyük önem taşır. Yeterince ısı işlem uygulanmamış kırmızı et, kanatlı eti, çiğ süt ve ürünleri, yumurta gibi ürünler başlıca riskli gıdaları oluşturur. Ayrıca kanalizasyon sularının karıştığı akarsuların sulama suyu olarak kullanılması, insan ve hayvan dışkılarının gübre olarak kullanılması etkenin meyve ve sebzelere bulaşmasına neden olmaktadır. Hastalığın oluşmasında bir başka etken ise çapraz kontaminasyondur. Hastalık etkeni ile bulaşmış araçların taze olarak tüketilecek gıdaların hazırlanmasında kullanılması salmonelloz olgularının oluşmasına neden olabilmektedir (Finstad, 2012). Hastalık etkeninin gıda ile beraber vücuda alınmasından 12 ile 36 saat sonra ateş, karın ağrısı, kusma, ishal gibi hastalık semptomları görülmeye başlar ve hastalık 1 ila 4 gün kadar sürer. Amerika'da 1980 yılında salmonelloz olgularının çoğunluğunun *S. Enteritidis*, *T. Typhi*, *S. Typhimurium*, *S.*

Heidelberg, *S. Infantis*, *S. Agona*, *S. Newport*, *S. Oranienburg* ve *S. Derby* serotiplerinden meydana geldiği rapor edilmiştir (Erol, 2007). Gıda kaynaklı infeksiyonların oluşmasında ise en çok etkili olanlar *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium*'dur (Finstad, 2012; Linam ve Gerber, 2007). Türkiye'de yapılan çalışmalarda da hayvansal gıdalarda *Salmonella* serotiplerine rastlanmıştır. Bu çalışmalardan birinde piliç karkaslarının %31-90, kıymaların %3.3, dondurmaların % 2 oranında *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium* başta olmak üzere farklı *Salmonella* serotipleri tesbit edilmiştir (Erol, 1999).

Gıda kaynaklı salmonella infeksiyonlarından ekonomik kayıpların azaltılması ve halk sağlığının korunması için sağlıklı hayvanlar yetiştirilmeli, hayvanların beslenmesinde kullanılan yemlerin hijyenik olması sağlanmalı, hayvansal gıdaların üretiminden tüketimine kadar olan her aşamada hijyenik koşulların uygunluğu ve çevresel bulaşmanın kontrolü için HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point) sistemleri uygulanmalı ve tüketicinin bilinçlendirilmesi sağlanmalıdır (Håstein vd., 2014).

2.2. *Campylobacter* spp.

Campylobacter infeksiyonları birçok hayvan türünde farklı hastalıklara neden olan zoonotik hastalıklardandır. Özellikle termofilik *Campylobacter*'ler 42 °C gibi sıcaklıklarda üreseler de çoğu *Campylobacter* türü pastörizasyon ısısına duyarlıdır ve 30 °C'nin altındaki sıcaklıklarda da çok yavaş gelişirler. Özellikle *C. jejuni* insanlarda görülen enteritisin en önemli etkenidir (Alter ve Scherer, 2006). Ayrıca etken infeksiyon, hemolitik üremik sendrom, artritis gibi komplikasyonlarla beraber sepsisemiye neden olabilmektedir. Menenjit, akut kolisit, Guillain-Barré sendromu ise nadir karşılaşılan komplikasyonlar arasındadır (Skirrow, 1990).

Enfekte hayvanların bağırsaklarında bulunan etken kesim anında etlere bulaşabilir. Kontamine su, yetersiz pişmiş kanatlı eti ve çiğ süt hastalığın oluşmasına neden olan başlıca gıdalardandır. Bakterinin vücuda alınmasından 3 ile 5 gün sonra hastalık belirtileri olan ateş, karın ağrısı ve diyare 1 gün ile 2 hafta süre boyunca etkili olabilmektedir (Taylor ve Keelan, 2006).

Campylobacter infeksiyonlarının kontrol altına alınabilmesi için kasaplık hayvan ve kanatlı hayvan etlerinin üretiminde çiftlikten sofraya kadar olan tüm aşamalarda gerekli önlemler alınmalı ve hijyen kurallarına uyulmalıdır. Özellikle kanatlı kesimhanelerinde tüy yolma, iç organ çıkarma gibi kritik aşamaların kontrolünün sağlanması gerekmektedir. *C. jejuni* donmuş piliç etinde canlılığını sürdürebildiğinden, etlerin çözündürülmesi işlemleri kısa sürede yapılmalı ve tam pişmeleri sağlanmalıdır. Süt üretiminde meme hijyenine ve pastörizasyona önem

verilmelidir. Gıda işletmelerinde temizlik ve dezinfeksiyona dikkat edilmelidir (Håstein vd., 2014).

2.3. *Escherichia coli*

Escherichia coli, ilk kez 1895 yılında Dr. T. Escherich tarafından *Bacterium coli commune* olarak tanımlanmıştır. Sıcak kanlı hayvanların ve insanların normal bağırsak florasında bulunan bir bakteri olan *E. coli*'nin gıdada tesbit edilmesi fekal bir kontaminasyonun varlığını gösterdiği için indikatör olarak değerlendirilir. Normal bağırsak florasında apatojen olan *E. coli* suşları immun sistemi baskılanmış kişilerde veya bakterinin gastrointestinal duvarı aşması durumunda enfeksiyona neden olabilirler (Nataro ve Kaper, 1998). Bakterinin insanlar için patojen olan farklı türleri bulunmaktadır. Bunlar:

- **Enteropatojenik *E. coli* (EPEC):** Bulaşma fekal-oral yolla olmaktadır. Özellikle kontamine bebek mamaları, gıda personeli ve yemeklerin hazırlanmasında kullanılan kontamine araç gereçler enfeksiyonun taşınmasında etkin rol oynamaktadır. Etken özellikle 1 yaşın altındaki çocuklarda 1 haftadan uzun sürebilen ishal oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca yetişkinlerde de ateş, kusma, abdominal kramp ve ishal bildirilen semptomlar arasında yer almaktadır (Erol, 2007; Nataro ve Kaper, 1998).

- **Enteroinvaziv *E. coli* (EIEC):** Dışkı ile kontamine olmuş gıdalar ve kontamine suların tüketilmesi hastalığın oluşmasında en büyük etkindir. Etken insan ve hayvanlarda dizanteri benzeri ishale neden olur. Özellikle erişkin insanlarda epidemik seyirli gıda enfeksiyonlarının oluşmasında etkilidir (Gomes vd., 2016).

- **Enterotoksijenik *E. coli* (ETEC):** Isıya dirençli (ST) veya ısıya duyarlı (LT) toksin oluşturan bu suş, çocuk ishallerine veya turist isheline neden olabilmektedir. Genellikle yetişkin insanlarda görülen turist ishalleri ziyaret edilen ülkelerde ki hijyen koşulların yetersizliğinden kaynaklanmaktadır. ETEC tropik ülkelerde de daha çok çocuk ishallerinin kaynağını oluşturmaktadır (Gomes vd., 2016).

- **Enteroaggregatif *E. coli* (EAEC) veya (EAggEC):** EPEC'e benzer hastalık belirtilerine neden olur. Enterotoksin, bağırsak rahatsızlıklarına neden olan toksin ve immünolojik olarak *E.coli* hemolizine benzeyen özellikte 3 ayrı toksin oluşturur. Özellikle gençlerde bağırsak rahatsızlıklarının oluşmasından sorumludur (Şahin, 2011).

- **Enterohemorajik *E. coli* (EHEC) ve *E. coli* O157:H7:** EHEC hem enfeksiyon hem de intoksikasyona neden olabilen ve ölümle sonuçlanan gıda enfeksiyonlarına neden olabilen O157H:7 serotipini içermesi nedeniyle en önemli *E. coli* türüdür. *S. dysenteriae* tarafından oluşturulan bir toksine benzerliğinden

dolayı Shiga-like-toxin olarak da adlandırılmaktadır (Erol, 2007). Minimal infeksiyon dozu çok düşük, virulansı çok yüksek olan EHEC çoğu ektrinsik ve intrinsik faktöre karşı dirençlidir. Ruminantların gastrointestinal sistemleri O157:H:7'nin en önemli kaynağıdır. Etken dışkı ile kontamine olmuş, yeterince ısıtılmış işlem görmemiş et, özellikle hamburger olduğu bildirilirken, kontamine sular da hastalığın oluşmasında etkili olan faktörlerdendir. Enfekte insanlarda karın ağrısı, diyare gibi semptomlar sıklıkla görülürken *E. coli* O157H:7'nin sitotoksinleri hemorajik kolitisin (HC) oluşumuna neden olur (Nataro ve Kaper, 1998). Ayrıca etken hemorajik olmayan ve yaşamı tehdit eden hemolitik üremik sendroma (HUS) neden olur. Özellikle 6 yaş altı çocuklarda HUS tablosu daha korkutucudur. Hastalığın başlamasıyla beraber hastaların %10-30'unda böbreklerin görev yapamaz duruma gelmesi sonrasında ölüm gerçekleşmektedir (Meng vd., 2012; Şahin, 2011).

Hastalıktan korunmak için kesimhane hijyen kurallarına titizlikle uymak son derece önemlidir. Etlerin yeterince pişirilmesinin sağlanması ve çapraz kontaminasyonun kontrolü önemli profilaktik önlemler arasındadır.

2.4. *Clostridium* spp.

Çoğunlukla mutfak anaerobları olarak bilinen ve gıda teknolojisi için çok önemli olan türler bu cins içinde yer alır.

- ***Clostridium botulinum*:** *C. botulinum*, *Clostridium* cinsi içerisinde patojenitesi en yüksek olan türdür. Bu tür özellikle ev yapımı konservelede, vakum paketlenmiş gıdalarda ve deniz ürünlerinde toksin üretir. Botulizm etkeni olan bu türün A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere 7 farklı tipi vardır. Bunlardan A tipi daha fazla toksik iken, B tipi daha yaygındır. *C. Botulinum* toksinin gıda ile beraber alınımının ardından 5-96 saat içerisinde semptomlar görülür. Etken ile enfekte olmuş insanlarda, hastalığın inkübasyon süresini tamamlamasının ardından 1-8 gün içerisinde ölüm gerçekleşebilir ya da tablo daha iyi ise, 6- 9 ay kadar uzun bir süre içerisinde iyileşme gözlemlenebilir. Çiğ gıdalar ile pişmiş gıdaların temasına izin vermemek, gıdaları tamamen pişirmek, konservelede evde hazırlarken hijyen kurallarına uymak, bombaj oluşturmuş veya sızıntı, çatlama olan hazır konserve tüketiminden kaçınmak, gıdaları uygun sıcaklıkta saklamak, temiz su ve hammadde kullanmak botulizm kaynaklı gıda zehirlenmelerinden korunmak için uygulanabilecek etkili yöntemlerdir (Ekmekçi vd., 1998, Erol, 2007).

- ***Clostridium perfringens*:** Gıda teknolojisi için önemli olan bir patojen türde *C. perfringens*'tir. Bu türün de farklı 5 tipi vardır. A tipi gangren etmeni olarak bilinir. *C. Perfringens* gıda maddesinde toksin oluşturmayıp bağırsakta

enterotoksin oluştururlar. Özellikle kontamine et yemekleri ve soslar riskli gıdalardır (Labbe, 1991; McClane vd., 2012).

2.5. *Yersiniae* spp.

Patojen özellikte olan bu bakteri karın ağrısı, diyare ve ateşe neden olmaktadır. Ayrıca *Y. enterocolitica* insanlarda gastroenterit, enterokolit, sepsisemi, pnömoni, osteomyelit, tiroidit, perkardit gibi ciddi sağlık sorunlarına neden olmaktadır. Etkenin insanlara bulaşmasında en önemli rolü enfekte hayvanlar ve bu hayvanlardan elde edilen ürünler oluşturur. Özellikle kontamine domuz eti başta olmak üzere koyun, sığır ve kanatlı etleri, süt, peynir, dondurma, kremalı pasta, soslar, hamburger, çiğ sebzeler ve su hastalığın bulaşmasında önemli etkenlerdir. Yersiniosis'den korunmada besinlerin kontaminasyonunun önlenmesi önemli bir faktördür. Özellikle süt ve ürünlerine pastörizasyon uygulamalarının yapılması, kirli suların sulama suyu olarak kullanılmaması alınabilecek önlemler arasındadır (De Boer, 1992; dos Reis Tassinari vd., 1994; Greenwood ve Hooper, 1985).

2.6. *Shigella* spp.

Bu bakteriler Salmonella ile yakın akrabadır. Normal bağırsak florasın da bulunurlar ve bazı türleri patojendir. İnsanlarda dizanteriye neden oldukları için dizanteri bakterisi olarak da tanımlanırlar. Meyve-sebze yetiştiriciliğinde kanalizasyon suyu karışmış kontamine suların sulama suyu olarak kullanılması, gübre olarak insan ve hayvan dışkılarının kullanılması, et ve süt ürünlerine yeterince ısıtılma işlem uygulanmadan tüketimlerinin sağlanması hastalığın oluşmasında en önemli etkenlerdir (Lampel, 2009; Niyogi, 2005).

2.7. *Bacillus cereus*

B. cereus taze meyve ve sebzelerde rmye, konserve ve hazır gıdalarda kokuşma ve ekşimeye neden oldukları için gıda endüstrisi için önemlidir. Ayrıca oluşturduğu endotoksin ile gıda zehirlenmelerine neden olmaktadır. Etken vcoda alındıktan 1-16 saat içinde hastalık semptomları olan karın krampları, diyare ve kusma görülür. Pirinç, sebze, tatlı et ürünleri ve soslar hastalığın bulaşmasında özellikle etkili olan gıdalardır. Gıdaların hazırlanması aşamasında uygulanacak hijyen kuralları, hastalığın oluşumunu kontrol altına almak için etkili yöntemlerdir (Drobniewski, 1993; Ehling-Schulz, vd., 2010; Granum ve Lund, 1997).

2.8. *Listeria monocytogenes*

Hastalık, gıda enfeksiyonuna neden olan bu bakterinin vücuda alınmasından bazen aylar sonra etkilerini göstermeye başlayabilir. Yetersiz ısıtma işlemi görmüş süt ve süt ürünleri hastalığın oluşmasında etkili riskli gıdaların başında gelir. Ayrıca yapılan çalışmalar kırmızı et, kanatlı eti ve su ürünlerinin de *Listeria* ile kontamine olduğunu ve hastalık oluşturma da etkili olduklarını göstermektedir. Etken ile enfekte olmuş insanlarda erken veya ölü doğum, meningoensefalitis, septisemi (immünsupresiflerde) görülebilen hastalıklar arasındadır (Gray ve Killinger, 1966; Kılıç, 2010). Etkenin düşük sıcaklıklarda ve geniş pH aralığında üreyebilmesi ayrıca doğada yaygın olarak bulunması gıda kaynaklı enfeksiyonların kontrolünü güçleştiren nedenlerdir.

L. monocytogenes enfeksiyonlarından korunma hayvansal üretimde çiftlikten başlayıp sofraya ulaşmaya kadar geçen süreçlerin kontrol altına alınmasıyla sağlanabilir. Bu süreçte hayvanlara verilen silaj yemlerin hazırlanmasında hijyen kurallarına uyulmalı ve yemlerin pH değerleri hızla düşürülmelidir. Sağım hijyenine dikkat edilmeli, sütler mutlaka pastörizasyon işlemi uygulanmalı ve sonraki aşamalarda da kontaminasyon engellenmelidir. Gıda işletmelerinde çapraz kontaminasyon engellenmeli, kesimhanelerde kritik tehlike noktaları belirlenerek, önlem alınmalıdır. Ayrıca tüketicinin bilinçlendirilmesi sağlanmalı ve riskli gıdalar yönünden gerekli uyarılar yapılmalıdır (Farber ve Peterkin, 1991; Gray ve Killinger, 1966).

2.9. *Vibrio* spp.

Bu bakteriler daha çok tuzlu sularda yaşarlar ve kontamine çiğ veya yetersiz pişirilmiş balık ve deniz ürünlerinin tüketilmesiyle insanlarda hastalık oluştururlar. Oluşturduğu toksin ile sulu diyare ve dehidrasyona neden olurlar. Gıda kaynaklı enfeksiyonlara neden olan önemli *vibrio* türleri bulunmaktadır. Bunlar (Baker-Austin vd., 2018; Janda vd., 1988; Sahandi vd., 2019) :

- ***Vibrio cholerae*:** *V. cholerae* primer olarak fekal-oral yolla oluşmaktadır. Özellikle kanalizasyon suyu ile kontamine olmuş suların yıkama suyu olarak kullanılması ve kirli sulardan yakalanan balıkların tüketilmesi hastalığın oluşmasında rol oynayan nedenlerdir.

- ***Vibrio parahaemolyticus*:** Özellikle çiğ deniz ürünlerinin tüketilmesiyle *V. parahaemolyticus* kaynaklı gıda enfeksiyonları görülür. Japonya’da çiğ balık tüketiminin fazla olmasına bağlı olarak, bu ülkede çıkan gıda enfeksiyonu ve gıda intoksikasyonu olgularının yaklaşık % 70’i soğuk muhafazaya karşı oldukça duyarlı olan bu bakteri tarafından oluşmaktadır.

- ***Vibrio vulnificus*:** Balık ve kabuklu deniz ürünlerinde bulunan *V. vulnificus*, bu ürünlerin çiğ olarak tüketilmesi veya pişirme sonrasında

kontaminasyon oluşması ile gıda infeksiyonuna neden olur. *V. vulnificus* demire olan affinitesinden dolayı, karaciğerde demir dolaşım sistemine saldırarak serum demir düzeyinin yükselmesine neden olur. Bu durumun sonucu olarak bakteri kanda hızla gelişerek sepsisemiye (septik şok) neden olur.

2.10. *Aeromonas* spp.

Etken çiğ ve yetersiz pişmiş deniz ürünlerinin veya kontamine suların tüketilmesiyle bulaşır. Bakterinin gıda ile beraber alınmasından 2-48 saat sonra semptomlar görülür. *A. hydrophila* ve *A. sobria* kolera ve dizanteri benzeri gıda infeksiyonlarına neden olur. *Aeromonas* gıda infeksiyonlarından korunmak için deniz ürünlerine yeterince ısıl işlem uygulanmalı, klorlanmış ve hijyenik içme suları kullanılmalı ve gıdaların raf ömrü dolmadan tüketilmelerine özen gösterilmelidir (Kirov, 1993; Stratev vd., 2012).

2.11. *Staphylococcus aureus*

Dünyada en sık görülen gıda zehirlenmelerinin başında gelir. Gıda zehirlenmeleri *S. aureus* tarafından oluşturulan toksinin gıda ile beraber alınması sonucu gelişir. *S. aureus* normal sağlıklı insanların burun mukozası ve deri florasında bulunur (Meyrand vd., 1999). Gıdaların kontamine olmasında da insanlar birinci sırada etkili olmaktadır. Mastitisli hayvanlardan elde edilen sütlerde *S. aureus* yönünden büyük sorun oluşturmaktadır. Ayrıca kanatlı kesimhanelerinde tüy yolma alanları çapraz kontaminasyon yönünden tehlikeli alanlardır. Gıda işletmelerinde personel hijyeninin sağlanması stafilokokal gıda zehirlenmelerinden korunmak için alınması gereken önlemlerin başında gelir. Ayrıca hayvanlarda meme ve sağım hijyenine, kesim ve kesimhane hijyenine dikkat edilmesi, işletmelerde temizlik ve dezinfeksiyon işlemlerinin etkin bir şekilde yapılması hastalığın önlenmesinde etkili olan yöntemlerdir (Erol, 2007).

2.12. *Brucella* spp.

Brucellosis, hayvanlarda *Brucella* cinsi patojen bakterilerin neden olduğu ve halk sağlığı için de büyük sorun oluşturan önemli bir zoonozdur. *Brucella* sığır, koyun, keçi, domuz ve köpeklerde görülmektedir. İnsanlarda brucellosis vakalarının en önemli nedeni infekte hayvanlardan elde edilen pastörize edilmemiş süt ve ürünlerinin tüketilmesidir (Christie, 1987). Hastalığın insanlardaki inkübasyon süresi bir haftadan birkaç aya kadar değişmektedir. Malta humması veya Akdeniz humması olarak bilinen brucellosis vakalarının çoğunda aşırı terleme, halsizlik ve dalgali ateş görülür. Ayrıca kilo kaybı, kas ve eklem ağrıları sıklıkla görülen semptomlar arasındadır. Pnömoni, bronşit,

endokarditis, meningoensefalitis, osteomiyelitis, ovaritis, orşitis hastalığının komplikasyonları arasında yer alır (Radolf, 1994; Sözen, 1996).

Hastalığın kontrolünde uygulanabilecek en etkili yöntem hastalığın hayvanlarda kontrol altına alınmasıdır. Süt ve süt ürünlerinin hazırlanmasında mutlaka etkin pastörizasyon işlemlerinin uygulanması, peynirlerin olgunlaşmadan tüketilmemesi alınması gereken diğer önlemlerdir (Erol, 2007).

3. SONUÇ

Gıda aracılığı ile pek çok bakteri insanlarda önemli sağlık sorunlarına neden olabilmekte, hatta yaşamı tehdit edebilmektedir. Gıdaların neden olduğu infeksiyonlar doğru kontrol yöntemleri ile önlenabilir veya en az düzeye indirilebilir. Bunun için tüketicinin ve gıda üretiminde etkili olan personelin bilinçlendirilmesi alınacak önlemler arasında ilk sırada yer alır. Gıdaların hazırlanmasında kullanılan araç gereçlerin, taşıma araçlarının ve üretim tesislerinin etkin yöntemler ile dezinfeksiyonunun sağlanması halk sağlığının korunmasında önemlidir. Hayvansal ürünlerden kaynaklanan zoonotik hastalıkların önlenmesinde öncelikle hasta hayvanların sağaltımının yapılması gerekir. Kesimhanelerde ve süt işleme tesislerinde etkin kontrol ve muayene sistemlerinin oluşturulması üretim hijyeninin devamının sağlanması için önemli bir unsurdur. Ayrıca çiğ et, deniz ürünleri ve süt ürünlerinin tüketiminden kaçınmak, gıdaların hazırlanmasında yeterli ısı uygulamasını sağlamak ve uygun sıcaklıklarda muhafaza etmek gıda kaynaklı hastalıkların önlenmesinde önemli etkenlerdir.

Kaynaklar

1. Alter, T., Scherer, K. (2006). Stress response of *Campylobacter* spp. and its role in food processing. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health*. 53, 351-357.
2. Baker-Austin, C., Oliver, J. D., Alam, M., Ali, A., Waldor, M. K., Qadri, F., & Martinez-Urtaza, J. (2018). *Vibrio* spp. infections. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), 1-19.
3. Christie, A. B. (1987). Infectious Diseases of Staphylococcal Enterotoxin in Food. *App. Microbiology*.
4. De Boer, E. (1992). Isolation of *Yersinia enterocolitica* from foods. *International Journal of Food Microbiology*, 17(2), 75-84.
5. dos Reis Tassinari, A., de Melo Franco, B. D. G., & Landgraf, M. (1994). Incidence of *Yersinia* spp. in food in Sao Paulo, Brazil. *International journal of food microbiology*, 21(3), 263-270.
6. Drobniowski, F. A. (1993). *Bacillus cereus* and related species. *Clinical microbiology reviews*, 6(4), 324-338.
7. Ehling-Schulz, M., Knutsson, R., & Scherer, S. (2010). *Bacillus cereus*. *Genomes of foodborne and waterborne pathogens*, 147-164.
8. Ekmekçi, H., ÖZEROL, İ. H., & Yilmaz, H. (1998). Botulizm. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*, 5(1).
9. Erol, İ. (1999). Hayvansal gıdalardan kaynaklanan *Salmonella* infeksiyonları. *İnfeksiyon Derg.* 13 (1), 123-127.
10. Erol, İ. (2007). Gıda hijyeni ve mikrobiyolojisi. Pozitif Matbacılık. Ankara
11. Farber, J. M., & Peterkin, P. (1991). *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiological reviews*, 55(3), 476-511.
12. Finstad, S., O'bryan, C. A., Marcy, J. A., Crandall, P.G., Ricke, S.C. (2012). *Salmonella* and broiler processing in the United States: Relationship to foodborne salmonellosis. *Food Res Int*, 45, 789-794.
13. Food and Drug Administration (FDA). (2012). Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. Second Edition.
14. Gomes, T. A., Elias, W. P., Scaletsky, I. C., Guth, B. E., Rodrigues, J. F., Piazza, R. M., & Martinez, M. B. (2016). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian journal of microbiology*, 47, 3-30.
15. Granum, P. E., & Lund, T. (1997). *Bacillus cereus* and its food poisoning toxins. *FEMS microbiology letters*, 157(2), 223-228.
16. Gray, M. L., & Killinger, A. H. (1966). *Listeria monocytogenes* and listeric infections. *Bacteriological reviews*, 30(2), 309-382.
17. Greenwood, M. H., Hooper, W. L. (1985). *Yersinia* spp. in foods and related environments. *Food microbiology*, 2(4), 263-269.

- 18.Håstein, T., Hjeltne, B., Lillehaug, A., Skare, J. U., Berntssen, M. (2014). Food safety hazards that 113 occur during the production stage: challenges for fish farming and the fishing industry. *Rev Sci Tech Off Int Epiz*, 25, 607-625.
- 19.Janda, J. M., Powers, C., Bryant, R. G., & Abbott, S. L. (1988). Current perspectives on the epidemiology and pathogenesis of clinically significant *Vibrio* spp. *Clinical Microbiology Reviews*, 1(3), 245-267.
- 20.Kılıç, S. (2010). Süt mikrobiyolojisi. 1.Baskı. Gülermat matbaacılık. İzmir
- 21.Kirov, S. M. (1993). The public health significance of *Aeromonas* spp. in foods. *International journal of food microbiology*, 20(4), 179-198.
- 22.Labbé, R. G. (1991). *Clostridium perfringens*. *Journal of the Association of Official Analytical Chemists*, 74(4), 711-714.
- 23.Lampel, K. A. (2009). *Shigella. Pathogens and Toxins in Foods: Challenges and Interventions*, 131-145.
- 24.Linam, W. M., Gerber, M. A. (2007). Changing epidemiology and prevention of *Salmonella* infections. *Pediatr Infect Dis J*, 26: 747-748.
- 25.McClane, B. A., Robertson, S. L., & Li, J. (2012). *Clostridium perfringens*. *Food microbiology: fundamentals and frontiers*, 465-489.
- 26.Meng, J., LeJeune, J. T., Zhao, T., & Doyle, M. P. (2012). Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Food microbiology: Fundamentals and frontiers*, 287-309.
- 27.Meyrand, A., Atrache, V., Bavai, C., Montet, M. P., Vernozy-Rozand, C. (1999). Evaluation of an alternative extraction procedure for enterotoxin determination in dairy products. *The Society for Applied Microbiology*, 28, 411-415.
- 28.Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 142-201.
- 29.Niyogi, S. K. (2005). Shigellosis. *Journal of microbiology*, 43(2), 133-143.
- 30.Radolf, J. D. (1994). Southwestern Internal Medicine Conference: Brucellosis. Don't let It Get Your Goat. *Journal of Medical Science*, 307(1), 64-75.
- 31.Sahandi, J., Sorgeloos, P., Xiao, H., Wang, X., Qi, Z., Zheng, Y., & Tang, X. (2019). The use of selected bacteria and yeasts to control *Vibrio* spp. in live food. *Antibiotics*, 8(3), 95.
- 32.Scallan, E., Hoekstra, R. M., Angulo, F. J., Tauxe, R. V., Widdowson, M., Roy, S. L., Jones, J. L., Griffin, P. M. (2011). Foodborne illness acquired in the United States-major pathogens. *Emerg Infect Dis*, 17, 7-15.

- 33.Skirrow, M. B. (1990). *Campylobacter. Lancet (British edition)*, 336(8720), 921-923.
- 34.Sözen, T. H. (1996). Bruselloz İnfeksiyon Hastalıkları, Ed. Topçu AV, Söyletir G, Doğanay M. Nobel Tıp Kitapevi, s: 486-491, İstanbul.
- 35.Stratev, D., Vashin, I., & Rusev, V. (2012). Prevalence and survival of *Aeromonas* spp. in foods—a review. *Rev. Med. Vet*, 163(10), 486-494.
- 36.Şahin, İ. (2011). Gıda mikrobiyolojisi. Dora yayıncılık. Bursa
- 37.Taylor, D. E., Keelan, M. (2066). *Campylobacter and Arcobacter* spp. In: Principles and Practice of Clinical Bacteriology, Ed; Gillespie SH, Hawkey PM, John Wiley&Sons Ltd., England; pp. 485-502.

Gastroösofageal Reflü Hastalığı

Sibel YAVUZ¹

¹ Uzm Dr. Adıyaman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Gastroenteroloji BD
ORCID: 0000-0002-6768-238X

GASTROÖSOFAGEAL REFLÜ HASTALIĞI

Gastroözofageal reflü (GÖR) mide içeriğinin kusma ile birlikte veya olmaksızın yemek borusuna geçişi olarak tanımlanır. GÖR sağlıklı bebek ve çocuklarda görülen fizyolojik bir olaydır yaş ile birlikte sıklığı azalmaktadır. Bunlar sağlıklı aynı zamanda büyümeleri normaldir. Genellikle beslenme sonrası meydana gelir, kısa süreli, distal özofagusa sınırlı ve bu çocuklar asemptomatiktir. Regürjitasyon, zamanla görülme sıklığı giderek azalan, yenidoğanların çoğunda görülen bir belirtidir. 1 yaş civarında çoğunlukla tamamen kaybolmaktadır (2). Semptomatik ve/veya komplikasyonlara neden olması halinde patolojik bir durum olan gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) olarak tanımlanmaktadır.

PATOFİZYOLOJİ

Gastroözofageal reflü hastalığının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. GÖR gelişmesinde alt özofagus sfinkterin geçici ve uygunsuz olarak gevşemesi, bozulmuş ösofageal ve gastrik motilite, midenin aşırı gerilmesi, artmış intragastrik ve abdominal basınç rol oynamaktadır (3,4). Ayrıca nörojenik faktörler, genetik, anatomik, postür, fiziksel aktivite, hormonlar, diyet alışkanlıkları, ilaçlar, stres ve sigara içimi gibi çevresel faktörler de rol oynamaktadır. Alt özofagus sfinkteri, diyafragma basısı ve his açısı gibi anatomik yapılar, özofagus peristaltizmi ve özofagus mukoza direnci GÖRH gelişimine karşı bariyer etkisi bulunmaktadır.

KLİNİK

GÖRH klinik bulguları yaşa göre değişkenlik göstermektedir. Süt çocukluğu döneminde regürjitasyon, kusma, kolik, yutma güçlüğü, aşırı ağlama nöbetleri, irritabilite, uyku düzeninde bozulma, kilo kaybı, kilo alamama, beslenirken başını geriye atma, aspirasyon, öksürük, hırıltılı solunum, ve stridor görülebilir. Daha büyük çocuklar ve adölesanlar, retrosternal yanma ve ağrı, kronik regürjitasyon, karın ağrısı, tekrarlayan kusma, disfaji, odinofaji, epigastrik ağrı, öksürük, halitozis, diş çürükleri, hematemez gibi şikayetlerle başvurabilir. GÖRH semptom ve bulgular yaş ile birlikte değişiklik göstermekte olup, GÖRH atipik / ekstraözofageal semptomlarda görülebilir. Tablo 1'de GÖR'e ait belirti ve bulgular belirtilmiştir.

	Belirtiler	Bulgular
Genel	-Ağlama, huzursuzluk -İrritabilite -Uyku problemleri -Ağırılık kaybı -Yemeyi reddetme -Sandifer sendromu -Konvülsiyonu taklit eden ataklar	-Diş çürükleri -Halitozis -Demir eksikliği anemisi -Büyüme geriliği -Parmaklarda çomaklaşma
Gastrointestinal	-Regürjitasyon,kusma -Disfaji, odinofaji -Hematemez, melen -Geğirme -Yemek sonrası dolgunluk, erken doyma hissi -Retrosternal yanma/ağrı, -Epigastrik ağrı	-Özofajit -Özofageal striktür -Barret özofagusu
Ekstraözofageal	-Hışıltı -Stridor -Öksürük -Ses kısıklığı, boğuk ses	-Apne/siyanoz atakları -Astım -Otit -Sinüzit, larenjit -Farenjit -Vokal kord granülomları -Tekrarlayan aspirasyon pnömonisi

Tablo 1. Gastroözofageal reflünün sistemlere göre belirti ve bulguları

Çocuklarda GÖR ve GÖRH'nin tanısının konulması, GÖRH komplikasyonlarının tanımlanması amacıyla Avrupa ve Kuzey Amerika Pediatrik Gastroenteroloji Hepatoloji ve Beslenme dernekleri (ESPGHAN, NASPGHAN) bir yönerge yayınlamış, reflü hastalığında görülen yakınma ve bulgular ile reflü dışı hastalıklar için ileri tetkik gerektiren alarm bulgularını belirlemişlerdir (5,6). GÖRH dışında başka bir patolojiye işaret eden “alarm” belirti ve bulgular Tablo 2 'de sunulmuştur.

➤ Büyüme geriliği/kilo kaybı ➤ Letarji ➤ Ateş ➤ İritabilite ➤ Dizüri ➤ Regürjitasyonun/kusmanın 6 aydan sonra başlaması veya 18 aya kadar devam etmesi ➤ Noktürnal ya da sabah uyanınca kusma ➤ Safralı kusma/ fışkırtarak kusma ➤ Disfaji	➤ Fontanelde kabarıklık ➤ Baş çevresinde hızlı artış ➤ Mikrosefali/ makrosefali ➤ Nöbet ➤ Patolojik nörolojik muayene bulguları, ➤ Sebat eden şiddetli kusma ➤ Karında şişlik/hassasiyet ➤ Kronik ishal ➤ Rektal kanama, ➤ Melena ➤ Hepatosplenomegali
--	--

Tablo 2. GÖR dışında bir patolojiye işaret eden “alarm” belirti ve bulgular

GÖRH bağlı komplikasyonlar ösofajit, ösofageal ülser, striktür, büyüme geriliği yada büyümede duraksama, anemi, diş erozyonları, diş çürükleri, barrett ösofagus ve adenokarsinomadır. Çocukluk yaş grubunda GÖRH’nin ayırıcı tanısı geniştir. GÖRH’da belirti ve bulguların hastalığa spesifik olmaması nedeniyle birçok hastalıkla ayırıcı tanı yapılmalıdır (Tablo 3)

➤ Pilor stenozu ➤ Eozinofilik özofajit ➤ Akalazya ➤ Herni ➤ Ösofageal dismotilite ➤ Gastroenterit ➤ Peptik ülser, dispepsi ➤ Gastrit ➤ Besin intoleransı, besin alerjisi ➤ Gastrointestinal motilite bozuklukları ➤ Safra taşı ➤ Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar
--

Tablo 3. Gastroözofageal reflü hastalığının ayırıcı tanısı

TANI

Fizyolojik reflü sık karşılaşılan, kolay tanımlanabilen ve aileye önerilerde bulunulması dışında tedavi gerektirmeyen bir durumdur. Ayrıntılı öykü ve fizik muayene genellikle komplike olmayan GÖR’ün klinik tanısını koymak için yeterlidir. Öyküde semptomların başlangıç yaşı, kapsamlı beslenme ve diyet öyküsü, beslenme süresinin uzunluğu, beslenme sıklığı, her bir öğünün miktarı, formül mamanın özellikleri, beslenme pozisyonu, tamamlayıcı beslenmede ek gıdanın özelliklerini ve içeriğininide içerecek şekilde beslenme öyküsü alınmalıdır. Regürjitasyon paterni (yemekten hemen sonra, beslenme aralarında, sindirilmiş

ve sindirilmemiş), hastanın büyüme çizelgesi, önceki ilaç ve diyet tedavileri ve uyarı işaretlerinin varlığı aile tıbbi geçmişi, olası çevresel tetikleyiciler, ailenin psiko-sosyal geçmişi ve sigara dumanına maruz kalma gibi faktörler ayrıntılı değerlendirilmelidir (7,8). Anemnez ve fizik incelemede, GÖRH dışı hastalık bulgusu olabilecek “alarm” belirti ve bulguları dikkatli değerlendirilmelidir.

Baryumlu kontrast radyografi

Baryumlu grafiler sırasında semptomatik ya da asemptomatik 3 ay-17 yaş arası çocuklarda GÖR görülebilmektedir. Radyolojik incelemede tespit edilen reflü, fizyolojik reflüde de saptanabileceği için GÖRH tanısını koymada rutin önerilmemektedir. Anatomik anormalliklerini; trakeoözofageal fistül, hiatal herni, malrotasyon, pilor stenozu, duodenal perde, duodenal darlık, özofagus darlığı, Schatzki halkası, akalazya, özofageal staz ve motilite bozukluklarını değerlendirmek için yarar sağlayabilir (6,9).

Ultrasonografi

Ultrasonografinin çocuklarda GÖRH için rutin olarak kullanımının yeri yoktur. GÖRH’i taklit edebilecek hiatus hernisi, hipertrofik pilor stenozu, pankreas hastalıkları, bilier sistem patolojileri, genitoüriner hastalıklar ve karın içi kitleler ultrasonografi yardımıyla gösterilebilir.

Özofagogastroduodenoskopi ve Biyopsi

Üst GİS endoskopisi, rutin olarak kullanılan bir tetkik değildir. Alarm belirti ve bulgularının (yutma güçlüğü, tedaviye yanıtızsız anemi, hematemez, ağırlık kaybı veya büyüme geriliği gibi) varlığında mukozayı değerlendirmek, GÖRH’e bağlı gelişen komplikasyonlarını tespit etmek için (özofajit, özofagus darlığı, Barret özofagusu...) veya GÖRH’ye eğilim oluşturan (hiatal herni gibi) veya GÖRH kliniğine benzer bulgular veren hastalıkları (eozinofilik özofajit, peptik ülser gibi) teşhis etmek için yapılabilir (10).

Gastroözofageal Reflü Sintigrafisi

Hastaya, radyonüklid işaretli süt, mama veya portakal suyu içirildikten sonraki 45-60 dakikalık sürede radyoaktivitenin özofagusda saptanıp saptanmaması temeline dayanır. GÖRH teşhisinde rutin kullanılmamakla birlikte mide boşalmasının incelenmesinde altın standart yöntemdir (11).

Ösofageal pH Monitörizasyonu

Asit ösofageal reflü sıklığını ve süresini ölçer. Zayıf asit veya asit olmayan reflüyü saptayamaz. Ösofageal pH Monitörizasyonu sonunda toplam kayıt süresi,

pH'nın 4'ün altında seyrettiği zamanlar, reflünün gerçekleştiği toplam sayısı, 5 dakikadan uzun devam eden reflü sayısı, saptanan en uzun reflü süresi ve reflü indeksi (Rİ, pH'nın 4'ün altında olduğu toplam sürenin toplam kayıt süresine oranı) gibi parametreler belirlenebilir. Monitörizasyon süresince pH'nın 4'ün altında seyrettiği zamanlar asidik reflü olarak tanımlanır. GÖRH tanısını destekleyen semptomlarla seyreden çocuklarda asit reflünün tanınmasında, semptomlarla GÖRH'nün bağlantısının saptanmasında, antiasit tedaviye rağmen semptomları ya da özofajiti iyileşmeyen hastalarda tedavi başarısının ve cerrahi tedavi öncesi hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilir (6).

Çok Kanallı İntroluminal İmpedans ve pH (pH-impedans) Monitörizasyonu

İntroluminal impedans monitörizasyonu tekniği ile pH değeri belirlenerek zayıf asidik, asidik, veya zayıf alkali reflü birbirinden ayırt edilir (12). pH-impedans monitörizasyonu GÖRH teşhis etmede konvansiyonel pH monitörizasyonuna göre daha değerli bir tanı yöntemidir. Asidik reflü ile birlikte pH >4 olan zayıf asit ve zayıf alkali reflü tespit etmesi, özofagus boyunca reflünün seviyesini ve proksimal uzanımı reflüyü saptaması, sıvı, gaz ya da karışık reflü durumu belirlenmesi ve yutma ile birlikte gözlenen pH değişikliklerini tanımlaması önemli avantajlarından biridir. Bu avantajlarından dolayı, özellikle asit dışı reflü yaygın olduğunda (örneğin asit baskılama tedavisi alan hastalar, sık beslenen bebekler) reflü epizodlarının tespiti için pH-metriye kıyasla yüksek bir duyarlılığa sahiptir (6).

TEDAVİ

GÖRH tedavisinde, tedavinin ilk basamağı ebeveynlerin ve yaşı uygunsa hastanın hastalıkla ilgili bilgi verilmesidir. Hastalık tedavisinde beslenme, yaşam şekli değişikliği ve stres kontrolü önerilmektedir. Çoğu bebek veya hastada farmakolojik tedaviye gerek kalmadan kıvamlaştırıcı kullanımı, bazı hasta grubunda amino asit bazlı veya ileri derecede hidrolize formüla kullanımı, beslenme aralığı ve miktarının düzenlenmesi, pozisyon değişimi/önerileri ve yaşam tarzı değişiklikleri gibi tedavi seçenekleri hastanın yaşına ve klinik durumuna uygun şekilde düzenlenebilir. Pozisyon verme tedavisinin (sol tarafa yatma, yüzüstü yatma veya başın yükseltilmesi pozisyonu) kullanımının bebeklerde GÖRH belirtilerini iyileştirip iyileştirmede belirsizdir. Ancak büyük çocuklarda başın yükseltilmesi ve sol yan yatma pozisyonu denenebilir. Alkol ve sigara kullanımı varsa kullanılmaması, uyumadan önce beslenme yapılmaması, baharatlı ve yağlı besinler, nane, soğan, sarımsak, kahve, çikolata ve kafeinli

içeceklerin alt özofageal sfinkter basıncını d    rmesi veya mide boşalma zamanını uzatması nedeni bu besinlerden uzak durması önerilmektedir.

GÖRH farmakoterapisinde kullanılan ilaçlar öncelikle özofageal asit maruziyetini ya da gastrik asit sekresyonunu azaltarak etki gösterir. Antasitler, prokinetik ajanlar, yüzey koruyucular, histamin reseptör blokörleri (H2 reseptör blokörleri) ve proton pompa inhibitörleri medikal tedavide kullanılmaktadır. Antasitler gastrik ve özofageal içeriğın asiditesini tamponlayarak semptomların rahatlamasını sağlar. Yüzey koruyucu ajanlar aljinat ve s kralfattır. Aljinat bulunduran antiasitler mide ieriğ  boyunca visk z bir bariyer yaparak özofagusun asit temasını engeller. Sükralfat gastroözofageal mukoza yüzeylerine ve safra asitlerine bağlanarak etki etmektedir. Ranitidin, famotidin, simetidin ve nizatidin gibi H2 reseptör blokörleri ocuklarda GÖRH medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Bu tedavi ile midedeki paryetal histamin 2 reseptörlerini inhibe ederek asit salgısını azaltmasına rağmen asiditeyi tam baskılayamaz. GÖRH tedavisinde kullanılan proton pompa inhibitörleri omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol ve pantoprazold r. Paryetal hücrelerde H+K+-ATPaz enzimini inhibe etmek suretiyle asit salınımını inhibe eder.

GÖRH tedavisinde cerrahi endikasyonları tekrarlayan apne, aspirasyon ve devam eden solunum sistemi bulguları, kardiyopulmoner yetmezlik gibi hayati komplikasyonlardır. Ayrıca uygun tedaviye rağmen GÖRH bağlı komplikasyonların ( zofajit, Barret özofagusu, özofageal striktür, büyüme geriliğ  gibi) ortaya çıkması, tedaviye yanıtsız semptomların görülmesi, GÖRH eşlik ettiğ  kronik hastalıkların (kistik fibrozis, nörolojik hastalık gibi) olması, sürekli ve uzun süreli medikal tedavi ihtiyaı olması çocukluk yaş grubunda anti reflü cerrahisi için önerilen diğ r endikasyonlardır (6). Fundoplikasyon günümüzde en sık kullanılan cerrahi yöntemdir. 4-8 haftalık uygun medikal tedavi sonrası GÖRH tedavisine yanıt değerlendirilmelidir. Buna yanıt alınamazsa alternatif tanılara yönelik ileri inceleme yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Sherman, P. M., Hassall, E., Fagundes-Neto, U., Gold, B. D., Kato, S., Koletzko, S., Orenstein, S., Rudolph, C., Vakil, N., & Vandenplas, Y. (2009). A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. *The American journal of gastroenterology*, 104(5), 1278–1296.
2. Hegar, B., Dewanti, N. R., Kadim, M., Alatas, S., Firmansyah, A., & Vandenplas, Y. (2009). Natural evolution of regurgitation in healthy infants. *Acta paediatrica* (Oslo, Norway : 1992), 98(7), 1189–1193.
3. Doğan Y, Deveci U. (2020) Gastroözofageal reflü hastalığı. urgancı N, editör. *Çocuklarda Gastrointestinal Motilite ve Bozukluklarına Yaklaşım*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; . p.12-9.
4. Vandenplas, Y., & Hassall, E. (2002). Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 35(2), 119–136.
5. Chang, A. B., Oppenheimer, J. J., Kahrilas, P. J., Kantar, A., Rubin, B. K., Weinberger, M., Irwin, R. S., & CHEST Expert Cough Panel (2019). Chronic Cough and Gastroesophageal Reflux in Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 156(1), 131–140.
6. Rosen, R., Vandenplas, Y., Singendonk, M., Cabana, M., DiLorenzo, C., Gottrand, F., Gupta, S., Langendam, M., Staiano, A., Thapar, N., Tipnis, N., & Tabbers, M. (2018). Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 66(3), 516–554.
7. Gaffney K. F. (2001). Infant exposure to environmental tobacco smoke. *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing*, 33(4), 343–347.
8. Orenstein, S. R., & McGowan, J. D. (2008). Efficacy of conservative therapy as taught in the primary care setting for symptoms suggesting infant gastroesophageal reflux. *The Journal of pediatrics*, 152(3), 310–314.
9. Duncan, D. R., Amirault, J., Mitchell, P. D., Larson, K., & Rosen, R. L. (2017). Oropharyngeal Dysphagia Is Strongly Correlated With Apparent Life-Threatening Events. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 65(2), 168–172.
10. Gonzalez Ayerbe, J. I., Hauser, B., Salvatore, S., & Vandenplas, Y. (2019). Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Infants

- and Children: from Guidelines to Clinical Practice. *Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 22(2), 107–121.
11. Ng, T. S. C., Putta, N., Kwatra, N. S., Drubach, L. A., Rosen, R., Fahey, F. H., Flores, A., Nurko, S., & Voss, S. D. (2020). Pediatric Solid Gastric Emptying Scintigraphy: Normative Value Guidelines and Nonstandard Meal Alternatives. *The American journal of gastroenterology*, 115(11), 1830–1839.
 12. Uslu Kızıllan, N., Bozkurt, M. F., Saltık Temizel, I. N., Demir, H., Yüce, A., Caner, B., & Özen, H. (2016). Comparison of multichannel intraluminal impedence-pH monitoring and reflux scintigraphy in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *World journal of gastroenterology*, 22(43), 9595–9603.

Sünnet

Sinan KILIÇ¹

¹ Op. Dr. Özel Gebze Yüzyıl Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Üsküdar Üniversitesi, Fizyoloji ABD
ORCID:0000-0003-3454-5538

Giriş

Prepisyum adı verilen penisin baş kısmını saran derinin, belirli uzunluk ve ölçüde kesilerek penis baş kısmı olan glansın ortaya çıkarılma işlemine sünnet denilmektedir. Sünnet bilinen en eski ve en sık yapılan cerrahi işlemdir. Dini, kültürel, geleneksel ve tıbbi amaçlarla yapılan sünnetin tarihsel başlangıcı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Antik çağlardan itibaren uygulanan bu işlem, Müslüman ve Yahudi toplumları arasında yaygın olarak uygulanmakta iken modern tıbbın gelişmesi ile 20. yüzyıl başlarında Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'inde yeniden popüler olmuştur. O yıllarda sünnet olan çocukların daha ağırbaşlı, iyi insan oldukları, içki içmedikleri, kumar oynamadıkları gibi ilginç çalışmalar yapılmış sonrasında ise Amerikan Pediatri Akademisi (APA)'nın şiddetli tavsiyesi üzerine de ABD'de sünnet oranı hızla artmıştır. 1980'li yıllarda ise derneğin sünnet karşıtı tutumu başlamış, derneğin bu görüşünden sonra sünnet oranları düşmüştür. Bugün ise APA daha ılımlı bir konumda olup, 2012 de yaptığı son bildirgede “Geleneksel yada tıbbi olarak sünnet yaptırmak isteyen ailelere gerekli hizmetin en optimum ve güvenli şartlarda verilmesi gerekir.” şeklinde tavsiyede bulunmuştur.

Sünnet, kelime kökeni olarak Peygamberin tavsiye ettiği uygulamaların genel dini anlamı olsa da Türkçede bahsedilen cerrahi işlemi tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Araplar sünnet işlemini “hitan” olarak isimlendirmiştir. Tıbbi literatürde ise erkek sünneti sirkümsizyon (latince circumcidere: çevresel kesme) olarak bilinmektedir. İslamiyet öncesindeki Türk toplumunun yazılı kayıtları arasında sünnet ile ilgili bilgiye rastlanmamaktadır.

Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre dünyadaki erkek nüfusun yaklaşık olarak üçte biri sünnetlidir. Her yıl yaklaşık 13 milyon erkek sünnet olmaktadır. Sünnet Müslüman ve Yahudi toplumlarda fayda ya da zarar gözetmeksizin rutin dini işlem olarak uygulanmaktadır. Her iki dini grupta da neredeyse erkeklerin tamamı sünnetlidir. Müslüman ülkeler ve Yahudi toplumu dışında sünnetin en sık uygulandığı ülke ABD'dir. Avrupa, İskandinav ülkeleri, Avusturalya, Güney Amerika ve Japonya'da ise sünnet oranları oldukça düşüktür. İzlanda gibi bazı Kuzey Avrupa ülkelerinde sünnetin yasaklanması dahi gündeme gelmiştir. Bu kadar yaygın olarak uygulanan cerrahi bir işlemle alakalı tartışmalar son dönemlerde tekrar gündeme gelmiş, geleneksel bakış açısı ve tıbbi yaklaşım konusunda bazı fikir ayrılıkları oluşmuştur.

Tarihçe

Sünnetin kökenine dair uzun araştırmalar yapılmış olsa da bugün sünnetin ilk olarak nasıl ortaya çıktığına dair bilgi yoktur. İlk yazılı kanıtlar 6000 yıl önce, Eski Mısır'da Ankh-Mahor tapınağındaki duvar kabartmalarında görülmektedir.

Taş devrine ait mağara çizimlerine göre de sünnetin geçmişi yazılı dönemin çok öncesine gitmektedir. Anatomist-tarihçi GE Smith sünnetin 15000 yıldır yapıldığını savunmaktadır. Arkeolojik kazı ve araştırmalar İbraniler, Fenikeliler, Aztekler ve Aborjinlerin de sünnet olduklarını göstermektedir. Sünnetin geçmişi bu kadar eski olmasına rağmen ilk olarak hangi nedenden dolayı yapıldığı ise bilinmemektedir. Bu konu hakkında bazı görüşler savunulmuştur. Avcı toplayıcı yaşamdan sonra başlayan Tarım devriminde ürünü bereketli kılmak için kurban vermek üzere kan akıtmak amacı ile sünnetin başladığı, başka bir görüşe göre cinselliğin bazı toplumlarda kirlilik ve aşağılık olarak görülmesi nedeni ile cinsel hazı azaltacağı düşüncesi ile arınmak amacıyla, yine başka bir görüşe göre ataerkil toplum düzeninin baskın hale gelmesi ile toplum içinde acıya dayanıklılığı göstermek amacı ile, başka bir görüşe göre de Sahra Altı çöllerde temizlik ve hijyen kolaylığı sağlaması amacı ile başlamıştır.

Mısır'da sünnet, Eski Mısır toplum kuralları incelendiğinde temizliğe büyük önem verildiği görülmektedir. Dini nedenlerden daha çok temizlik amacı ile sünnet yapıldığı düşünülmektedir. Mısırdaki 12 yaşına gelmiş erkeklerin rutin sünnet edildiğine dair kanıtlar mevcuttur. M.Ö. 2000 yıllara ait Sakkara'da bulunan Mısırlı hekim Ankh-ma-Hor'un mezarındaki duvar kabartmasında iki gencin sünnet edildiği görülmektedir (Resim 1). Mısır'da yapılan sünnet, ağrıya dayanıklılıkta bir cesaret göstergesi sayılıp ergenliğe geçişin ilk adımı ve aynı zamanda da köle olmayan üst sınıflara ait bir simgeydi. Köle olarak esir edilmiş Yahudilerin de Mısır'dan çıkış sonrasında bu nedenle sünnet olduğuna dair görüş bildirenler de olmuştur.

Yahudilikte Sünnet, Geleneksel olarak tüm Yahudiler doğum sonrası sekizinci gün “Bris Milah” denilen küçük bir tören eşliğinde “Mohel” denilen sünnetçi tarafından sünnet edilir. Tevrat'a göre Rab ile İbrahim arasında yapılmış olan bir sözleşme gereği tüm Yahudiler sünnet olmalıdır. Musa'nın sünnet olmadığı, hatta yasaklatıldığı, daha sonra Josua'nın sünneti Yahudiler içinde yaygınlaştırdığına ait görüşler de mevcuttur. Sonuç olarak günümüzdeki Yahudilerin tamamı sünnet olmaktadır.

İslamiyette Sünnet, Sünnet ile ilgili Kuran'da kesin bir emir ve yasak olmamasına rağmen simgesel bir gelenek olarak hemen hemen tüm Müslümanlar sünnet olmaktadır. Sünnet ile ilgili bir yaş bulunmamaktadır. İslamiyet'te sünnetin başlangıcı ise İbrahim peygamberin tavsiye ve geleneği olmasından dolayı veya Peygamberin sünnetli doğup sonrasında da tavsiye etmesi ile ilgili görüşler vardır. Bazı hadis kaynaklarında Peygamberin torununu yedinci gün sünnet ettirdiği ve bunu tavsiye ettiği yazmaktadır. Müslümanlıkta sünnetin simgesel büyük bir önemi vardır. Hatta sonradan Müslüman olanların ilk iş olarak sünnet olması da oldukça dikkate değer bir konudur.

Osmanlı'da Sünnet, İlk kayıtlar 1365 yılında 1. Murat'ın şehzadeleri Yakup ve Beyazıt'ın sünnet törenine ilişkindir. Osmanlı'da şehzadelerin sünneti tören ve şenlik havasında çok gösterişli olarak yapılıyordu. Bu törenler esnasında halktan birçok çocuğun da şehzadelerle beraber sünneti yapılıyordu (Resim2). O döneme ait ilk bilimsel veriler ve teknik resimler Sabuncuoğlu'nun "Cerrahiye-i İlhaniye" isimli el yazması eserinde mevcuttur. Sabuncuoğlu'nun bu ünlü eserinde sünnet haricinde birçok cerrahi hastalığın tedavisine ilişkin açıklamalar ve kullanılan cerrahi aletlere ilişkin bilgiler de mevcuttur (Resim 3).

Tıbbi yönüyle prepisyum ve işlevi

Penis baş kısmı olan glansı saran sünnet derisi (prepisyum) iç tarafı mukoza, dış tarafı deri olan bir dokudur. Prepisyumun koruyucu, cinsel hassasiyet ve duyarlılık gibi fizyolojik işlevleri olduğu bilinmektedir. Gestasyonun üçüncü ayında görünmeye başlayan prepisyum, beşinci ayda glansa yapışır, sonrasında androjenlerin de etkisi ile prepisyum glanstı ayrılmaya başlar. Bu ayrılma süreci doğum sonrasına kadar da devam eder. Yenidoğan erkek bebeklerin yaklaşık %80'inde sünnet derisi geri çekilemez. Bir yaşında sünnet derisi %60 hastada yarıya kadar çekilebilirken beş yaşında ise hastaların %80'inde geri çekmek mümkün olabilir. Puberte döneminde ise hemen hemen tüm erkeklerin sünnet derisi geri çekilebilir. Yenidoğan döneminde olan bu fizyolojik fimozis durumu zorlanmaktan kaçınılmalıdır, aksi taktirde iç mukozada oluşacak olası mikro yaralanmalar ve skar oluşumu tıbbi sorunlara neden olabilir.

Prepisyum ile ilgili sorunlar

Fimozis: Sünnet derisinin glansı örtmesi fizyolojik bir durumdur ve bu çocukların büyük kısmında 3-4 yaşına kadar devam eder. Bu duruma "fizyolojik fimozis" denir. Penisin büyümesi, ereksiyon atakları, smegmanın artması ile fimozis yaşla beraber geriler. Fizyolojik fimozisin olduğu durumlarda idrar yapma ile ilgili sorunlar görülmez. Sünnet yapılması içinse tıbbi bir endikasyon oluşturmaz. Patolojik anlamda ise fimozis varlığında sünnet derisinin geri çekilmemesi yanında zor ve ağrılı idrar yapma, penis derisinde balonlaşma ve sık idrar yolu enfeksiyonları görülebilir. Patolojik fimozisin sebepleri arasında prepisyumun zorla geriye çekilmesi ile oluşan mikro travmalara bağlı skar dokusu, tekrarlayan balanopostitler ve balanitis xerotica obliterans sayılabilir. Patolojik fimozis durumunda sünnet yapılması tavsiye edilir. Sünnet konusunda katı olan ailelere steroidli kremler önerilebilir, sünnet derisini uzatmak için prepisyoplasti yapılabilir.

Parafimozis: Geri doğru çekilmiş prepisyumun eski haline dönememesidir. Acil bir durumdur, venöz dönüşün bozulmasına bağlı olarak ödem ve siyanotik

görünüm oluşabilir. Eğer elle redüksiyon yapılamazsa acil dorsal kesi yapılarak penis rahatlatılır ve sonrasında ise sünnet yapılarak işlem tamamlanır. Hafif ödemin eşlik ettiği ve kolay redükte olan parafimoziste sünnet derisinin ödemi gerileyene kadar sünnet için beklenebilir.

Prepisyum enfeksiyonu, Penis baş kısmının iltihabına *balanit*, prepisyumun izole iltihabına *postit*, her ikisinin iltihabına da *balanopostit* denilmektedir. Kötü hijyen şartları ve prepisyumun gereksiz manuplasyonu enflamasyonu başlatan olaylardır. Balanopositit %5 oranında ve daha çok 2-5 yaş arasında görülür. Lokal pansuman, sıcak su banyoları ve sistemik antibiyotiklerle genellikle sorunsuz tedavi edilse de tekrarlayan balanopostitlerde patolojik fimozis oluşması nedeniyle elektif sünnet yapılması önerilmektedir.

Balanitis Kserotika Obliterans (BXO): Skar dokusu oluşumu ile giden ve penis başı, sünnet derisi ve idrar deliğini etkileyebilen bir cilt hastalığıdır. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Tipik olarak sünnet derisi incelmış ve fibrotik iç mukozasında ve glans üzerinde beyaz plaklar mevcuttur. Sünnet sonrasında lezyonlar çoğu hastada gerilememektedir.

Sünnet yapmanın tıbbi gerekçeleri

Her ne kadar dünya üzerinde yapılan sünnetlerin çoğu geleneksel ve dini amaçlarla yapılsa da bazı tıbbi durumlarda da sünnet yapılması gerekebilir. Geleneksel kabul içinde de sünnetli bireyin enfeksiyonlardan korunma ve hijyen kolaylığı sağladığına dair bir inanış mevcuttur (Tablo 1).

Kesin endikasyonlar: Sünnet yapılmasının kesin olarak gerektiği durum BXO, sık tekrarlayan balanoposititler ve patolojik fimozistir.

Göreceli endikasyonlar: Balanit, balanopostit, fimozis, parafimozis, çok uzun sünnet derisi varlığı, AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların endemik olduğu bölgelerde, penis kanserinden korunmak amacı ile, sık idrar yolu enfeksiyonu geçiren çocuklarda ve travma durumunda göreceli olarak sünnet önerilmektedir.

Kontrendikasyonlar: Tıbbi açıdan bakıldığında sünnet yapılmaması önerilen durumlar, ileri cerrahi yapılacak pensile ilgili konjenital bir anomali olduğunda sünnet derisinin de bu cerrahi işlemede kullanılacak olmasıdır. Bu durumlar hipospadas, epispadias, mikropenis ve gerçek gömük penistir.

Kesin Endikasyon	Göreceli Endikasyon	Kontrendikasyon	Tıbbi olmayan nedenler
BXO(Balanitis Xerotica oblitrens)	Fimozis	Hipospadias	Sosyo-kültürel
Tekrarlayan balanit, posittit sekeli fimozis	Balanopostit	Epispadias	Ergenliğe geçiş
Patolojik fimozis	Parafimozis	Mega üretra	Çekicilik
	AİDS	Küçük penis	Babanın sünnnet durumu
	Penis kanserinden korunma	Hemofili? Prematürite?	

Tablo 1. Sünnnet gerekçeleri

Sünnnet ile ilgili tartışmalar nelerdir?

19. yüzyılın başında itibaren sünnnet ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Günümüzde ise geçmişe nazaran ülkemizde sünnnet yapılma gerekçeleri daha sık tartışılır durumdadır. Geleneksel bakış açısına sahip olanların bir kısmı tıbbi yönünü göz ardı ederek rutin sünnnet yaptırmakta, bir kısmı olası faydalarının da olabileceğini düşünerek sünnnet yaptırmaktadır. Geleneksel bakış açısını tıbbi gerekçeler göstererek doğru bulmayan, sünnnet yapılmasını sakıncalı görenler de mevcuttur. Aşağıda sünnnetin tartışmalı yönleri tıbbi olarak değerlendirilecektir.

Rutin sünnnet yapılmasını savunanlar: Sünnnet yapılması önemli sağlık avantajı sağlar, bazı sağlık risklerini ortadan kaldırır. Seksüel fonksiyonlarda bozulmaya neden olmaz, deneyimli ellerde yapıldığında komplikasyon oranı oldukça küçüktür.

Sünnnet yapılmasını desteklemeyenler: Fizyolojik önemi olan prepsiyumun alınması penisin doğal yapısına zarar verir. Yenidoğan ve küçük çocukta yapılan sünnnetle doğal bariyer ortadan kalkar. Normal seksüel memnuniyet ve performansta hızlı uyarılmaya bağlı sorunlar ortaya çıkar.

Sünnnet üzerinde tartışma yürütülen cerrahi işlemlerin başında gelmektedir. Bazı genel faydalar kabul görmüş durumdadır. Genel kanı penis ve serviks kanserini önlediği, AIDS gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklara yakalanma riskini azalttığı, idrar yolu enfeksiyonlarından koruduğu yönündedir. Bu kanıyı destekleyen pek çok çalışma olması yanında aksini belirten yayınlar da azımsanmayacak sayıdadır.

HIV ve Sünnnet: DSÖ'nün 2007'de yaptığı bir çalışmada sünnnetin HIV'e yakalanma konusunda önemli faydasının olduğu şeklindedir. Bu açıklamayla

birlikte, HIV'den korunmak için ise genel koruyucu önlemlerin yanında sünnetin etkisinin daha az olduğu da belirtilmiştir.

Human Papilloma Virüs (HPV): Bu konuda farklı iki grup çalışma vardır. Sünnetli erkeklerde HPV yakalanma oranının daha az olduğunu bildirenler ve 2009'da yapılan bir meta-analizde anlamlı fark bulunmadığını yönündedir.

Hijyen ve enfeksiyon: APA 1999'da yaptığı bildiride Mısır'an bu yana sünnetin hijyen sağlamak amacı ile uygun bir cerrahi işlem olduğu yönündedir. Ancak yapılan çalışmalarla bu net olarak ortaya konulamamıştır.

Penis kanseri: Penis kanseri oldukça nadir görülen bir kanser tipidir. Yaşlı erkeklerde 1-10/100.000 oranında görülür. Penis kanseri olan vakaların %37'si sünnetli erkeklerde görülür. APA'ya göre yenidoğan sünneti penis kanserine karşı koruma sağlarken, erişkin sünneti kanseri engellememektedir.

Serviks (rahim ağzı) kanseri: Sünnetli erkeklerin eşlerinin daha az oranda serviks kanserine yakalandıkları iddia edilse de bu tartışmalı bir konudur. Ön deri fazlalığının daha fazla cinsel yolla bulaşan hastalığa yol açtığı iddiası da yine tartışmalı bir konudur.

Yenidoğan döneminde üriner enfeksiyon sıklığı: Sünnet olan erkek bebeklerin daha az üriner sistem enfeksiyonuna yakalandığına dair geniş çalışmalar mevcuttur. Ek üriner sistem anomalisi olan hastaların da enfeksiyon riskini azaltmak amacı ile sünnet edilmesi tavsiye edilmektedir. Üriner sistem enfeksiyonundan korumak amacı ile tüm erkeklerin yenidoğan döneminde sünnet edilmesi gerektiği ise tartışma konusudur.

Etik kaygılar

Sünnet konusunda uzun süredir devam eden bazı tartışmalar da sosyal, psikolojik ve etik kaygılar çerçevesindedir. Fonksiyonel, sağlıklı genital dokunun çocuğun rızası alınmadan acele edilerek alınması, kimi çevrelere göre genital mutilasyon ile eş değer bir durumdur. Başka bir görüş de sünnetin koruyuculuğunun olduğu hastalıklarının çok nadir olduğu, hijyen yöntemlerinin çok geliştiği, enfeksiyon ile baş etmenin günümüzde zor olmadığı dolayısı ile bu olası faydalar için doku kaybının gereksiz olduğu şeklindedir.

Sünnet için uygun yaş

Geleneksel sünnet yapılmasına karar verilirken en çok düşünülen konuların başında hangi yaş aralığında sünnetin yapılacağı konusudur. Bu konuda da kesin bir fikir birliği yoktur. Kimi görüşe göre çocuğun henüz bilincinin gelişmediği yenidoğan döneminde veya ilk iki yaş içerisinde, kimi görüşe göre çocukla iletişime geçilebilecek ve yapılacak işlemin anlatılabileceği 6-7 yaşında sünnet yapılmalıdır. Kesin bir kanaat olmasa da cinsel kimliğin oluşmaya başladığı 2,5-

5 yaş arası olarak kabul edilen fallik dönemde sünnet yapılmaması konusunda da öneriler vardır. Tüm bu önerilerin daha ötesinde ise önceliğin yaştan ziyade penisin sünnet için uygun olup olmaması en önemli konudur. Yenidoğan döneminden sonra pubik yağlanmaya bağlı olarak geçici gömük penis olabilmektedir. Böyle bir durumda sünnet yapılması tatmin edici olmayan bir görünüme sebep olmaktadır.

Anestezi tercihi

Sünnet konusunda yapılan tartışmaların bir kısmı cerrahi işlemin lokal anestezi ile mi yoksa genel anestezi altında mı yapılacağı konusudur. Genel yaklaşım sünnet işleminin cerrahi bir işlem olması dolayısı ile ameliyathane ortamında genel anestezi altında uyutularak yapılmasıdır. Cerrahi işlemin komplikasyonsuz sona ermesi için çocuğun mutlaka uyumasını öneren görüşler vardır. Ancak sünnet işleminin yanında anestezi için de ayrı hazırlık yapılması ayrıca anesteziye bağlı çeşitli komplikasyonlarında da beraberinde olması nedeni ile yenidoğan döneminde ve büyük çocuklarda lokal sünnetin tercih edilmesi gerektiği görüşünde olanlar da vardır. Yenidoğan sünneti ile alakalı ağrı ve his duyusunun az olması nedeni ile sünnetin özellikle bu dönemde yapılmasını destekleyen görüşlerin aksine yapılan çalışmalarla yenidoğan bebeklerin de ağrı ve acı hissettikleri görülmüştür. Lokal anestezi ile ağrı kontrolü yapılmadan hiçbir yenidoğanın sünneti yapılmamalıdır. Yenidoğan sünneti için lokal lidokainli kremler bir dönem önerilmiş ancak etkinliği az olduğu için günümüzde tercih edilmemektedir. Lokal anestezi için sıklıkla çevresel blok veya dorsal penil blok kullanılmaktadır. Lidokain, prilokain ve bupivakain en sık tercih edilen ajanlardır. Anestezi komplikasyonlarından ve anestezi maddelerinin oluşturabileceği olası nöro-dejeneratif hasardan korunmak amacı ile yenidoğan döneminde veya bir yaş altında sünnet yapılacaksa lokal anestezi tercih etmek daha uygun olabilir. Bir yaş sonrası dönemde ise lokal anestezi ile ağrı kontrolü sağlansa da çocuğun bilinci geliştiğinden dolayı olası psikolojik etmenleri de ortadan kaldırmak ve cerrahinin daha güvenli olmasını sağlamak amacı ile genel anestezi tercih edilmelidir.

Yenidoğan sünneti

Tartışma konusu olan başka bir durum ise yenidoğan döneminde sünnetinin yapılıp yapılmaması ile alakalı görüşlerdir. Yenidoğan döneminde ağrı iletiminin yavaş olduğu, daha hızlı yara iyileşmesinin olduğu ve lokal anestezi ile daha kısa sürede, plastibell yada allisklemp gibi yardımcı araçlar kullanılarak daha kolay sünnet yapıldığı için önerenlerin yanında bebeğin anne ile uyumunun gerçekleşmediği, dış dünyaya henüz adapte olunamadığı ve yenidoğan sarılığı

gibi başka ek yenidoğan problemlerinin de olması nedeni ile yenidoğan sünnetine karşı olanlar da vardır.

Yenidoğan sünneti sonrasında ortaya çıkan en önemli sorun yaklaşık %20 oranında görülen meatal darlıktır. Bazı yazarlar bunun lokal antibiyotikli krem veya vazelin uygulayarak ortadan kalkabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca yenidoğan sünneti sonrası gelişen mukozal yapışıklıklar uzun süre bakım gerektirebilecek sorunlar arasındadır.

Sünnet teknikleri

Tıbbi sünnetin amacı, glansı ortaya çıkartmak böylece ileride fimozis ve parafimozis oluşumunu engellemek, sünnet derisinden kaynaklanabilecek enfeksiyonların önüne geçmektir. Glans ortaya çıkarılırken yeterli uzunlukta sünnet derisi çıkarmak en önemli adımdır. Yetersiz deri çıkarılması kötü kozmetik görüntüye, fazla çıkarılması ise ileride ereksiyon sorunlarına neden olabilecek eğriliğe sebep olabilmektedir.

Dört temel prensibe hangi yöntem uygulanırsa uygulansın kesinlikle uyulmalıdır. Asepsi, yeterli eksizyon, kanama kontrolü ve kozmetik görünüm. Sünnete başlamadan önce penis temizlenmeli ve sünnet derisi geri çekilerek glans ile arasındaki yapışıklıklar künt olarak diseke edilmeli, smegmalar uzaklaştırılmalı. Fimozis gibi nedenlerle prepusum ayrılamazsa klemp yardımı ile veya dorsal slit yöntemi ile prepüsyal halka genişletilerek açılabilir. Literatürde birçok sünnet yöntemi tanımlanmıştır. Temel amaç en az komplikasyonla iyi bir kozmetik sonuç elde etmektir. Tanımlanmış çok fazla teknik bulunmakla birlikte bunların arasında küçük farklılıklar vardır. Temelde yardımcı bir alet kullanılarak yapılan ve ek cerrahi alet kullanmadan yapılan cerrahi teknik olarak iki sınıflamadır. Bazı sık kullanılan teknikler:

Dorsal-ventral slit: Penis ve sünnet derisi hazırlık yapıldıktan sonra dorsalden klemp yardımı ile deri ezildikten sonra vertikal bir kesi yapılır. Genellikle fimozis ve parafimoziste penis başını rahatlatmak amacı ile kullanılır. Kozmetik görüntüsü kötüdür bu yüzden günümüzde sünnet derisi ve iç mukoza ayrı ayrı kesilerek sünnet işlemi tamamlanır.

Giyotin: Halk arasında sünnetçi diye tabir edilen kişilerin genellikle kullandığı metottur. Prepisyum ventral ve dorsalden asılarak düz bir cerrahi klemp glans üzerine yerleştirilir. Prepisyum tek seferde kesilerek sonrasında kanama kontrolü yapılarak sünnet işlemi tamamlanır.

Gomco klemp, Plastibell, Ali's klemp, Mogen klemp: İsimleri farklı ve kullanılan ek aparatlar farklı olsa da prensipte benzerdir. Glans önce bu aparatlarla örtülür sonrasında sünnet derisi bu aparatların sıkıştırması sonrasında

kesilir. Özellikle yenidoğan döneminde lokal anestezi ile yapılan sünnetlerde tercih edilir. (Resim 4-5-6)

Sleeve: Sünnet derisi ve iç mukoza ayrı ayrı işaretlendikten sonra çıkarılır ve kanama kontrolü yapılarak iç mukoza ve deri tek tek yada devamlı dikişlerle dikilir.

Termokoter/Diatermik bıçak: Son dönemde daha iyi kanama kontrolü sağlamaı nedeni ile tercih edilmektedir. Giyotin yöntemine benzer şekilde asılmış prepisyum ucu ısıtılmış bu bıçaklarla kesilir. Bzı yazarlara göre ısıtılmış telin daha fazla doku hasarı oluşturabileceğı öne sürölmüşken bazı yazarlara göre oldukça güvenli bir yöntemdir. Kanama diatezli hastalarda bu yöntem önerilmektedir. Ayrıca belirtilmesi gerekli diğeri bir konu kesin tıbbi endikasyon yoksa kanama bozukluğı bulunan çocuklar mümkünse sünnet edilmemelidirler.

Sünnet Komplikasyonları

Yaygın olarak yapılan bu cerrahi işlemin komplikasyon oranı %0.2 ile %5 arasında değişmektedir. Cerrahi komplikasyonların yanında anesteziye bağı alerjik reaksiyonlar ve daha ciddi hayati komplikasyonlar ve kastrasyon fobisinin oluşabileceğı psikolojik sorunlar sayılabilir. Cerrahi komplikasyonlar ise eğitimli ve tecrübeleri kişilerce yapılan işlemlerde oldukça düşüktür. Komplikasyon olmasının ana sebebi deneyimsizlik ve toplu sünnet törenleri gibi fazla sayıda arka arkaya sünnet yapılmasıdır. Cerrahi komplikasyonları iki başlık altında değerlendirmek mümkündür.

Erken komplikasyonlar:

- Kanama
- Fazla veya az deri çıkarılması
- Üretra yaralanması
- Total penis veya glans amputasyonu.

Geç komplikasyonlar:

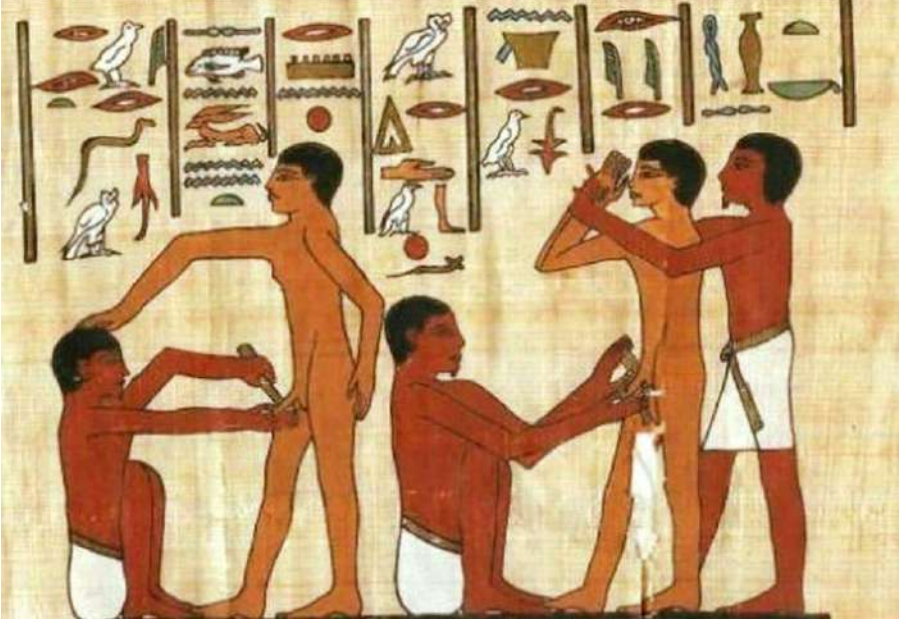
- Enfeksiyon
- İdrar yapmakta zorluk
- Fistül
- Gangren/Nekroz
- Meatit/Meatal ülser-stenoz
- Kordi
- Lenfödem
- İnklüzyon kistleri

Sünnetin ileri yaştaki cinsel hayata etkisi

Bu konu ile alakalı yapılmış geniş çalışmalar mevcut değildir. Aynı zamanda cinsel yaşamla ilgili veriler ve beyanlar çok subjektif Yaygın olarak yapılan bu cerrahi işlemin komplikasyon oranı %0.2 ile %5 arasında değişmektedir. Cerrahi komplikasyonların yanında anesteziye bağlı alerjik reaksiyonlar ve daha ciddi hayati komplikasyonlar ve kastrasyon fobisinin oluşabileceği psikolojik sorunlar sayılabilir. Cerrahi komplikasyonlar ise eğitilmiş ve tecrübeleri kişilerce yapılan işlemlerde oldukça düşüktür. Komplikasyon olmasının ana sebebi deneyimsizlik ve toplu sünnet törenleri gibi fazla sayıda arka arkaya sünnet yapılmasıdır. Cerrahi komplikasyonları iki başlık altında değerlendirmek mümkündür.

RESİMLER

Resim 1: Mısırdaki sünnet işlemi. Hiyerografi ile “Dikkat et çocuk bayılmasın.” yazmaktadır.



Resim 2: Osmanlıda şehzadelerle beraber halktan çocuklarında sünnet edildiğini gösteren minyatür.



Resim 3: Şerafettin Sabuncuoğlu'nun kitabında sünnet ile ilgili minyatür.



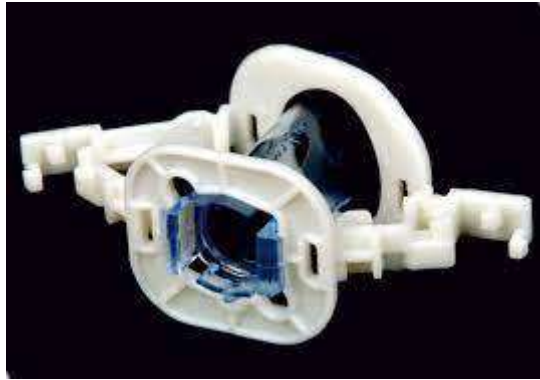
Resim 6: Gomco klemp



Resim 4: Plastibell[®]



Resim 5: Ali's Klemp[®]



KAYNAKÇA

1. American Academy of Pediatrics Task Force on Circumcision. Circumcision Policy Statement. *Pediatrics* 2012; 130: 585-6.
2. Armagan A, Silay MS, Karatag T, Akman T, Tepeler A, Ersoz C, Akcay M. Circumcision during the phallic period: does it affect the psychosexual functions in adulthood? *Andrologia* 2014; 46: 254-7.
3. Barrie H, Huntingford PJ, Gough MH. The Plastibell technique for circumcision. *Br Med J*. 1965;2(5456): 273-5.
4. Brian J. Morris, John N. Krieger, Does Male Circumcision Affect Sexual Function, Sensitivity, or Satisfaction?—A Systematic Review, *J Sex Med* 2013;10:2644-2657.
5. Darouiche RO, Wall Jr MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier C, Alsharif A, Berger DH. Chlorhexidinealcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18-26.
6. Fowler GC, Pfenninger JL. Newborn circumcision. In: *Procedures in primary care*. St. Louis: Mosby; 2003. p. 1367-76. Chapter 183.
7. Gee WF, Ansell JS. Neonatal circumcision: a ten-year overview: with comparison of the Gomco clamp and the Plastibell device. *Pediatrics*. 1976;58(6):824-7.
8. Guy Cox, MA, DPhil, John N. Krieger, MD, and Brian J. Morris, Histological Correlates of Penile Sexual Sensation: Does Circumcision Make a Difference?, *Sex Med* 2015;3:76-85.
9. James Sewell at all., Trends in penile cancer: a comparative study between Australia, England and Wales and the US, *SpringerPlus* (2015) 4:420.
10. J. Dias, R. Freitas, R. Amorim, P. Espiridiao, L. Xambre1 & L. Ferraz, Adult circumcision and male sexual health: a retrospective analysis, *Andrologia* 2014, 46, 459-464.
11. Kurtis PS, DeSilva HN, Bernstein BA, Malakh L, Schechter NL. A comparison of the Mogen and Gomco clamps in combination with dorsal penile nerve block in minimizing the pain of neonatal circumcision. *Pediatrics*. 1999;103:E23.
12. Letters and author reply to the Gomco circumcision: common problems and solutions in *Am Fam Physician*. 1998 Sep 15;58(4):891-8. *Am Fam Physician*. 1999; 59(10):2724-32.
13. Majid Shabbir, Ravi Barod, Paul K. Hegarty and Suks Minhas, Primary prevention and vaccination for penile cancer, *Ther Adv Urol* (2013) 5(3) 161-169.

14. Male Circumcision For HIV Prevention, Meeting report, 9 – 10 March 2015, Geneva, Switzerland 3. Guidelines of Paediatric Urology, European Association of Urology 2015.
15. Naiman SA, Trattner A. Are sterile conditions essential for all forms of cutaneous surgery? The case of ritual neonatal circumcision. *J Cutan Med Surg.* 2000; 4(4):177–80.
16. O.W. Hakenberg (Chair), E. Compérat, S. Minhas, A. Necchi, C. Protzel, N. Watkin, EAU Penile Cancer - Update April 2014
17. Taddio A, Pollock N, Gilbert-MacLeod C, Ohlsson K, Koren G. Combined analgesia and local anesthesia to minimize pain during circumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(6):620–3.
18. Taeusch HW, Martinez AM, Partridge JC, et al. Pain during Mogen or Plastibell circumcision. *J Perinatol.* 2002;22(3):214–8.
19. Peleg D, Steiner A. The Gomco circumcision: common problems and solutions. *Am Fam Physician.* 1998;58(4):891–8.
20. Suks Minhas, Andreas Manseck, Stephen Watya, and Paul K. Hegarty, Penile Cancer—Prevention and Premalignant Conditions, *Urology* (2010)
21. Tomlinson D, Sowande O, Caldamone A, Bode C, Shelton L. Abs; A new technology for the prevention of complications of male circumcision and HIV risk through contaminated parts in African children. In: XVII international AIDS conference, Mexico City, Aug 2008. 12. www.accucirc.com.
22. Tomlinson D, Fawole FTK, Fawole Y. Abs; The atraumatic circumcision device (AccuCirc) – a comparison of postoperative outcomes at two weeks. In: 5th IAS conference on HIV pathogenesis, treatment, and prevention, Cape Town, 19–22 Jul 2009.
23. World Health Organization/UNAIDS. Male circumcision: Global trends and determinants prevalence, safety and acceptability. Geneva: World Health Organization; 2007.
24. Ye Tian, Wei Liu, Jian-Zhong Wang, Romel Wazir, Xuan Yue, Kun-Jie Wang, Effects of circumcision on male sexual functions: A systematic review and meta-analysis, *Asian Journal of Andrology* (2013) 15, 662–666.
25. Yilmaz E, Batislam E, Basar MM, Basar H. Psychological trauma of circumcision in the phallic period could be avoided by using topical steroids. *Int J Urol* 2003;10: 651–656.

Oral Mukozit Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Sinem COŞKUN¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Lokman Hekim Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Radyolojisi Anabilim Dalı
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4772-6047>

Baş boyun kanserleri tüm vakaların yaklaşık %6 'sını içeren ve her yıl yaklaşık 650.000 yeni vakanın teşhis edildiği altıncı en sık görülen kanser türüdür, ayrıca dünya genelinde yılda 350.000 ölüm meydana gelmektedir (Torre vd., 2005; Akagündüz vd., 2019). Bu kanserin tedavisinde kemoterapi ve radyoterapi, adjuvan veya definitif tedavi olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Kemoterapi gibi onkolojik tedavilerin birincil amacı kanser hücrelerini yok etmektir. Bununla birlikte, çoğu kemoterapötik ajan kanser dokusunun yanı sıra özellikle gastrointestinal, hematolojik ve immün hücreler gibi bölünen hücrelerde de etkinlik gösterir.

Oral mukozit, kemoterapi ajanları ve radyoterapiyi içeren sitotoksik kanser tedavisi sırasında oral mukozada gelişen enflamatuvar bir yanıttır (Ward, van AS, 2014).

Oral mukozit, baş ve boyun kanseri için kemoterapi ve/veya radyasyon tedavisi gören hastalar ile transplantasyonlu hastalarda tedavi başlangıcından itibaren erken dönemde en sık görülen doza bağlı toksisitedir. Bununla birlikte; en sık görülen kanser türleri olan meme, kolorektal ve akciğer kanseri hastalarında da çoklu kür ve tedavi çeşitliliği nedeni ile şiddetli oral mukozit gelişebilmektedir (Sonis, 2004, 2009). Kemoterapi ile tedavi edilen hastalar için, ilk mukozit belirtileri genellikle infüzyondan yaklaşık 3 ila 4 gün sonra, ülser gelişiminin eşlik ettiği bir mukozal yanma hissi ile başlar. Mukozit yoğunluğu 3–5 gün sonra pik yapma eğilimindedir ve 3–5 gün daha devam eder. Bu tedaviye bağlı önemli komplikasyon hastalarda tedavi dozunun sınırlandırılmasına ya da sonlanmasına neden olmaktadır (Sonis, 2009).

Oral mukozit görülme sıklığı standart doz kemoterapi uygulanan hastalarda yaklaşık %15-40 olarak belirlenmiştir (Keefe, 2007).

İleri evre kanser hastalarında oral mukozit, ağız kuruluğu ve yutma güçlüğü görülme sıklığının incelendiği bir çalışmada; oral mukozit görülme oranı %22.3 olarak bildirilmiştir (Marcadante, 2015).

Kanser tedavilerinden kaynaklı olarak her yıl ortalama dört yüz bin bireyin oral mukozit yaşadığı öngörülmektedir (Rao vd., 2014). Oral mukozit gelişimi, şiddet düzeyi hasta ve tedavi ile ilişkili etkenlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Oral mukozit görülme sıklığı kümülatif etkiler nedeni ile ilerleyen kürlerde artmaktadır (Karadakovan, 2014)

Yapılan bir çalışma meme kanseri tedavisinde yaygın kullanılan bir kemoterapi protokolünde ilk kürde %20 oranında oral mukozit görülürken ikinci kürde aynı dozda oral mukozit görülme oranının %70'e çıktığını göstermiştir. Herhangi bir kürde kemoterapi alan hastalarda oral mukozit gelişme durumu %20-40 arasında değişmektedir (Al-Ansari vd., 2015)

Oral mukozit gelişimi hastanın yaşı, cinsiyeti, ağız hijyeni, beslenmesi, beden kitle indeksi, genetik aktarımı, tükürük salgısı, nötrofil sayısı, sigara kullanım durumlarından etkilenmektedir (Sonis, 2009, 2012).

Antimetabolitler, antitümör ilaçlar, alkilleyici ajanlar, bitki alkoloidleri, biyolojik ajanlar, nötropeni, oksijen tedavisi, fenitoin, steroidler ve antikolinergik ilaçlar oral mukozit risk ve şiddetini arttırmaktadır (Karadakov,2014; Polovich, 2014).

Oral mukozit etiolojisinde geleneksel yaklaşımda sitotoksik ilaçların ya da radyoterapinin epitelyal kök hücreleri etkilemesi ile oluştuğu kabul edilirken, yapılan çalışmalarla submukozal epitel hasarının içinde bulunduğu konnektif doku hasarı ve mikrovasküler yaralanma sonucu oluştuğu belirlenmiştir. Oral mukozit oluşturma potansiyeli yüksek kemoterapötikler, alkilleyici ajanlar, antrasiklinler, antimetabolitler ve vinka alkaloidleridir (Polovich, 2014).

Kanser tedavisi sırasında, ağız-dış bakımına gerekli özenin gösterilmemesi, oral mukozit gelişimini tetikleyici en önemli faktördür (Sonis, 2012).

Oral mukozitin şiddeti; ağız kuruluğu, yüzeyi düzensiz dişler, plak ve diş taşı birikimi, uyumsuz dolgu ve protezler gibi lokal iritanlarla artmaktadır (İlgenli vd., 2001).

Malignitenin tipi, kullanılan kemoterapötik ilaç (doz ve uygulama prosedürü), kemik iliği baskılanmasının varlığı ve ciddiyeti ile ışınlama alanının lokasyonu diğer faktörlerdir (İlgenli vd., 2001).

Mitotik oranın ve epidermal büyüme faktör reseptörlerinin daha fazla oluşunun, çocuklarda ve 20 yaşın altındaki bireylerde, oral mukozit gelişme riskini artırdığı ifade edilmektedir (İlgenli vd., 2001; Eilers, 2004; Rubenstein vd., 2004).

Oral mukozit, yaşam kalitesini oldukça düşüren, hastaların tedavi uyumunu en fazla etkileyen komplikasyondur (Perry, 2012; Lalla vd., 2014).

İlerleyen haftalarda da, hastalarda artan derecelerde ağrı ile birlikte nekrotik alanlar içerisinde sekonder bakteriyel enfeksiyonlar ve kandidal enfeksiyonlar gelişir. Mukozit submukozal yaralanmaya neden olur ve turn-over hızını aşan bir oranda dış epitelyumdaki hücrelerin kaybıyla seyrederek, bu nedenle, mukozal bariyerin bütünlüğü bozulmaktadır (İlgenli vd., 2001; Rubenstein vd., 2004; Brown vd.,2002; Donnelly vd., 2003).

Mukozal bariyerin zayıflamasıyla nötropenik hastalarda ya da immün direncin düşük olduğu hastalarda, oral mukozit alanlarından fatal ya da hayati önem taşıyabilen oral kavitenin rezidüel patojenik mikroorganizmalarının ciddi enfeksiyon oluşturmaya ya da sepsis tablosu gelişmesine neden olabilir. Enfeksiyon nedeniyle kaybedilen hastalar arasında oral ve gastrointestinal mukozit varlığı yaygın olarak görülmektedir. Tedavi devam ettikçe, mukozit

genişleyerek oral kavitenin tamamını, nazofarinks ve özofagusu etkiler. Bu komplikasyon; hastalarda önemli kilo kaybı, ağrılı ülserler, yanma hissi, yeme ve yutma güçlüğü, artan enfeksiyon riski, genel durum düşüklüğü gibi morbiditelere neden olmaktadır (Volpato vd., 2007; Chen vd., 2015).

Oral mukozit lezyonları hastaların hastanede kalış süresini uzatabilir. Ağrı, disfaji, odinofaji, dehidrasyon, kilo kaybı, hava yolu obstrüksiyonu ve aspirasyonu ile, ülserasyon, kanama, çiğneme ve yutma güçlüğüne sebep olarak oral alımın azalmasına, beslenme durumunun etkilenmesine ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olmaktadır (Sonis, 2009; Carlotto vd., 2013; Al-Ansari vd., 2015).

Hastaların oral alımın azalması ya da tamamen kısıtlanması sonucunda parenteral beslenmeye ihtiyaç duyulabilir. Mukozit, yeterli beslenme ve hidrasyonun yeniden sağlanması amacıyla intravenöz hidrasyon, besleme gastrostoral mukoziti tüpünün akut olarak yerleştirilmesini ya da total periferik venöz hiperalimentation gerektiren mikrobeyin eksikliğine, dehidratasyona ve negatif nitrojen dengesine neden olabilir (Benson&Stein, 2009; Çavuşoğlu,2007).

Belirti ve bulgular kemoterapiye ara verilmesine ya da kesilmesine; ilaç dozlarının azaltılmasına neden olabilmektedir. Hastalarda oral mukozit derecesi arttıkça opioid kullanım gereksinimi artar (Muhsiroğlu, 2017).

Oral mukozit tedavisi, semptomları hafifletmek, doku onarımını hızlandırmak ve oral kaynaklı enfeksiyonları kontrol altına almak amacıyla son derece gereklidir.

Oral mukozitin önlenmesine ve tedavisine ilişkin çok sayıda araştırmaya rağmen etkin bir tedavi stratejisi geliştirilememiştir. Kesin bir tedavisi olmamakla birlikte oral mukozit yönetiminde rutinde uygulanan protokol sodyum bikarbonatlı gargara, topikal anestezi maddeler, antienflamatuvar ilaçlar ile destekleyici tedaviler uygulanarak hastaların yaşam kalitesinin artırılmaya çalışılmasıdır (Çubukçu vd., 2006).

Salin solüsyonu (%0.9), sodyum bikarbonat ve salin içeren hafif gargaralar dişler üzerindeki debris uzaklaştırmak ve ağız boşluğunu nemli tutmak için kullanılır. Günümüzde hafif gargaralar oral mukozitin her fazında kullanılabilir en iyi seçenektir (Miller vd., 2001)

Hasta eğitimi ile diş hekimi ya da alanında uzman sağlık çalışanı tarafından tekli veya çoklu seanslar doğrultusunda hastaya eğitim verilerek oral mukozit yönetimine katılmasını sağlamak amaçlanmıştır. Bu uygulama ile hastanın tedaviye olan uyumunun artması beklenmektedir (Potting vd.,2006)

Ek olarak oral mukozit tedavisinde ve önlenmesinde tercih edilebilen diğer uygulamalar ise; kemoterapi ilacının oral mukozaya alımının ve salgılanmasının değişime uğratılması, epitel proliferasyon kapasitesinin modifikasyonu ve

enfeksiyöz veya enflamatuvar komplikasyon potansiyelini azaltma şeklindedir (Çubukçu vd., 2006).

Tıbbi bitkilerin tamamlayıcı tıp olarak önemi tüm dünyada yıllar içinde artmıştır. Tamamlayıcı tedaviler kanser hastaları tarafından semptom yönetiminde sıklıkla tercih edilmekle birlikte; sağlık profesyonellerinin de semptom yönetimine ilişkin kanıt oluşturmak amacıyla araştırma yaptığı güncel alanlardan biri haline gelmiştir. Kanser tedavisi ile ilişkili diğer semptomlarda olduğu gibi oral mukozit yönetiminde de kriyoterapi, düşük yoğunluklu lazer tedavisi, bitkisel yaklaşımlar ve besin destekleri, apiterapi, esansiyel yağlar gibi çok sayıda tamamlayıcı tedavinin etkinliği araştırılmaya devam etmektedir (Ovayolu vd., 2013; Izgu, 2017).

Son zamanlarda kanser tedavisi için yapılan çalışmalarda bitkisel ürünlerin kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine ek olarak uygulanmasının arttığı gözlemlenmektedir. Ancak dünyada bulunan 250.000-500.000 bitkinin yalnızca yaklaşık olarak % 1'i farmasötik özellikleri açısından incelenmiştir. Bitkisel ilaçlar, etkilerini antioksidan, analjezik, antienflamatuvar, antifungal, antiseptik ve antikarsinojenik aktivite dahil olmak üzere farklı etki mekanizmaları yoluyla gösterir (Abdollahzadeh vd., 2011; Yarom vd., 2013; Wang vd., 2006; Afzal vd., 2015; Baharvand vd., 2017).

Kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavisi süresince oral mukoziti önlemeye yönelik bitkisel yaklaşımlardan bazıları *Arnica montana*, *Calendula officinalis*, *Atropa belladonna*, *Aconitum napellus*, *Bellis perennis*, *Hypericum perforatum*, *Echinacea angustifolia*, *Echinacea purpurea*, *Symphytum officinale*, *Matricaria chamomilla*, *Achillea millefolium*, *Kalendula officinalis*, *Mercurius solubilis hahnemanni*, zerdeçal, hangeshashinto, papatya, aloe vera, karadut, hurma ağacı poleni, sarı kantaron yağı, yeşil çay, çay ağacı yağı kullanımıdır. Aşağıdaki tabloda (Tablo 1) literatürde son yıllarda oral mukozit yönetiminde etkinliği araştırılan bitkisel ekstraktlar gösterilmektedir.

Tablo 1: Oral Mukozit Yönetiminde Güncel Çalışmalar			
Makale Adı	Makale yazarları	Makalenin yayımlandığı yıl	Bitki Adı
Mucoadhesive formulation containing <i>Curcuma longa</i> L. Reduces oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters	T.R. Schmidt, M. Curra, V.P. Wagner, M. Martins, A.C. de Oliveira, A.C. Batista, et al.	2019	<i>Matricaria recutita</i> (Alman papatyası)
Effects of <i>Matricaria Recutita</i> (L.) in the Treatment of Oral Mucositis.	Goral mukozites vd.	2016	
Evaluating the effect of <i>Matricaria recutita</i> and <i>Mentha piperita</i> herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A randomised, double blind, placebo controlled clinical trial	Ardakani vd.	2015	
Use of <i>Chamomilla mucosilla recutita</i> in the Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomised, Controlled, Phase II Clinical Trial	Braga vd.	2015	
Evaluating the effect of <i>Matricaria recutita</i> and <i>Mentha piperita</i> herbal mouthwash on management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell	Ardakani vd.	2016	<i>Peppermint</i> (Bahçe nanesi)

transplantation: A randomised, double blind, placebo controlled clinical trial <i>Sage tea-thyme-peppermint</i> hydrosol oral rinse reduces chemotherapy-induced oral mucositis: A randomised controlled pilot study	Yayla EM vd.	2016	
Phase II double-blind randomised controlled study comparing oral aloe vera versus placebo to prevent radiation-related mucositis in patients with head-and-neck neoplasms. The efficacy of oral Aloe vera juice for radiation induced mucositis in head and neck cancer patients: a double-blind placebo-controlled study.	Su vd. Puataweepong P, Dhanachai M, Dangprasert S, vd.	2004 2009	<i>Aloe vera</i>
Healing acceleration in hamsters of oral mucositis induced by 5-fluorouracil with topical <i>Calendula officinalis</i> Antioxidant capacity of <i>Calendula officinalis</i> flowers extract and prevention of radiation induced oropharyngeal mucositis in patients with head and neck cancers: a randomized controlled clinical study.	Tanideh N vd. Babaei vd.	2013 2013	<i>Calendula officinalis</i>
Preventive Effect of <i>Glycyrrhiza glabra</i> Extract on Oral Mucositis in Patients Under Head and Neck Radiotherapy: A Randomized Clinical Trial The efficacy of an ayurvedic preparation of yashtimadhu (<i>Glycyrrhiza glabra</i>) on radiation-induced mucositis in head-and-neck cancer patients: A pilot study	Najafi S, Koujan SE, Manifar S, Kharazifard MJ, Kidi S, Hajheidary S. Mamgain RK, Gupta M, Mamgain P, Verma SK, Pruthi DS, Kandwal A, Saini S.	2017 2020	<i>Glycyrrhiza glabra</i> (meyan)

Mucoadhesive formulation containing <i>Curcuma longa</i> L. reduces oral mucositis induced by 5-fluorouracil in hamsters	Schmidt TR vd.	2019	<i>Curcuma longa</i> (zerdeçal)
Turmeric based oral rinse "HTOR-091516" ameliorates experimental oral mucositis	Anturlikar SD	2019	
The effect of <i>Pistacia atlantica</i> and <i>Hypericum perforatum</i> as a healing accelerator remedy on induced oral mucositis in male golden hamster	F. Farrokhi, N. Tanideh, S. Fekri, O. Koohi-Hosseinabadi, A.A. Tadbir, M. Mardani	2017	<i>Hypericum perforatum</i>
Comparative assessment of the therapeutic effects of the topical and systemic forms of <i>Hypericum perforatum</i> extract on induced oral mucositis in golden hamsters.	Tanideh vd.	2014	
Protective effect of bilberry extract as a pretreatment on induced oral mucositis in hamsters	M. Davarmanesh, R. Miri, S. Haghnegahdar, A.A. Tadbir, N. Tanideh, M.A. Saghiri, vd.	2013	<i>Vaccinium myrtillus</i> L.
Hydroalcoholic extract of <i>Carum carvi</i> L. In oral mucositis: A clinical trial in male golden hamsters	M. Mardani, S.M. Afra, N. Tanideh, A.A. Tadbir, F. Modarresi, O. Koohi-Hosseinabadi, vd.	2016	<i>Carum carvi</i> L.
Topical olive leaf extract improves healing of oral mucositis in golden hamsters	N. Showraki, M. Mardani, M. Emamghoreishi, A. Andishe-Tadbir, A. Aram, P. Mehriar, vd.	2016	<i>Olea europaea</i> (Olive leaf ekstrakt)
Oral mucositis complicating chemotherapy and/or radiotherapy: Options for prevention and treatment	W.J. Köstler, M. Hejna, C. Wenzel, C.C. Zielinski	2001	<i>Elaeagnus angustifolia</i>

Therapeutic effect of <i>Andiroba oil</i> (<i>Carapa guianensis</i> Aubl.) against oral mucositis: An experimental study in golden Syrian hamsters	A. Wanzeler, S. Júnior, J.T. Goral mukozites, E. Gouveia, H. Henriques, R.H. Chaves, et al.	2018	<i>Andiroba oil</i> (<i>Carapa guianensis</i> Aubl.)
Anti-inflammatory and antioxidant activity of hydroethanolic extract of <i>Spondias mombin</i> leaf in an oral mucositis experimental model	M. Sousa Goral mukozites, R. Diógenes Alves Uchoa Lins, S.M. Zucolotto Langassner, É.J. Dantas da Silveira, T. Goral mukozites de Carvalho, M.L. Diniz de Sousa Lopes, vd.	2020	<i>Spondias mombin</i>
The Japanese herbal medicine <i>Hangeshashinto</i> enhances oral keratinocyte migration to facilitate healing of chemotherapy-induced oral ulcerative mucositis	Miyano vd.	2020	<i>Hangeshashinto</i>
Multitargeted effects of <i>Hangeshashinto</i> for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible prostaglandin E2 production in human oral keratinocytes	Kono vd.	2014	

Referanslar

1. Abdollahzadeh, S. H., Mashouf, R. Y., Mortazavi, H., Moghaddam, M. H., Roozbahani, N., Vahedi, M. (2011). Antibacterial and antifungal activities of *Punica granatum* peel extracts against oral pathogens. *Journal of Dentistry (Tehran, Iran)*, 8(1), 1.
2. Afzal, M., Safer, A. M., & Menon, M. (2015). Green tea polyphenols and their potential role in health and disease. *Inflammopharmacology*, 23(4), 151-161.
3. Akagündüz, Ö.Ö., Cosgun, G., Esassolak, M., Veral, A., Caner, A., Akyıldız, S., Öztürk, K. (2019). Epidemiological and overall survival characteristics of head and neck cancer patients recorded in the database of Ege University. *Faculty of Medicine Ege Journal of Medicine*, 114-19.
4. Al-Ansari, S., Zecha, J. A., Barasch, A., de Lange, J., Rozema, F. R., Raber-Durlacher, J. E. (2015). Oral mucositis induced by anticancer therapies. *Current oral health reports*, 2(4), 202-211.
5. Baharvand, M., Jafari, S., Mortazavi, H. (2017). Herbs in oral mucositis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 11(3), ZE05.
6. Benson, B., & Stein, R. (2009). *Cancer and Drug Discovery Development: Supportive Care in Cancer Therapy* DS Ettinger, ed.
7. Brown, C. G., & Yoder, L. H. (2002). Stomatitis: An Overview: Protecting the oral cavity during cancer treatment. *AJN The American Journal of Nursing*, 102, 20-23.
8. Carlotto, A., Hogsett, V. L., Maiorini, E. M., Razulis, J. G., & Sonis, S. T. (2013). The economic burden of toxicities associated with cancer treatment: review of the literature and analysis of nausea and vomiting, diarrhoea, oral mucositis and fatigue. *Pharmacoeconomics*, 31(9), 753-766.
9. Chen, S. C., Lai, Y. H., Huang, B. S., Lin, C. Y., Fan, K. H., Chang, J. T. C. (2015). Changes and predictors of radiation-induced oral mucositis in patients with oral cavity cancer during active treatment. *European Journal of Oncology Nursing*, 19(3), 214-219.
10. Çavuşoğlu, H. (2007). Oral mukozit yönetiminde kanıta dayalı hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 27(3), 398-406.
11. Çubukçu, Ç. E., Baytan, B., & Güneş, A. M. (2006). Oral mukozitin önlenmesi ve tedavisi: güncel yaklaşımlar. *Güncel pediatri*, 4(2), 52-55.
12. Donnelly, J. P., Bellm, L. A., Epstein, J. B., Sonis, S. T., Symonds, R. P. (2003). Antimicrobial therapy to prevent or treat oral mucositis. *The Lancet infectious diseases*, 3(7), 405-412.

- 13.Eilers, J. (2004). Nursing interventions and supportive care for the prevention and treatment of oral mucositis associated with cancer treatment. In *Oncology Nursing Forum* (Vol. 31).
- 14.İlgenli, T., Ören, H. A. L. E., Uysal, K. A. M. E. R. (2001). The acute effects of chemotherapy upon the oral cavity: prevention and management. *Turk J Cancer*, 31(3), 93-105.
- 15.Izgu, N. (2017). Complementary Therapies in the Management of Induced Oral Mucositis during Cancer Treatment/Kanser Tedavisine Bagli Gelisen Oral Mukozit Yonetiminde Kanit Temelli Tamamlayici Tedaviler. *Journal of Education and Research in Nursing*, 14(4), 304-311.
- 16.Karadakovan, A., Aslan, F. (2014). Dahili ve Cerrahi Hastalıklarda Bakım (3. Baskı). Akademisyen Kitabevi, İstanbul.
- 17.Keefe, D. M. (2007). Intestinal mucositis: mechanisms and management. *Current opinion in oncology*, 19(4), 323-327.
- 18.Lalla, R. V., Bowen, J., Barasch, A., Elting, L., Epstein, J., Keefe, D. M. Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). (2014). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*, 120(10), 1453-1461.
- 19.Mercadante, S., Aielli, F., Adile, C., Ferrera, P., Valle, A., Fusco, F., Porzio, G. (2015). Prevalence of oral mucositis, dry mouth, and dysphagia in advanced cancer patients. *Supportive care in cancer*, 23(11), 3249-3255.
- 20.Miller, M., Kearney, N. (2001). Oral care for patients with cancer: a review of the literature. *Cancer Nursing*, 24(4), 241-254.
- 21.Muhsiroglu, O. (2017). Kanser hastalarında tıbbi beslenme tedavisi. *Gulhane Medical Journal*, 59(4).
- 22.Ovayolu, Ö., Ovayolu, N. (2013). Onkolojide semptom yönetiminde kullanılan kanit temelli tamamlayıcı yöntemler ve etkileri. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 1(1), 83-98.
- 23.Perry, M. C. (Ed.). (2008). *The chemotherapy source book*. Lippincott Williams & Wilkins.
- 24.Polovich, M., Whitford, J. M., Olsen, M. M. (Eds.). (2014). *Chemotherapy and biotherapy guidelines and recommendations for practice* (p. 473). Pittsburgh, PA: Oncology Nursing Society.
- 25.Potting, C. M. J., Uitterhoeve, R., Reimer, O.M., van Achterberg, T. (2006). The effectiveness of commonly used mouthwashes for the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: a systematic review. *European journal of cancer care*, 15(5), 431-439.

26. Rao, N. G., Trotti, A., Kim, J., Schell, M. J., Zhao, X., Amdur, R. J., Rosenthal, D. I. (2014). Phase II multicenter trial of Caphosol for the reduction of mucositis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Oral oncology*, 50(8), 765-769.
27. Rubenstein, E. B., Peterson, D. E., Schubert, M., Keefe, D., McGuire, D., Epstein, J., Sonis, S. T. (2004). Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(S9), 2026-2046.
28. Sonis S.T. (2012). *Pocket Books For Cancer Supportive Care: Oral mucositis*. Springer Healthcare, 1-79.
29. Sonis, S. T. (2009). Mucositis: the impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis. *Oral oncology*, 45(12), 1015-1020.
30. Sonis, S. T., Elting, L. S., Keefe, D., Peterson, D. E., Schubert, M., Hauer-Jensen, M., Rubenstein, E. B. (2004). Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(S9), 1995-2025.
31. Torre LA., Bray F., Siegel RL. (2012). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 65(2):87-108.
32. Volpato, L. E. R., Silva, T. C., Oliveira, T. M., Sakai, V. T., Machado, M. A. A. M. (2007). Radiation therapy and chemotherapy-induced oral mucositis. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 73, 562-568.
33. Wang, L. H., Dai, A. W., Wang, L. (2006). The effect of Shengmai injection on alleviating acute chemotherapy toxicity. *Wu Zhu Yu waifu yongquan xue ke zhiliao hualiao hou kouqian kuiyang*. *New Journal of Traditional Chinese Medicine*, 38(12), 38-39.
34. Ward, E. C., van As-Brooks, C. J. (Eds.). (2014). *Head and neck cancer: treatment, rehabilitation, and outcomes*. Plural Publishing.
35. Yarom, N., Ariyawardana, A., Hovan, A., Barasch, A., Jarvis, V., Jensen, S. B., Lalla, R. V. (2013). Systematic review of natural agents for the management of oral mucositis in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, 21(11), 3209-3221.

Aquaporinlerin Sağlık ve Hastalıkta Rolü

Songül DOĞANAY¹

¹ Doç. Dr., Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizyoloji AD.

GİRİŞ

Aquaporin (AQP) hücre zarı boyunca su veya hem su hem gliserole seçici seçici geçirgen sağlayan kanal proteinleridir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalar, belirli zarlarda suya özgü bir kanal proteininin varlığını öngörmüştür. AQP gen dizilerinin ve kromozomal konumlarının belirlenmesi, bu proteinlerin yapısı ve patofizyolojik rolleri hakkında bilgi sağlamıştır. Böyle bir kanal proteininin moleküler kimliği 1990'ların başına kadar net değildi. Aquaporinlerin keşfedilmesiyle, hücrelerarası su hareketinin moleküler mekanizmalarına yeni bakış açısı sağlamıştır[1].

Aquaporinler, sitoplazmik olarak yönlendirilmiş amino ve karboksil uçlarına sahip altı membranı kapsayan alfa-helikallik alandan oluşan her monomerin ayrı bir su gözenek içerdiği homotetramerler olarak membranlarda bir araya geliyor gibi görünmektedir [2].

AQP'ler vücutta, kalp, testis, pankreas, yumurtalıklar, böbrekler, göz ve karaciğer gibi çeşitli dokularda ve hücrelerde eksprese edilir [3]. Aquaporinlerin eksprese edildiği bölgeler bu proteinleri renal su reabsorpsiyonu, BOS sekresyonu ve reabsorpsiyonu, pulmoner sekresyonların oluşumu, aköz hümör sekresyonu ve reabsorpsiyonu, lakrimasyon ve diğer birçok fizyolojik süreçte rol oynar (Tablo 1) [4]. Tüm memeli hücrelerinin plazma zarları suya karşı farklı derecelerde geçirgendir [5]. Örneğin, böbrek proksimal tübülleri istisnai olarak su geçirgendir, oysa Henle kulpunun çıkan ince ve kalın kolları, distal kıvrımlı tübül ve bağlantı tübülünün büyük ölçüde su geçirmez olduğu bilinmektedir. Tübüllerin yüksek oranda su geçirgen kısımlarının zar proteinleri içerdiği gösterilmiştir [6].

Aquaporin Tipleri ve Fonksiyonları

Pek çok organ ve dokuda spesifik hücre tiplerinde yaygın olarak dağılmış 13 memeli aquaporini bulunmaktadır. Birincil işlevleri, hücre plazma zarları boyunca su taşınmasını kolaylaştırmaktır; bazı AQP'ler (aquagliseropporin olarak adlandırılır) bazı durumlarda gliserol, üre, küçük çözünen maddeler, gaz ve iyonları taşıyan bir integral membran proteinleri ailesine aittir. AQP0, AQP1, AQP2, AQP4 ve AQP5 sadece suya geçirgen iken, AQP3, AQP7 ve AQP9 ise suya oldukça geçirgen, aynı zamanda gliserol ve diğer küçük moleküllere de geçirgendir.

AQP'ler taşıma yeteneklerine göre üç alt tipe sınıflandırılabilir.

1) Suya geçirgen AQP'ler: AQP0, AQP1, AQP2, AQP4, AQP5 ve AQP8.

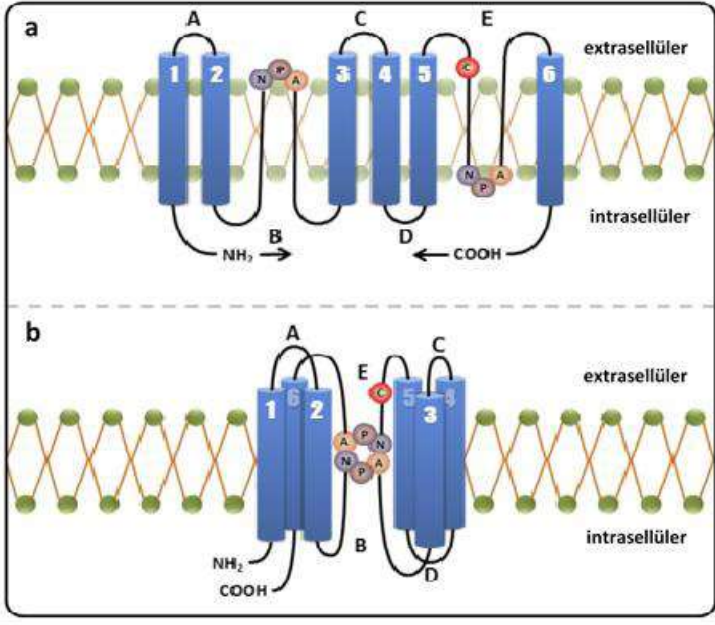
2) Su, üre ve gliserol taşıyan AQP'ler: AQP3, AQP7, AQP9 ve AQP10.

3) Şu anda bilinmeyen işlevlere sahip AQP'ler: AQP6, AQP11 ve AQP12 [5].

Memeli AQP'leri, epidermis, adipositler ve iskelet kası gibi hücre tiplerinin yanı sıra sıvı taşınmasında yer alan çeşitli epitel ve endotelde eksprese edilmektedir. Böbrekte AQP 1-4 üriner konsantrasyon mekanizmasında önemlidir. AQP'ler ayrıca ekzokrin bezlerde ve diğer salgı epitellerinde transepitelyal sıvı salgılanmasını kolaylaştırır. Merkezi sinir sisteminde (MSS), astrositlerdeki AQP4, su dengesi ve nöroeksitator süreçlerde yer alır. Gözde kornea, lens, siliyer epitel ve retinadaki AQP'ler oküler yüzey hidrasyonu, kornea ve lens şeffaflığı, göz içi basıncının düzenlenmesi ve görsel sinyal iletiminde rol oynar. Deride, epidermal keratinositlerdeki AQP3, deri hidrasyonu ve epidermal proliferasyonda rol oynar. AQP'ler ayrıca akciğerde ve gastrointestinal sistemde çeşitli hücre tiplerinde yaygın olarak eksprese edilir, ancak bu sistemlerdeki ekspresyonlarının çok az fonksiyonel işlevi olduğu düşünülmektedir [4].

Aquaporinlerin Yapısı

AQP kanallarının yapısının tanımlanması elektron ve X-ışını kırınımı kullanılarak yapılmıştır. AQP'ler, her biri su kanalı gibi davranan altı özdeş monomerin homotetramerik yapı oluşturduğu proteinlerdir (Şekil 1). Monomerlerin su geçişini sağlamasının yanı sıra su moleküllerini uzaklaştırılmasında da rolünün olduğu gösterilmiştir. Merkezi gözenğin hücre zarından bazı gazları geçirdiği ve belirli bazı katyonlar için taşıyıcı olduğu ileri sürülmüştür. AQP'ler ozmotik gradient veya hidrolojik gradient tarafından kontrol edilen tek taraflı geçişe izin verirler. Kanal Proteininin hem amino hem karboksi ucu sitozolik yüzdedir ve A, C ve E bölgeleri dış yüzde, B ve D bölgeleri ise iç yüzeyde (stoplazmik) olduğu görülmektedir (Şekil 1) [7].



Şekil 1. Aquaporin kanallarının yapısı. **a**; beş sap bağlantısı (A, B, C, D ve E) gösterilmekte; E ve B, asparajin-prolin-alanin (NPA) şeklinde üç aminoasit dizisi içerir ve bir kum saati konformasyonu sunan dar bir kısım oluşturan moleküle doğru bükülür. **b**; Kanal daralması bölgesinde NPA motiflerinin eşleşmesi gösterilmiştir. Kırmızı ile gösterilen C, çoğu AQP'de cıvanın bağlandığı sistein bölgesini temsil eder [8].

Tablo 1. AQP’lerin dokulardaki dağılımı ve görevleri

AQP	Bulunduğu Sistem/Organ	Görevleri
AQP	• Lens	Lensin mikrosirkülasyonu ve akomodasyon [9].
AQP1	• Böbrek; Proksimal tübül, (apikal ve bazolateral membran, henle kulpunun inen ince kolu, Vasa rektanın inen kolunda, tubuler lümenden interstisyuma büyük madde geçiş yollarında ve damar boşluklarında • Damarlar(özellikle beyin dışındaki damarlarda), • Gözde pigment içermeyen epitel bilgelerinde • Bronşlar dahil bir çok organın kılcal damar epitellerinde • Deride • Karaciğerde (kolanjiositler), pankreas • İntervertebral disk, eklem kıkırdağı,	• Su geri emilimi [10].
AQP2	• Böbrek toplayıcı tübüllerde	• Vazopressin aracılı su emilimi ile idrar konsantrasyonu [6, 10].
AQP3	• Böbrek bazolateral membran,toplayıcı tübül • Hava yolları epitelinde, deri epidermis tabakası • Göz, Eritrositler, Sperm • Özofagus, mide, distal kolon • İntervertebral disk, eklem kıkırdağı,	• Spermde hücre hacmi düzenlemesi ile şişmeyi önlemek ve hareketliliğe yardımcı olmak. • Epitelyal hücrelerde gliserol, etilen glikol, propilen glikol ve asetamid taşınması [10]
AQP4	• Glial hücrelerde, Bez epitelinde, • Hava yolları epitelinde • Çizgili kas sarkolemmasında, • Midede, ince bağırsak (goblet hücreleri), kolon • Subaraknoid astroglial hücrelerinin içinde, • Kılcal damar ve toplardamar duvarlarında • Böbrek bazolateral membran, • Kalpte (kardiyomiyositlerde)	• Beyinde Vazopressin aracılı su emilimi[11]
AQP5	• Lakrimal ve ter bezlerinin apikal zarında • Alveollerde • Tükürük bezlerinde (asiner hücrelerde), midede	• Kornea epitelinde hidrasyon ve şeffaflık sağlar ve korneal yara iyileşmesi [12] • Glandular sıvı salgınımı için sınırlandırıcı [13]

AQP6	• İntraselüler veziküllerde • Böbrek tübülllerinde	• H-ATPaz üzerinde negatif regülatör etki gösterir [10]. • Böbrekte Klor geçişi [14]
AQP7	• Overlerde (granuloza hücrelerinde) • Spermdede • Yağ dokuda	• Folikülogenezde transselüler su akışı • Transepitelyal su transportu, Spermdede hücre hacmi düzenlemesi ile şişmeyi önlemek ve hareketliliğe yardımcı olmak • Yağ dokuda gliserol taşınması [10]
AQP8	• Overlerde (granuloza hücrelerinde) • Myoepitelyal hücrelerde • Karaciğerde (hepatositler), pankreas (asiner hücreler)	• Amonyak türevlerinin geçişine izin vermesi nedeni ile amonyak taşınmasında ve asit-baz dengesinde fizyolojik etkisi bulunmaktadır [10].
AQP9	• Overlerde (granuloza hücrelerinde) • İnce bağırsak (goblet hücreleri) • Karaciğerde (hepatositler) • Osteoklastlar	Bazı küçük solütlerin geçişi, Enerji metabolizmasında görev alır [10].
AQP10	• Deri epidermis tabakası	Aquagliseroporinlerle benzer fonksiyonlara sahiptir [10].
AQP11	• Karaciğer, bağırsak ve yağ dokusu • Böbrek, beyin, testis, kalp	Fonksiyonu net olarak bilinmemektedir [10]
AQP12	• Pankreas (asiner hücreleri)	Sindirim enzimleri veya pankreatik hücre sıvılarının salınımıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir [15].

Aquaporinlerin Sağlık ve Hastalıkta Rolü

Hücrelerarası Su Akışı ve Hücre Hacminin Düzenlenmesi

Biyolojik canlılığın devamlılığı, ortamdaki değişikliklere (homeostaz) uyum sağlayarak ozmotik ve iyonik dengeyi koruma yeteneği ile ilgilidir. Vücut, hücre dışı sıvı özelliklerini, kimyasal konsantrasyonları, uygun sıcaklık ve basınç düzeylerini koruyan düzenleyici mekanizmalara olduğu için hücreler fizyolojik işlevleri doğru bir şekilde yerine getirebilmektedir. Hücreler, hücre içi ve hücre dışı ortamları tanımlayan ve ayırt eden seçici bir zara sahiptir. Bu zar, hücrede hayati hücresel işlevi olan oksijen, iyonlar ve diğer çözünen maddelerin giriş ve çıkışını düzenlemede rol alan bir lipoprotein çift tabakadan oluşmaktadır. Bazı istisnalar dışında, bu tür moleküllerin taşınması transmembran proteinler yoluyla gerçekleşmektedir [16].

Böbrekte eksprese edilen majör AQP'ler arasında AQP1; proksimal tübülde ve henle epitelinin inen ince kolunda ve vasa rectanın inen endotelinde, vazopressin tarafından düzenlenen AQP2; toplayıcı kanalların apikal membranında ve hücre içindeki veziküllerde; AQP3 ve 4 ise toplayıcı kanal epitelinin bazolateral membranında bulunan aquaporinlerdir. Suyun geri Emilimi için böbrek tübülleri ve kapillerler arasında su taşınması gereklidir. AQP 1-4[17, 18] eksprese edilemeyen farelerde ve AQP1 veya AQP2[19, 20] mutasyonları olan insanlarda idrarın konsantrasyon işlevlerinin kusurlu olduğu gösterilmiştir. AQP1 eksikliğinde kusurlu idrar konsantrasyon fonksiyonu, proksimal tübülde izosmolara yakın sıvı emiliminin ve ters akım mekanizmalarının bozulmasından kaynaklanmak ve medüller hiperosmolalitede azalmaya neden olmaktadır. AQP 2-4 eksikliğinde toplayıcı kanallarda vazopressinle düzenlenen su geçirgenliği bozulmaktadır [17, 21] . Azalmış AQP2 ekspresyonu, genellikle lityum tedavisine bağlı gelişen edinsel nefrojenik diyabetes insipidus formları ile ilişkilidir. Bu nedenle AQP'ler idrarla tuz ve su atılımının düzenlenmesinde merkezi bir role sahiptirler.

AQP'ler ekzokrin bezleri, koroid pleksus ve silyer epitel dahil olmak üzere çeşitli salgı epitelinde de eksprese edilmektedir. Farelerde AQP5 delesyonu, tükürük ve hava yolu sub-mukozal bezleri tarafından sıvı salgılanmasını bozarak hiperozmolar bir sıvının salgılanmasını azalmasına neden olmaktadır. Farelerde AQP1 delesyonu koroid pleksustan beyin omurilik sıvısının salınmasını yavaşlatarak kafa içi basıncını, siliyer epitelden aköz hümör salınımını yavaşlatarak göz içi basıncını düşürmektedir [22]. Bu nedenle topikal AQP1 inhibitörlerinin intraoküler hipertansiyon tedavisi için yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Akciğer, ter ve lakrimal bezler ile çeşitli gastrointestinal organ epitelinde bulunan AQP delesyonu, ozmotik su geçirgenliğini azalttığı öne sürülsede, henüz kanıtlanmış fizyopatolojik sonuçları gösterilememiştir [23].

Aquaporinlerin Hastalıkların Teşhisinde Kullanımı

AQP antikoruyla dayalı teşhisin en belirgin örneği, nöromyelitis optica (NMO) serum AQP4 otoantikoruyla (NMO-IgG) seropozitiflik ile kanıtlanan aquaporin-4'e (AQP4) karşı otoimmünite gelişmesidir. Güncel veriler, NMO-IgG seropozitifliğinin NMO için yaklaşık %100 duyarlı ve spesifik olduğunu göstermektedir [24]. Diğer AQP

otoantikörlerin dolaşımdaki varlığı bir çok hastalığın teşhisini kolaylaştırmada faydalı olabileceği bildirilmektedir. Bu nedenle vücut sıvılarında ve doku örneklerinde AQP protein testlerinin tanısal değere sahip olabileceği vurgulanmaktadır [25]. Otoimmün deri hastalıklarında AQP3 ve Sjögren sendromunda AQP5 otoantikörlerinin varlığının olabileceği ve muhtemelen bu antikörlerin bu hastalıkların patogeneğinde yer aldığı düşünülmektedir [26]. Tümör hücrelerinde AQP ekspresyonu, tümör derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Bu tür ölçümlerle teşhis açısından bilgilendirici veya benzersiz bilgilerin elde edilip edilemeyeceği ileride görülecektir [27].

Beyin dokusu endotelial hücrelerinde bulunan AQP4 kanallarının beyinde sıvı dengesinin sağlanmasında, toksik moleküllerin uzaklaştırılması ve bazı maddelerin taşınmasında görev alabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, nörolojik hastalıklarda (epilepsi ve Alzheimer gibi), astrositlerde bulunan AQP4 ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. AQP4'ten yoksun farelerde yapılan çalışmalarda beyinde doku aralığındaki sıvıda çözünen maddelerin uzaklaştırılamamasına bağlı olarak, nörotoksik moleküllerin birikmesinin nörodejeneratif hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir [28].

Genetik olarak AQP1 eksikliği olan insanların aksine, AQP2 eksikliği dramatik bir klinik fenotip oluşturur. Nefrojenik diabetes insipidus (NDİ), vazopresine (AVP) karşı renal direnç gelişen ve büyük hacimlerde seyreltik idrar atılımı ile karakterize olan bir hastalıktır. Araştırmacılar, AQP2 geninde mutasyonları olan otozomal resesif NDİ'li çok sayıda hastayı tanımlayarak, aquaporinlerin suyun taşınmasında hız sınırlayıcı olabileceğine net bir şekilde göstermişlerdir. Edinsel NDİ, konjenital formdan daha yaygındır ve çeşitli nedenleri vardır. Her türlü NDİ'nin, hayvanlarda AQP2 ekspresyonunda belirgin azalmalara neden olması sonucunda böbreklerin üriner konsantrasyon kabiliyetinde bir azalmaya yol açtığı aşikardır (London ve diğer. Aquaporins in health and disease.). Öte yandan konjestif kalp yetmezliği, siroz ve hamilelik dahil olmak üzere sıvı tutulması durumlarında artmış AQP2 ekspresyonu gösterilmiştir. AQP2'nin işlevini düzenleyen mekanizmalar hakkında kanıtlar artıkça pek çok sıvı dengesizliği durumları için terapötik bir hedef olabileceği de kanıtlanabilecektir [29]. Son olarak, işlevsel olarak anlamlı AQP

polimorfizmlerinin olasılığı daha yeni dikkat çekmeye başlamıştır ve bu tür bilgilerin nihai faydasını tahmin etmek için henüz çok erkendir.

AQP Odaklı Potansiyel Terapötikler

AQP tabanlı terapötikler alanında çalışmalar yapılsada şu ana kadar çok fazla ilerleme kaydedilememiştir. Araştırmacıların bir kısmı NMO blokerlerinin olası bir teropatik ajan olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. Diğer bir grup ise, AQP su/gliserol taşıma inhibitörleri ve AQP ekspresyonunun transkripsiyonel up-regulatörler dahil olmak üzere AQP fonksiyonunun küçük molekülü modulatorlerinin geliştirilmesine odaklanmıştır. Örneğin konsantre bir idrar oluşumu için AQP'lerin gerekliliği, AQP inhibitörlerinin veya aquatiklerin idrar konsantrasyonunu düşürerek su>tuz diürezi üreteceğini düşündürür. AQP1 inhibitörlerinin, geleneksel NaCl blokeri diüretiklerin sınırlı etkili olduğu ciddi konjestif kalp yetmezliği gibi ödemli durumlarda faydalı olduğu tahmin edilmektedir. AQP4 inhibitörlerinin sitotoksik ödemde beyin ödemi azalttığı ve potansiyel olarak bazı beyin ve omurilik yaralanması, iskemik inme ve enfeksiyon sonrası nöroproteksiyon sağladığı tahmin edilmektedir. Tümör hücreleri ve mikro damarlardaki AQP inhibitörlerinin, tümör yayılımını ve anjiyogenezi azalttığı ve yardımcı tümör kemoterapisi sunduğu tahmin edilmektedir. AQP4 ile kolaylaştırılan glial hücre göçünün inhibisyonunun, beyin ve omurilik yaralanmasını takiben glial skar oluşumunu inhibe ettiği, aksonal rejenerasyonu tetiklediği ve uzun vadeli nörolojik skoru iyileştirdiği tahmin edilmektedir. Gözdeki topikal AQP1 inhibitörleri glokomda göz içi basıncını ve derideki AQP3 inhibitörlerinin cilt kanserini azaltabilecektir. AQP1 inhibitörleri ağrı tedavisinde faydalı olabilir. AQP ekspresyonunu arttırarak mobil AQP fonksiyonunu arttıran bileşiklerin, obezitede yağ kütleini azaltmada, vazojenik ödemde beyin omirilik sıvısının temizlenmesini hızlandırmada, yaralanmayı takiben yara iyileşmesini ve doku rejenerasyonunu desteklemede ve kataraktogenezi inhibe etmede etkili olduğu tahmin edilmektedir. Transgenik farelerde veya doğal olarak meydana gelen insan AQP mutasyonlarında yapılan çalışmalar, bu endikasyonlar için konsept kanıtı sunsa da, klinik deneyler insanlarda AQP bazlı terapötiklerin uygunluğunu belirleyecektir [1, 4, 10, 27].

Literatürdeki araştırmalar, farklı mekanizmalar ile ilgi patolojilerin tedavisinde fosfodiesteraz (PDE) inhibitörlerinin kullanılabileceğini göstermektedir. Son dönemlerde yapılan çalışmalar gen terapinin NDI'nin tedavisinde oldukça iyi bir seçenek olduğunu göstermektedir [30]. Hücre içi cGMP seviyeleri, atriyal natriüretik peptit (ANP) ve L-arginin ile artırılabilir. Bu maddelerin etkisi ile apikal membrandaki AQP2 miktarını artırabilmektedir [31]. PDE inhibitörlerden PDE4 kullanımının otozomal dominant NDI'nin fare modelinde idrar ozmolalitesini arttırdığı, aksine, PDE3 ve PDE5 inhibitörlerinin önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [32, 33]. PDE4'ün cAMP düzeyini artırması sonucunda AQP2 fosforilasyonu ve translokasyonu artışı ile sonuçlanabildiği ileri sürülmüştür [33]. Bir diğer alternatif tedavi strateji ise insanlarda başta tiroid parafoliküler hücreleri tarafından üretilen kalsitoninin hormonudur. Kalsitoninin, mebranda AQP2 birikimini invitro ve invivo olarak cAMP aracılığıyla indüklediği gösterilmiştir [34].

Küçük moleküllü AQP inhibitörlerini tanımlamaya yönelik girişimler olmasına rağmen, yayınlanan verilere bakıldığında bugüne kadar hiçbir yararlı bileşik ortaya çıkarılamadığı görülmektedir. Bu küçük moleküllü bileşiklerin keşfinde ve geliştirmelerinde mühendislik düzeyindeki zorluklara ilaveten beyin ödemi ve epilepsi gibi bazı endikasyonlar için potansiyel olarak dar terapötik pencere yer almaktadır. Bu zorluklara rağmen AQP modülatörleri ile ilgili birden fazla potansiyel belirteç önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. King, L.S., M. Yasui, and P. Agre, Aquaporins in health and disease. *Molecular medicine today*, 2000. 6(2): p. 60-65.
2. Venero, J.L., et al., Aquaporins in the central nervous system. *Progress in neurobiology*, 2001. 63(3): p. 321-336.
3. Verkerk, A.O., E.M. Lodder, and R. Wilders, Aquaporin channels in the heart—Physiology and pathophysiology. *International journal of molecular sciences*, 2019. 20(8): p. 2039.
4. Verkman, A., Aquaporins in clinical medicine. *Annual review of medicine*, 2012. 63: p. 303.
5. Su, W., et al., Aquaporins in the kidney: physiology and pathophysiology. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2020. 318(1): p. F193-F203.
6. Olesen, E.T. and R.A. Fenton, Aquaporin 2 regulation: Implications for water balance and polycystic kidney diseases. *Nature Reviews Nephrology*, 2021. 17(11): p. 765-781.
7. Kreida, S. and S. Törnroth-Horsefield, Structural insights into aquaporin selectivity and regulation. *Current opinion in structural biology*, 2015. 33: p. 126-134.
8. Sales, A., et al., Structure, function, and localization of aquaporins: their possible implications on gamete cryopreservation. *Genet Mol Res*, 2013. 12(4): p. 6718-6732.
9. Bhattacharjee, H., et al., Drug uptake and pharmacological modulation of drug sensitivity in leukemia by AQP9. *Biochemical and biophysical research communications*, 2004. 322(3): p. 836-841.
10. Day, R.E., et al., Human aquaporins: regulators of transcellular water flow. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2014. 1840(5): p. 1492-1506.
11. Rashed, S.S., et al., Effects of a novel probiotic mixture on the modulation of brain and intestine Aquaporin-4 gene expression in rats exposed to Cadmium. *Metabolic Brain Disease*, 2022. 37(8): p. 2777-2782.
12. Wang, Z. and K.L. Schey, Proteomic analysis of S-palmitoylated proteins in ocular lens reveals palmitoylation of AQP5 and MP20. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2018. 59(13): p. 5648-5658.

13. Liu, X., et al., A high expression of AQP5 facilitates the proliferation and migration of endometrial glandular cells. *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*, 2020. 13(4): p. 2313-2321.
14. Michalek, K. and M. Grabowska, Investigating cellular location of aquaporins in the bovine kidney. A new view on renal physiology in cattle. *Research in veterinary science*, 2019. 125: p. 162-169.
15. Barbara, B., Aquaporin biology and nervous system. *Current neuropharmacology*, 2010. 8(2): p. 97-104.
16. Chandar, N. and S. Viselli, *Cell and molecular biology*. 2012: Lippincott Williams & Wilkins.
17. Ma, T., et al., Nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking aquaporin-3 water channels. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000. 97(8): p. 4386-4391.
18. Ma, T., et al., Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *Journal of Biological Chemistry*, 1998. 273(8): p. 4296-4299.
19. Agre, P., et al., Defective Urinary Concentrating Ability Due to a Complete Deficiency of Aquaporin-1. 2001.
20. Deen, P.M., et al., Requirement of human renal water channel aquaporin-2 for vasopressin-dependent concentration of urine. *Science*, 1994. 264(5155): p. 92-95.
21. Ma, T., et al., Generation and phenotype of a transgenic knockout mouse lacking the mercurial-insensitive water channel aquaporin-4. *The Journal of clinical investigation*, 1997. 100(5): p. 957-962.
22. Zhang, D., L. Vetrivel, and A. Verkman, Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *The Journal of general physiology*, 2002. 119(6): p. 561-569.
23. Tradtrantip, L., M. Tajima, and L. Li, Aquaporin water channels in transepithelial fluid transport. *The Journal of Medical Investigation*, 2009. 56(Supplement): p. 179-184.
24. Yick, L.-W., et al., Aquaporin-4 autoantibodies from neuromyelitis optica spectrum disorder patients induce complement-independent immunopathologies in mice. *Frontiers in immunology*, 2018. 9: p. 1438.

25. Ichiyama, T., et al., Expression of aquaporin 3 and 5 as a potential marker for distinguishing dry mouth from Sjögren's syndrome. *Journal of Oral Science*, 2018. 60(2): p. 212-220.
26. Wu, X., et al., Therapeutic effect of Zeng Ye decoction on primary Sjögren's syndrome via upregulation of aquaporin-1 and aquaporin-5 expression levels. *Molecular medicine reports*, 2014. 10(1): p. 429-434.
27. Verkman, A., M. Hara-Chikuma, and M.C. Papadopoulos, Aquaporins—new players in cancer biology. *Journal of Molecular Medicine*, 2008. 86(5): p. 523-529.
28. Fatih, T. and E. Erdoğan, Sıçan endim hücrelerinde aquaporin 4 kanallarının immünohistokimyasal dağılımı ve glimfatik sisteme etkisi. *Ahi Evran Medical Journal*, 2020. 4(2): p. 41-46.
29. Nielsen, S., et al., Congestive heart failure in rats is associated with increased expression and targeting of aquaporin-2 water channel in collecting duct. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1997. 94(10): p. 5450-5455.
30. Moeller, H.B., S. Rittig, and R.A. Fenton, Nephrogenic diabetes insipidus: essential insights into the molecular background and potential therapies for treatment. *Endocrine reviews*, 2013. 34(2): p. 278-301.
31. Sanches, T.R., et al., Sildenafil reduces polyuria in rats with lithium-induced NDI. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2012. 302(1): p. F216-F225.
32. Hochberg, Z.e., et al., Autosomal recessive nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin-2 mutation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997. 82(2): p. 686-689.
33. Sohara, E., et al., Pathogenesis and treatment of autosomal-dominant nephrogenic diabetes insipidus caused by an aquaporin 2 mutation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006. 103(38): p. 14217-14222.
34. Bouley, R., et al., Calcitonin has a vasopressin-like effect on aquaporin-2 trafficking and urinary concentration. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2011. 22(1): p. 59-72.

Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesinde FDG PET-BT'nin Yeri

Suphi AYDIN¹

¹ Dr. Öğretim Üyesi Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Göğüs Cerrahisi, TÜRKİYE
ORCID: 0000-0003-2102-0484

Soliter pulmoner nodül (SPN), radyolojik olarak çapı 3 cm'den küçük, parankim içindeki akciğer lezyonu şeklinde tanımlanmaktadır. Soliter pulmoner nodülün değerlendirilmesindeki hedef, noninvaziv yoldan ve mümkün olduğunca doğru şekilde malign lezyonları benign olanlardan ayırmaktır. Malignite beklentisi yüksek olan hastalarda cerrahi girişim tercih edilmelidir (Kartaloğlu, 2008).

Soliter pulmoner nodüller çoğu zaman akciğer grafileri ve BT'lerde tesadüfen saptanmaktadır. Böyle bir nodülde en ideal yaklaşım, benign nodül ise gereksiz rezeksiyondan kaçınmak, malign nodülün de kısa sürede rezeksiyonunu sağlamaktır. Amaç en az invaziv yöntemler ile bu ayrımı yapabilmektir. İlk olarak hastanın klinik ve radyolojik değerlendirmesi yapılmalı, varsa hastanın geçmiş dönemlere ait grafi veya BT'leri incelenerek karşılaştırma yapılmalıdır.

¹⁸F-florodeoksiglukoz (FDG) Pozitron emisyon tomografisi (PET), günümüzde bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile kombine edilmiştir. Akciğerdeki lezyonların karakterini belirlemede, morfolojik ve metabolik aktiviteleri hakkında bilgi edinmemize katkı sağlayan, onkolojide yaygın olarak kullanılan önemli bir tekniktir (Semirgin ve Bıçakçı, 2020).

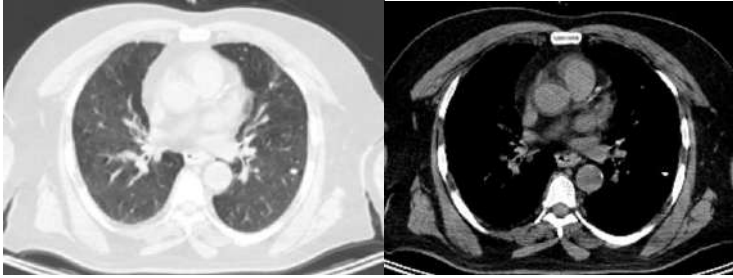
Soliter pulmoner nodül değerlendirme ve takibi

Akciğer kanseri için BT taramasında rastlantısal olarak saptanan soliter pulmoner nodülün tespit edilmesi önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerikan Göğüs Hekimleri Derneği (ACCP), yüksek riskli popülasyonlarda akciğer kanseri taraması yaparken torasik BT taramalarının ana modalitelerden biri olarak kullanılmasını önermekte ve hatta belirli durumlarda göğüs BT ile birlikte PET'in yapılmasını önermektedir (Detterbeck, Mazzone, Naidich ve Bach 2013).

ACCP tarafından SPN değerlendirme algoritmasında çapı 8 mm'den küçük SPN'ler için BT takibi önerilirken, akciğer kanseri olasılığı orta ve yüksek 8 mm'den daha büyük olan SPN'lerde PET-BT önerilmektedir (Patel 2013a; Patel 2013b). Solid olmayan nodüller (buzlu cam opasitesi veya karışık nodüller) için PET yerine ince kesitli BT tetkiki daha uygundur (Patel 2013; Groheux 2016). Bu sayede yanlış negatiflik (in situ karsinom, bronkoalveoler karsinom) ve yanlış pozitiflik (enflematuar lezyonlar veya enfeksiyon) ortadan kaldırılmış olur (Travis, Brambilla ve Riely, 2013). Bu tür nodüller BT kullanılarak takip edilmelidir (Lederlin, Revel, Khalil, Khalil, Milleron ve Laurent, 2013).

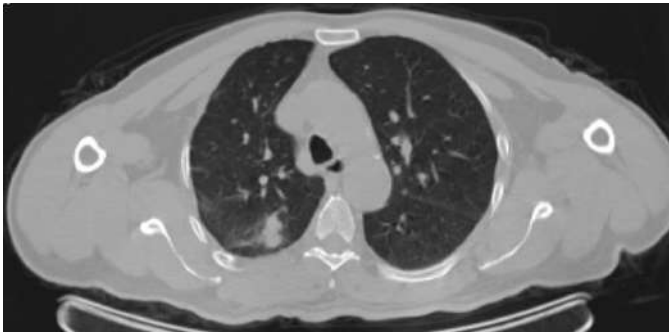
Bu nedenle PET esas olarak ≥ 8 mm solid nodülleri araştırmak için tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılır. Bununla birlikte, PET, SPN'leri karakterize etmek için sadece boyutlarını, iki katına çıkma sürelerini, morfolojilerini ve yoğunluklarını değil, aynı zamanda malignite olasılığını da dikkate alan önemli

bir tetkiktir. BT’ de bir SPN tespit edildiğinde, nodülün daha öncede mevcut olup olmadığını belirlemek, ilerlemesini ve iki katına çıkma süresini değerlendirmek için hastanın önceki görüntülerinin de gözden geçirilmesi gereklidir Groheux vd. (2016). Nodül önceki görüntülerde varsa ve 2 yıllık bir süre boyunca boyut olarak büyümemişse, büyük olasılıkla benign karakterdedir. Ayrıca ince kesitli göğüs BT SPN’lerin morfolojisi hakkında da spesifik bilgi verebilir. Round atelektazi, tipik hamartom, çeşitli kalsifikasyonlar, vb. benign olduklarını düşündüren bazı bulgulardır (Patel 2013a; Patel 2013b) (Şekil 1).

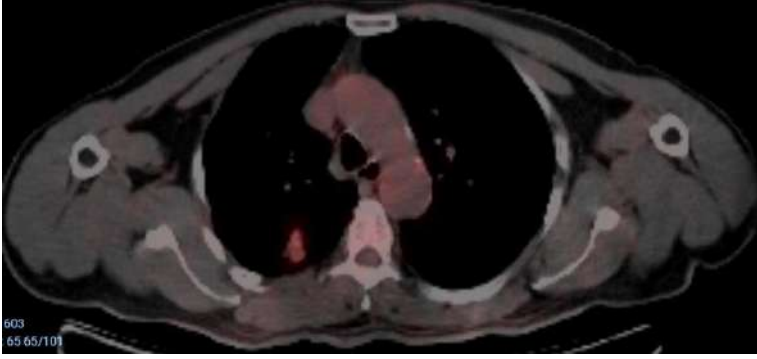


Şekil 1. Sol akciğer alt lob lateral bazal segmentte FDG tutulumu göstermeyen 7 mm’lik kalsifik nodülün BT görüntüsü

Klinik olarak malignite olasılığı, nodülün çapı, spiküle şekli, akciğer içindeki yerleşim yeri (üst lob nodülleri için riskin daha yüksek olduğu varsayılır) gibi BT özelliklerine ve hastanın klinik özelliklerine (yaş, sigara içme durumu, kanser hikayesi) göre belirlenebilir (Şekil 2A, 2B).



Şekil 2A. Sağ üst lop posterior segmentte 29x28 mm boyutunda 9.5 SUV tutulumu gösteren düzensiz sınırlı nodülün BT görüntüsü (postoperatif tanısı adenokarsinom)

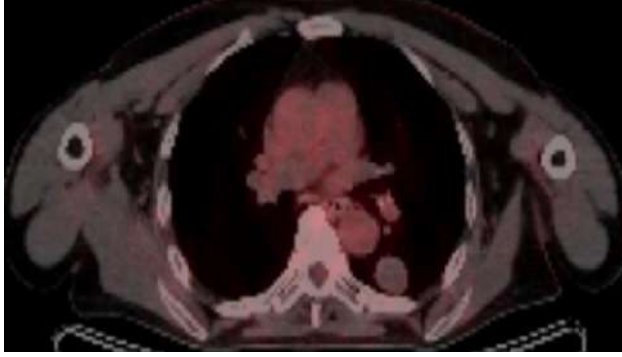


Şekil 2B. Sağ üst lop posterior segmentte 29x28 mm boyutunda 9.5 SUV tutulumu gösteren düzensiz sınırlı nodülün PET-BT görüntüsü (postoperatif tanısı adenokarsinom)

ACCP, malignite olasılıklarına göre hastaları 3 gruba ayırır: çok düşük olasılık ($<5\%$), düşük-orta olasılık ($5\%-60\%$) ve yüksek olasılık ($>60\%$) Gould vd. (2007). Olasılığı çok düşük olan hastalar BT kullanılarak izlenir ve 2 yıllık bir süre içinde SPN boyutunda herhangi bir artış gözlenmezse, benign olarak kabul edilebilir. Malignite olasılığı yüksekse, evrelemenin bir parçası olarak PET-BT yapılabilir. Olasılık orta düzeydeyse ($5\%-60\%$), hastalığı düşündüren hipermetabolik aktiviteyi araştırmak için FDG PET-BT önerilir. Bununla birlikte, FDG tutulumunun olmaması resmi olarak maligniteyi dışlamadığı akılda tutulmalıdır ve 6 ayda bir BT ile SPN'ler takip edilmelidir (Şekil 3A, 3B).



Şekil 3A. Sol akciğer alt lob posterior bazal segmentte 28x25 mm boyutlu SUV tutulumu 2.8 olan heterojen dansitede nodülün BT görüntüsü (Postoperatif tanısı kist hidatik)



Şekil 3B. Sol akciğer alt lob posterior bazal segmentte 28x25 mm boyutlu SUV tutulumu 2.8 olan heterojen dansitede nodülün PET-BT görüntüsü (Postoperatif tanısı kist hidatik)

Standart alım değerinin (SUV) 2.5 ve üzerinde olması genellikle taramanın pozitif olduğunu düşündürür. SUV, kısmi hacim etkisi nedeniyle küçük nodüller için ve solunum hareketinden dolayı akciğerlerin alt kısmında yer alan nodüller için olduğundan daha düşük izlenebilir Christensen vd. (2006). SPN’lerde BT, PET ve PET-BT’nin duyarlılık ve özgüllük oranları karşılaştırıldığında sırası ile BT için %93 ve %31, PET için %69 ve %85, PET-BT için %97 ve %85 olarak bildirilmiştir Kim vd. (2007).

PET görüntülerinde görülen hipermetabolik odakların yorumlanmasında nodülün morfolojik özellikleri (düzenli, lobüle veya spiküle marjlar, santral, periferik veya patlamış mısır kalsifikasyonlarının varlığı vb.) ve yoğunluğu (buzlu cam opasitesi, sıvı, nekroz) dikkate alınmaktadır. Karsinoid tümörler düşük FDG alımı gösterirken, nöroendokrin büyük hücreli karsinomlar, küçük hücreli akciğer karsinomları (SCLC), skuamöz hücreli karsinomlar (SCC) yüksek düzeyde FDG alımı gösterir (Groheux vd., 2016).

Adenokarsinom bazen buzlu cam opaklığı veya karışık opaklık gösterir, bu durumda PET bulguları negatif olabilir (Erasmus ve Macapinlac, 2012). Diğer buzlu cam opaklığı görülen durumlar ise atipik adenomatöz hiperplazi, bronkoalveolar karsinom, minimal invaziv adenokarsinomlardır (Erasmus ve Macapinlac, 2012).

Soliter pulmoner nodül boyutunun önemi

Küçük nodüllerin karakterini belirlemede PET’in duyarlılığı yetersizdir (Groheux vd., 2016). SUV hacim faktöründen güçlü bir şekilde etkilendiğinden dolayı subsantimetrik nodüllerde sadece pozitif PET bulgularının bilgilendirici olduğu düşünülmelidir (Groheux vd., 2016). Bu nedenle, standart tanısal SUV eşiği olan 2.5, küçük lezyonların tespiti için duyarlılık düşük olacağından tüm nodüllere uygulanmamalıdır. Bu gibi durumlarda, özellikle klinisyenin deneyimi

önemlidir. Sadece FDG alımı değil, aynı zamanda nodül boyutu ve akciğer içindeki nodül lokalizasyonu da dikkate alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Christensen, J.A., Nathan, M.A., Mullan, B.P., Hartman, T.E., Swensen, S.J., Lowe, V.J. (2006). Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol*, 187, 1361-1367.
2. Detterbeck, F.C., Mazzone, P.J., Naidich, D.P., Bach, P.B. (2013). Screening for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: *American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines* lines Chest, 143, 78–92.
3. Erasmus, J.J.; Macapinlac, H.A. (2012). Low-sensitivity FDG- PET studies: less common lung neoplasms *Semin Nucl Med*, 42, 255-260.
4. Gould, M.K., Fletcher, J., Iannettoni, M.D., Lynch, W.R., Midthun, D.E., Naidich, D.P. (2007). Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? *ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)* Chest, 132, 108-130.
5. Groheux, D., Quere, G., Blanc, E., Lemarignier, C., Vercellino, L., de Margerie-Mellon, C. (2016). FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review, *Diagnostic and Interventional Imaging* 97, 1003- 1017.
6. Kartaloğlu, Z. (2008). Soliter pulmoner nodüle yaklaşım. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg.* 16 (4), 274-283.
7. Kim, S.K., Auebach, A.M., Goldin, J., Fueger, B.J., Dahlbom, M., Brown M. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*, 48, 214-220.
8. Lederlin, M., Revel, M.P., Khalil, A., Ferretti, G., Milleron, B., Laurent, F. (2013) Management strategy of pulmonary nodule in 2013. *Diagn Interv Imaging*, 94, 1081- 1094.
9. Patel, V.K., Naik, S.K., Naidich, D.P., Travis, W.D., Weingarten, J.A, Lazzaro. R. (2013a). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules, *part 1: radiologic characteristics and imaging modalities* Chest, 143, 825-839.
10. Patel, V.K., Naik, S.K., Naidich, D.P., Travis, W.D., Weingarten, J.A, Lazzaro. R. (2013b). A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules, *part 2: pretest probability and algorithm* Chest, 143, 840-846.

- 11.Semirgin, S.U; Bıçakçı, N. (2020) Soliter Pulmoner Nodüllerin Değerlendirilmesi: Malign Lezyonların Ayırıcı Tanısında F-18 FDG PET/BT' nin Tanısal Değeri. *Dicle Tıp Dergisi / Dicle Med J*, 47 (1): 194-201.
- 12.Travis, W.D., Brambilla, E., Riely, G.J. (2013). New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials, *J Clin Oncol*, 31, 992-1001.

Hemşirelikte Stres ve Probiyotikler

Süreyya BULUT¹ Serap GÖKÇE ESKİN²

1 Dr. Öğretim Üyesi Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları AD, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3813-8203>

2 Doç. Dr. Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Aydın, Türkiye, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8940-6116>

Stres; insanların esenlik ve huzuru için, tehlikeli bir uyarı olarak algılanan, olayların yetersiz şekilde ele alındığını gösteren, belirgin olmayan fizyolojik ve psikolojik tepkidir. Bir başka tanıma göre ise, vücudun normal fizyolojik süreçlerinde sapmaya yol açabilen herhangi bir dışsal veya içsel faktördür (Biganeh et al., 2022, Koç ve ark 2017).

Hastaneler, iş güvenliği ile ilgili riskli çalışma ortamlarından birisidir. İş sağlığı ve güvenliği açısından analiz edildiğinde ise bu ortamda görev yapan sağlık çalışanları, gerek fizyolojik ve gerek psikososyal boyutta çeşitli sağlık sorunları ile sık karşılaşmaktadır (Meydanlıoğlu 2013). Hemşireler sağlık bakımı veren meslekler arasında daha fazla iş ortamından kaynaklanan stres yaşamaktadırlar. Hastanelerde görev yapan ve sayıca en büyük çoğunluğa sahip olan, hastanelerde uzun çalışma saatleri geçiren hemşirelik mesleği üyeleri, hastane ortamının doğal ritminde var olan stres faktörünün etkilerine kolayca maruz kalabilmektedirler (Biganeh et al., 2022; Çetin Aydın ve ark, 2020; Günüşen, 2017; Panahi et al., 2022).

Hemşirelik mesleğinin yoğunlukla kadınlar tarafından yürütülmesi, iş yaşamında kadın ve anne olmanın getirdiği sorunlarla da karşı karşıya getirmekte ve kadının cinsel rolü nedeniyle uygulanan toplumsal baskılar da hemşirelerin yaşadığı stresin boyutunu genişleten diğer faktörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun yanı sıra hemşirelikte sıra ameliyathane, yoğun bakım üniteleri gibi kritik bakım ortamlarının sahip olduğu koşullar da önemli stresörler içermektedir. (Tel ve ark 2012). Hemşirelikte stresin yaygın nedenleri arasında deneyimsizlik, çalışma ortamı, rol çatışması ve hastalar ve aileleriyle ilgili sorunlar olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra hemşirelerin deneyimlediği sağlık hizmeti politikası, güçsüzlük duygusu, çalışma saatleri, yetersiz kaynaklar, yetersiz yönetici desteği, psikolojik ve sosyal destek eksikliği gibi zorluklar nedeni ile stres yüklerinin arttığı bildirilmektedir (Mert, 2018). Ayrıca travmatik uyarılara maruz kalan bireylerle etkileşimde olan hemşirelerde ikincil travmatik stres gelişebilir (Kelle Dikbaş & Okanlı, 2022).

Hemşirelikte stresin nedenleri kadar sonuçları da önemli bir tartışma konusudur. Hemşirenin stresi birey aile, kurum ve toplumu ilgilendiren sonuçlar doğurmaktadır.

Mesleki stres ve iş yükü, hemşireler arasında işten ayrılmayı artırmakta, hasta bakımının nitelik ve niceliğini azaltmakta, sunulan hizmetin kalitesinin düşmesi, performansın düşmesi, kişiler arası ilişkilerde azalma, çabuk sinirlenme, iş ve evdeki görevlerini yerine getirmeme gibi sorunlara yol açmaktadır. Ayrıca mesleki stres bakım maliyetlerini artıran ve hasta güvenliği riskini artıran yaygın risk faktörleridir (Biganeh et al., 2022; Çankaya, 2020; Öcal., 2015). Çalışanlar, iş yerinde oluşan stres nedeni ile sağlıklarını kaybedebilmektedirler (Sarıçam

2012). Hemşirelerin stres düzeyinin arttığı durumlarda sık karşılaşılan diğer sorunlar huzursuzluk, halsizlik, yorgunluk, kas, bel ve sırt eklem ağrıları, boyun ve omuzlarda sertlik, korku, endişe, memnuniyette azalma, unutkanlık, öfke ve endişe ve işten soğumadır (Öcal 2015). Stresin sonucunda oksidatif stres düzeyi artmaktadır. Yapılan bir çalışmada hemşirelerin kan oksidan biyobelirteç düzeyi ile stres düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. stres düzeyi düşük hemşirelerde ise toplam antioksidan düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (Biganeh et al., 2022). Oksidatif stresin artışı kronik hastalıklarla ilişkilidir. Bu durum hemşirelerde kronik hastalık gelişme riskini arttırmaktadır. Chang ve ark (2021) hemşirelerin yüksek stres seviyeleri, yaş, vücut kitle indeksi, çalışma saatleri, hiperlipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyon ile pozitif olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir.

Hemşirelerin fizyolojik ve psikososyal sağlığını korumak ve geliştirmek stres kaynaklarının belirlenmesi ve stresle başa çıkma yöntemlerinin etkili olarak kullanılması büyük önem taşır. Hemşireler stres düzeyini azaltmak için farklı yöntemler kullanmaktadır. Hindistan’ da 1040 hemşirenin katılımıyla yapılan bir araştırmada hemşirelerin en çok kullandıkları başa çıkma yönteminin sosyal desteğe başvurma olduğu tespit edilmiştir (Jose et al 2013). Mezun hemşirelerle yürütülen diğer çalışma sonuçlarına göre, stresle baş etme konusunda hemşirelerin sıklıkla uyku ilacı kullanma, aşırı yemek yeme, sigara içme ve duygusal başa çıkma tarzını tercih ettikleri görülmektedir (Dagget et al., 2016; Bregar et al, 2018, Mert Boğa ve ark, 2019; Tel ve ark. 2012). Hemşirelerin stresle başedebilmesi için stres düzeylerini azaltabilmek düşüncelere odaklanma yöntemleri, olumlu çalışma ortamı oluşturma, molalı çalışma, molalarda müzik, egzersiz, etkinlikler, nöbet ertesi dinlenme sürelerinin olanaklar dahilinde uzatılması, zaman yönetimi gibi öneriler verilmektedir (Akbar et al., 2016; Fidan &Odabaş, 2022; Mahfouz & Alsahli, 2016). Aromaterapi, masaj, meditasyon, yoga gibi nonfarmakolojik yaklaşımların algılanan stres düzeyini azaltmada olumlu etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Gök Metin, 2019, Green & Kinchen, 2021). Green & Kinchen hemşirelere uyguladıkları farkındalık meditasyonunun stres azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir. Panahi ve ark (2022) yaptıkları çalışmada hemşirelerde strese bağlı artan oksidatif stresi azaltmak için eğitim müdahalesinin etkinliğini ortaya koymuştur.

Stres düzeyinin azaltılmasında kullanılan etkili teknikler bulunmaktadır. Özellikle beslenme ve egzersiz gibi fiziksel sağlığı iyileştiren davranışların yanısıra bilişsel ve duygusal işleyişi iyileştiren stratejiler de önerilmektedir (Noah et al., 2022; Worthen & Cash., 2022). Sağlıklı beslenme bu yöntemler arasında etkin ve kullanımı kolay bir müdahaledir (Nah et al., 2022). Çin de yapılan bir çalışma diyet çeşitliliğinin strese etki ettiğini, diyet çeşitliliği yüksek olan

bireylerin stres düzeyinin azaldığını bildirmektedir (Zhou et al., 2022). Literatür incelendiğinde genel olarak kanıtların çoğu stres ile magnezyum, çinko, kalsiyum, demir ve niasin, gibi stresin mikro besin konsantrasyonlarının etkilendiğini bildirmektedir (Lopresti., 2020). Stres düzeyi yüksek bireylerde mikrobesein takviyesi önerilmektedir. Noah ve ark (2021) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada stresli sağlıklı yetişkinlerde magnezyum takviyesinin stresi azaltmada etkili olduğunu bildirmektedir.

Beyin ve bağırsaktaki dokuların her ikisi de fetal gelişimdeki ektodermal hücrelerden türetilir ve stres, diyet, obezite ve nörotransmitterler dahil psikiyatrik bozukluklar arasında bir bağlantı sağlayabilen ortak sinyal yollarını paylaşırlar (Bremner et al., 2020). Bağırsak ve beyinin embriyonun oluşma ve gelişmesinden önce bölünen aynı doku kümesinden meydana geldiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bağırsaklar ikinci beyin olarak kabul edilmektedir (İsmailoğlu ve Öngün Yılmaz., 2019; Nazlıkul ve Acarkan 2019). Son yıllarda bağırsak-beyin ekseninin stres regülasyonu için ne kadar önemli olduğu vurgulanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının stresle ilişkisi göz önüne alındığında mikrobiyatayı destekleyici probiyotik kullanımının stres üzerine olumlu etki göstermesi beklenmektedir. Probiyotikler bağırsak- beyin eksenine ve merkezi sinir sistemine etkisi ile nörotransmitter aktivitesini değiştirmektedir. Son birkaç on yılda, artan sayıda hayvan çalışması, beyin ve bağırsak mikrobiyomu arasındaki çift yönlü bağlantı yoluyla, ruh hali, biliş ve strese tepkiyi düzenlemede probiyotiklerin rolünü göstermiştir (Bremner et al., 2020; Özer ve ark. 2019). Varanoske ve ark (2022) şiddetli fiziksel ve psikolojik stresin bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açtığını bildirmiştir. Bununla birlikte, artan bağırsak geçirgenliği stres ve bilişsel gerileme ile ilişkilendirilmiştir. Zhao ve ark (2022) maymunlarda yaptıkları deneysel çalışmada uyku bozukluğunun neden olduğu stres tepkileri ve bağırsak disbiyozu arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Buna göre probiyotik takviyesi yapılan hayvanlarda bağırsak dispiyozisi ve stres düzeyinde azalma tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada probiyotik (*Lactobacillus plantarum* DR7) takviyesinin stresli yetişkinlerde psikolojik işlevleri, bilişsel sağlığı ve hafızayı iyileştirmek için doğal bir strateji olarak uygulanabileceği bildirilmiştir (Chong et al., 2019) .

Hemşirelerde fiziksel, ruhsal ve çevresel faktörlere bağlı olarak yüksek düzeyde stres ortaya çıkmaktadır. Stres yönetiminde pek çok yöntem önerilmekte olup en kolay ve etkin yöntemin tespit edilmesi önem taşımaktadır. Bu anlamda beslenme stratejileri önem kazanmaktadır. Yapılan bir çalışmada duygusal zihinsel bozuklukların daha az vitamin B6 ve B12 alımı olan hemşirelerde ortaya çıkma olasılığı daha yüksek olduğu saptanmıştır (Sofyan et al.,2022). Bireysel diyetlerin oluşturulması uygun ancak sürdürülmesi zor stratejilerdendir.

Probiyotik kullanımı ise bireysel farklılıklardan en az etkilenebilecek kolay uygulanabilir olması açısından üzerinde durulması gereken bir öneri olabilir. Hemşirelerde probiyotik kullanımının stres üzerine etkilerine ilişkin araştırma sonuçlarına gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Akbar, RE, Elahi, N., Mohammadi, E., Khoshknab, MF (2016). What strategies do the nurses apply to cope with job stress?: A qualitative study. *Global Journal of Health Science*, 8(6), 55-64, doi:10.5539/gjhs.v8n6p55
2. Biganeh, J., Ashtarinezhad, A., Behzadipour, D., Khanjani, N., Tavakoli Nik, A., & Bagheri Hosseinabadi, M. (2022). Investigating the relationship between job stress, workload and oxidative stress in nurses. *International journal of occupational safety and ergonomics: JOSE*, 28(2), 1176–1182. <https://doi.org/10.1080/10803548.2021.1877456>
3. Bregar, B, Skela-Savič, B, Kores, Plesničar, B. (2018) Cross-sectional study on nurses’ attitudes regarding coercive measures: the importance of socio-demographic characteristics, job satisfaction, and strategies for coping with stress. *BMC Psychiatry*. 4,18(1), 171.
4. Bremner, J. D., Moazzami, K., Wittbrodt, M. T., Nye, J. A., Lima, B. B., Gillespie, C. F., Rapaport, M. H., Pearce, B. D., Shah, A. J., & Vaccarino, V. (2020). Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*, 12(8), 2428. <https://doi.org/10.3390/nul2082428>
5. Chang, P. Y., Chiou, S. T., Lo, W. Y., Huang, N., & Chien, L. Y. (2021). Stressors and level of stress among different nursing positions and the associations with hyperlipidemia, hyperglycemia, and hypertension: a national questionnaire survey. *BMC nursing*, 20(1), 250. <https://doi.org/10.1186/s12912-021-00777-y>
6. Chong, H. X., Yusoff, N. A. A., Hor, Y. Y., Lew, L. C., Jaafar, M. H., Choi, S. B., Yusoff, M. S. B., Wahid, N., Abdullah, M. F. I. L., Zakaria, N., Ong, K. L., Park, Y. H., & Liong, M. T. (2019). *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial microbes*, 10(4), 355–373. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0135>
7. Çankaya, M. (2020). Hastane çalışanlarındaki iş stresinin işten ayrılma niyeti üzerindeki etkisi, *BMIJ*, 8(1), 121-143.
8. Çetin Aydın, G., Aytaç, S. & Şanlı, Y. (2020). Hemşirelerde Algılanan Stres ve Stres Semptomlarının İşten Ayrılma Eğilimi Üzerindeki Etkisi . *IBAD Sosyal Bilimler Dergisi* , 2020 Special Issue , 526-538 . DOI: 10.21733/ibad.789662
9. Dagget, T., Molla, A., & Belachew, T. (2016). Job related stress among nurses working in Jimma Zone public hospitals, South West Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Nursing*, 15(39), 1-10, doi:10.1186/s12912-016-0158-2

- 10.Fidan, G., Çalışkan D. (2022). Covid-19 Salgını Sürecinde Hemşirelerin Algılanan Stres Düzeylerinin Belirlenmesi: Sosyal Ağ Tabanlı Tanımlayıcı Bir Çalışma. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 38(1), 21 – 28. <https://doi.org/10.53490/egehemsire.1000426>
- 11.Green, A. A., & Kinchen, E. V. (2021). The Effects of Mindfulness Meditation on Stress and Burnout in Nurses. *Journal of holistic nursing : official journal of the American Holistic Nurses' Association*, 39(4), 356–368. <https://doi.org/10.1177/08980101211015818>
- 12.Günüşen, N.P. (2017). Hemşirelerin ruh sağlığının korunması ve güçlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Psikiyatri Nurs-Special Topics, 3(1), 12-88.
- 13.İsmailoğlu Ö., Öngün Yılmaz H. (2019). Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi. 1(1): 38-56
- 14.Jose, T T and Bhat, S M. (2013), A Descriptive Study On Stress And Coping Of Nurses Working In Selected Hospitals Of Udupi And Mangalore Districts Karnataka, India, IOSR Journal of Nursing and Health Science, 3(1), 10-18.
- 15.Kelle Dikbaş, Ş., Okanlı, A. (2022). Hemşirelerde ikincil travmatik stres ve stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. SBÜ Hemşirelik Dergisi, 4(1), 7-14. doi: 10.48071/sbuhemsirelik.1055982
- 16.Koç, S., Özkul, A.S., Ürkmez, D.Ö., Özel, H.Ö., Çevik, L.Ç. (2017). Bir sağlık kuruluşunda görev yapmakta olan hemşirelerin stres kaynaklarının ve düzeylerinin analizi. Okmeydanı Tıp Dergisi, 33(2), 68-75, doi:10.5222/ otd.2017.1100
- 17.Lopresti A. L. (2020). The Effects of Psychological and Environmental Stress on Micronutrient Concentrations in the Body: A Review of the Evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 11(1), 103–112. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz082>
- 18.Mahfouz R, Alsahlı H (2016). Perceived stress and coping strategies among newly nurse students in clinical practice. Journal of Education and Practice. (7):23 1:18-128.
- 19.Mert, İ. S. (2018). Hemşire ve stajyer hemşirelerde en fazla stres yaratan olayların nitel araştırma yöntemiyle incelenmesi . Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi , 17 (67) , 1043-1059 . DOI: 10.17755/esosder.343043
- 20.Mert-Boğa, S., İlter, G., Aydın-Sayılan, A., Kersu, Ö., & Baydemir, C. (In press). (2019) Hemşirelik bakımını olumsuz etkileyen etmenler ile hemşirelerin stresle başa çıkma yöntemleri arasındaki ilişkinin

- incelenmesi. Türkiye Klinikleri J Sağlık Bilimleri, 4(3):251-60, doi: 10.5336/healthsci.2019-65513
- 21.Meydanlıoğlu, A. (2013), Sağlık Çalışanlarının Sağlığı ve Güvenliği, Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi, 2(3), 192-199.
- 22.Nazlıkul, Acarkan. Y (2014). Bağırsak ve enterik sinir sisteminin Regülasyondaki önemi. Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöralterapi Dergisi 8(1):1-7.
- 23.Noah, L., Dye, L., Bois De Fer, B., Mazur, A., Pickering, G., & Pouteau, E. (2021). Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress and health : journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 37(5), 1000–1009. <https://doi.org/10.1002/smi.3051>
- 24.Öcal, D, Kürklü, S, Tekin, K. (2015), Bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Stres ve Motivasyon Düzeylerinin Belirlenmesi, Sağlık Akademisyenleri Dergisi, 2(3), 147-154.
- 25.Özer, M., Özyurt, M., Harsa,Ş.T. (2019). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Bağırsak-Beyin Aksına Etkisi. Akademik Gıda 17(2) :269-280
- 26.Panahi, D., Pirposhteh, E. A., Moradi, B., Poursadeqiyan, M., Sahlabadi, A. S., & Kavousi, A. (2022). Effectiveness of educational intervention on reducing oxidative stress caused by occupational stress in nurses: A health promotion approach. *Journal of education and health promotion*, 11, 273. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_1425_21
- 27.Sarıçam, H. (2012), İş Sağlığı ve Güvenirliği Kapsamında Hemşirelerin Karşılaştığı Risk ve Tehlikelerin İş Stresi Düzeyleri Üstüne Etkisi, Yüksek Lisans Tezi, D.E.Ü.
- 28.Sofyan, M., Fitriani, D. Y., Friska, D., Basrowi, R. W., & Fuady, A. (2022). B Vitamins, work-related stress and emotional mental disorders: a cross-sectional study among nurses in Indonesia. *Nursing open*, 9(4), 2037–2043. <https://doi.org/10.1002/nop2.1213>
- 29.Tel, H, Aydın, H, Karabey, G, Vergi, İ, Akçay, D. (2012), Hemşirelerde İşe Bağlı Gerginlik ve Stresle Baş Etme Durumu, Cumhuriyet Hemşirelik Dergisi, 1(52), 47-51
- 30.Varanoske, A. N., McClung, H. L., Sepowitz, J. J., Halagarda, C. J., Farina, E. K., Berryman, C. E., Lieberman, H. R., McClung, J. P., Pasiakos, S. M., & Philip Karl, J. (2022). Stress and the gut-brain axis: Cognitive performance, mood state, and biomarkers of blood-brain barrier and intestinal permeability following severe physical and psychological

- stress. *Brain, behavior, and immunity*, 101, 383–393.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2022.02.002>
31. Worthen, M., & Cash, E. (2022). Stress Management. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
32. Zhou, J., Wang, H., & Zou, Z. (2022). Inverse Association between Dietary Diversity Score Calculated from the Diet Quality Questionnaire and Psychological Stress in Chinese Adults: A Prospective Study from China Health and Nutrition Survey. *Nutrients*, 14(16), 3297.
<https://doi.org/10.3390/nu14163297>
33. Zhao, N., Shu, Y., Jian, C., Zhou, Z., Bao, H., Li, X., Cheng, X., Zhao, Y., Jin, S., & Shu, X. (2022). *Lactobacillus* Ameliorates SD-Induced Stress Responses and Gut Dysbiosis by Increasing the Absorption of Gut-Derived GABA in Rhesus Monkeys. *Frontiers in immunology*, 13, 915393.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.915393>

Ultrasonografiden HIFU'ya : Tanıdan Tedaviye¹

Süreyya NUR² , Ali ŞAHİN³

1 Bu çalışma, “Nur, S., (2016), Rhomboid ve HIFU dönüştürücülerin lineer olmayan akustik alan yapılarının incelenmesi, Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İnönü Üniversitesi, Malatya” künyeli tezden türetilmiştir.

2 Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri MYO, Orcid:0000-0002-8504-5309.

3 Prof.Dr., İnönü Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Orcid: 0000-0002-1351-2385

1. Ultrasonun Tarihçesi

Akustik veya ses bilimi; mekanik dalgaların, katı, sıvı ve gaz ortamları içinde yayılımını, özelliklerini, bulundukları ortamlarla olan etkileşimlerini, canlılar üzerindeki fizyolojik ve psikolojik etkilerini inceleyen bir bilim dalıdır. Bu bilim dalı fizik, mühendislik, mimarlık, dil, müzik, fizyoloji, odyoloji, psikoloji, nöroloji gibi akademik alanları kapsayan geniş bir alandır [1].

Ses, insan kulağında işitsel duyulanma yaratan, nesnelerin titreşiminden meydana gelen ve maddesel bir ortam içerisinde (hava, su vb.) bir yerden başka bir yere, sıkışma ve genleşmeler şeklinde ilerleyen bir basınç dalgasıdır. Ses, titreşim hareketi yapan bir nesnenin etrafına yaydığı titreşim dalgaları olarak da tanımlanabilir. Sesin yayılması için maddesel ortama ihtiyaç vardır yani ses, boşlukta yayılmaz, genelde havada küresel dalgalar şeklinde yayılır. Seslerin frekanslarının ve şiddetlerinin farklı olmasından dolayı, titreşim hareketi yapan farklı nesnelerden farklı sesler duyulur [2].

İşitme frekansının üstündeki ses dalgaları, ultrasonik (ses üstü, 20 KHz) olarak adlandırılırken, işitme frekansının altındaki ses dalgaları, infrasonik (ses altı, 20 Hz) olarak adlandırılır. Bu sesler, sahip oldukları özelliklerden dolayı geniş bir şekilde incelenmekte ve bu özelliklerden dolayı birçok alanda kullanılmaktadır [3,4,5]. Tıp ve endüstriyel görüntülemede önemli bir yere sahip olan ultrasonik dalgalar (ultrasound), hem teşhis hem de tedavi gibi sayıları giderek artan tıbbi yöntemlerin temelini oluşturur. Özellikle katı [6] ve sıvılar [7,8] üzerine yapılan bilimsel araştırmalarda kullanılan ultrason, pek çok uygulamaya sahiptir.

Gaz, sıvı veya katı boyunca yayılan ses, lineer olmayan durumun oluşmasına sebep olmaktadır. Lineer olmayan etkiler, akustikte önemli bir rol oynar. Bu etkiler, bir ses dalgasının sinusoidal dalga formunun, neredeyse şok dalga formu gibi üçgen olacak kadar bozulmasına sebep olur. Bu duruma lineer olmayan durum denir. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda lineer olmayan akustik dalgaların su içerisindeki yayılımı incelenmiş, dalga direnci su ortamına yakın olan ortamlar için medikal aletler dizayn edilmiştir. Bunun için önce KZK dalga denklemi su içerisinde çözülerek, vücut ortamına genelleştirilmiş ve bu verilere dayanarak ultrasonik medikal cihazları dizayn edilmiştir [1].

Ultrason cihazında kullanılan sesin oluşturulması için, önce elektriksel enerjinin bir levhayı, bir diyaframı, bir zarı titreştiren mekaniksel enerji haline dönüştürülmesi gerekir ve sonra bu mekaniksel enerjinin akustik enerjiye dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşümü sağlayan malzemeler piezo-elektrik maddelerdir. Piezo-elektrik cisimlere herhangi bir basınç uygulandığında, kristalin yüzeyleri arasında bir AC gerilimi meydana gelmektedir. Bu durumda, düzgün kesilmiş bir kristal üzerine akustik enerjinin

yapmış olduğu basınç (titreşim), elektriksel potansiyel oluşturur. Bu olay, “*piezo-electric olay*” olarak tanımlanır. Tam tersi durumda ise, kristale uygulanan elektriksel enerji sonucunda, akustik enerji meydana gelmektedir. Bu da “*ters piezo-electric*” olay olarak tanımlanır. Kristallerdeki piezoelektrik etkinin keşfedilmesi ile daha güçlü ultrason kaynakları elde edilmiştir. Daha sonra değişik kalınlıklarda üretilen quartz gibi bazı doğal kristallerin plakalarına elektrik alan uygulanabildiği keşfedilmiş ve son derece verimli seramik piezoelektrik transduserler, geliştirilmiş ve değişik ortamlarda kullanılmaya başlanmıştır [1, 9].

Akustik bilimi üzerine yapılan çalışmalar ışığında, 1880 yılında Jacques ve Piere Curie kardeşlerin çalışmaları sırasında bazı kristallerin belli açılardan baskıya maruz bırakıldıklarında elektrik yaydıklarını görmeleri ile deneysel olarak ilk ultrasonik dalga gözlemi gerçekleşmiştir. Curie kardeşler, kristaller üzerine rezonans frekanslarında alternatif akım gönderdiklerinde maddelerin yüksek frekanslarda ses dalgaları yaydıklarını bulmuşlar [10, 11, 12]. J.G.Holmes 1954 yılında, su banyosu ve su yastığı yardımı ile hasta muayenesini gerçekleştirdiği, ilk sayılabilecek ultrasonografiyi yapmıştır. 4 yıl sonra, J.Donald ve T.G.Brown [13] karın organlarının, kalbin ve tiroidin iki boyutlu resimlerini veren Kontakt Scan’ını (Transduser veya Prob da denilmektedir) kullanmıştır. Bunun üzerine, fizikçi George Ludwig, araştırmacı Dr. Karl Dussik’in ilk kez kafa içindeki patolojik oluşumların tanısında kullandığı ultrasound cihazının [14] eksikliklerini gidererek günümüzde kullanılan ultrasound cihazın gelişmesine, öncülük etmiştir. II. Dünya Savaşından sonra Ludwig ve Struthers ilk kez safra kesesi içindeki taşları, ultrason cihazıyla görüntülemişlerdir. Fakat böbrek taşı ve safra kesesi taşıyı kırmak için odaklanan şok dalgalarının kullanımı, şok dalgaları ve Burger denklemi üzerine yapılan uzun çalışmalardan sonra, 1985 yılında gerçekleştirilmiştir [10].

Yüksek genlikli ultrasonik dalganın, günümüzde en önemli kullanım alanı, tıpta ultrasonik görüntülemedir (sonogram). Ultrasonik dalgalar, pek çok tıbbi diagnostik prosedürlerle kullanılmaktadır. Bu dalgalar, hastanın incelenen organına doğru gönderilmekte ve farklı yoğunluklu dokular arasındaki sınıra ulaştığında yansımaktadır. Bu yansıyan dalgalar, aynı verici ile algılandıktan sonra bir monitörde gözlenmektedir. Ultrason, çeşitli organlarda malignan (kötü huylu tümörü) ve hemorajiyi (kanamayı) tespit etmek için de kullanılabilir. Ayrıca, geniş kan damarları ve kalp kapakçıklarının gerçek zamanlı hareketini gözlemek için de kardiyolojik teşhiste kullanılmaktadır. Hava, kemik ve diğer kalsifike olmuş (kireçleşmiş) dokular, ultrason demetinin çoğunu absorbe etmektedir. Bu nedenle ultrasonun ilk kullanıldığı dönemlerde, kemik ve akciğeri incelemede ultrason, kullanılamamaktaydı [1].

2. HIFU'nun Tarihçesi

Fransız Paul Langevin, birinci dünya savaşının ilk yıllarında, magnetostriktif i (manyetik alan uygulandığında şekli veya boyutu değişen ferromanyetik malzeme) ve quartz piezoelektrik malzemelerini, denizaltı araçlarında detektör amaçlı kullanmıştır. Detektör çevresinde balıkların öldüğü ve detektörü kumanda eden kişilerin ellerinde ciddi ağrılar olduğu tespit edilmiş ve o yıllarda, ilk defa ultrasonun biyolojik etkileri görülmüştür [15,16,17]. 10 yıl sonra, Wood ve Loomis, "Yüksek şiddetli yüksek frekanslı ses dalgasının fiziksel ve biyolojik etkileri" çalışmasında [18], küçük balık ve kurbağaların yüksek güçlü ultrason ile ışılandıktan sonra öldüğünü yayınlamışlardır. 1939 yılında Pohlman vd [19], ultrasonun tıp alanında ilk kullanımını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmada, sırt ağrısı, nevralji ve kas ağrısı çeken hastalara, 800 kHz ve 4–5 Watt/cm² yoğunlukta, 10 gün boyunca günde 10 dakika ultrason uygulanmış ve hastaların ağrılarında azalma olduğunu bildirmişlerdir. Bu dozun, dokularda belli derecede ısı artışı meydana getirirse de dokuda ısısal hasar oluşturmayacak bir miktar olduğu kabul edilmiştir. ABD'de, Fry tarafından, Parkinson hastalıkları dahil çeşitli nörolojik rahatsızlıkların tedavisi amacıyla yapılan, odaklanmış ultrason araştırmaları ve ultrasonun biyolojik etkilerini inceleme çalışmaları, odaklanmış ultrasonun gelişimine katkı sağlamıştır [20-22]. Ultrason uygulaması, 1950'li yıllardan beri birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat 1949 yılında, Halsscheidt vd [23], alt dudağında lezyonu olan bir hastada tedavi amaçlı uyguladıkları ultrason, alveoler kemikte osteomyelit geliştirdiğini rapor etmişlerdir. Bu rapordan sonra, genel kanı, kemik dokusunun ultrason enerjisinden zarar göreceği bu nedenle kemik dokunun ultrason dalgalarından uzak tutulması gerektiği yönünde olmuştur. Bu kanıyı değiştirebilecek ilk çalışma, kemik doku üzerine ultrason uygulamasının etkilerini incelemek üzere 1950 yılında Maintz tarafından yayınlanmıştır [24]. İlk defa ultrasonun kemik üzerine zararlı etkileri değil de iyileştirici etkisi ortaya konulması açısından bu çalışma, bu alanda bir dönüm noktası olma özelliği taşımıştır [25].

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) terimini ilk araştıran Lynn [26], HIFU'nun, vücut içerisindeki tümörlü derin dokulara ulaşabilmek için aradaki dokulara zarar vermeden ısı enerjisinin nasıl iletebildiğini tanımlamıştır. HIFU, ultrason demetini, birkaç milimetre kadar küçük bir odak bölgesine odaklayan akustik lensli düzlem disk transduser veya konkav transduser aracılığıyla üretmektedir. Odaktaki bu yoğun enerji birikimi, hedeflenen bölgede hücre nekrozuna sebep olan ısının hızlı bir şekilde artmasına sebep olmaktadır. HIFU ablasyon uygulamalarında tedavilerin amacı, sadece hedef doku hacmi içindeki dokuları öldürmektir. Bu amaca ulaşmak için, akustik çıkış gücü, dokunun absorbe ettiği enerji ve biyolojik etkilerin sonuçları arasındaki ilişki bilinmelidir.

İlk HIFU çalışmaları, hücrelerin ısıya cevabı iyi anlaşılmamıştır. Bu nedenle, araştırmacılar, çeşitli dokulardaki hücre ölümünün gözlemlendiği “şiddet eşik değerleri”ni yayınlamışlardır [27, 28]. Ardından, ısı etkilerinin rolü, daha detaylı bir şekilde araştırılmış [29] ve bu araştırma, “ısı dozu” kavramına öncülük etmiştir [30,31]. 1980’lerde HIFU teknolojisi, glokoma tedavisi için geniş ölçüde incelenmiştir [32,33], fakat Parkinson hastalığına benzer hastalıklara, lazer tabanlı alternatif tedaviler sunulduğundan, bir süre bu alanla ilgili incelemeler bırakılmıştır. 1980’lerin sonu ve 1990’ların başlarında, teknik gelişmelerin yanı sıra, özellikle prostat tedavisi için HIFU ile yapılan yeni uygulamalar, HIFU’nun uygulanabilir bir medikal teknolojisi olarak yenilenmesine sebep olmuştur [33,34].

Lineer olmayan akustiğin biyolojik dokuya etkisi, akustik basıncın yüksek seviyelerinde, şok cephesinin oluşumundaki ultrasonik dalga formunun bozulması ile sonuçlanır. Bu etki HIFU’da etkili bir şekilde kullanılabilir. Odakta testere dişli dalga formu oluştuğunda soğrulmayla ilgili oran artar. Bu da, odaklı cerrahi ve hemostasis gibi HIFU’nun teröpatik uygulamalarında kullanılabilir. HIFU’nun ısı etkileri, yarar sağlamasına rağmen, doku ısınmasına sebep olan mekanizmalar hala araştırılmaktadır. HIFU’nun çıkış seviyeleri yeterince yüksek olursa, keskin süreksizlik veya şok cephesi, HIFU aletinin odak bölgesinde değişebilir, ultrason enerjisinin soğurulmasında ilave artışlara yol açabilir. Terapötik ultrasondaki bu lineer olmayan etkilerin her ikisinin rolünü inceleyen önemli bir çalışma yapılmıştır. Son yayınlar ile tedavideki her iki mekanizmanın bağlı rolleri kanıtlanırken hala HIFU topluluğunda aktif bir şekilde tartışılmaktadır[35-39]. Sapozhnikov vd [40], ısının lineer olmayan etkisini araştırmak için doku fantomunda teorik ve deneysel çalışmalar yapmışlardır. Teorik model, ısının Bio-Heat denklemlerini de içine alan KZK denklemleriyle elde edilmiştir. Puls modunda, sürekli moddan daha etkili ısı alanı elde edilmiştir. Deneysel sonuçlar, ısı alanının sayısal modellemesi ile kıyaslanmıştır [40]. Hayvan veya klinik çalışmalara geçilmeden önce, ultrasonik görüntü kılavuzluğunda HIFU aygıtlarının hızlı karakterizasyonu ve kalibrasyonu için Lafon vd [41], fantom üretmişlerdir. Bu zaman diliminde, Burov, kanser tedavisi için hem hayvan hem de klinik çalışmalarında, HIFU tekniğini kullanmıştır [42].

Lineer olmayan yayılım, temel frekanstan çok daha hızlı absorbe edilip ısıya dönüşen, yüksek şiddetli ultrasonik dalgalarının oluşmasına sebep olur. Bu gibi lineer olmayan etkiler önceden araştırılmasına rağmen ve HIFU tedavilerini önemli ölçüde değiştirmediği bulunmasına rağmen, Canney vd tarafından [43], sunulan çalışmada, $25,000 \text{ W/cm}^2$ ’ye kadar şiddetlerde çalışan bir 2 MHz HIFU kaynağı, transparan dokuyu taklit eden fantomları ve ex vivo (dış ortamda) sığır karaciğer örneğini ısıtmak için kullanılmıştır. Kaynamanın başlaması, yüksek

hızlı fotoğraflama, bir 20 MHz pasif kavitasyon dedektörü ve HIFU kaynakta kullanılan voltajın dalgalanması kullanılarak dedekte edilmiştir. Hesaplamalarla tahmin edildiği gibi, deneyde, şoklanmış odak dalga formları, 3ms'den daha az bir zamanda kaynama ürettiği ve kaynama başlama zamanının, HIFU çıkış gücündeki küçük değişimlere karşı hassas olduğu bulunmuştur. Şok dalgaların bir sonucu olarak oluşan lineer olmayan ısınma, HIFU için önemlidir ve tedaviyi değiştirdiği için klinisyenlerin, çok hızlı kaynama potansiyelinin farkında olması gerektiği vurgulanmıştır.

Derinlere doğru yerleşmiş kanser tedavisi için HIFU'nun gelişimi istenilmiştir fakat insan vücudunun inhomojenitesinden dolayı odak noktası, yer değiştirmektedir. Okital vd [44], bir dizi transduserin uygun faz kontrolünü gerçekleştirerek ve ablasyon bölgesinin sayısal tahmini ile HIFU tedavisinin ameliyat öncesi planlamasını desteklemeye çalışmışlardır. Çalışmalarında, canlı bir insan vücudunun CT/MRI verilerinden oluşturulan bir voksel fantom kullanarak bir HIFU simülatör geliştirmişlerdir. HIFU simülatör, dizi transduserlerin faz kontrolü sayesinde ablasyon bölgesinin hedefe yakın gelişeceğini tahmin etmektedir. Kütle ve momentum denklemleri, bir inhomojen ortam boyunca basınç yayılımını tekrar üretmek ve ortamın durum denklemi ile birleştirmek için çözülmüştür. Karaciğer kanseri için bir dizi transduserli HIFU tedavisi sayısal olarak yeniden oluşturulmuştur. Faz kontrolsüz sonuçlar, insan vücudunun inhomojenitesinden dolayı odak noktasının yer değiştirmesi ve difüzyonu göstermesine rağmen, ön hesaplamadan elde edilen uygun bir faz gecikmeli dizi transduser kullanarak temiz bir odak noktası elde edilmiştir.

HIFU alanlarının akustik karakterizasyonu, hem dokularda ultrasonun tesir ettiği biyolojik etkilerin doğru tahmini için hem de klinik HIFU aygıtların düzenleyici standartların geliştirilmesi için önemlidir. Odakta ve odak etrafında HIFU alan parametrelerinin belirlenmesi için, Canney vd tarafından [45], bir metod önerilmiştir. Nonlineer dalga yayılımı, suda ve dokuyu taklit eden bir jel fantomda, odak uzunluğu 4,4 cm olan ve 2 MHz'lik bir transduser ile modellenmiş ve ölçülmüştür. HIFU alanlarının karakterizasyonu için hidrofons ölçüleri, ışımlanan gücün tüm menziline suda yapılması gerekmektedir, bununla birlikte hidrofonsun tahribatına yol açan kavitasyon, yüksek çıkış gücünde ortaya çıkar. Bu sorundan kaçınmak için, Bessonova vd tarafından [46], elektrodları kaplayan ilave koruyucu tabakalı yeni bir hidrofons geliştirilmiş ve deneylerle test edilmiştir. Tek bir elementli 1 MHz'e odaklanan ultrason kaynağı, aksiyel ve lateral düzlemde akustik alanın detaylı ölçümleri için kullanılmıştır. Başlangıçta tek tip genlik dağılımlı periyodik dalgaların demetleri için sayısal model, KZK denkleminde dayandırılarak yapılmıştır. Sayısal çözümler, deneysel veriler ile karşılaştırılmış ve %10 içinde iyi bir uyum bulunmuştur.

3. Sonuç

Ultrason, görüntülemeye kullanılması yanı sıra tedavide de kullanılmaya başlanmıştır. İlk tıp uygulamalarından birisi, derin dokularda terapötik ısınmadır çünkü doku tarafından ultrasonun soğurulması, ultrason enerjisinin ısıya dönüşmesiyle sonuçlanır. Bu ısı, kanser dokusunu ısıtarak kanser hücrelerinin kalkanlarını (hücre duvarlarını) ortadan kalkmasını sağlamaktadır. Kanser hücrelerinin hücre duvarları, normal hücrelerden daha kalın ve yağlı olduğundan tedavi için en etkili yöntem ısıdır [1, 4]. Isı yönteminin kullanımı, ultrasonun tedavideki kullanım alanını genişletmiştir. Özellikle son zamanlarda üzerinde yoğun çalışmalar yapılan HIFU cihazı, glokom tedavisi, kanserle mücadele ve iç kanamayı kontrol etmede iyi bir performans göstermiştir. Kalpte delik açma ve hatta kafatasının tümüne ultrason ile müdahale yapılabildiği görülmüştür [48].

HIFU, ısı tedavisi açısından modern medikal bir teknolojidir [49-51]. HIFU aygıtları, bugünlerde, iç kanamayı yakmak için [52,53], rahim miyomu gibi non-malignant doku kütlelerini kesip atmak için [54,55], prostat [34, 56-58], beyin [59], göğüs [60, 61] karaciğer ve böbrekteki [62,63] solid tümörleri tedavi etmek için araştırma altına alınmıştır. HIFU'nun minimal veya non-invaziv diğer ısı tedavilerine göre en büyük avantajı, tedavi aletinin vücudun dışında yer almasıdır ve vücudun içindeki derin dokuları, etrafındaki dokulara veya aradaki doku tabakalarına zarar vermeden tedavide kullanılabilmesidir [64]. Şuan mevcut olan HIFU şirketlerinin ve klinik aletlerin onlarcası Avrupa [65] ve Japonya'da [57] özellikle prostat kanseri tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. HIFU cihazı, Fransa'da 49, İtalya'da 24, Almanya'da 40, Rusya'da 17 ve Tayvan'da 16 merkezde yoğun olarak kullanılmaktadır ve son on yıldır, Çin de, HIFU cihazı kullanmış ve binlerce hasta tedavi edilmiştir [66,67]. Türkiye'deki durum ise, İstanbul'da özel bir klinikte prostat kanserlerinde HIFU tekniği, 2006'dan beri birçok hastada kullanılmaktadır [68].

KAYNAKLAR

1. T. D. Rossing (Ed.), *Springer Handbook of Acoustics*, Springer, USA, 2007.
2. <http://science.howstuffworks.com/sound-info.htm> (11.09.2015)
3. V. K. Sudarshan, M. R. K. Mookiah, U. R. Acharya, V. Chandran, F. Molinari, H. Fujita, K. H. Ng, *Application of wavelet techniques for cancer diagnosis using ultrasound images: A Review*, *Computers in Biology and Medicine* Volume 69, 1 February 2016, Pages 97–111.
4. Y. Zhang, C. Wang, Y. Xu, Q. Zhu, Y. Zhou, J. Zhang, F. Mao, Y. Jiang, Q. Sun, *Sensitivity, Specificity and Accuracy of Ultrasound in Diagnosis of Breast Cancer Metastasis to the Axillary Lymph Nodes in Chinese Patients*, *Ultrasound in Medicine & Biology*, Volume 41, Issue 7, July 2015, p. 1835–1841
5. E. R. C. Feijoo, A. Sivaraman, E. Barret, R. Sanchez-Salas, M. Galiano, F. Rozet, D. Prapotnich, N. Cathala, A. Mombet, X. Cathelineau, *Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes*, *European Urology* Volume 69, Issue 2, February 2016, p. 214–220
6. Y. Jia, V. Chernyshev, M. Skliar, Ultrasound measurements of segmental temperature distribution in solids: Method and its high-temperature validation, *Ultrasonics*, Volume 66, Pages 1-172 (March 2016), Pages 91-102
7. B. Raeymaekers, C. Pantea, D. N. Sinha, *Creating a collimated ultrasound beam in highly attenuating fluids*, *Ultrasonics*, Volume 52, Issue 4, April 2012, p. 564–570.
8. J. Lighthill, *Waves in Fluids*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1978.
9. <http://www.turkcebilgi.com/piezoelektrik#bilgi> (23.01.2016)
10. A.P. Contreras, C.E.S. Forgach, *Principles of Acoustics*, Fundametal of Physics, Vol.1, 2005.
11. P. J. and Pierre Curie, *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences*, Paris 91, 294 (1880).
12. J. Schortinghuis, B. Stegenga, G.M. Raghoobar, L.G. de Bont, *Ultrasound stimulation of maxillofacial bone healing*, *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003;14:63-74.
13. M. Duman, *Ultrasonografi ve Tıpta Kullanıldığı Yerler*, Toplum ve Hekim, 1984)
14. <http://www.ob-ultrasound.net/dussikbio.html> (29.01.2016)

- 15.D. T. Blackstock, *History of nonlinear acoustics and a survey of Burgers and relate aquations*, Prosedings of the Symposium Held at Applied Research Laboratories, The University of Texas at Austin, Edited by T. G. Muir, 1969, 1-27.
- 16.M.R. Bailey, V.A. Khokhlova, O.A. Sapozhnikov, S.G. Kargl, and L.A. Crum, *Physical mechanisms of the therapeutic effect of ultrasound (a review)*, Acoust. Phys, 49 (4), 2003, p.437-464.
- 17.K. Graff, *Historical highlights in ultrasonics-2*, In Proceedings of the 2004 IEEE Frequency Control Symposium and Exposition, 2004, p.5-10.
- 18.R.W. Wood and A.L. Loomis, *The physical and biological effects of high frequency sound waves of great intensity*, Phil. Mag, 4(22), 1927, p.417-437.
- 19.R. Pohlman, R. Richter, E. Parow, *Über die ausbreitung und absorption des ultraschalls im menschlichen gewebe und seine therapeutische wirkung an ischias und plexusneuralgia*, Dstch Med Wochenschr, 1939;65;261-256.
- 20.W.J. Fry, V.J. Wulff, D. Tucker, and F.J. Fry, *Physical Factors Involved in Ultrasonically Induced Changes in Living Systems: I. Identification of Non-Temperature Effects*. J. Acoust. Soc. Am, 22(6), 1950, p.867-876.
- 21.W.J. Fry, and R.B. Fry, *Temperature Changes Produced in Tissue during Ultrasonic Irradiation*, J. Acoust. Soc. Am, 25(1), 1953, p.6-11.
- 22.W.J. Fry, *Biological and medical acoustics*, J. Acoust. Soc. Am, 30, 1958, p.387-393.
- 23.W. Halsscheidt, A. Holfed, U. Rheinwald, *Die ultraschall therapie in der Zahn-Mund-Kieferheilskunde*, Zahnarztl Welt, 1949;22; 572-579.
- 24.G. Maintz, *Tierexperimentelle untersuchungen über die wirkung de untreschallwellen auf die knochenregeneration*, Strahlentherapie, 1950;82:631-638.
- 25.Ö. Erdoğan, *Düşük yoğunlukta kesikli ultrason uygulamasının mandibuler kırık iyileşmesi üzerine etkisi*, Doktora Tezi, Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana, 2007.
- 26.J.G. Lynn, R.L. Zwemer, A.J. Chick, and A.E. Miller, *A New Method for the Generation and Use of Focused Ultrasound in Experimental Biology*, J. Gen. Phys, 26(2), 1942, p.179-193.
- 27.J.Y. Chapelon, J. Margonari, D. Cathignol, A. Gelet, C. Guers, and Y. Theillere, *Thresholds for tissue ablation by focused ultrasound*, IEEE Ultrasonic Symposium, 3, 1990, p.1653-1656.

- 28.V. Zderic, A.A. Brayman, S.R. Sharar, L.A. Crum and S. Vaezy, *Microbubbleenhanced hemorrhage control using high intensity focused ultrasound*, Ultrasonics, 45(1-4), 2006, p.113-120.
- 29.[74] A.R. Moritz and F.C. Henriques, *Studies of thermal injury. II. The relative importance of time and surface temperature in the causation of cutaneous burns*, Am. J. Pathol, 23, 1947, p.695-720.
- 30.S.A. Sapareto and W.C. Dewey, *Thermal dose determination in cancer therapy*, Int. J. Radial Oncol. Biol. Phys, 10(6), 1984, p.787-800.
- 31.M.W. Dewhurst, B.L. Viglianti, M. Lora-Michiels, M. Hanson, and P.J. Hoopes, *Basic principles of thermal dosimetry and thermal thresholds for tissue damage from hyperthermia*, Int. J. Hyperthermia, 19(3), 2003, p.267-294.
- 32.D.J. Coleman, F.L. Lizzi, J. Driller, A.L. Rosado, S.E. Burgess, J.H. Torpey, M.E. Smith, R.H. Silverman, M.E. Yablonski, and S. Chang, *Therapeutic ultrasound in the treatment of glaucoma*, II. Clinical applications, Ophthalmology, 92(3), 1985, p.347-53.
- 33.R.H. Silverman, B. Vogelsang, M.J. Rondeau and D.J. Coleman, *Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma*, Am. J. Ophthalmol, 111 (3), 1991, p.327-37.
- 34.N.T. Sanghvi, F.J. Fry, R. Bihrlé, R.S. Foster, M.H. Phillips, J. Syrus, A.V. Zaitsev, and CW Hennige, *Noninvasive surgery of prostate tissue by high-intensity focused ultrasound*, Ultrasonics, Ferroelectrics and Frequency Control, IEEE Transactions on, 43(6), 1996, p.1099-1110.
- 35.S.D. Sokka, R. King and K. Hynynen, *MRI-guided gas bubble enhanced ultrasound heating in in vivo rabbit thigh*, Phys. Med. Biol, 48, 2003, p.223-241.
- 36.V.A. Khokhlova, M.R. Bailey, J.A. Reed, B.W. Cunitz, P.J. Kaczkowski and L.A. Crum, *Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom*, J. Acoust. Soc. Am., 119(3), 2006, p.1834-1848.
- 37.N.J. McDannold, N.I. Vykhodtseva and K. Hynynen, *Microbubble Contrast Agent with Focused Ultrasound to Create Brain Lesions at Low Power Levels: MR Imaging and Histologic Study in Rabbits*, Radiology, 241(1), 2006, p.95.
- 38.C.C. Coussios and R.A. Roy, *Applications of Acoustics and Cavitation to Noninvasive Therapy and Drug Delivery*, Annu. Rev. Fluid Mech, 40, 2008, p.395-420.
- 39.[85] T.D. Khokhlova, M.S. Canney, D. Lee, K.I. Marro, L.A. Crum, V.A. Khokhlova and M.R. Bailey, *Magnetic resonance imaging of boiling*

- induced by high intensity focused ultrasound*, J. Acoust. Soc. Am, 125(4), 2009, p.2420-2431
40. O.A. Sapozhnikov, V.A. Khokhlova, T.V. Sinilo, E.A. Filonenko, and L.A. Crum, *Thermal Effects of Sawtooth Waveform HIFU in Tissue Phantoms*, 17th International Congress on Acoustics, Volume 4, Biomedicine, Acoustics in Medicine, 2001, p.12-13.
 41. C. Lafon, V. Zderic, M. L. Noble, J. C. Yuen, P. J. Kaczkowski, O. A. Sapozhnikov, F. Chavier, L. A. Crum, and S. Vaezy, *Gel Phantom For Use In High-Intensity Focused Ultrasound Dosimetry*, Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 31, No. 10, 2005, p. 1383–1389.
 42. V.A. Burov, N.P. Dmitrieva and O.V. Rudenko, *Nonlinear Ultrasound: Breakdown of Microscopic Biological Structures and Nonthermal Impact on a Malignant Tumor*, Doklady Biochemistry and Biophysics, 383(3), 2002, p.401-404.
 43. M. S. Canney, V. A. Khokhlova, O.V. Bessonova, M. R. Bailey and L. A. Crum, *Shock-Induced Heating And Millisecond Boiling In Gels And Tissue Due To High Intensity Focused Ultrasound*, Ultrasound in Med. & Biol., Vol. 36, No. 2, 2010, p.250–267.
 44. K. Okita, K. Ono, S. Takagi, Y. Matsumoto, *Numerical simulation of the tissue ablation in high-intensity focused ultrasound therapy with array transducer*, International Journal For Numerical Methods In Fluids, Vol. 64, 2010, p. 1395–1411.
 45. M. S. Canney, M. R. Bailey, L. A. Crum, V. A. Khokhlova and O. A. Sapozhnikov, *Acoustic characterization of high intensity focused ultrasound fields: A combined measurement and modeling approach*, Acoustical Society of America, J. Acoust. Soc. Am. 124 (4), 2008, p.2406-2420.
 46. O. V. Bessonova and V. Wilkens, *Membrane Hydrophone Measurement and Numerical Simulation of HIFU Fields up to Developed Shock Regimes*, IEEE Transactions on Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control, Vol. 60, No.2, 2013, p.290-300.
 47. <http://www.onkoklinik.com.tr/> (24.01.2016)
 48. S.E. Burgess, R.H. Silverman, D.J. Coleman, M.E. Yablonski, F.L. Luzzi, J. Driller, A. Rosado, P.H. Jr. Dennis, *Treatment of glaucoma with high-intensity focused ultrasound*, Pubmed, Ophthalmology, 1986 Jun;93(6):831-8
 49. G.R. ter Haar, *Ultrasound focal beam surgery*, Ultrasound Med. Biol, 21(9), 1995, p.1089-1100.

50. G.R. ter Haar and C.C. Coussios, *High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices*, Int. J. Hyperthermia, 23(2), 2007, p.89-104.
51. S. Vaezy, M. Andrew, P. Kaczkowski and L.A. Crum, *Image-guided acoustic Therapy*, Annu. Rev. Biomed. Eng, 3, 2001, p.375-390.
52. R.J. Siegal, S. Vaezy, R. Martin, and L.A. Crum, *Therapeutic Ultrasound, Part II. High Intensity Focused Ultrasound: A Method of Hemostasis*, Echocardiography, 18(4), 2001, p.309-315.
53. V. Zderic, A.A. Brayman, S.R. Sharar, L.A. Crum and S. Vaezy, *Microbubbleenhanced hemorrhage control using high intensity focused ultrasound*, Ultrasonics, 45(1-4), 2006, p.113-120.
54. F.M. Fennessy, C.M. Tempany, N.J. McDannold, M.J. So, G. Hesley, B. Gostout, H.S. Kim, G.A. Holland, D.A. Sarti, K. Hynynen, et al, *Uterine Leiomyomas: MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery-Results of Different Treatment Protocols*, Radiology, 243(3), 2007, p.885-893.
55. N.J. McDannold, C.M. Tempany, F.M. Fennessy, M.J. So, F.J. Rybicki, E.A. Stewart, F.A. Jolesz, and K. Hynynen, *Uterine Leiomyomas: MR Imagingbased Thermometry and Thermal Dosimetry during Focused Ultrasound Thermal Ablation*, Radiology, 240(1), 2006, p.263-272.
56. A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer, and W.F. Wieland, *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience*, Urology, 63(2), 2004, p.297-300.
57. [97] T. Uchida, H. Ohkusa, H. Yamashita, S. Shoji, Y. Nagata, T. Hyodo, and T. Satoh, *Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer*, Int. J. Urol, 13(3), 2006, p.228-233.
58. L. Poissonnier, J.Y. Chapelon, O. Rouviere, L. Curiel, R. Bouvier, X. Martin, J.M. Dubernard and A. Gelet, *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients*, Eur. Urol, 51(2), 2007, p.81-387.
59. K. Hynynen and G. Clement, *Clinical applications of focused ultrasound—The brain*, Int. J. Hyperthermia, 23(2), 2007, p.193-202.
60. P.E. Huber, J.W. Jenne, R. Rastert, I. Simiantonakis, H.P. Sinn, H.J. Strittmatter, D. von Fournier, M.F. Wannenmacher, and J. Debus, *A New Noninvasive Approach in Breast Cancer Therapy Using Magnetic Resonance Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery*, Cancer Research, 61, 2001, p.8441-8447.
61. F. Wu, Z.B. Wang, Y.D. Cao, W.Z. Chen, J. Bai, J.Z. Zou and H. Zhu, *A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for*

- the treatment of patients with localised breast cancer*, Br. J. Cancer, 89, 2003, p.2227-2233.
- 62.J.E. Kennedy, F. Wu, G.R. ter Haar, F.V. Gleeson, R.R. Phillips, M.R. Middleton and D. Cranston, *High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours*, Ultrasonics, 42(1-9), 2004, p.931-935.
- 63.R.O. Illing, J.E. Kennedy, F. Wu, G.R. ter Haar, A.S. Protheroe, P.J. Friend, F.V. Gleeson, D.W. Cranston, R.R. Phillips and M.R. Middleton, *The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population*, Br.J. Cancer, 93, 2005, p.890-895.
- 64.J.E. Kennedy, *High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours*, Nat. Rev. Cancer, 5(4), 2005, p.321-7.
- 65.A. Blana, F.J. Murat, B. Walter, S. Thuroff, W.F. Wieland, C. Chaussy and A. Gelet, *First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer*, European Urology, 53(6), 2008, p.1194-1203.
- 66.www.hifu-planet.co.uk/hifu-centers/ (31.03.2016)
- 67.F. Wu, Z. Wang, W. Chen, J. Zou, J. Bai, H. Zhu, K. Li, F. Xie, C. Jin, H. Su, and G. Gao, *Extracorporeal Focused Ultrasound Surgery for Treatment of Human Solid Carcinomas: Early Chinese Clinical Experience*. Ultrasound Med. Biol, 30(2), 2004, p.245-260.
- 68.<http://www.andromed.com.tr/prostat-kanseri-tedavisi> (31.03.2016)

Dental Volumetrik Tomografi-Konik Işınılı Bilgisayarlı Tomografi

Süreyya NUR¹ , Turan ŞAHMARAN²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay Sağlık Hizmetleri MYO, Orcid:0000-0002-8504-5309.

2 Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Kırıkhan MYO, Orcid: 0000-0003-3708-6162

1. GİRİŞ

Diş hekimliği radyolojisinde kullanılmakta olan periapikal, panoramik gibi 2D görüntülerde, büyütme, bozulma, üst üste gelen yapıların olması anatomi veya patolojik değişikliklerin analizini zorlaştırmaktadır [1,2,3]. Hastalığın tanı ve tedavisi için görüntü kalitesinin yeterli olması ve doğru yorumlanması önemlidir, aksi durumda tedavi kontrendikedir [4].

Birinci nesil CBCT (Cone Beam Computed Tomography), anjiyografi yapmak için ilk kez 1982'de (Mayo Clinic Biyodinamik Araştırma Laboratuvarında) kullanılmıştır. Daha sonra, radyoterapi rehberliği, mamografi ve daha sonra maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesi için kullanılmıştır [5]. 1998'de, "NewTom" QR DVT 9000 (Quantitative Radiology, İtalya), diş hekimliği için geliştirilen ilk CBCT cihazı olarak piyasaya çıkmıştır [6]. Genellikle CBCT terimi ile ifade edilen bu sistemler, "Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)", "Konik ışın hüzmeli 3 Boyutlu Volumetrik Tomografi" ve Dental Volumetrik tomografi (DVT) olarak da isimlendirilmektedir [3].

2. CBCT Cihazın Yapısı

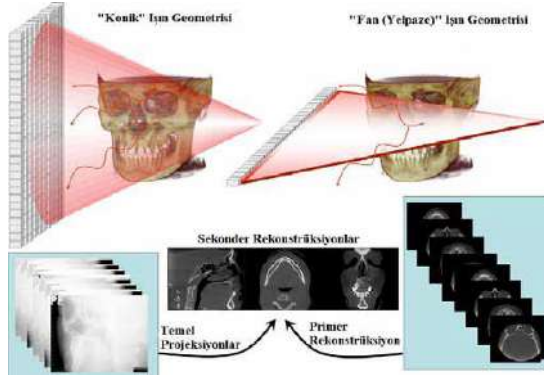
CBCT tarayıcıları, 2 boyutlu görüntülerin yeniden biçimlendirilmesine dayalı olarak 3D rekonstrüksiyonlar sağlayabilen sistemlerdir (Şekil 1). CBCT cihazı, X-ışını kaynağı ve alan detektörünün bağlı olduğu bir eksen üzerinde senkronize dönen "gantri" ile gantriye stabilize edilen bir kafa tutucu ve gantriye ayakta tutan statiften oluşmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi cihazı [4]

Gantride X-ışın demeti, medikal BT'lerdeki, yelpaze şekilli (fan beam) X-ışını demetinden farklıdır. Burada konik şekilli X-ışını demeti ve karşısında iki boyutlu dedektör kullanılmaktadır (Şekil 2). Dedektör, hastanın kafası etrafında 360° veya daha az dönerek iki boyutlu görüntü kesitlerini oluşturur. Sistemdeki konik x-ışını algoritması, bu kesitleri ile herhangi bir yöndeki rekonstrüksiyonu sonucunda, kemik ve yumuşak dokuların görülebileceği 3D görüntü

oluşturmaktadır. Ayrıca ekstra algoritmalar sayesinde panoramik görüntü oluşturulabilir [1,4,7,8].



Şekil 2. X-ışını projeksiyonu: Konik (sol) ve Fan ışın görüntüleme geometrisi ve oluşan görüntü [3]

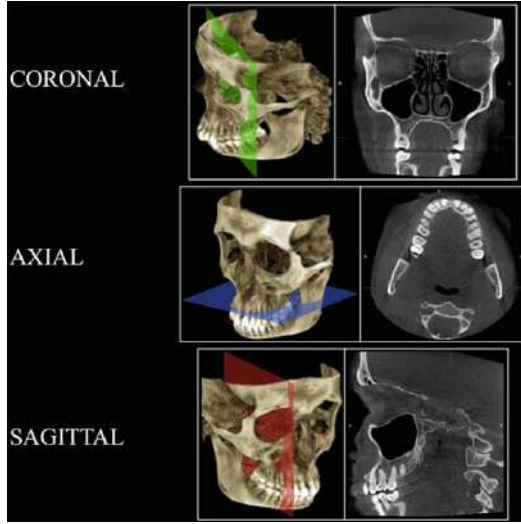
Dental CBCT üniteleri için iki tip dijital dedektör kullanılmıştır. Birincisi, giriş penceresi, giriş fosforu, foto katot, vakum ve elektron optiği, çıkış fosforu ve çıkış penceresinden oluşan geleneksel görüntü güçlendirici içerir. Giriş fosforu, X-ışınlarını optik fotonlara dönüştürür. Daha sonra optik fotonlar, foto-katot içinde elektronlara dönüşür. Elektronlar, bir dizi elektrot tarafından hızlandırılır ve odaklanır, ardından çıkış fosforuna çarpar. Çıkış fosforunda, elektronların çeşitli görüntüleme cihazları tarafından dedekte edilebileceği ışık fotonlarına dönüşür. Çoğu modern görüntü güçlendiriciler, giriş fosforu olarak X-ışınlarını soğurmada çok etkili bir malzeme olan sezyum iyodüre (CsI) sahiptir. İkinci tip, düz panel dedektörler (FPD), bir X-ışını algılama katmanından ve ince film transistörlerinden (TFT) oluşan bir aktif matris dizisinden (AMD) oluşur. X-ışını dedektörü, X-ışını fotonlarını hafif fotonlara dönüştüren CsI gibi bir fosfor tabakasından oluşur. Fosfor tarafından yayılan ışığın yoğunluğu, gelen X-ışınının yoğunluğunun bir ölçüsüdür. AMD, gelen fotonların yoğunluğuyla orantılı elektronlar üreten ışığa duyarlı bir ögeye sahiptir. Bu elektrik yükü, okunana kadar matriste saklanır ve görüntü işlemcisine gönderilen dijital verilere dönüştürülür [10].

FPD'ler X-ışınlarına karşı görüntü güçlendiricilere göre daha fazla duyarlılığa sahiptir ve bu nedenle hasta dozunu azaltma potansiyeline sahiptir. Görüntü güçlendiricilerden daha yüksek uzamsal ve kontrast çözünürlüğe ve daha az artefakta sahiptirler, ancak genel olarak görüntü güçlendiriciler, FPD'lerden daha ucuzdur. Dedektör, görüntüleme zincirinin önemli bir unsurudur. Dedektörün optimizasyonu doz azaltımına katkıda bulunur [5,10].

Görüş alanı (FOV), bir CBCT ile elde edilebilecek görüntülerin boyutunu temsil eder. FOV'lar, birkaç santimetre yükseklik ve çaptan tüm kafa

rekonstrüksiyonuna kadar değişebilir. FOV boyutu ne kadar büyük olursa, uygulanan radyasyon dozu o kadar yüksek olur [11,12].

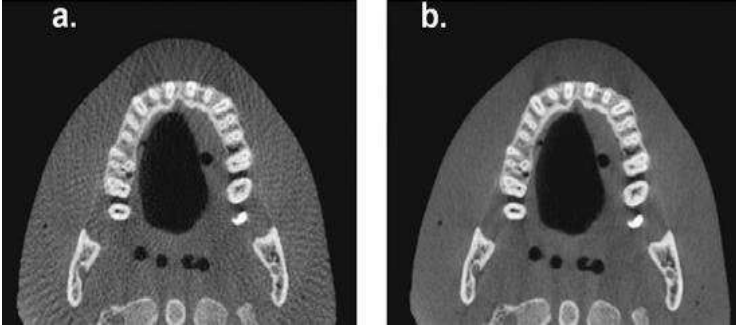
X-ışını tüpünün ve dedektörün hastanın kafası etrafında dönmesi, çoklu projeksiyon görüntülerini üretir. Görüntü hacmi genellikle iki boyutlu temel görüntüler ile hesaplanır ve düzenlenir. Bu temel görüntüler, projeksiyon verisi adını alan görüntü serisidir (Şekil 3). Projeksiyon verisi, konik ışın geometrisinde, aksiyel, koronal, ve sagittal kesitlerin sekonder olarak şekillendiği temel projeksiyonların birleşmesiyle oluşur (Şekil 3) [1,3,9].



Şekil 3. Üç tarama düzlemi (solda) ve karşılık gelen CBCT iki boyutlu taramaları (sağda) [5]

Hareket artefaktları, görüntüleri önemli ölçüde etkileyebilir ve özellikle genç hastalarda sorun teşkil edebilir. Bu artefaktları azaltmak için birkaç teknik parametre kullanılabilir. CBCT sistemleri, bu ekipmanların yeteneklerini geliştirmeye yardımcı olan, diş klinisyenleri için geliştirilmiş özel yazılımlarla sağlanır. Çok düzlemli, üç boyutlu ve eğrisel rekonstrüksiyonlar elde edilebilir [9,11]. Uzaysal ve kontrast rezolüsyonu yüksek görüntülerin artırılması ve daha fazla projeksiyon verisinin rekonstrüksiyonu sonucunda yumuşak ve artefaktı azalmış görüntü oluşur. Ancak bu durum, tarama süresini arttıracığından, hasta dozu ve rekonstrüksiyon süresi artar. Hasta dozunu azaltabilmek için, volumetrik verilerin rekonstrüksiyonu için kullanılan projeksiyon sayısı azaltılabilir ancak bu durum görüntü kalitesinde azalmaya neden olabilmektedir (Şekil 4) [3].

CBCT tarayıcıları, belirli bir formatta (DICOM) saklanan çok büyük miktarda izotropik veri üretir. Bu veriler, farklı düzlemlerde 3 boyutlu anatomik görüntüler elde etmek için kullanılabilir (çok düzlemli rekonstrüksiyon — MPR) [30,31].



Şekil 4. Artan projeksiyon sayısı ile görüntü kalitesinde artışı gösteren aksiyel ortogonal görüntüler: **(a)** 20 sn tarama ile 306 adet projeksiyon **(b)** 40 sn tarama ile 612 adet projeksiyon [3]

3. CBCT Cihazında Hasta alımı ve Cihazın Kullanımı

Yeterli görüntü elde etmek için hastanın pozisyonu çok önemlidir. Çekim süresi uzun olabileceğinden, hareket artefaktlarını önlemek için hastanın rahat bir pozisyonda ayarlanması gerekmektedir. Çekime başlamadan önce, görüntüleme alanına girebilecek objelerin çıkarılması gerekir ve hastaya radyasyondan koruyucu ekipman giydirilir. Günümüzde CBCT tarayıcıları, çok sayıda farklı şirket tarafından uluslararası olarak çoklu konfigürasyonlarda üretilmektedir. Kullanılan ilgili görüntüleme sistemine göre, hastanın konumu ayarlanır. Hasta, iki kolu da elleri ile kavramalıdır. Tüp-dedektör sisteminin 360⁰ dönmesine engel olmayacak şekilde hastanın omuzları gevşetilir. Kullanılan cihaz türüne göre hastanın çenesi desteğin üzerine yerleştirilir. Lazer işaretleri kullanılarak hasta doğru pozisyona getirilir (Şekil 5) [5,16,17].



Şekil 5. CBCT cihazında hasta pozisyonu ve lazer ayarı [5]

Çekim süresi, görüntü kalitesi ve radyasyon dozu, taramanın parametrelerine bağlıdır. Bu nedenle kalite ve radyasyondan korunmanın gerektirdiği koşullar için, ışınlama ve geometrik parametrelerinden yararlanmak gerekir.

CBCT genellikle, yüksek kaliteli görüntüler elde edebilmek için yüksek kilovoltajda (yaklaşık 100 kV) X-ışınları kullanır. Cihazı kullanan

teknisyen/tekniker, saniyede miliamper (mAs) olarak adlandırılan bir parametrede birbiriyle ilişkili olan miliamper değerini ve alım süresini etkili bir şekilde değiştirebilir. Uygun ışınlama parametrelerinin kullanılması, hastaya verilen radyasyon dozunu azaltmayı amaçlar. Öte yandan, X-ışını ışın şiddeti ve ışınlama süresi arttıkça görüntü kalitesi de artar. Bu nedenle, en düşük radyasyon dozu ile en yüksek kaliteyi elde etmek için görüntüleme parametrelerini optimize etmek gerekir [5, 20,21].

CBCT sistemleri, 80-120 KVp enerji aralığında çalıştırılabilir ancak çoğunlukla en düşük KVp değerinde kullanılır. Panoramik radyografi cihazların da kullanılan ışınlama aralığına benzer bir enerji aralığında çalışılmaktadır. CBCT, sabit anot ve 0,5-0,8 mm'lik fokal spot büyüklüklerine sahip iken, tüp 1 mA ile 20 mA aralığında akımında çalışır. Bu akım aralığının medikal BT'den çok düşük (125 mA-500 mA) olması hem jeneratör gücünü, hem de ısı üretimini azaltır. Ayrıca çoğu CBCT cihazında, dedektörün hareketiyle uyumlu pulsatif X-ışını üretilmektedir. Bu durum ışınlama süresini azalttığı gibi, azalan radyasyon neticesinde açığa çıkan ısı miktarını da azaltır [13, 29].

CBCT'de tarama, X-ışını kaynağının ve ileri geri hareket eden bir alan detektörünün, hastanın kafası etrafında senkronize olarak hareket ettiği ve bir seferde 360° dönmesi ile gerçekleştirilir. Hemen hemen tüm CBCT cihazlarında tam bir rotasyon genellikle 5-20 saniye sürmektedir. Onun için her bir temel görüntünün oluşturulup gönderilmesi milisaniyeler içerisinde olur ve tek bir rotasyon süresince yapılan ışınlama ile yüzlerce temel görüntü elde edilir [1,7,13].

Geometrik parametreler, görüntülenecek vücut bölgesinin hacminin klinik endikasyona göre ayarlanmasını sağlar. Teknisyen/tekniker, hastayı konumlandırdıktan sonra gerçek taramayı gerçekleştirmeden önce bir önizleme (scout) veya kılavuz görüntüsünü alır. Bu görüntünün amacı, taramayı gerçekleştirmeden önce hastanın CBCT ünitesinde doğru şekilde konumlandırıldığını kontrol etmek ve FOV'u incelenecek organa göre ayarlayabilmektir [19]. Pratik bir bakış açısıyla, uygun geometrik parametrelerin seçimi, görüntülemenin yalnızca her iki diş kemerine veya bunlardan birine değil, aynı zamanda tek bir diş grubuna veya temporomandibular eklem üzerine odaklanmasını da sağlar [5,12,20,21].

Dental volumetrik tomografi sistemlerinde FOV boyutu sensör boyutu, şekil ve ışın demetinin geometrisine göre değişmektedir. İnceleme alanının sınırlandırılmasıyla optimal FOV her bir hasta için patolojik oluşumu ve görüntülenmek istenen alanın özelliklerine göre seçilebilir. Bu alanlar:

➤ Lokalize alan (Spesifik Anatomik Bölge çalışması-FOV≤5 cm): Spesifik Anatomik Bölge çalışması (kesici diş)-"Çap hacmi"ni 5 cm'den küçük seçerek,

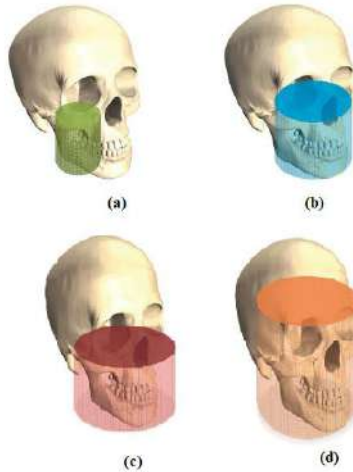
tanıya göre ilgili bölgeye odaklamak mümkündür (örn. Dentoalveolar, temporomandibular eklem)

➤ Ark (Kavisli Dental çalışma-FOV=5-7 cm): "Çap hacmi" (100 mm) ve "Yükseklik hacmi" (90 mm) ayarı, her iki dental arkı tamamen kapsamaya uygundur. "Arch Size" komutu ile tarama hastanın dental ark tipine göre optimize edilebilir. "Yükseklik hacmi", tek ark için (üst veya alt) 55 mm ve her iki arkın incelenmesi için 90 mm değerlerini alabilir (Örn. Maksilla veya mandibula) (Şekil 6a)

➤ İnterark (Temporomandibular eklem çalışması- FOV=7-10 cm): Temporomandibular eklemlerin (TME) muayenesi için özel komut ("yan"), ilgilenilen tarafın sağ veya sol olarak seçilmesine izin verme özelliği vardır (örn. Mandibula ile inferior konkayı içeren alan) (Şekil 6b)

➤ Maksillofasiyal (Paranasal sinüs çalışması-FOV=10-15 cm): Paranasal sinüsleri değerlendirmek için orta genişlikte bir FOV (140 mm) kullanılmalıdır. Doğru cihazlarla sinüslerin hacmi tek bir taramada elde edilebilir. Çene açısından frontal sinüse kadar kafatası hacmini elde etmek için iki farklı tarama yapılmalıdır. Ardından, belirli bir yazılım "birleştirme" aracını kullanarak iki taramayı birleştirebilir (örn. Mandibula ile birlikte nasionu içeren alan) (Şekil 6c)

➤ Kraniofasiyal sinüs çalışması-FOV>15 cm): Tüm sinüsleri değerlendirmek için çok büyük bir FOV (230 mm) kullanılmalıdır. Mandibula alt kenarından kafanın vertexine kadar tüm kafatası hacmini elde etmek için iki farklı tarama yapılmalıdır. Ardından, belirli bir yazılım "birleştirme" aracını kullanarak iki taramayı birleştirebilir (örn. Mandibula alt kenarından kafanın vertexine kadar uzanan alan) (Şekil 6d) [3,5,13].

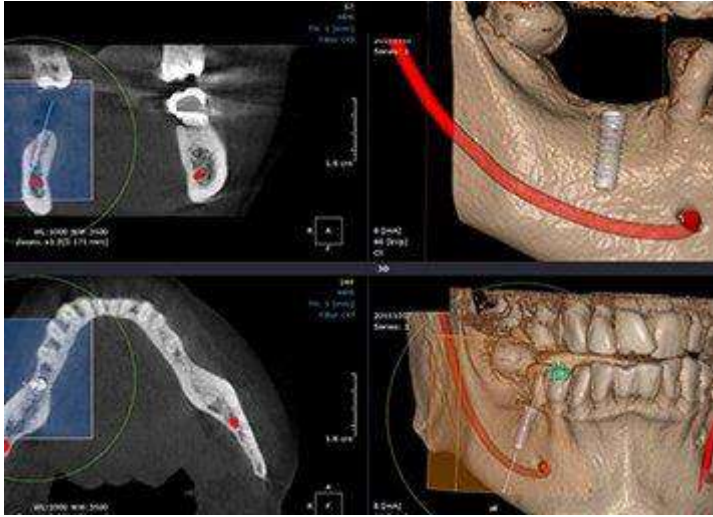


Şekil 6: Farklı FOV alanları (a)küçük, (b)orta, (c)büyük, (d)çok büyük [18].

4. CBCT Cihazın Kullanım Alanları

CBCT diş hekimliğinin tüm alanlarında teşhis ve tedavi uygulamalarında geniş yer tutar, bunlar:

- *Diş anomalileri* : Hem yetişkinlerde hem de pediatrik yaşta gömülü, ektopik veya süpernumerer dişlerin cerrahi çekiminin planlanmasında kullanılır.
- *Enflamatuvar ve dejeneratif hastalıklar*: İlişkili periapikal lezyonlar ve pulpal inflamasyonlar hakkında bilgi sağlayarak, periodontal ve endodontal hastalıkları değerlendirmek için önemli bir teşhis aracını sunar.
- *Kistler ve tümörler* (odontojenik ve odontojenik olmayan): CBCT, geniş lezyonların kapsamı ve diğer anatomik yapılara yakınlık hakkında temel bilgiler sağlayabilir.
- *İmplant diş hekimliği*: İmplant yerleşimi öncesi anatomik yapıların değerlendirilmesinde ve olası başarısızlık nedenlerini tahmin ederek implant sonrası mevcut kemik hacminin genel değerlendirmesinde esastır (Şekil 7).
- CBCT görüntüleme, özellikle implant diş hekimliğinde artan bir rol kazanmıştır, çünkü preoperatif implant planlamasını sağlayarak cerrahi fazı optimize eder, aynı zamanda dental implant yerleştirme tedavisi gören hastaların postoperatif değerlendirmesinde son derece yararlıdır.



Şekil 7. CBCT ile implant planlaması [24].

- *Temporomandibular eklem görüntüleme*: Eklem boşluğundaki morfolojik değişiklikleri ve kondili ve mandibular fossayı etkileyebilecek kemik kusurlarını gösterir. Mandibular kanal, mental foramen ve maksiller sinüs gibi anatomik oluşumların cerrahi öncesi konumlarının belirlenmesinde kullanılır. Kemik yapılarını doğru bir şekilde görselleştirme kabiliyeti nedeniyle, bu teknolojinin ek avantajı, postproses aşaması sayesinde bile, maksiller sinüs

osteointegrasyonu ve osteodistraksiyon gibi preimplantolojik prosedürleri değerlendirmeyi sağlar (Şekil 8).



Şekil 8. Ameliyat öncesi panoreks, CBCT [5]

➤ CBCT yalnızca kemikli bileşenlerin görüntülerini sağlar. Ancak çoğu durumda, açık ve kapalı ağız koşullarında fossadaki kondilin konumunun yanı sıra, osteofit oluşumu, erozyon, kırık, ankiloz, gelişimsel anormallikler gibi bir dizi patolojik durumun kesin tanısı için yeterli olabilir [5,11].

➤ *Paranasal sinüs bozuklukları:* Hava boşluklarını içeren kemik duvarlarıyla sınırlanan nazal ve paranasal boşluğun doğal kontrastı, birincil veya ikincil olarak (odontojenik patolojinin uzantısı) hava yollarının birinci yolunu tutabilen birçok hastalığın teşhisinde yararlıdır.

➤ Mandibula, maksilla ve maksiller sinüs girintilerinin morfolojik varyasyonlarının tanımlanması, önemli anatomik yapılara zarar verme riskini en aza indirmek için uygun cerrahi kılavuzları gerçekleştirmek için önemlidir. Eşlik eden herhangi bir patolojinin varlığı, cerrah için önemli bir ek bilgi oluşturur ve CBCT bunları tanımlayabilir ve kısmen karakterize edebilir.

➤ Doğru hacimsel görüntülerle ameliyat öncesi CBCT incelemesi, paranasal sinüs anatomisinin kesin bir şekilde değerlendirilmesine ve cerrahi ilgi alanındaki bukkal ve palatal kemik hacminin tahmin edilmesine olanak tanır.

➤ *Çene-yüz cerrahisi:* Kraniyofasiyal bölgenin osteokartilajinöz yapılarının konjenital ve gelişimsel malformasyonlarının ve travmatik yaralanmalarının aydınlatılmasını sağlar. Zigomatikomaksillar kompleks kırıkları, orta yüz kırıkları, blow out kırıkları, mandibula kırıkları, ateşli silah yaralanmalarını içeren travmatolojide kullanılır.

➤ Ortodontide preoperatif ve postoperatif değerlendirme amacıyla kullanılabilir [5, 19,22,23,30,31].

5. CBCT Cihazının Avantajları ve Dezavantajları

Yüksek radyasyon dozu, maliyeti, uzun tarama süresi, zayıf çözünürlük ve yorumlama zorluğu, BT'nin diş hekimliğinde sınırlı kullanımına yol açmıştır. Oral/Maksillofasiyal görüntüleme için konvansiyonel BT'ye kıyasla çok sayıda potansiyel avantaj sağlayan CBCT ile bu sorunların birçoğu aşılmıştır [32].

CBCT cihazları, birincil x-ışınını ilgilenilen alana paralel hale getirerek ışınlamanın boyutunu küçültme özelliğine sahiptir. Bu özellik, hastanın gereksiz yere radyasyona maruz kalmasını önler ve saçılan radyasyonu azaltarak görüntü kalitesini artırır [33,34]. CBCT, BT'den çok daha düşük doz maruziyeti sağlar; ancak Obstetrik ve Periodontal Tedavi (OPT) ile karşılaştırıldığında etkin doz yaklaşık iki kat daha yüksektir (0.11 mSv). CBCT, kovansiyonel BT ile ağız ve çene-yüz görüntüleme için bildirilen hasta dozunun aksine, %98,5 ile %76,2 arasında doz azalımı sağlamaktadır [35,36].

CBCT izotropik vokseller sağlar, yani konvansiyonel BT'de bulunan anizotropik vokseller ile karşılaştırıldığında bu vokseller her üç oranda eşittir. Kısa tarama süresi sayesinde, hasta hareketinden dolayı oluşabilecek artefaktları azalır. Yüksek uzamsal çözünürlük, multi-düzlemli görüntüler elde etme olasılığı, üç boyutlu rekonstrüksiyonlarda net anatomik kesit, kısa tarama süreleri ve her incelemede hastaya verilen düşük radyasyon dozu, klinik uygulamada CBCT kullanımının yaygınlaşmasına katkıda bulunmuştur.

Geleneksel veya ileri rehabilitasyon implant prosedürlerine sahip olduğu belirlenen hastaların ön çalışmasında, özellikle referans değerlerin milimetre veya daha az olarak ölçüldüğü implant planlamasında çok düzlemli ve yüksek tanımlı görüntülemenin kullanılması önerilir. Konvansiyonel röntgenler, panoramik ve endoral grafi bu gereksinimleri karşılamada yetersiz kalmış ve CBCT ünitelerinin kullanımı zorunlu hale gelmiştir. CBCT, implantın doğru konumlandırılıp yerleştirilmediğini anlamak ve olası erken komplikasyonları ortadan kaldırmak veya implant osteointegrasyon sürecinin varlığını ve dolayısıyla yerleştirme başarısını değerlendirmek için etkili bir şekilde uygulanabilir [37]. Diş anomalileri, sayı anomalileri, hacim anomalileri, şekil anomalileri, yapısal anomaliler ve pozisyon anomalilerini içeren çok geniş bir konuyu içine almaktadır.

CBCT teknolojisi özellikle gömük dişlerin teşhisi için oldukça kullanışlıdır, çünkü diş kemerlerinin daha iyi analiz edilmesine olanak tanır. Her diş boyutsal ve perspektif değişikliklere uğramaz ve anatomik yapıların üst üste binmesi ortadan kaldırılır ve sonuç olarak kemik yer işaretlerinin daha iyi tanımlanması sağlanır. Aynı zamanda ölçüm hataları minimuma iner. 3D rekonstrüksiyonların kullanımı, tedavi eden diş hekiminin diş hareketinin uygun vektörlerini sağlaması için daha kapsamlı bir görsel resim elde etmesine de olanak tanır [38]. CBCT

yalnızca gömülü diş konumu hakkında kesin bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda bitişik diş köklerine olan mesafenin doğru bir şekilde ölçülmesine de olanak tanır; bu bilgi, bitişik dişlere zarar vermeden gömülü diş arkın içine getirmek ve gereken biyomekanik tedavi planını belirlemek için kritik öneme sahiptir [39-41]. Dental arkları etkileyen enflamatuvar ve dejeneratif bozukluklar, lokalizasyonlarına göre periodontal ve endodontik patolojilerde ayırt edilebilir.

CBCT, dijital ve film tabanlı konvansiyonel radyografi ile karşılaştırıldığında, periodontal kemik bozukluklarının erken tespitinde önemli ölçüde yüksek doğruluk gösterir ve bu da daha iyi tedavi sonuçlarına yol açar. Multi-düzlemli görüntüler, periodontal koşullar hakkında ayrıntılı bilgi sağlar, kemik yıkımının yerini ve uzantısını gösterir, lokal ve genel formları ayırt eder ve vestibüler veya lingual kortikal plağın olası tutulumunu doğru bir şekilde tanımlar. CBCT teknolojisi ayrıca endodontik patolojilerin karakterizasyonu için 2D görüntülemeye göre daha üstün görüntüleme ve hem teşhis aşamasında hem de tedavi sonrası takipte önemli avantajlar sağlıyor [40].

Maksillofasial alt bölgeyi etkileyen tümör patolojisi geniş bir lezyon grubunu içerir. Kistlerin ve iyi huylu tümörlerin değerlendirilmesinde ağız içi ve panoramik radyografilerle elde edilen bilgiler son derece sınırlıdır. Bu radyografiler düzlemsel görüntüleri nedeniyle bir lezyonun yalnızca iki boyutunu gösterirler. Üçüncü boyutun gözlemlenmesi, genellikle orijinal görüntüden 90 derecede elde edilen ek radyografiler ile sağlanır. Bu durum radyasyon maruziyetini arttırmaktadır. Multi-düzlemli CBCT kesitleri ve 3D rekonstrüksiyonlar, bir lezyonun yerini, kaynağını tanımlamaya ve üç boyutu da kaydederek boyutu hakkında kesin bilgi sağlamaya olanak tanır. Değişken büyütme hataları nedeniyle boyut ölçümleri için güvenilir olmayan panoramik radyografilerle karşılaştırıldığında, CBCT taramaları bozulmamış ve büyütmesizdir, bu nedenle üç farklı ortogonal düzlemden elde edilen ölçümler ve bunlardan yapılan açıklamalar ihmal edilebilir hatalar olarak görülebilmektedir [42,43].

CBCT sistemleri çoğunlukla kemik yapılarının hastalıklarını teşhis etmek için bir araçtır, ancak yumuşak doku lezyonlarını değerlendirmede iyi değildir. Yumuşak doku teşhisinde, ne çok dedektörlü (MDCT) ne de CBCT, MRG'nin yerini alamamaktadır. CBCT tekniği son zamanlarda temporomandibular eklem (TME) bozukluklarının analitik görüntülenmesi için potansiyel uygulamalara odaklanmıştır. Temporomandibular eklemler, ilkel patolojik durumlardan etkilenebilir veya çığneme sürecini değiştiren odontojenik hastalıklardan kaynaklanan işlev bozuklukları gösterebilir. Yüksek teşhis kalitesine sahip CBCT görüntüleri, hem mandibular hem de maksiller tarafta eklem yüzeylerinin yapısını veya şeklini değiştiren tüm patolojik süreçler hakkında doğru ve ayrıntılı bilgi

sağlar. CBCT özellikle konjenital ve gelişimsel malformasyonların, travmatik kemik yaralanmalarının, dejeneratif değişikliklerin, artrit ile ilişkili periartiküler kemik defektlerinin, diskektomi sonrası eklem yeniden şekillenmesinin ve tümörlerin saptanmasında tercih edilen yöntemdir [39-43].

7. Öneriler

CBCT dedektörlerinin yapısındaki FPD'lerin performansını etkileyen bazı sınırlamalar vardır. Bunlar arasında radyasyon spektrumuna verilen yanıtın doğrusallığı, dedektör alanı boyunca verilen yanıtın çok istikrarlı olmaması ve bozuk pikseller sayılabilir. Bunların görüntü kalitesine etkileri, daha düşük ve daha yüksek dozlarla yapılan ışınlamalarda daha kolay fark edilir. FPD'nin bu yapısal kısıtlamalarının görüntü kalitesini etkilemediğinden emin olmak için dedektör kalibrasyonu periyodik olarak yapılmalıdır [9]

Günümüzde kullanılan yeni nesil CBCT cihazlarının farklı boyutlardaki FOV alanlarında görüntü elde edilmesine imkân vermesi, görüntülenmesi istenilen bölgenin düşük radyasyon dozuyla, üç boyutlu olarak değerlendirilebilmesine imkân tanımış ve bu yöntemin kullanım alanını genişletmiştir. Bu avantajlarına rağmen CBCT kullanımında ALARA prensipleri göz önünde bulundurulmalı, FOV alanı incelemesi yapılacak anatomik bölgeyle sınırlandırılmalı ve gerekli olmayan durumlarda CBCT isteminden kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Scarfe WC, Farman AG. (2008). What is cone-beam CT and how does it work? *Dent Clin North Am.* 52:707-730.
2. Kau CH, Bozic M, English J, Lee R, Bussa H, Ellis RK. (2009) Cone-beam computed tomography of the maxillofacial region—an update. *Int J Med Robot.* 5:366-380.
3. Pekiner F, Dumlu A, Borahan O. (2012). Dişhekimliğinde yeni bir çağın başlangıcı: Dental volumetrik tomografi. *İstanbul Dişhekimleri Odası Dergisi.* 40-43.
4. Nur S, Şahmaran T, Serindere G. (2021) Diş Hekimliğinde İnteraoral Radyografi Teknikleri, Sağlık Bilimleri Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler-3, Ivp yayınevi, Cetinje, Montenegro, 356-368.
5. Caruso P, Sconfienza LM, Silvestri E. (2014). Cone Beam CT and 3D imaging_ a Practical Guide. Springer. 5-20, 130-145.
6. Keleş Evlice B, Öztunç H. (2013). Dijital Radyografi ve Diş hekimliğinde İleri Görüntüleme Yöntemleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 22(2):230-238.
7. Scarfe WC, Li Z, Aboelmaaty W, Scott SA, Farman AG. (2012). Maxillofacial cone beam computed tomography:essence, elements and steps to interpretation. *Aust. Dent. J.* 57:46–60.
8. Scarfe WC, Farman AG, Levin MD, Gane D.(2010). Essentials of maxillofacial cone beam computed tomography. *Alpha Omegan*103:62-67.
9. SedentextCT Project (2009) Radiation protection: cone beam CT for dental and maxillofacial radiology. Provisional guidelines. <http://www.sedentext.eu/guidelines>.
- 10.Horner K, Islam M, Flygare L, Tsiklakis K, Whaites E (2009) Basic principles for use of dental cone beam computed tomography: consensus guidelines of the European Academy of Dental and Maxillofacial Radiology. *Dentomaxillofac Radiol* 38:187–195
- 11.Honda K, Bjørmland T (2006) Image guided puncture technique for the superior temporomandibular joint space: value of cone beam computed tomography (CBCT). *Oral Surg Oral Med. Oral Pathol Oral Radiol Endo* 102:281–286
- 12.Tsiklakis K, Syriopoulos K, Stamatakis HC (2004) Radiographic examination of the temporomandibular joint using cone beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 33:196–201

- 13.Kamburoğlu K. , Acar B. , Yakar E. N. , Paksoy C. S. (2012). Dentomaksillofasiyal Konik Işın Demetli Bilgisayarlı Tomografi Bölüm 1: Temel Prensipler. ADO Klinik Bilimler Dergisi. 6(1): 1125-1136.
- 14.Miracle AC, Mukherji SK. (2009). Cone beam CT of the head and neck, part 1: physical principles. AJNR Am. J. Neuroradiol 30:1088-1095.
- 15.Angelopoulos C, Scarfe WC, Farman AG. (2012). A comparison of maxillofacial CBCT and medical CT. Atlas Oral Maxillofac. Surg. Clin. North. Am. 20:1-17.
- 16.Orhan K. (2012). Diş Hekimliğinde Konik Işınlı Komputerize Tomografinin (KIKT) Yeri ve Önemi. Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 3(3):6-17.
- 17.Hubar, J.S. 2017. Fundamentals of Oral and Maxillofacial Radiology. John Wiley & Sons, Inc., 111 River Street, Hoboken, NJ 07030, USA.
- 18.Lauc T. (2012). 3D Diagnostics in Orofacial Medicine. Rad 514 Medical Sciences. 38:127-152.
- 19.Ziegler CM, Woertche R, Brief J, Hassfeld S. (2002). Clinical indications for digital volume tomography in oral and maxillofacial surgery. Dentomaxillofac Radiol. 31(2): 126-130.
- 20.Sukovic P, Brooks S, Perez L, Clinthorne NH (2001) DentoCATE—a novel design of a cone beam CT scanner for dentomaxillofacial imaging: introduction and preliminary results. Proc CARS 2001:659–664
- 21.Seo K, Yamamoto K, Ueno K, Tanaka K, Matsuoka M, Okabe K et al (2002) Development of dentomaxillofacial conebeam X-ray CT system model CB MercuRay. MEDIX 37:40–45
- 22.Hatcher DC. (2010). Operational principles for cone-beam computed tomography. J Am Dent Assoc. 141 (Suppl 3): 3S-6S.
- 23.Ganz SD. (2011). Cone Beam Computed Tomography–assisted Treatment Planning Concepts. Dent Clin North Am. 55: 515–536.
- 24.<https://www.ultramed.com.tr/dental-volumetrik-tomografi-cone-beam-ct/>
- 25.Abelkarim A. (2019). Cone-Beam Computed Tomography in Orthodontics. Dent. J. 7, 89.
- 26.Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. (2006). Clinical Applications of Cone-Beam Computed Tomography in Dental Practice. J Can Dent Assoc. 72(1):75–80.
- 27.Lagravere MO, Fang Y, Carey J, Toogood RW, Packota GV, Major PW. (2006). Density conversion factor determined using a cone-beam computed tomography unit NewTom QR-DVT 9000. Dentomaxillofac Radiol. 35:407-409.

28. Uysal S. (2010). Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi. Türkiye Klinikleri. 1: 36-43.
29. Carrafiello G, Dizonno M, Colli V, Strocchi S, Pozzi Taubert S, Leonardi A, Giorgianni A, Barresi M, Macchi A, Bracchi E, Conte L, Fugazzola C (2010) Comparative study of jaws with multislice computed tomography and cone-beam computed tomography. *Radiol Med.* 115(4):600–611.
30. The American Dental Association Council on Scientific Affairs (2012) The use of cone-beam computed tomography in dentistry: an advisory statement from the American dental association council on scientific affairs. *JADA* 143(8):899–902.
31. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P (2006) Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc* 72(1):75–80
32. White SC, Pharoah M. Oral radiology principles and interpretation. St. Louis: Mosby Elsevier, 2014, 199-212.
33. Gutierrez D, Monnin P, Valley JF, Verdun FR. A strategy to qualify the performance of radiographic monitors. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;114(1-3):192-197.
34. Palomo L, Palomo JM. Cone beam ct for diagnosis and treatment planning in trauma cases. *Dent Clin North Am* 2009;53(4):717-727, vi-vii.
35. Schulze D, Heiland M, Thurmann H, Adam G. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2004;33(2):83-86.
36. Venkatesh E, Elluru SV. Cone beam computed tomography: basics and applications in dentistry. *J Istanbul Univ Fac Dent* 2017;51(3 Suppl 1):S102-S121.
37. Nickenig HJ, Eitner S. Reliability of implant placement after virtual planning of implant positions using cone beam ct data and surgical (guide) templates. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35(4-5):207-211.
38. Heiland M, Schulze D, Rother U, Schmelzle R. Postoperative imaging of zygomaticomaxillary complex fractures using digital volume tomography. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(11):1387-1391.
39. Ahmad M, Jenny J, Downie M (2012) Application of cone beam computed tomography in oral and maxillofacial surgery. *Aust Dent J* 57(1 Suppl):82–94
40. Tyndall DA, Rathore S (2008) Cone-beam CT diagnostic applications: caries, periodontal bone assessment and endodontic applications. *Dent Clin N Am* 52:825–841

41. Miracle AC, Mukherji SK (2009) Conebeam CT of the head and neck, part 2: clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 30:1285–1292.
42. Scarfe WC, Levin MD, David G, Farman Allan G (2009) Use of cone beam computed tomography in endodontics. *Int J Dent* 2009:634567
43. The American Dental Association Council on Scientific Affairs (2012) The use of cone-beam computed tomography in dentistry: an advisory statement from the American dental association council on scientific affairs. *JADA* 143(8):899–902.

Vekalet Teorisi Bağlamında Sağlık Sektöründe Yaşanan Gelişmelerin İncelenmesi

Şafak KIRAN¹, Cemal SEZER²

1 Arş. Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, 0000-0003-4805-0464

2 Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, İşletme Enstitüsü, Sağlık Yönetimi ABD, 0000-0002-5883-0993

1.Giriş

Organizasyonların giderek büyümesi, yönetim süreçlerinin iç içe geçmiş ve karmaşıklaşmış fonksiyonları bir arada barındırması ve bilgiye bağlı olarak uzmanlaşma düzeyinin artması organizasyon sahiplerinin profesyonel yöneticilere olan ihtiyacını artırmıştır. Bununla birlikte istihdam edilen yöneticilerin organizasyon sahipleri ile ortak amaçlar doğrultusunda hareket etmeyeceği varsayımı çeşitli sorunları ve bu sorunlar ile ilgili tartışmaları gündeme getirmiştir. Genel olarak organizasyon sahipleri ve yöneticiler arasındaki risk paylaşımı, çıkar çatışmaları ve bilgi farklılıkları gibi sorunlar üzerinde yoğunlaşan bu tartışmalar “Vekâlet Teorisi” kapsamında ele alınmaktadır (Meydan ve Çetin, 2015:157).

Vekâlet teorisi ile asil ve vekil arasında ele alınan problemler riskten kaçınma, amaç farklılıkları ve bilgi asimetrisi gibi temel sorunlar etrafında yoğunlaşmaktadır. Bu sorunların sağlık sektörüne yansımalarının odak noktası ise hekim ve hasta arasında bilgi asimetrisine bağlı yaşanan sorunlar ile ilgilidir. Ancak daha önce de ifade edildiği üzere organizasyonlar büyüyerek daha karmaşık yapılar haline gelmekte ve sağlık sektörü de bundan nasibini almaktadır. Günümüzde hastaneler de birer ticari işletme gibi birden çok fonksiyonu bir arada barındırmakta ve her fonksiyon belirli uzmanlık düzeyindeki yöneticiler tarafından kontrol edilmektedir. Bunun yanında hastaneler sağlık hizmetlerinin doğasında var olan dışsallıkları nedeniyle bulunduğu çevreyi etkilemekte ve bu çevreler bir araya gelerek bir ülkenin sağlık sistemini oluşturmaktadır. Günümüzde sürdürülebilir sağlık sistemlerinin tesis edilmesi amacıyla kurulan küresel organizasyonlar (Dünya Sağlık Örgütü gibi), vekâlet sorunlarını en alt düzeyde hekim ile hasta arasında yaşanan sorunlardan bu küresel organizasyonlar ile ülkeler arasında yapılan anlaşmalara kadar taşımaktadır.

Bu çalışmada ilk olarak vekâlet teorisinin dayandığı temel ile ortaya çıkışı ele alınmıştır. Vekalet teorisi kapsamında işlenen vekalet ilişkisi ve vekalet sorunlarına kısaca değinilmiştir. Daha sonra ise literatürde yer alan çalışmalardan yola çıkılarak teori kapsamında ele alınan sorunların sağlık sektörüne nasıl yansıdığı kavramsal boyutta tartışılmıştır.

2.Vekalet Teorisi

Vekalet teorisi amaç ve çıkarları birbirinden farklı olan iki tarafın yardımlaşması durumunda ortaya çıkan sorunları inceleyen bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda arzu, istek ve çıkarları birbirinden farklı olan taraflardan birisi (asil) amaçlarına ulaşmak için diğerinin (vekil) yardımına ihtiyaç duymaktadır (Koçel, 2014:417-418; Ürek ve Erigüç, 2018:183). Temeli ekonomi bilimine dayanan bu

teoride, tüketicinin piyasa bilgisinin olmadığı durumlarda kendisi için bir vekil seçebileceği ifade edilmektedir. Ancak tarafların (asil-vekil) fayda fonksiyonlarının birbirinden bağımsız olduğu, beklenen fayda teorisine uyduğu ve riskten kaçınma eğilimi gösterdiği varsayılmaktadır (Coast, 2001:160).

Vekalet teorisi ile ilgili temellerin Adam Smith'in (1776) "Ulusların Zenginliği" isimli kitabındaki mülkiyet ve kontrolün birbirinden ayrılması düşüncesine dayandığı ifade edilmektedir. Adam Smith'e göre, ekonomik bir örgüt sahibinin dışında başkalarının kontrolüne geçtiği zaman sahibinin amaçları gerçekleşmeyecektir. Bu düşünceden yola çıkan Berle ve Means (1932) sahipliğin ve kontrolün ayrı olarak sürdürüldüğünü ifade etmiş, bu düşünce örgütlerdeki yönetim konularına derin bir etki bırakmıştır (Meydan ve Çetin, 2015:162) İşletme sahibi ve yönetici arasındaki kontrol ve karar verme sorunları daha sonraki çalışmalarda da farklı perspektiflerle ele alınmıştır. Williamson (1963)'un yönetsel takdir yetkisi ve taraflar arasındaki amaç farklılıklarını konu alan çalışmasında ve Wilson (1968)'un belirsizlik altında farklı risk davranışı sergileyen tarafların karar alma sürecini inceleyen çalışmasında farklı kişilerin farklı risk alma davranışı sergilediği üzerinde durulmuştur (Williamson, 1963; Wilson, 1968). Bu düşüncelerden sonra Vekalet Teorisi adı altında ilk olarak Ross (1973) tarafından vekalet ilişkileri, iş birliği davranışında bulunan asil (sahip) ile vekil (yönetici) arasındaki karşılıklı ilişkiler olarak tanımlanmıştır (Ross, 1973). Ardından Jensen ve Meckling (1976) karşılıklı ilişkiler sırasında ortaya çıkan vekalet problemlerini yönetici davranışları, vekalet maliyetleri ve sahiplik boyutları altında ele almıştır. Jensen ve Meckling (1976)'e göre taraflar kendi çıkarlarını maksimize etmek istediği için asil ve vekil arasında çıkar çatışmaları yaşanmaktadır (Jensen ve Meckling, 1976; Aktaran: Meydan ve Çetin, 2015). Yapılan çalışmalardan da anlaşılabileceği üzere vekalet teorisi asil ve vekil arasında çıkar çatışmaları, risk tutumları, belirsizlik ve bilgi farklılıkları gibi konular etrafında şekillenmektedir.

Vekalet teorisinin gelişimine katkıda bulunan iki temel yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan biri "Asil-Vekil Yaklaşımı" olarak bilinmektedir. Asil-Vekil yaklaşımı taraflar arasındaki amaç farklılıkları, risk tutumları ve bilgi farklılıklarının farklı seviyelerinde en uygun sözleşme yapısı ile ilgilenmektedir (Eisenhardt, 1989; Harris ve Raviv, 1978; Hölmstrom, 1979; Perrow, 1986; Aktaran: Meydan ve Çetin, 2015). Buna ek olarak vekalet sorunlarının çözümü için daha çok yöneticilerin (vekillerin) kontrolü üzerine yoğunlaşan ve yöneticilerin kendi çıkarlarını maksimize etme amacını sınırlayabilecek kontrol mekanizmaları üzerinde durulan yaklaşım ise pozitivist yaklaşım olarak bilinmektedir (Fama, 1980; Fama ve Jensen, 1983). Her iki yaklaşımın genel

analiz birimi ise asil ve vekil arasındaki ilişkilerden oluşmaktadır (Meydan ve Çetin, 2015).

3.Sağlık Sektöründe Vekalet İlişkileri

Ekonomi alan yazınında asil-vekil tartışmaları genel olarak endüstriyel işletmelerdeki sorunlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. İncelenen sorunlar genel olarak işletme sahipleri, hissedarlar ve pay sahipleri ile işletme yöneticileri arasındaki ücret, risk paylaşımı ve amaç farklılıkları gibi problem alanlarını kapsamaktadır (Hölmstrom ve Milgrom, 1991). Sağlık sektöründe ise genel olarak hasta-hekim, yönetici-hekim ve sigorta-hastane/hekim gibi farklı kombinasyonlardan oluşan asil-vekil ilişkileri ele alınmaktadır. Dahası, aradaki ilişkiye bağlı olarak farklı vekalet ilişkileri ortaya çıkmaktadır (Goddard vd., 2000:99).

Sağlık sektöründe ele alınan asil vekil ilişkileri; tek tip, A, B ve C tipi çift, A, B ve C tipi üçlü ve hatta dörtlü örnekleri içeren bir dizi karmaşık ilişkiyi barındırmaktadır. Tekil vekalet ilişkisi bağımsız bir hekim ve hasta arasındaki ilişki biçimini tanımlamaktadır. A tipi çifte vekalet hekimin hem bağlı olduğu kuruluşun hem de hastanın çıkarlarını gözettiği ilişki biçimini, B tipi çifte vekalet bağımsız bir hekimin hem hastanın hem de sigorta kuruluşunun çıkarını gözettiği ilişki biçimini, C tipi çifte vekalet ise kuruluşa bağlı bir hekimin kendisine atanan astları ile birlikte hem bağlı olduğu kuruluşa hem de astları tarafından hastalara sunulan hizmetlerden dolayı hastalara karşı sorumlu olan ve iki tarafın çıkarlarını gözettiği ilişki biçimini tanımlamaktadır. A, B ve C tipi üçlü vekalet ise bağlı bir hekim ile bağlı olduğu kuruluş ve sigorta şirketleri arasındaki ilişki biçimini, dörtlü vekalet ise bağlı olan hekim ile bağlı olduğu kuruluş, sigorta ve hastalar arasında sözleşme esasına dayalı bir ilişki biçimini tanımlamaktadır (Schneller ve Epstein, 2006:310-311).

Sağlık hizmeti sunum ve finansmanında desantralizasyon asil vekil ilişkisini doğuran bir diğer faktördür. Desantralize bir sistemde merkezi yönetim ile yerel yönetimler arasında kaynak ve bilgi aktarımını ortaya çıkarmakta ve merkezden yerele doğru bir yetki aktarım kanalı oluşmaktadır. Bu aktarım asil-vekil ilişkisi problemlerine konu olmaktadır. Merkezi yönetim ve yerel yönetim kurulları arasındaki vekalet ilişkisinde yerel yönetim kurulları vekil olarak hizmet kalitesi ve kaynakların uygun tahsisi konusunda asilin amaçlarına uygun hareket etmek durumundadır. Bununla birlikte yerel yönetim kurulları benzer amaçlara hizmet etmek üzere hekimlere yetki vererek asil konumuna da geçebilmektedir (Jiang vd., 2012:145).

Desantralizasyon, makro boyutta ülkeler ve Dünya Sağlık Örgütü ve Ekonomik Kalkınma ve İş Birliği Örgütü gibi küresel organizasyonlar (KO)

arasında vekalet ilişkisini ortaya çıkarması bakımından önem arz eden konulardan biridir. KO ülkelerde sağlık hizmetlerine erişim ve temel sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması gibi amaçlara ulaşılması bakımından bir dizi yardım programları düzenlemektedir. Pek çok ülkede ofisi bulan bu organizasyonlar kendi adına programların yürütülmesi için uzman istihdam etmektedir.

4.Sağlık Sektöründe Asimetrik Bilgiye Dayalı Vekalet Sorunları

Sağlık sektöründe incelenen asil-vekil tartışmaları ağırlıklı olarak hekim ve hasta arasındaki ilişkide var olan bilgi asimetrisinden kaynaklı sorunlar üzerinde durmaktadır (Avcı ve Teyyare, 2012:210; Holmström ve Röing, 2010:169; Ishikawa vd., 2013:149; Laugesen vd., 2015; Pedersen vd. 2012:514; Reschovsky vd., 2015:556; Souliotis vd., 2016:159). Hekim-hasta ilişkisi sağlık hizmetlerinde en temel ilişki biçimidir. Bu ilişki geleneksel asil-vekil yaklaşımının pek çok özelliklerini barındırmaktadır. Asimetrik bilgi bu ilişkide merkezi bir rol üstlenmektedir. Başka bir deyişle hekimler tedavi hakkında hastadan daha çok bilgi sahibidir. Bu nedenle hastaların kendi çıkarlarını maksimize etmek üzere hekimlere vekalet verdiğine inanılmaktadır (Smith vd., 1997:42).

Sağlık sektöründe bilgi asimetrisi problemleri genel olarak ahlaki tehlike ve ters seçim sorunları olarak ortaya çıkmaktadır. Bilgi asimetrisi, ahlaki tehlike ve ters seçim sorunları sağlık sektöründe piyasa başarısızlıklarının bir nedeni olarak da görülmektedir (Smith vd., 1997:42). Ahlaki tehlike çift taraflı olarak meydana gelebilmektedir. Birinci ahlaki tehlike arz kaynaklı ikincisi ise talep kaynaklı olarak ele alınmaktadır. Arz kaynaklı ahlaki tehlikede, vekilin yani hekimin hastanın ihtiyaç duyduğu hizmetin dışında hizmet sunması ya da hastanın ihtiyaç duyduğu hizmetten fazlasını sunması söz konusudur. Hekim kararları gereksiz talep yaratmadan kaynaklı hizmet maliyetlerini artırmakta ve bilgi asimetrisine bağlı olarak kurumun hekim kararları üzerindeki kontrol gücünün zayıf olması kurumsal performansı da olumsuz etkilemektedir (Langer vd., 2009:99). Talep kaynaklı ahlaki tehlikede, sağlık güvencesine sahip olan hastaların sahip olmayanlara göre hizmete aşırı ve gereksiz talepte bulunması durumu söz konusudur. Bu durum, hastaların en çok ihtiyaç duydukları zaman için prim ödediklerini düşünmelerinden ve hizmetin maliyeti ile ilgili bir endişelerinin olmamasından kaynaklanmaktadır (Smith vd., 1997:44; Ürek ve Erigüç, 2018:185).

Ters seçim sorunu vekilin aldatması ya da asilin vekil hakkında tam bilgi sahibi olmaması veya vekilin davranışlarını doğrulayamaması olarak bilinmektedir. Sigorta kuruluşunun, vekilin yani hastanın riskleri hakkında tam

ve doğru bilgi edinememesi hastalık primleri konusunda verdikleri kararların yanlış veya eksik olmasına neden olmaktadır. Başka bir deyişle sigorta kuruluşunun hastalık riskleri konusunda tam bilgi sahibi olmaması nedeniyle belirlediği primlerin hastalık riski yüksek olanlar için ucuz düşük olanlar için ise pahalı olarak algılanmasına yol açmaktadır. Bu durum riski düşük olanların sigortayı tercih etmemesi dolayısıyla sigorta maliyetlerinin karşılanamaması ile sonuçlanmaktadır (Abbring vd., 2003:2; Culyer, 2005:7; Prinja vd., 2012:143).

Hekim ve hasta arasındaki bilgi asimetrisinden kaynaklanan vekalet sorunlarından biri, hekimlerin hastaların beklentisi konusunda yeterli bilgi sahibi olmamasıdır. Ekonomik teoriye göre hekimler ancak hastaların kendilerinden ne beklediğini belirleyebildiği takdirde hastaların faydasını maksimize edebilir. Ancak bu noktada hastaların beklentileri de farklılık arz edebilmektedir. Hastaların farklı beklentileri arasında tam bilgilendirilme ve kararlara katılım tercihleri ön plandadır. Bazı hastalar tam bilgilendirilmeyle birlikte kararların tamamen hekimler tarafından alınması, bazıları ise bilgilendirme ile birlikte kararlara katılmalarının sağlanması konusunda isteklidir. Hekimlerin hastalarının ne istediği konusunda tam bilgiye sahip olması ve hastaların beklentileri doğrultusunda çıkarlarını maksimize etmesi hasta beklentisi ile bilginin tam olmasına bağlıdır. Bu koşullar altında hastanın çıkarlarını maksimize eden bir hekim ise “mükemmel vekil” olarak tanımlanmaktadır (Scott ve Vick, 1999:113).

Hekim-hasta arasında var olan asimetrik bilgi bazı durumlarda uyum sorunlarına neden olabilmektedir. Hastalar tıbbi konularda yeterli teknik bilgiye sahip olmadığından hekimler tarafından aktarılan bilgi diğer hizmet sektörlerine oranla daha az anlaşılmakta, başka bir deyişle bilgi kanalının darlığından bahsedilebilmektedir. Bilgi asimetrisinden kaynaklanan bu durum hekimler ve hastalar arasındaki bilgi boşluğu olarak adlandırılmaktadır. Bilgi boşluğunun varlığı hekim-hasta arasında uyum problemlerini ve hastaların algıladıkları asimetrik bilgi düzeyini artırmaktadır (Laugesen vd., 2015).

Bilgi asimetrisine bağlı olarak ele alınan bir diğer sorun hizmet kalitesi bakımından elde edilen çıktının bazı koşullarda farklılaşması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bilgi asimetrisine bağlı olarak çıktının kalitesinin hastalar tarafından gözlemlenebilmesinin oldukça zor olduğu kabul edilmektedir. Bilgi asimetrisine bağlı çıktı kalitesi sorunu hizmet sunan kuruluşların kuruluş amacına göre de farklılaşmaktadır. “Sözleşme Hatası Teorisi’ne” göre hizmet kalitesi, sözleşme kısıtlarına bağlı olarak hizmet sunan kuruluşun kuruluş amacına göre değişmektedir. Teoriye göre kâr amacı gütmeyen kuruluşların kâr amacı güden kuruluşlara göre hastalarla aralarındaki sözleşme ilkelerinin belirlenmesi noktasında sınırlı özgürlüğe sahip olduğu kabul edilmektedir. Bu durum ise mülkiyet haklarında zayıflamaya neden olmaktadır. Hastalara karşı mülkiyet

hakları daha zayıf olan kâr amacı gütmeyen kuruluşlarda hastaların hizmet dışı bırakılma olasılığının daha az olması nedeniyle hizmet kalitesinin yüksek olduğu belirtilmektedir. Öte yandan sözleşme ilişkilerinde daha özgür tercihler yapabilen kâr amacı güden kuruluşlarda hastaların hizmet dışı bırakılabilme olasılığı daha yüksek olduğundan hizmet kalitesinin daha düşük olduğu ifade edilmektedir. Bilgi asimetrisine bağlı olarak hastaların çıktı kalitesini gözlemleme imkanına sahip olmaması, taraf oldukları sözleşmedeki etki gücünü zayıflatabilmekte bu da algılanan hizmetin kalitesini etkilemektedir (Chou, 2002:294).

Daha önce de bahsedildiği üzere sağlık sektöründe pek çok asil-vekil ilişkisi tanımlanabilmektedir. Bunlardan biri de hizmeti finanse eden kuruluş ile hizmet sunan kuruluş arasında var olan sözleşme ilişkisidir. Diğer asil-vekil ilişkilerinde olduğu gibi bu ilişkinin de doğasında var olan bilgi asimetrisinden kaynaklı sorunlar yaşanmaktadır. Sağlayıcı-sunucu olarak adlandırabileceğimiz bu ilişkide bilgi asimetrisinden kaynaklanan temel sorunlardan biri hizmet performansı ve ödeme arasındaki dengenin nasıl oluşturulacağı ile ilgilidir. Asilin yani sağlayıcının (finansman sağlayan) temel amacı sağlık çıktılarında iyileşme sağlamanın yanı sıra maliyetleri de düşürmek iken vekilin yani sunucunun (hastane, hekim) temel amacı nicel çıktı miktarlarında artış sağlayarak performansı yüksek göstermek, başka bir deyişle gelir maksimizasyonu sağlamaktır (Bilgili ve Ecevit, 2008:203). Taraflar arasında var olan bilgi asimetrisi, sağlayıcının sunucu tarafından ortaya koyulan performans hakkında nicel ve nitel bir değerlendirme yapabilmesini, sunucunun ise sağlayıcı tarafından belirlenen değerlendirme kriterlerinin ne olduğu ya da nasıl olacağı konusunda tam bilgi sahibi olabilmesini kısıtlamaktadır (Goddard vd., 2000). Bu durum asimetric bilgiden kaynaklanan ödül-performans arasındaki benzersizlik olarak ifade edilebilmektedir.

Hizmet sunucu ile ödeyici kurum arasında bilgi asimetrisinden kaynaklanan bir diğer sorun ise ödeyici kurumun vekalet ettiği hastanın hizmet sunucudan gerekli ve doğru hizmeti alıp almadığını bilmemesinden kaynaklanmaktadır. Bu durum tedavi maliyetlerini hesaplama konusunda ödeyici kuruluşlara büyük sorun oluşturmaktadır. Öyle ki hastasından ameliyat videosunu çekmesini isteyen sigorta şirketlerine bile rastlanmaktadır (Top ve Tarcan, 2007:172).

Kaynakça

1. Abbring, J. H., Heckman, J. J., Chiappori, P. A., & Pinquet, J. (2003). Adverse Selection and Moral Hazard in Insurance: Can Dynamic Data Help to Distinguish?. *Journal of the European Economic Association*, 1(2-3), 512-521.
2. Avcı, M., & Teyyare, E. (2012). Sağlık Sektöründe Yolsuzluk: Teorik bir Değerlendirme. *AİBÜ-İİBF Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*.
3. Berle, A., & Means, G. (1932). *Private Property and the Modern Corporation*. New York: Mac-millan.
4. Bilgili, E., & Ecevit, E. (2008). Sağlık Hizmetleri Piyasasında Asimetrik Bilgiye Bağlı Problemler ve Çözüm Önerileri. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 11(2).
5. Chou, S. Y. (2002). Asymmetric Information, Ownership and Quality of Care: an Empirical Analysis of Nursing Homes. *Journal of Health Economics*, 21(2), 293-311.
6. Coast, J. (2001). Citizens, Their Agents and Health Care Rationing: an Exploratory Study Using Qualitative Methods. *Health Economics*, 10(2), 159-174.
7. Culyer, A. J. (2005). *The Dictionary of Health Economics*. Edward Elgar Publishing.
8. Eisenhardt, K. M. (1989). Agency theory: An Assessment and Review. *Academy of Management Review*, 14(1), 57-74.
9. Fama, E. F. (1980). Agency Problems and the Theory of the Firm. *Journal of Political Economy*, 88(2), 288-307.
10. Fama, E. F., & Jensen, M. C. (1983). Separation of Ownership and Control. *The Journal of Law and Economics*, 26(2), 301-325.
11. Goddard, M., Mannion, R., & Smith, P. (2000). Enhancing Performance in Health Care: a Theoretical Perspective on Agency and the Role of Information. *Health Economics*, 9(2), 95-107.
12. Harris, M., & Raviv, A. (1978). Some Results on Incentive Contracts with Applications to Education and Employment, Health Insurance, and Law Enforcement. *The American Economic Review*, 68(1), 20-30.
13. Holmstrom, B., & Milgrom, P. (1991). Multitask Principal-Agent Analyses: Incentive Contracts, Asset Ownership, and Job Design. *JL Econ. & Org.*, 7, 24.
14. Holmström, I., & Röing, M. (2010). The Relation Between Patient-centeredness and Patient empowerment: A Discussion on Concepts. *Patient Education and Counseling*, 79(2), 167-172.

- 15.Hölmstrom, B. (1979). Moral Hazard and Observability. *The Bell Journal of Economics*, 74-91.
- 16.Ishikawa, H., Hashimoto, H., & Kiuchi, T. (2013). The Evolving Concept of “Patient-Centeredness” in Patient–Physician Communication Research. *Social Science & Medicine*, 96, 147-153.
- 17.Jiang, H. J., Lockee, C., & Fraser, I. (2012). Enhancing Board Oversight on Quality of Hospital Care: An Agency Theory Perspective. *Health Care Management Review*, 37(2), 144-153.
- 18.Koçel, T. (2014). *İşletme Yöneticiliği*, İstanbul: Beta Basım Yayın.
- 19.Langer, A., Schröder-Bäck, P., Brink, A., & Eurich, J. (2009). The Agency Problem and Medical Acting: An Example of Applying Economic Theory to Medical Ethics. *Medicine, Health Care and Philosophy*, 12(1), 99-108.
- 20.Laugesen, J., Hassanein, K., & Yuan, Y. (2015). The Impact of Internet Health Information on Patient Compliance: a Research Model and an Empirical Study. *Journal of Medical Internet Research*, 17(6).
- 21.Meydan, C. H., & Çetin, F. (2012). Vekalet Kuramı. Sözen, H. Cenk ve Basım, H. Nejat, Örgüt Kuramları, 2, 141-161.
- 22.Pedersen, L. B., Kjær, T., Kragstrup, J., & Gyrd-Hansen, D. (2012). Do General Practitioners Know Patients' Preferences? An Empirical Study on the Agency Relationship at an Aggregate Level Using a Discrete Choice Experiment. *Value in Health*, 15(3), 514-523.
- 23.Prinja, S., Kaur, M., & Kumar, R. (2012). Universal Health Insurance in India: Ensuring Equity, Efficiency, and Quality. *Indian Journal of Community Medicine: Official Publication of Indian Association of Preventive & Social Medicine*, 37(3), 142.
- 24.Reschovsky, J. D., Rich, E. C., & Lake, T. K. (2015). Factors Contributing to Variations in Physicians' Use of Evidence at the Point of Care: A Conceptual Model. *Journal of General Internal Medicine*, 30(3), 555-561.
- 25.Ross, S. A. (1973). The Economic Theory of Agency: The Principal's Problem. *The American Economic Review*, 63(2), 134-139.
- 26.Schneller, E. S., & Epstein, K. R. (2006). The Hospitalist Movement in the United States: Agency and Common Agency Issues. *Health Care Management Review*, 31(4), 308-316.
- 27.Scott, A., & Vick, S. (1999). Patients, Doctors and Contracts: An Application of Principal-Agent Theory to the Doctor-Patient Relationship. *Scottish Journal of Political Economy*, 46(2), 111-134.
- 28.Smith, P. C., Stepan, A., Valdmanis, V., & Verheyen, P. (1997). Principal-Agent Problems in Health Care Systems: an International Perspective. *Health policy*, 41(1), 37-60.

- 29.Souliotis, K., Golna, C., Tountas, Y., Siskou, O., Kaitelidou, D., & Liaropoulos, L. (2016). Informal Payments in the Greek Health Sector Amid the Financial Crisis: Old Habits Die Last... *The European Journal of Health Economics*, 17(2), 159-170.
- 30.Top, M., & Tarcan, M. (2007). Hastane Sektöründe Kaynak Akışı: Hastane Ödeme Yöntemleri (Mekanizmaları). *Gazi Üniversitesi İİBF Dergisi*, 9(1), 169-189.
- 31.Ürek, D. & Erigüç, G. (2018). Vekâlet Teorisi'nin Sağlık Sektöründeki Yansımalarının Ulusal Ve Uluslararası Çalışmalar Bağlamında Değerlendirilmesi. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 4(2), 180-194.
- 32.Williamson, O. E. (1963). Managerial Discretion and Business Behavior. *The American Economic Review*, 53(5), 1032-1057.
- 33.Wilson, R. (1968). The theory of Syndicates. *Econometrica: Journal of the Econometric Society*, 119-132.

Sağlık Okuryazarlığı Bağlamında Türkiye’de Yapılan Araştırmaların İncelenmesi

Şafak KIRAN¹, Gökhan YILMAZ², Selin SU³

Kader KARAGÜZEL⁴

1 Arş. Gör. Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, 0000-0003-4805-0464

2 Dr. Öğr. Üyesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, 0000-0002-9564-0427

3 Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, 0000-0003-2670-8034

4 Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü, 0000-0002-2519-7781

1.Giriş

Sağlık sektörü; gelişim ve değişimlerin yoğun bir şekilde yaşandığı karmaşık yapıda bir sistemdir. Bu sistem içerisinde tüm bireyler sağlık hizmetlerine ihtiyaç duymakta ve bu hizmetleri kullanmaktadır. Bireylerin sağlık hizmetlerini etkili bir şekilde kullanabilmesi ve sağlığının devamlı olmasını sağlayabilmesi için sağlık bilgilerine erişim, sağlıkla ilgili bilgileri kavrama ve etkin olarak kullanma, diğer bir deyişle yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olması gerekmektedir. Sağlık okuryazarlığı, bireylerin kendi sağlık durumunu anlayabilmesi ve sağlıklı olma halini sürdürmek ve iyileştirmek için doğru kararları verebilmesi, bu doğrultuda sağlık sistemini etkili şekilde kullanabilme becerilerini içeren geniş bir alandır (Koç vd., 2020).

Sağlık okuryazarlığı genel okuma-yazma yeteneklerinden farklı olarak sağlıklı davranışlarda bulunabilme, doğru ilaç kullanımı, sağlık hizmetlerini verimli kullanma, tedavi sürecinde kullanılan bilgilendirme formlarını anlayabilme ve imzalayabilme, kişisel bakım ve tedavi süreci hakkında karar alabilme, tıbbi aletleri sağlık kuruluşları dışında doğru kullanabilme, sağlık bakımını veren kişi olma görevini yerine getirebilme gibi sağlık bilgilerini anlama ve yorumlama becerilerini kapsamaktadır (Yılmaz ve Tiryaki, 2016).

Modern sağlık sisteminin bireylerden yaşam tarzında değişiklik yapmak, sağlık ve hastalık süreçlerinde karar alınırken birlikte hareket etmek, alınan kararları harfiyen uygulamak ve sağlıklıları ve tedavi süreçleri hakkında yeterli bilgi ve sorumluluk düzeyine sahip olmak gibi beklentileri vardır. Bu beklentileri yerine getirebilmek, yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olmakla mümkündür. Türkiye’de yapılan bir araştırma, 53 milyonluk yetişkin nüfusumuzun yaklaşık 35 milyonluk kısmının yetersiz ve sorunlu sağlık okuryazarlık seviyesinde olduğunu göstermektedir (Durusu vd., 2014). Dünya genelinde ise sağlık okuryazarlık düzeyinin gelişmişlik seviyesine bakılmaksızın düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (Yılmazel ve Çetinkaya, 2016).

Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de sağlık okuryazarlık düzeyi ve sosyo-demografik yapı arasındaki ilişkiye odaklanan ulusal literatürü incelenmek ve sağlık okuryazarlık seviyesinin geliştirilmesine yönelik önerilerde bulunmaktır.

2. Literatür Taraması

Ülkemizde sağlık okuryazarlığı üzerine yapılan araştırmalar genellikle farklı grupların sağlık okuryazarlık düzeyleri hakkında sonuçlar ortaya koymaktadır. Genel olarak Türkiye’nin sağlık okuryazarlığını ölçen araştırma sayısı sınırlıdır.

Ülkemizde yapılan en kapsamlı araştırmalardan biri Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırmasıdır. Araştırmada Türkiye’nin genel sağlık okuryazarlık indeksi 30,4 olarak bulunmuştur. Bulgular kategorik olarak değerlendirildiğinde

toplumun %64,6'sının “yetersiz (%24,5)” veya “sorunlu (%40,1)” sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğu saptanmıştır. Diğer bir deyişle yaklaşık 53 milyonluk Türkiye erişkin nüfusunun, yaklaşık 35 milyonu “yetersiz” ve “sorunlu” sağlık okuryazarlığına sahiptir. Sağlık okuryazarlığı bölgelere göre incelendiğinde Ortadoğu Anadolu en düşük, Ege ise en yüksek ortalamaya sahiptir. Genel sağlık okuryazarlığı kadınlarda, 65 yaş üstünde ve sosyoekonomik düzeyi düşük olanlarda daha düşük bulunmuştur. Eğitim seviyesi ile sağlık okuryazarlığının doğru orantılı olduğu saptanmıştır (Durusu vd., 2014).

Bir diğer kapsamlı araştırma Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmıştır. Sağlık Bakanlığı'nın 2018 yılında gerçekleştirdiği araştırmada 6228 haneye anket uygulanmış ve araştırmaya katılanların sağlık okuryazarlık seviyesi %30,9 “yetersiz”, %38 “sorunlu-sınırlı”, %23,4 “yeterli”, %7,7 “mükemmel” olarak tanımlanmıştır. Yetersiz sağlık okuryazarlık düzeyine sahip bireylerin oranı kadınlarda, eğitim seviyesi “en yükseği ilkokul mezunu olanlar” grubunda, 65 yaş ve üstü bireylerde, çalışma engelli/özürlü olanlarda (%78,4), gelir algısı yetersiz olanlarda daha fazladır. Sağlık algı düzeyi iyileştikçe sağlık okuryazarlığının da arttığı gözlemlenmiştir. İş/meslek grupları açısından bakıldığında ise sağlık okuryazarlığı yetersiz seviyede olanların en düşük olduğu grup %9,5 ile öğrencilerdir. Sağlık sigortası olmayanların %37,4'ü, olanların %30,2'si yetersiz sağlık okuryazarlık becerilerine sahiptir (Sağlık Bakanlığı, 2018).

Ulusal literatür incelendiğinde ise sağlık okuryazarlık düzeyi ile sosyo-demografik özellikler arasındaki ilişkiye odaklanan bazı çalışmaların bulguları aşağıdaki gibi özetlenmektedir;

Aydın ve Aba (2019), annelerin sağlık okuryazarlığını ölçtükleri çalışmada, hamileliği planlı gerçekleştiren, lisans ve üzeri eğitim düzeyine sahip annelerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin yüksek olduğunu, ve bu annelerin emzirme döneminde daha rahat ve bilgili hareket ettiklerini saptamışlardır.

Berberoğlu vd. (2018), aile sağlığı merkezinde yaptıkları araştırmada katılanların yarısından çoğunun (%52) yetersiz sağlık okuryazarlığına sahip olduğunu, yalnızca %17,2'sinin sağlık okuryazarlık düzeyinin yeterli ve eksiksiz olduğunu ve erkeklerde sağlık okuryazarlığının daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Deniz vd. (2018), birinci basamak sağlık kurumu çalışanları üzerinde yaptıkları araştırmada katılımcıların %5,3'ünün yetersiz, %28,8'inin sorunlu sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip olduğunu saptamışlardır. Sağlık okuryazarlık düzeyi yüksek olan grupların ise erkekler, gençler, yüksek eğitimli bireyler ve hekimlerden oluştuğu saptanmıştır.

Öztaş ve Korkmaz Aslan (2019)'ın, 65 yaş ve üstü hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, katılımcıların sağlık okuryazarlık düzeyinin orta seviyeye yakın olduğunu bulmuşlardır. Sağlık okuryazarlığı düşük olanların ilaç tedavisini aksatma, semptomlar ortadan kalkınca hekim onayı olmadan tedaviyi yarım bırakma davranışları gösterdikleri saptanmıştır.

Temel ve Çimen (2017) tarafından 65 yaş ve üstünde yaptıkları çalışmada 65-74 yaş grubun, kadınların, evli bireylerin, eğitim seviyesi lise ve üstü olanların ve iş sahibi olanların sağlık okuryazarlığının yüksek olduğu sonucu ortaya çıkmıştır.

Çelikiyürek vd. (2020), şehir merkezinde yaşayanların ve yüksek gelir seviyesi algısına sahip bireylerin sağlık okuryazarlık düzeylerinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Değer ve Zoroğlu (2020)'nin araştırmasında sağlık okuryazarlığı yeterli/mükemmel olanların oranı kadınlarda %64,4 iken erkeklerde ise %48,9 olarak bulunmuştur. Fiziksel olarak aktif olanlarda ve 18-30 yaş grubundaki (%66,7) katılımcılarda sağlık okuryazarlığı daha yüksek saptanmıştır.

Çatı vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada gençlerin yaşlılara göre, eğitim düzeyi yüksek olanların düşük olanlara göre, kamu personelleri ve öğrencilerin emeklilere göre, gelir düzeyi yüksek olanların düşük olanlara göre, Bağkur sağlık güvencesine sahip katılımcıların SSK sağlık güvencesine sahip katılımcılara göre, sağlıklıla eğitimi alanların almayanlara göre sağlık okuryazarlık düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır.

Şimşek (2019) tarafından sağlık alanı dışında lise öğrenimi gören öğrencilerin sağlık okuryazarlığının araştırıldığı bir çalışmada öğrencilerin sağlık bilgisini günlük hayatta kullanma düzeyi eksik, sağlık bilgisine erişme ve yorumlama yetenekleri sınırlı seviyede bulunmuştur.

Biçer ve Malatyalı (2018) yaptıkları çalışmada üniversite öğrencilerinin sağlık okuryazarlığını %62,8 ideal-eksiksiz, %27,2 sorunlu, %10 yetersiz seviyede saptamışlar, kadınların sağlık okuryazarlığı algılarının daha yüksek olduğunu, yaş ilerledikçe sağlık okuryazarlığı düzeyinin arttığını belirtmişlerdir.

Güven vd. (2018), sağlık bilimleri fakültesinde okuyan üniversite öğrencilerinin sağlık okuryazarlığı düzeyini %55,7 oranında “yeterli ya da mükemmel”, %44,4 oranında “yetersiz ve sorunlu” olduğunu belirlemişlerdir.

Okur vd. (2021) tarafından yapılan çalışmada sağlık hizmetleri meslek yüksekokulu öğrencilerinin sağlık okuryazarlık seviyeleri %1,7 yetersiz, %29,4 problemli, %50,4 yeterli ve %18,5 eksiksiz olarak bulunmuştur.

Akçilek (2017) tarafından yapılan çalışmaya göre, öğrencilerin %47'sinin problemli sağlık okuryazarlık becerilerine sahip olduğu sonucuna varılmış; sağlık

bilimleri fakültesinde öğrenim görenlerin ve kadınların sağlık okuryazarlık puanlarının yüksek olduğu saptanmıştır.

Özer vd. (2020) bir üniversitede yaptıkları çalışmada öğrencilerin e-sağlık okuryazarlığını orta düzeyde bulmuştur. 21 yaş ve üstünün, son sınıf öğrencilerinin e-sağlık okuryazarlığı düzeyinin daha iyi olduğu saptanmıştır.

Orhan vd. (2020) üniversite öğrencilerinin e-sağlık okuryazarlık düzeylerini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada, yüksek lisans ve doktora öğrencilerinin, erkek katılımcıların, yüksek gelir algısına sahip olanların, yaşı daha küçük olanların, internet kullanım sıklığı daha fazla olanların e-sağlık okuryazarlık düzeyi daha yüksek çıkmıştır.

Ergün vd. (2019) ergenler üzerinde yaptıkları çalışmada katılımcıların e-sağlık okuryazarlığı ve sağlığı korumaya yönelik davranışlarda bulunma oranının ortalamanın üzerinde ancak yüksek düzeyde olmadığını, şehir merkezinde yaşayan bireylerin ve okuma alışkanlığına sahip olanların e-sağlık okuryazarlığı ve sağlığı korumaya yönelik davranışlarda bulunma oranının yüksek olduğunu saptamışlardır.

Deniz vd. (2020) yaptıkları araştırmada öğretmenlerin %49,6'sının yetersiz/problemlili sağlık okuryazarlığı seviyesine sahip olduğunu; genel sağlık durumu, eğitim düzeyi ve gelir seviyesinin sağlık okuryazarlığına etki ettiğini belirtmişlerdir.

Yılmazel ve Çetinkaya (2015) ise başka bir ilde öğretmenlerin sağlık okuryazarlığı seviyesini %44 yetersiz, %29,8 problemlili ve %26,2 yeterli seviyede saptamışlardır. Sağlık okuryazarlık düzeyinin kronik hastalığı olmayanlar, sigara içmeyenler, alkol kullanmayanlar ve medyada sağlıklı yaşam tarzı konularına ilgi duyanlarda daha yüksek olduğunu; ileri yaş grupları, erkekler, ve eşi eğitimci veya ev hanımı olanlarda sınırlı sağlık okuryazarlığı riskinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Doğan ve Çetinkaya (2019) akademisyenler üzerinde yaptıkları çalışmada katılımcıların %28,8'inin yeterli seviyede sağlık okuryazarı olduğunu, son 1 yılda kontrol için doktora başvuran ve kendi sağlık durumunu iyi olarak niteleyenlerin sağlık okuryazarlık düzeyinin daha yüksek olduğunu, yeterli sağlık okuryazarlığı düzeyine sahip akademisyenlerde olumlu sağlık davranışları gösterme oranının ve koruyucu sağlık hizmetlerini uygulama oranlarının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Kıraç ve Öztürk (2020) yaptıkları araştırmada, sağlık okuryazarlık seviyesi yükseldikçe sağlığa ilişkin endişelerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Erkeklerle karşılaştırıldığında kadınların sağlık okuryazarlık seviyesi de sağlık kaygısı da daha fazla bulunmuştur. Yaş azaldıkça, eğitim seviyesi ve ekonomik kazanç arttıkça sağlık okuryazarlık düzeyinin arttığı sonucuna varılmıştır.

Değerli ve Tüfekçi (2018) yaptıkları araştırmada toplumun sağlık okuryazarlık düzeyini sorunlu-sınırlı olarak tespit etmişlerdir. Yaş arttıkça sağlık okuryazarlık düzeyinin azaldığını, sağlık okuryazarlık düzeyinin eğitim düzeyiyle doğru orantılı olduğunu belirlemişlerdir.

Demirli (2018) tarafından yapılan çalışmaya göre bireylerin yaşı, eğitim düzeyi, ekonomik durumu, sahip olduğu çocuk sayısı sağlık okuryazarlığı düzeyini etkilerken, cinsiyet ile sağlık okuryazarlığı arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır.

Bakan ve Yıldız (2019) 21-64 yaş aralığındaki bireyler üzerinde yapmış oldukları araştırmada, katılımcıların %55,4'ünün sağlık okuryazarlığının yetersiz, %22,4'ünün sorunlu-sınırlı, %16,4'ünün yeterli ve %5,8'inin mükemmel seviyede olduğunu saptamışlardır. Sağlık okuryazarlık düzeyi, lise ve üniversite mezunu olanlarda, gelir getiren bir işte çalışanlarda, ailesinde hasta birey bulunanlarda ve sağlık eğitimi almış olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Türkoğlu (2016) tarafından sağlık okuryazarlığının öz bakım becerileri üzerindeki etkisi araştırılmış ve sağlık okuryazarlığı ile öz bakım becerilerinin doğru orantılı olduğu, kadınların sağlık okuryazarlık düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür.

Okyay vd. (2016)'nin yaptığı çalışmada ise erkeklerin kadınlara göre daha yüksek seviyede sağlık okuryazarlık düzeyine sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Ertem (2019) tarafından yapılan araştırmada, sosyal güvencesi olanların sağlık okuryazarlığı düzeyi daha yüksek bulunmuştur.

Özer (2018) tarafından yapılan çalışmada ise sağlık okuryazarlık düzeyi kadınlarda, eğitim düzeyi yüksek olanlarda, özel sağlık sigortası olan kişilerde, sağlık sektöründe çalışanlarda daha yüksek çıkmıştır.

3.Sonuç ve Tartışma

Modern sağlık sisteminin bireylerden koruyucu sağlık uygulamalarına katılmaları, sağlığı iyileştirici uygulamalarda bulunmaları, sağlık işlemleri ile ilgili bilgilenmeleri, kişisel sağlık durumu hakkındaki karar verme sürecinde aktif olmaları, yükümlülüklerini ve haklarını bilmeleri gibi beklentileri vardır (Yılmaz ve Tiryaki, 2016).

ABD'de yetişkinlerin sadece %12'sinin yeterli seviyede sağlık okuryazarlığına sahip olduğu, aynı ülkede yapılan başka bir araştırmada ise yetişkinlerin sağlık okuryazarlığının %36 oranında yetersiz olduğu saptanmıştır (Berberoğlu vd., 2018). 8 Avrupa ülkesini (Almanya, Avusturya, Bulgaristan, Hollanda, İrlanda, İspanya, Polonya, Yunanistan) kapsayan bir araştırmada katılanların %12'sinin yetersiz, %35'inin problemli seviyede sağlık

okuryazarlığına sahip olduğu belirtilmiştir (Bilir, 2014). İngiltere’de yapılan araştırmada yetişkinlerin %11,4’ünün sağlık okuryazarlığı sorunlu çıkmıştır (Taş ve Akış, 2016).

Sağlık Bakanlığı’nın yürüttüğü araştırma neticesinde kişilerin sağlık okuryazarlığı seviyesi %30,9 yetersiz, %38,0 sorunlu, %23,4 yeterli, %7,7 mükemmel olarak aktarılmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2018) Sağlık okuryazarlığı düzeyinin düşük olması dünya genelinde karşılaşılan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Ülkelerin sağlık okuryazarlığını geliştirmeye yönelik politikalar geliştirmesi, eğitim sisteminde sağlık okuryazarlığına yer vermesi ve birçok işkolunun birlikte hareket ederek sağlık okuryazarlığı düzeyini iyileştirmeye yönelik çalışmalar yapması sağlık okuryazarlığı üzerinde olumlu sonuçlar meydana getirebilir.

Eğitim seviyesi sağlık okuryazarlığı üzerinde önemli etkiye sahiptir (Sezer, 2012). Yapılan araştırmalar eğitim düzeyi yetersiz bireylerin sorunlu sağlık okuryazarlık becerilerine sahip olduğunu göstermektedir (Aydın ve Aba, 2019; Değerli ve Tüfekçi, 2018; Demirli, 2018; Deniz vd., 2018; Deniz vd., 2020; Durusu vd., 2014; Kıraç ve Öztürk, 2020). Bu nedenle öncelikle eğitim düzeyini iyileştirmek için çalışmalar yapılması, daha sonra sağlık okuryazarlığını geliştirici projelerin uygulanması (Sezer, 2012), bu hedeflere ulaşmak için gerekirse yeni politikalar belirlenmesi, idari alanda düzenlemeler planlanması ve hayata geçirilmesi (Bilir, 2014) etkili olabilir.

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde yapılan bazı araştırmalar sonucunda kadınların sağlık okuryazarlık seviyesi erkeklere göre daha yüksek bulunurken (Akçilek, 2017; Biçer ve Malatyali, 2018; Değer ve Zoroğlu, 2020; Kıraç ve Öztürk, 2020; Türkoğlu, 2016) bazı çalışmalarda bu durumun tam tersi sonuçlar (Berberoğlu, 2018; Deniz, 2018; Durusu vd., 2014; Okyay vd., 2016; Sağlık Bakanlığı, 2018) bulunmuştur. Cinsiyet ve sağlık okuryazarlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur (Çelikyürek vd., 2020; Değerli ve Tüfekçi, 2018; Demirli, 2018; Üstündağ, 2020). Ülke genelinde yapılan kapsamlı iki araştırmada kadınların sağlık okuryazarlık düzeyi daha düşük bulunduğundan (Durusu vd., 2014; Sağlık Bakanlığı, 2018) kadınlar sağlık okuryazarlığı açısından riskli gruba dahil edilebilir ve buna yönelik eğitim programları geliştirilebilir.

Birçok çalışma, bireylerin sağlık okuryazarlığı seviyelerinin yaş ile ters orantılı olduğunu göstermiştir. (Değer ve Zoroğlu, 2020; Değerli ve Tüfekçi, 2018; Deniz vd., 2018; Durusu vd., 2014; Kıraç ve Öztürk, 2020). Yaşam boyu öğrenme modeli benimsenerek yapılacak çalışmalar ile bireylerin sağlık alanındaki değişimler ve gelişmelerden haberdar olması sağlanarak sağlık okuryazarlığı düzeyinin ileri yaşlarda da yeterli seviyeye ulaşması sağlanabilir.

Sosyoekonomik durum ile sağlık okuryazarlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, genellikle gelir durumu yükseldikçe sağlık okuryazarlığı seviyesinin arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Çelikyürek vd., 2020; Durusu vd., 2014; Kırac ve Öztürk,2020). Değerli ve Tüfekçi (2018) ise çalışmalarında gelir durumuyla sağlık okuryazarlığı arasında herhangi bir korelasyona rastlamamışlardır. Bunun nedenini de artık genel sağlık sigortasının herkesi kapsamaması nedeniyle sağlık hizmetlerine ulaşım ve kullanımın gelirden bağımsız olarak kolaylaşmasına bağlamaktadırlar.

Üniversite öğrencilerinin sağlık okuryazarlık düzeyleri, Biçer ve Malatyali (2018)'nin araştırmasında %37,2 yetersiz-sorunlu, Güven vd. (2018)'nin araştırmasında %44,4 yetersiz ve sorunlu, Okur vd. (2021)'nin araştırmasında %31,1 yetersiz-sorunlu, Akçilek (2017)'in araştırmasında ise %47 sınırlı (sorunlu) olarak bulunmuştur. Bu oranlar toplumun genel sağlık okuryazarlık seviyesine göre daha yüksek düzeyde bulunsa da geliştirmek için ders programlarında sağlık okuryazarlığına yer verilebilir ya da seminerler düzenlenebilir. Öğrencilerin sosyal medya ve internette harcadıkları vakit olumlu yönde kullanılarak medya iş birliği ile sağlık okuryazarlığını geliştirici projeler yapılabilir.

Doğan ve Çetinkaya (2019), yaptıkları çalışmada yeterli sağlık okuryazarlığı seviyesindeki akademisyenlerin sadece %17,6'sının ülkede uygulanan sağlık kampanyalarından haberdar olduğu, Durusu vd. (2014)'nin ülke genelinde yaptıkları çalışmada ise bu oranın %13,5 olduğu saptanmıştır. Kamu spotları, afişler, eğitim programları düzenlenerek toplumun sağlık programları hakkında bilgi sahibi olması sağlanabilir.

Özaydın vd. (2018)'nin yaptığı çalışmada sağlıkla ilgili temel bilgiye erişimde katılımcıların %72,9'unun hekimleri, %10,9'unun interneti tercih ettiği, Durusu vd. (2014)'nin araştırmasında katılımcıların üçte birinin sağlık bilgisine ulaşmak için televizyon ve internete başvurduğu, Sağlık Bakanlığı (2018)'nin araştırmasında katılımcıların %67'sinin sağlıkla ilgili konularda herhangi bir iletişim aracını bilgi kaynağı olarak kullandığı belirlenmiştir. Kişilerin sağlık bilgisine ulaşmak için medyayı kullanması avantaja çevrilerek sağlıkla ilgili doğru bilgilerinin toplumun her kesimine ulaşması sağlanabilir. Bununla birlikte sağlık bilgi ve terimleri hakkında bilgi sahibi olan sağlık çalışanlarının tıbbi editör veya danışman olarak rol alması, tıbbi programlar ve sağlıkla ilgili haberlerin yayınlanmasının kontrol edilmesi sağlık okuryazarlığının medyada geliştirilmesi açısından fayda sağlayabilir (Sezgin, 2013). Sosyal medyada yanlış sağlık bilgisi veren ve hatalı davranışları teşvik edenler için yasal düzenlemeler oluşturulması faydalı olabilir (Ertem, 2019).

Sağlık hizmeti sunarken yazılı veya sözlü kaynak kullanımında sade ve anlaşılır bir dil seçilmesi, hastaları bilgilendirirken kişiye en uygun iletişim biçiminin seçilmesi, bilgilerin doğru aktarıldığından emin olmak için geri bildirim alınması bireylerin hastalıklar hakkında daha iyi seviyede bilgi sahibi olmalarını sağlar, sağlık hizmetlerinin kullanımında etkililik ve verimliliği artırır (Balçık vd., 2014).

Aile hekimlerinin çok yönlü ve yineleyen görüşmelerle kişinin sağlık okuryazarlığını doğru şekilde belirleyerek sağlık okuryazarlık düzeyine uygun tedavi yöntemleri geliştirmesi kişisel ve toplumsal açıdan sağlığın geliştirilmesini olumlu etkileyebilir (Çopurlar ve Kartal, 2016).

Sağlık hizmeti sunucularının hizmet verdikleri toplumdaki eğitim ve sağlık okuryazarlığı düzeylerinin farkında olmaları gerekir. Sağlık bilgileri aktarılırken kullanılan sözlü ve yazılı materyaller basit bir dille oluşturulmalı, görsel öğelere ve basit grafiklere yer verilmelidir. Kullanılan materyaller izlenen yollar periyodik olarak gözden geçirilmelidir. Sağlık okuryazarlığı düzeyini yükseltmek için projeler planlanırken ve uygulanırken toplumun inançları, gelenekleri ve kültürü ve sağlık hizmetlerinde eşitsizlik de göz önüne alınırsa daha etkili sonuçlar almak mümkündür. Proje ve uygulamaların çıktıları değerlendirilerek gerekirse mevcut uygulamalar geliştirilebilir veya yeniden tasarlanabilir Sağlık okuryazarlığı ve etkili sağlık iletişiminin önemi konusunda sağlık çalışanları, öğretmenler, sosyal hizmet görevlileri ve toplum gönüllülerinin yetiştirilmesi ve sağlık okuryazarlığının öğrenciler ve yetişkinler için eğitim programlarına dahil edilmesi stratejik öneme sahiptir. Sağlık okuryazarlığı düzeyini iyileştirmek için gerekirse ulusal ve yerel düzeyde mevcut politikalar değiştirilebilir (Murthy, 2009).

4.Kaynakça

1. Akçilek E., (2017). Üniversite Öğrencilerinde Sağlık Okuryazarlığı ve Yaşam Kalitesinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul.
2. Aydın, D., & Aba, Y. A., (2019). Annelerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeyleri ile Emzirme Öz-Yeterlilik Algıları Arasındaki İlişki, *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 12(1), 31-39.
3. Bakan A., & Yıldız M., (2019). 21-64 Yaş Grubundaki Bireylerin Sağlık Okuryazarlık Düzeylerinin Belirlenmesine İlişkin Bir Çalışma, *Sağlık ve Toplum Tıp Dergisi*, 3(29), 33-40.
4. Balçık, P. Y., Taşkaya, S., & Şahin, B., (2014). Sağlık okur-yazarlığı, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 13(4), 321-326.
5. Berberoğlu U., Öztürk O., İnci M.B., & Ekerbiçer H.Ç., (2018). Bir Aile Sağlığı Merkezine Kayıtlı 18-65 Yaş Grubu Bireylerdeki Sağlık Okuryazarlığı Durumunun Değerlendirilmesi, *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(3), 575-581.
6. Biçer, E.B., & Malatyalı, İ. (2018). Sağlık okuryazarlık düzeyinin belirlenmesi: Sivas Cumhuriyet Üniversitesi örneği. *Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 17(2), 1-15.
7. Bilir N., (2014). Sağlık Okur-Yazarlığı, *Turk J Public Health*, 12(1), 61-68.
8. Çatı K., Karagöz Y., Yalman F., & Öcel Y., (2018). Sağlık okuryazarlığının hasta memnuniyeti üzerine etkisi, *Ekonomik ve Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 14(1), 67-88.
9. Çelikyürek, N. A., Acımuş, N. M., & Özcan, B., (2020). Bir Üniversite Hastanesi Dahiliye Polikliniğine Başvuranlarda Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Etmenler. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 13(2), 258-266.
10. Çopurlar, C. K., & Kartal, M. (2016), Sağlık Okuryazarlığı Nedir? Nasıl Değerlendirilir? Neden Önemli?, *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 10(1), 42-47.
11. Değer, M.S., & Zoroğlu, G. (2020). Birinci Basamak Sağlık Kuruluşuna Başvuranlarda Sağlık Okuryazarlığı ile Kanser Bilgi Yüklü İlişkisi. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*, 26(1), 108-117.
12. Değerli H., & Tüfekçi N., (2018). Toplumun Sağlık Okuryazarlık Düzeyinin Belirlenmesi, *Avrasya Uluslararası Araştırmalar Dergisi*, 6(15), 467-488.
13. Demirli P., (2018). Bireylerin Sağlık Okuryazarlığı Üzerine Bir Araştırma: Edirne İli Örneği, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.

- 14.Deniz, S., Bentli, R., Kalkanlı, M. T., Fırıncı, B., Yalınız, F., Demir, E., Oğuzöncül F., A., & Akbaba, M., (2020). Malatya İlinde Çalışan Öğretmenlerin Sağlık Okuryazarlığı Düzeylerinin ve İlişkili Faktörlerin Belirlenmesi, *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(1), 28-36.
- 15.Deniz, S., Öztaş, D., & Akbaba, M. (2018). Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan sağlık personelinin sağlık okuryazarlığı düzeyinin ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 8(2), 214-228.
- 16.Doğan, M., & Çetinkaya, F., (2019). Akademisyenlerde Sağlık Okuryazarlığı Düzeyinin Olumlu Sağlık Davranışlarıyla İlişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 28(3), 135-141.
- 17.Durusu-Tanrıöver M., Yıldırım H.H., Demiray-Ready F.N., Çakır B. Ve Akalın H.E., (2014). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Araştırması, Birinci Baskı, Sağlık-Sen Yayınları, Ankara.
- 18.Ergün, S., Sürücüler, H. K., & Işık, R. (2019). Ergenlerde e-Sağlık Okuryazarlığı ve Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları: Balıkesir Örneği. *JAREN*, 5(3), 194-203.
- 19.Ertem A., (2019). Sağlık Okuryazarlığının Sağlık Davranışlarıyla İlişkisi (Sağlık Teknikerliği Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma), Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
- 20.Güven, D. Y., Bulut, H., & Öztürk, S. (2018). Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Sağlık Okuryazarlığı Düzeylerinin İncelenmesi/Examining the Health Literacy Levels of Health Sciences Faculty Students. *Journal of History Culture and Art Research*, 7(2), 400-409.
- 21.Kıraç R., & Öztürk Y.E., (2020). Halkın Sağlık Okuryazarlık Düzeyi ile Sağlık Kaygısı Arasındaki İlişki, Araştırma Makalesi, *Sosyoloji Araştırmaları Dergisi*, 23(2), 214-243.
- 22.Koç A., Tayaz E., Uysal N., & Öztaş, D., (2020). Sağlık hizmetlerinde hizmet kullanım tarafının en önemli bileşeni: sağlık okuryazarlığı, *Ankara Medical Journal*, 20(1), 205-213.
- 23.Murthy, P. (2009). Health literacy and sustainable development. *UN Chronicle*, 1, 19-22.
- 24.Okur E., Evcimen, H., & Şentürk, A. Y. (2021). Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Öğrencilerinin Sağlık Okuryazarlığı Düzeylerinin İncelenmesi. *STED/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 30(1), 18-24.
- 25.Okyay, P., Abacıgil, F., & Harlak, H., (2016). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçeği; T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Ölçekleri Güvenirlilik ve Geçerlilik Çalışması, 43.
- 26.Orhan, M., Sayar, B., & Biçer, E.B., (2020). Üniversite Öğrencilerinin E-Sağlık Okuryazarlık Düzeylerinin Karşılaştırılması: Sağlık Bilimleri

- Lisans ve Lisansüstü Öğrencileri Üzerine Bir Araştırma. *Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 2(3), 141-157.
- 27.Özaydın Ü., Can M. F., & Yılmaz S., (2018). Bireylerde Bazı Sağlık Okuryazarlığı Tutum ve Davranışları: Hatay İli Örneği , *Smyrna Tıp Dergisi*, 34-41.
- 28.Özer O., (2018). Sağlık Hizmeti Sunan Kuruluşların Kurumsal Sağlık Okuryazarlığı ile Hizmet Sundukları Kişilerin Sağlık Okuryazarlığı ve Hasta Memnuniyet Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Medipol Üniversitesi, İstanbul.
- 29.Özer Ö., Özmen S. & Özkan O. (2020). Sosyal Medya Kullanımının E-Sağlık Okuryazarlığına Etkisinin İncelenmesi. *Alanya Akademik Bakış*, 4(2), Sayfa No. 353-367
- 30.Öztaş, Ö., & Korkmaz, G. A. (2019). Yaşlı bireylerin ilaç uyumsuzluğu ile ilişkili ilaç kullanım davranışları ve sağlık okuryazarlığı düzeyi ile ilişkisi. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 6(3), 132-140.
- 31.Sağlık Bakanlığı (2018). Türkiye Sağlık Okuryazarlığı Düzeyi ve İlişkili Faktörleri Araştırması, 1103, Ankara.
- 32.Sezer, A., (2012). Sağlık Okuryazarlığının Sağlıklı Yaşam Biçimi Davranışları ile İlişkisi, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.
- 33.Sezgin, D., (2013). Sağlık okuryazarlığını anlamak. *İLETİ-ŞİM*, 73-92.
- 34.Şimşek, T. (2019). Kayseri İlindeki Lise Öğrencilerinin Sağlık Okuryazarlık Düzeylerinin Belirlenmesi ve Etkileyen Faktörlerin Saptanması. *Sağlık Bilimlerinde Eğitim Dergisi*, 2(1), 43-52.
- 35.Taş, T. A., & Akış, N., (2016). Sağlık Okuryazarlığı, *Sted/Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 25(3), 119-124.
- 36.Temel, A.B., & Çimen, Z. (2017). Kronik Hastalığı Olan Yaşlı Bireylerde Sağlık Okuryazarlığı, Sağlık Algısı Ve İlişkili Faktörler. *Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 33(3), 105-125.
- 37.Türkoğlu Ç. (2016). Sağlık okuryazarlığı ile öz bakım gücü arasındaki ilişkinin incelenmesi: Isparta ili örneği, Yayımlanmamış yüksek lisans tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta.
- 38.Üstündağ, A. (2020). Okul Çağındaki Çocukların Sağlık Okuryazarlığı Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi. *İnsan ve Sosyal Bilimler Dergisi*, 3(2), 567-577.

- 39.Yılmaz, M., & Tiryaki, Z., (2016). Sağlık okuryazarlığı nedir? Nasıl ölçülür? *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 9 (4), 142-147.
- 40.Yılmazel G., & Çetinkaya F., (2016). Sağlık okuryazarlığının toplum sağlığı açısından önemi, *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(1), 69-74.

Serviks Kanser Genetiği

Betül ÇELİK¹, Şeref Buğra TUNÇER²

1 Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoloji bölümü, Erzincan, Türkiye.(celikbetul6@gmail.com), ORCID: 0000-0001-7923-275X

2 Dr. Öğr., Üyesi İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanser Genetiği BD. İstanbul, Türkiye,(tuncerbugra@gmail.com), ORCID: 0000-0001-8023-3223

1.GİRİŞ

Serviks kanseri(SK) dünya çapında kadınlarda en sık görülen üçüncü malignitedir ve onkojenik insan papillomavirüsleri(HPV) maruziyeti en önemli risk faktörüdür. Ancak onkojenik HPV enfeksiyonu SK'nin gelişiminde tek başına yeterli değildir. SK'nin patogenezi, HPV'nin tümörojenik özellikleri ile konak faktörleri arasındaki etkileşime dayanmaktadır. İsveç'te yürütülen bir çalışmaya göre, kalıtımın SK riskinin %27'sinden sorumlu olduğu öne sürülmüştür (Magnusson, Lichtenstein, & Gyllensten, 2000) .

Her yıl yaklaşık 520.000 kadına SK teşhisi konulmakta ve bu hastaların 260.000'i hayatını kaybetmektedir. SK insidansının yüksek olduğu çoğu ülke, yetersiz sağlık hizmetlerine ve sınırlı kaynaklara sahip olan gelişmekte olan ülkelerdir. Buna karşılık, gelişmiş ülkelerde aşılama, tarama ve tedavi gerektiren sağlık politikaları uygulandığından SK insidansı ve ölüm oranları daha düşüktür (Pisani, Bray, & Parkin, 2002).

SK, serviksi kaplayan yüzey epitel hücrelerinden köken almaktadır. Endoserviks ve ekzoserviksin örtüştüğü transformasyon bölgelerinde prekanseröz lezyonların başlangıcı gözlemlenebilir. SK iki alt tipten oluşur: Skuamöz hücreli karsinom (%80) ve Adenokarsinom (%5-20) (Pisani et al., 2002). İlk cinsellik yaşı veya ilk hamilelik yaşı (Louie et al., 2009), sigara içme durumu (Fonseca-Moutinho, 2011), uzun süreli oral kontraseptif kullanımı (Skegg, 2002) ve zayıf bağışıklık sistemi gibi çoklu risk faktörleri servikal karsinogeneze sebep olmaktadır (Abraham et al., 2013). Ayrıca, aile öyküsü ve genetik varyasyon SK'nin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Chen, Jiang, Shen, & Hu, 2011). Genetik çalışmalar, SK'nin patogenezi hakkındaki bilgileri artırmıştır ve prediktif testlerin geliştirilmesine ve etkili terapötik tedavilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlamıştır. SK'nin erken evresindeki hastalar genellikle semptom göstermezler. Kanser büyüdüğünde ise, hastalar vajinal kanama, pelvik ağrı, olağandışı vajinal akıntı ve cinsel ilişki sırasında ağrı gibi semptomlardan bir veya daha fazlasını fark edebilir (Laengsri, Kerdpin, Plabplueng, Treeratanapiboon, & Nuchnoi, 2018).

DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve mikroRNA'lar (miRNA'lar) gibi epigenetik değişikliklerin SK gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (Sharma, Kelly, & Jones, 2010). Kanserde aşırı eksprese edilen miRNA'lar onkogen olarak işlev görebilir ve normal dokuda tümör baskılayıcı aktiviteye sahip miRNA'lar kanserde yüksek oranda ekspre edilebilir (Jansson & Lund, 2012). miRNA'lar ile birlikte, aynı zamanda miRNA ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmleri (miRSNP'ler) de kansere yatkınlık sağlamaktadır.

SK'nin patogenezi, HPV'nin cinsel teması sırasında bazal epitel hücrelerine bulaşmasıyla başlar. Normalde bu viral enfeksiyonların %70'i kendiliğinden

düzelir ve vakaların %90'ında virüsler bağışıklık sistemi tarafından iki yıl içerisinde doğal olarak ortadan kaldırılır. Ancak HPV virüsü immün sistemi invaze eden birçok mekanizmaya sahiptir. Bu mekanizmalar arasında viral yaşam döngüsünün tamamen epitelyal hücrelerde meydana gelmesi, hücre ölümü ve inflamasyondan kaçış, ve viral proteinlerin lokal immünsupresyona yol açması yer almaktadır. HPV, hücre proliferasyonuna ve lateral olarak genişlemeye sebep olur. Servikal karsinogenezis HPV tarafından indüklenen ve yavaş büyüyen bir kanserdir. HPV enfeksiyonu kalıcı ise, 1 ila 20 yıl sürerse, normal servikal doku prekanseröz bir lezyona veya servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) I, II ve III dahil lezyonlara ve sonunda invaziv kansere dönüşmektedir (Trottier & Franco, 2006). Çevresel ve/veya yaşam tarzı faktörlerinin dışında, genetik faktörlerin de HPV enfeksiyonunun kalıcılığını etkilemede rol oynadığı öne sürülmüştür (Trottier & Franco, 2006) .

Konak genetik faktörlerinin servikal karsinogenezdeki etkisi ilk olarak SK vakalarının ailesel olarak kümelenmesi gözlemlerinden sonra ileri sürülmüştür (Hemminki & Chen, 2006). SK'lı hastaların biyolojik birinci derece akrabalarında SK'ya yakalanma riski, biyolojik olmayan akrabalarına göre yaklaşık iki kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ahlbom et al., 1997). Ayrıca, yakın zamanda yapılan büyük ölçekli bir çalışma, monozigotik ikizlerin, dizigotik ikizler ve diğer birinci derece akrabalara kıyasla servikal smear testinde önemli ölçüde daha benzer sonuçlar paylaştığını göstermiştir (Vink et al., 2011). Bu epidemiyolojik çalışmalara dayanarak, servikal smear anormalliğinin %37 ve invaziv serviks kanserinin %27 oranında kalıtım ile ilişkili olduğu önerilmiştir.

2.SERVİKS KANSERİ VE EPİGENETİK

Epigenetik, DNA sekansında değişiklik olmadan gen ifadesinin kalıtsal değişimidir ve kanser dahil olmak üzere birçok hastalığı etkiler. Epigenetik mekanizmalar, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve miRNA düzenlemesini içerir, bu da ilgili genin susturulması ve protein sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanır. Epigenetik düzenlemenin ilgili belirteçleri veya mekanizmaları SK'nın başlangıcını ve ilerlemesini tespit etmede yardımcı olabilecek aday moleküllerdir (Jones & Baylin, 2002).

2.1.Servikal Kanserde DNA Metilasyonu

DNA metilasyonu, DNA metiltransferaz tarafından sitozinin 5' pozisyonunda DNA'ya metil gruplarının eklenmesidir. Temel olarak, bu işlem insan genomunda, özellikle gen ekspresyonunun inhibisyonu için CpG adalarında (sitozin-guanin dizisinin frekansının diğer bölgelerden daha yüksek olduğu DNA'nın kısa bölgesi) meydana gelir. Çeşitli araştırmalar, hipermetilasyonun

tümör baskılayıcı genleri etkisizleştirerek çeşitli kanser türlerine neden olabileceğini göstermektedir. Hipometilasyon, genetik instabilite yoluyla hücre transformasyonu indükleyebilir (Kulis & Esteller, 2010). Ayrıca, HPV viral genomlarının epigenetiği, servikal karsinogenez ile ilişkili olabilir (Clarke et al., 2012). Artan metilasyon seviyeleri ayrıca ileri histolojik evre ile ilişkilidir (Boers et al., 2016). Metilasyon seviyesi, servikal intraepitelyal neoplaziden (CIN) I'den invaziv kansere doğru yükselirken, normal servikal dokuda saptanamaz (Yang, Yang, Wang, & Xia, 2006).

2.2.Servikal Kanserde Histon Modifikasyonu

Tüm ökaryot hücrelerde bulunan histon proteini, negatif yüklü fosfat gruplarını çekerek DNA'ya bağlanabilen bazik bir protein olarak sınıflandırılmaktadır. Histon asetilasyonunun ve histon deasetilasyonunun dengelenmesi, gen ifadesi için önemlidir. Örneğin, HPV 16 genomunun histon asetilasyonu, artan HPV 16 gen ekspresyonunu indükler (Johansson et al., 2015). Histon deasetilaz (HDAC), histon deasetilasyonun bir aktivatörüdür ve çeşitli kanser türleri ile ilişkilidir (Ropero & Esteller, 2007). HDAC'in aşırı ekspresyonu, hücre proliferasyonunu inhibe eder ve ayrıca SK hücrelerinde hücre yaşlanmayı indükler (Chuang & Hung, 2011).

Her bir kanser türünde HDAC'lerin ekspresyon modelini anlamak prognozu belirlemede yardımcı olabilir. Ayrıca, tümör baskılayıcı genlerde histon deasetilasyonunun meydana gelmesi kanserin ilerlemesine yol açmaktadır. Bir histon deasetilasyonu inhibitörü olan valproat ile tedavi edilen SK hücre hatları ve primer tümörler, TP53'ün hiperasetilasyonunu indükleyerek inhibe edici bir etki gösterirken, E6 ve E7 gibi onkoproteinlerin ekspresyonu üzerinde herhangi bir etki göstermemektedir (de la Cruz-Hernandez et al., 2007). Ayrıca, proteazom inhibitörü, bortezomib ve HDAC inhibitörü ve trikostatın veya vorinostat arasındaki sinerjistik etkinin gösterilmesi, HPV-pozitif SK hücre hatlarını öldürmede etkili olduğu bildirilmiştir (Lin et al., 2009).

2.3.Servikal Kanserde miRNA'lar

miRNA'lar endojen, 21 ila 25 nükleotit (nt) uzunluğunda küçük kodlamayan RNA'lardır. miRNA'lar moleküler tıp için önemli olan yeni moleküler belirteçler olarak önemli moleküllerdir. miRNA'lar, post-transkripsiyonel olarak gen ekspresyonunu düzenlerler. Protein kodlayan genlerin yaklaşık %30'u miRNA'lar tarafından düzenlendiği bilinmektedir. miRNA'lar hücrelerde iki etki mekanizması ile görev yapar. İlk olarak, miRNA'lar, hedeflenen mRNA'ların 3' bölgesindeki (UTR) spesifik olarak hedef bölgelere bağlanır ve bu da mRNA bozulmasına neden olur. İkincisi, miRNA'lar, hedeflenen mRNA'lara kısmi baz

tamamlayıcılığı uygular ve işlevlerini baskılar. Dolayısıyla protein sentezi gerçekleşmez. Bununla birlikte, her bir miRNA, 100'den fazla mRNA'yı hedefleyebilir ve tek tek mRNA'lar, farklı miRNA'lar için birden fazla bağlanma bölgesi içerebilir. Birçok çalışma, miRNA ekspresyonu ile hücre döngüsü, hücre farklılaşması, bağışıklık tepkisi, viral replikasyon, metabolizma, yaşlanma ve apoptoz gibi çeşitli biyolojik süreçler arasındaki ilişkileri ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, miRNA'lar karsinogenez ile ilgilidir. Bu nedenle, değiştirilmiş miRNA ekspresyon profilleri, ilaç yanıtlarının klinik olarak izlenmesinde dahil olmak üzere erken teşhis ve prognostik belirteçler olarak araştırılmaktadır (Grady & Tewari, 2010).

3.SERVİKS KANSERİNDE POLİMORFİZM

HPV kalıcılığındaki ve dolayısıyla SK riskindeki bireysel farklılıklar, karsinogenezin karmaşık mekanizmalarında yer alan genlerdeki bireysel farklılıklarla kısmen açıklanabilir. SK ile ilişkili yüksek penetrasyonlu genetik mutasyon araştırmaları başarısız olmuştur. Bu nedenle tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) genetik varyasyonun en yaygın biçimini temsil ettiği gerçeği göz önüne alındığında, birçok araştırmacı dikkatlerini geçmişte çok sayıda kanserojen/anti-kanserojen yoldaki SNP'ler ile SK yatkınlık arasındaki ilişkinin varlığını araştırmaya kaydırmıştır. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), gen ekspresyonunu veya protein ürünlerinin işlevini potansiyel olarak etkiler. HPV enfeksiyonu sıklıkla etiyolojik bir role sahip olduğundan (Munoz et al., 2003) çok sayıda çalışma, bu enfeksiyona karşı, özellikle insan lökosit antijeni (HLA) molekülleri üzerindeki bağışıklık tepkisi ile ilgilenmektedir. Bu moleküller, virüs ile enfekte hücrelerin tanınmasını ve ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmak için yabancı antijenlerin bağışıklık sistemine sunulmasında rol oynar. Bu nedenle, *HLA* genleri, SK ile ilişki için potansiyel adaylardır. HLA molekülünün kodlayıcı peptit bağlama bölgesindeki alelik varyasyonlar, MHC bölgesinde bulunur ve çok çeşitli peptitlerin bağlanmasını ve bunların bağışıklık sistemine sunumunu etkiler (Hildesheim & Wang, 2002).

Birçok çalışma, SK ile hücre döngüsü, DNA onarımı, ksenobiyotik metabolizması, apoptoz ve diğer süreçlerde yer alan genler arasındaki ilişkileri incelemiştir. Örneğin, tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunun azalmasının, SK'da artan konak duyarlılığı ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Son on yılda, SK'da hücre döngüsü ve apoptoza katkıda bulunan genlerle gerçekleştirilmiştir ve bu genler, *TP53*, *MDM2*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *CASP8*, *FAS* ve *FASLG* ve bu genlerin HPV enfeksiyonu olan kadınlarda SK'da oluşumundaki potansiyel rolleri ortaya çıkarılmıştır (Hildesheim & Wang, 2002) .

TP53: *TP53* geni, apoptozda rol oynayan TP53 tümör baskılayıcı proteini kodlar. *TP53* geninin, SK ile ilişkili aday gen olduğu düşünülürken, E6-AP kompleksi, E6AP ubitikuin ligaz yoluyla parçalanmak için TP53'ü hedefleme yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. SK'da, ana mekanizmalardan biri HPV'nin E6/E6AP kompleksi aracılığıyla TP53'ün hedef alınmasıdır. TP53 kodon 72 polimorfizmi olarak bilinen TP53 p.Pro72Arg polimorfizminin, TP53'ün E6/E6AP aracılı bozunmaya karşı savunmasızlığını etkilediği ve bu nedenle potansiyel olarak SK duyarlılığını etkileyebileceği düşünülmektedir (Storey et al., 1998). Diğer çalışmalar, TP53 polimorfizmi ile SK riski arasındaki potansiyel bağlantıyı araştırmış ve bu gendeki P72R polimorfizminin artmış SK (Hu et al., 2010) ve adenokarsinom (AD) (Roh et al., 2010) riski ile ilişkili olduğunu bildirmiştir.

MDM2: *TP53* ile yakın bir ilişkili ve önemli bir protein MDM2, kromozom 12q13-15 üzerinde bulunmaktadır. İki protein, bir oto-düzenleyici döngü yoluyla birbirine bağlanır; *MDM2*, *TP53*'ün negatif düzenleyicisi olarak çalışırken, *MDM2* geninin kendisi *TP53* tarafından transkripsiyonel olarak indüklenebilir (Nag et al., 2014). *MDM2* geni, *TP53* proteinini baskılayan bir nükleer fosfolipoproteini kodlar. Bu nedenle, *MDM2* gen polimorfizimleri de SK'ya yatkınlık için bir aday gen olabileceği düşünülmüştür. Nunobiki ve ark. *MDM2* ve SK'nın T309G polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (Nunobiki et al., 2010). *MDM2*'deki gen transkripsiyonunu ve dolayısıyla hücrel MDM2 protein seviyesini potansiyel olarak etkileyebilen polimorfizmler, SK'ya yatkınlıkta rol oynayabilir. *MDM2* c.14+309T>G polimorfizminin, SP1 transkripsiyon faktörünün genin ikinci promotörü (P2) promotörü için bağlanma afinitesini etkilediği gösterilmiştir (Bond et al., 2004). Bu nedenle, polimorfizm, SK yatkınlığı ilişkisi açısından geniş çapta araştırılmıştır. Birkaç çalışma, G alelinin, daha sonra daha yüksek bir MDM2 proteini seviyesine yol açan SP1 bağlanmasını artırarak SK riskini artırabileceğini göstermiştir (Singhal et al., 2013).

CDKN1A: *WAF1* olarak da bilinen sikline bağımlı kinaz inhibitörü 1 (CDKN1A), siklin bağımlı kinaz (Cdks) inhibitörü görevi görür ve bir tümör baskılayıcı protein olan p21'i kodlar. CDKN1A'nın Arg31Ser kodonundaki polimorfizmlerin de SK ile ilişkili olduğu görülmektedir (Roh et al., 2010). p21, apoptozda ikili bir rol oynar; anti-apoptotik rolü, proapoptotik işlevinden çok daha iyi karakterize edilmiş olmasına rağmen, süreci ya engelleyebilir ya da ilerletebilir (Shamloo & Usluer, 2019).

CASP8: Kaspazlar, apoptozun ana düzenleyici molekülleridir ve başlatıcı kaspazlar veya efektör kaspazlar olarak sınıflandırılabilir. Başlatıcı kaspazlar, hücre ölüm sinyallerini alır ve apoptotik yolları başlatırken, efektör kaspazlar,

apoptoz sırasında hücresel bileşenlerin gerçek bölünmesini gerçekleştirir. Önemli bir başlatıcı kaspaz, 2q33.1 kromozomundaki *CASP8* geni tarafından kodlanan Kaspaz-8'dir. Kaspaz-8, Fas-FasL etkileşimini takiben ölüme neden olan sinyal kompleksi (DISC) tarafından aktive edilir ve Kaspaz-3 gibi efektör kaspazları harekete geçirerek aktive eder (Schleich, Krammer, & Lavrik, 2013). Kaspaz-8'in apoptozdaki önemli rolü göz önüne alındığında, *CASP8* genindeki kaspaz fonksiyonunun bozulmasına yol açabilen polimorfizmler, SK duyarlılığı modüle edebilir. *CASP8* geninde altı nükleotid delesyon polimorfizmi, yani c.-937_-932delAGTAAG polimorfizminin SK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Sun et al., 2007).

FAS: Konakçının apoptoz ile ilişkili genlerindeki polimorfizmler, kanser duyarlılığı ile ilişkilendirilebilir. HPV onkoproteinleri, özellikle E5, E6 ve E7 onkoproteinleri, konak hücrelerde apoptozun inhibisyonu ile bağlantılı olduğundan, bu hipotez özellikle SK'da mantıklıdır (Yuan, Filippova, & Duerksen-Hughes, 2012). CD95 veya Apo-1 olarak da bilinen Fas reseptörü, üzerinde en iyi çalışılan apoptotik ölüm reseptörüdür. Fas reseptörü, 10q24.1 kromozomu üzerinde bulunan *FAS* geni tarafından kodlanan TNF reseptörü süper ailesinin bir üyesidir. *FAS* geninin promotör bölgesindeki iki yaygın polimorfizm, SK duyarlılığı üzerindeki etkileri açısından kapsamlı bir şekilde incelenmiştir ve bunlar c.-671A>G ve c.-1378G>A polimorfizmleri olarak tespit edilmiştir. Öte yandan, c.-1378G>A polimorfizmi, SP1 transkripsiyon faktörünün bağlanma bölgesi içinde yer almaktadır (Sibley et al., 2003). Dolayısıyla bu bölgeler içindeki genetik varyasyonlar, *FAS* gen ifadesinin düzenlenmesi üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabilir.

FAS c.-671A>G polimorfizmi ile SK duyarlılığı arasındaki ilişki ilk olarak Lai ve ark. tarafından ortaya çıkarılmıştır (Lai et al., 2003). A alelinin, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek skuamöz hücreli serviks karsinomu geliştirme riskiyle sonuçlandığını bulmuşlardır. Bağışıklık hücrelerinde artan apoptotik duyarlılık meydana geldiğinde, A aleli taşıyıcılarının HPV enfeksiyonuyla mücadelede daha düşük bir etkinliği vardır, bu nedenle SK duyarlılıkları artar. Bununla birlikte, G aleli taşıyıcılarının A aleli taşıyıcılarından daha yüksek SK riskine sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Ueta et al., 2008).

FASLG: Fas reseptörünün apoptozu başlatması için önce Fas ligandı ile bağlanması gerekmektedir. FasL, *FASLG* geni tarafından kodlanır ve 1q23 kromozomu üzerinde lokallizedir. Normal hücresel apoptoza ek olarak FasL, aktivasyonla indüklenen hücre ölümünde, yani aktifleştirilmiş T lenfositleri arasında hücre ölümünün başlatılmasını içeren bir homeostatik mekanizmada önemli bir moleküldür (Alderson et al., 1995). SK gibi viral aracılı kanserlerde,

eğer aktivasyonla indüklenen hücre ölümünde yüksek sıklıkta ortaya çıkarsa, malign transformasyon riski kesinlikle artar. Bu nedenle, aktivasyonla indüklenen hücre ölümü oranını potansiyel olarak artırabilen FasL'nin aşırı üretiminin, servikal skuamöz hücreli karsinomun %50'den fazlasında mevcut olduğunu gözlemlemek şaşırtıcı değildir (Lerma et al., 2008). FASLG'nin promotör bölgesindeki en az bir polimorfizmin, genin ekspresyonunu, yani CAAT/enhancer-binding protein (C/EBP) β 'nin bağlanma bölgesinde yer alan c.-844C>T polimorfizmini etkilediği düşünülmektedir. Polimorfizmin C alelinin, T aleline kıyasla daha yüksek bir bazal FASLG ekspresyonu ile sonuçlandığı gösterilmiştir (Wu et al., 2003). Buna bağlı, birkaç çalışma, C aleli arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. FASLG c.-844C>T polimorfizmi ve artmış riski SK ile ilişkilendirilmiştir (Sun et al., 2005).

SK erken teşhis edilirse büyük ölçüde önlenebilir bir hastalıktır. Bu nedenle, SK riskine karşı prediktif biyobelirteçlerin tanımlanması önemli klinik etkiye sahip olabilir. Araştırmacıların SK'nın molekülerini çözmeye yönelik kapsamlı girişimlerine rağmen, patogenezi mekanizmaları belirsizliğini korumaktadır. Skuamöz hücreli karsinom (SHK), kanser antijeni (CA)–125 ve CA19-9 gibi klinik laboratuvarında kullanılan tümör belirteçleri, SK hastalarının teşhisinde bazı yardımlar sağlar. Ancak, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek yeni moleküler belirteçlerin bulunması gereklidir. Epigenetik değişikliklerin, özellikle mikroRNA'ların (miRNA'lar) SK'daki rolü oldukça önemlidir ve SK ile ilişkili birkaç miRNA potansiyel olarak erken biyobelirteçler olma avantajına sahiptir. Ayrıca, apoptozla ilişkili genlerdeki polimorfizmlerin rolüne odaklanan genetik epidemiyoloji çalışmaları, SK için prediktif biyobelirteçlerin belirlenmesi için umut verici ve önemli bir araştırma alanını temsil etmektedir.

REFERANSLAR

1. Abraham, A. G., D'Souza, G., Jing, Y., Gange, S. J., Sterling, T. R., Silverberg, M. J., . . . Design of Ie, D. E. A. (2013). Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a North American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 62(4), 405-413. doi:10.1097/QAI.0b013e31828177d7
2. Ahlbom, A., Lichtenstein, P., Malmstrom, H., Feychting, M., Hemminki, K., & Pedersen, N. L. (1997). Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst*, 89(4), 287-293. doi:10.1093/jnci/89.4.287
3. Alderson, M. R., Tough, T. W., Davis-Smith, T., Braddy, S., Falk, B., Schooley, K. A., . . . Lynch, D. H. (1995). Fas ligand mediates activation-induced cell death in human T lymphocytes. *J Exp Med*, 181(1), 71-77. doi:10.1084/jem.181.1.71
4. Boers, A., Wang, R., van Leeuwen, R. W., Klip, H. G., de Bock, G. H., Hollema, H., . . . Wisman, G. B. A. (2016). Discovery of new methylation markers to improve screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. *Clin Epigenetics*, 8, 29. doi:10.1186/s13148-016-0196-3
5. Bond, G. L., Hu, W., Bond, E. E., Robins, H., Lutzker, S. G., Arva, N. C., . . . Levine, A. J. (2004). A single nucleotide polymorphism in the MDM2 promoter attenuates the p53 tumor suppressor pathway and accelerates tumor formation in humans. *Cell*, 119(5), 591-602. doi:10.1016/j.cell.2004.11.022
6. Chen, X., Jiang, J., Shen, H., & Hu, Z. (2011). Genetic susceptibility of cervical cancer. *J Biomed Res*, 25(3), 155-164. doi:10.1016/S1674-8301(11)60020-1
7. Chuang, J. Y., & Hung, J. J. (2011). Overexpression of HDAC1 induces cellular senescence by Sp1/PP2A/pRb pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 407(3), 587-592. doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.068
8. Clarke, M. A., Wentzensen, N., Mirabello, L., Ghosh, A., Wacholder, S., Harari, A., . . . Burk, R. D. (2012). Human papillomavirus DNA methylation as a potential biomarker for cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 21(12), 2125-2137. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0905
9. de la Cruz-Hernandez, E., Perez-Cardenas, E., Contreras-Paredes, A., Cantu, D., Mohar, A., Lizano, M., & Duenas-Gonzalez, A. (2007). The effects of DNA methylation and histone deacetylase inhibitors on human papillomavirus early gene expression in cervical cancer, an in vitro and clinical study. *Virol J*, 4, 18. doi:10.1186/1743-422X-4-18

- 10.Fonseca-Moutinho, J. A. (2011). Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstet Gynecol*, 2011, 847684. doi:10.5402/2011/847684
- 11.Grady, W. M., & Tewari, M. (2010). The next thing in prognostic molecular markers: microRNA signatures of cancer. *Gut*, 59(6), 706-708. doi:10.1136/gut.2009.200022
- 12.Hemminki, K., & Chen, B. (2006). Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(7), 1413-1414. doi:10.1158/1055-9965.EPI-05-0933
- 13.Hildesheim, A., & Wang, S. S. (2002). Host and viral genetics and risk of cervical cancer: a review. *Virus Res*, 89(2), 229-240. doi:10.1016/s0168-1702(02)00191-0
- 14.Hu, L., Liu, J., Chen, X., Zhang, Y., Liu, L., Zhu, J., . . . Hu, Z. (2010). CTLA-4 gene polymorphism +49 A/G contributes to genetic susceptibility to two infection-related cancers-hepatocellular carcinoma and cervical cancer. *Hum Immunol*, 71(9), 888-891. doi:10.1016/j.humimm.2010.05.023
- 15.Jansson, M. D., & Lund, A. H. (2012). MicroRNA and cancer. *Mol Oncol*, 6(6), 590-610. doi:10.1016/j.molonc.2012.09.006
- 16.Johansson, C., Jamal Fattah, T., Yu, H., Nygren, J., Mossberg, A. K., & Schwartz, S. (2015). Acetylation of intragenic histones on HPV16 correlates with enhanced HPV16 gene expression. *Virology*, 482, 244-259. doi:10.1016/j.virol.2015.02.053
- 17.Jones, P. A., & Baylin, S. B. (2002). The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet*, 3(6), 415-428. doi:10.1038/nrg816
- 18.Kulis, M., & Esteller, M. (2010). DNA methylation and cancer. *Adv Genet*, 70, 27-56. doi:10.1016/B978-0-12-380866-0.60002-2
- 19.Laengsri, V., Kerdpin, U., Plabplueng, C., Treeratanapiboon, L., & Nuchnoi, P. (2018). Cervical Cancer Markers: Epigenetics and microRNAs. *Lab Med*, 49(2), 97-111. doi:10.1093/labmed/lmx080
- 20.Lai, H. C., Sytwu, H. K., Sun, C. A., Yu, M. H., Yu, C. P., Liu, H. S., . . . Chu, T. Y. (2003). Single nucleotide polymorphism at Fas promoter is associated with cervical carcinogenesis. *Int J Cancer*, 103(2), 221-225. doi:10.1002/ijc.10800
- 21.Lerma, E., Romero, M., Gallardo, A., Pons, C., Munoz, J., Fuentes, J., . . . Prat, J. (2008). Prognostic significance of the Fas-receptor/Fas-ligand system in cervical squamous cell carcinoma. *Virchows Arch*, 452(1), 65-74. doi:10.1007/s00428-007-0535-z
- 22.Lin, Z., Bazzaro, M., Wang, M. C., Chan, K. C., Peng, S., & Roden, R. B. (2009). Combination of proteasome and HDAC inhibitors for uterine

- cervical cancer treatment. *Clin Cancer Res*, 15(2), 570-577. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-1813
23. Louie, K. S., de Sanjose, S., Diaz, M., Castellsague, X., Herrero, R., Meijer, C. J., . . . International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study, G. (2009). Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer*, 100(7), 1191-1197. doi:10.1038/sj.bjc.6604974
 24. Magnusson, P. K., Lichtenstein, P., & Gyllenstein, U. B. (2000). Heritability of cervical tumours. *Int J Cancer*, 88(5), 698-701. doi:10.1002/1097-0215(20001201)88:5<698::aid-ijc3>3.0.co;2-j
 25. Munoz, N., Bosch, F. X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K. V., . . . International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study, G. (2003). Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med*, 348(6), 518-527. doi:10.1056/NEJMoa021641
 26. Nag, S., Zhang, X., Srivenugopal, K. S., Wang, M. H., Wang, W., & Zhang, R. (2014). Targeting MDM2-p53 interaction for cancer therapy: are we there yet? *Curr Med Chem*, 21(5), 553-574. doi:10.2174/09298673113206660325
 27. Nunobiki, O., Ueda, M., Yamamoto, M., Toji, E., Sato, N., Izuma, S., . . . Noda, S. (2010). MDM2 SNP 309 human papillomavirus infection in cervical carcinogenesis. *Gynecol Oncol*, 118(3), 258-261. doi:10.1016/j.ygyno.2010.05.009
 28. Pisani, P., Bray, F., & Parkin, D. M. (2002). Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, 97(1), 72-81. doi:10.1002/ijc.1571
 29. Roh, J. W., Kim, B. K., Lee, C. H., Kim, J., Chung, H. H., Kim, J. W., . . . Kang, S. B. (2010). P53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms and susceptibility to cervical adenocarcinoma in Korean women. *Oncol Res*, 18(9), 453-459. doi:10.3727/096504010x12671222663719
 30. Ropero, S., & Esteller, M. (2007). The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Mol Oncol*, 1(1), 19-25. doi:10.1016/j.molonc.2007.01.001
 31. Schleich, K., Krammer, P. H., & Lavrik, I. N. (2013). The chains of death: a new view on caspase-8 activation at the DISC. *Cell Cycle*, 12(2), 193-194. doi:10.4161/cc.23464
 32. Shamloo, B., & Usluer, S. (2019). p21 in Cancer Research. *Cancers (Basel)*, 11(8). doi:10.3390/cancers11081178

33. Sharma, S., Kelly, T. K., & Jones, P. A. (2010). Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*, 31(1), 27-36. doi:10.1093/carcin/bgp220
34. Sibley, K., Rollinson, S., Allan, J. M., Smith, A. G., Law, G. R., Roddam, P. L., . . . Morgan, G. J. (2003). Functional FAS promoter polymorphisms are associated with increased risk of acute myeloid leukemia. *Cancer Res*, 63(15), 4327-4330. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12907599>
35. Singhal, P., Hussain, S., Thakur, N., Batra, S., Salhan, S., Bhambani, S., & Bharadwaj, M. (2013). Association of MDM2 and p53 polymorphisms with the advancement of cervical carcinoma. *DNA Cell Biol*, 32(1), 19-27. doi:10.1089/dna.2012.1718
36. Skegg, D. C. (2002). Oral contraceptives, parity, and cervical cancer. *Lancet*, 359(9312), 1080-1081. doi:10.1016/S0140-6736(02)08125-4
37. Storey, A., Thomas, M., Kalita, A., Harwood, C., Gardiol, D., Mantovani, F., . . . Banks, L. (1998). Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature*, 393(6682), 229-234. doi:10.1038/30400
38. Sun, T., Gao, Y., Tan, W., Ma, S., Shi, Y., Yao, J., . . . Lin, D. (2007). A six-nucleotide insertion-deletion polymorphism in the CASP8 promoter is associated with susceptibility to multiple cancers. *Nat Genet*, 39(5), 605-613. doi:10.1038/ng2030
39. Sun, T., Zhou, Y., Li, H., Han, X., Shi, Y., Wang, L., . . . Lin, D. (2005). FASL -844C polymorphism is associated with increased activation-induced T cell death and risk of cervical cancer. *J Exp Med*, 202(7), 967-974. doi:10.1084/jem.20050707
40. Trottier, H., & Franco, E. L. (2006). The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine*, 24 Suppl 1, S1-15. doi:10.1016/j.vaccine.2005.09.054
41. Ueta, M., Sotozono, C., Inatomi, T., Kojima, K., Hamuro, J., & Kinoshita, S. (2008). Association of Fas Ligand gene polymorphism with Stevens-Johnson syndrome. *Br J Ophthalmol*, 92(7), 989-991. doi:10.1136/bjo.2007.136796
42. Vink, J. M., van Kemenade, F. J., Meijer, C. J., Casparie, M. K., Meijer, G. A., & Boomsma, D. I. (2011). Cervix smear abnormalities: linking pathology data in female twins, their mothers and sisters. *Eur J Hum Genet*, 19(1), 108-111. doi:10.1038/ejhg.2010.139
43. Wu, J., Metz, C., Xu, X., Abe, R., Gibson, A. W., Edberg, J. C., . . . Kimberly, R. P. (2003). A novel polymorphic CAAT/enhancer-binding protein beta element in the FasL gene promoter alters Fas ligand

expression: a candidate background gene in African American systemic lupus erythematosus patients. *J Immunol*, 170(1), 132-138. doi:10.4049/jimmunol.170.1.132

44. Yang, Y. X., Yang, A. H., Yang, Z. J., Wang, Z. R., & Xia, X. H. (2006). Involvement of tumor suppressor in lung cancer 1 gene expression in cervical carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer*, 16(5), 1868-1872. doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00656.x
45. Yuan, C. H., Filippova, M., & Duerksen-Hughes, P. (2012). Modulation of apoptotic pathways by human papillomaviruses (HPV): mechanisms and implications for therapy. *Viruses*, 4(12), 3831-3850. doi:10.3390/v4123831

Pankreas Kanseri Genetiği

Betül ÇELİK¹, Şeref Buğra TUNÇER²

1 Dr., Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Biyoloji bölümü, Erzincan, Türkiye.(celikbetul6@gmail.com), ORCID: 0000-0001-7923-275X

2 Dr. Öğr., Üyesi İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD, Kanseri Genetiği BD. İstanbul, Türkiye,(tuncerbugra@gmail.com), ORCID: 0000-0001-8023-3223

1.GİRİŞ

Pankreas kanserinin küresel yükü son birkaç on yılda önemli ölçüde artmıştır ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (Collaborators, 2019). Küresel nüfusun değişen yaş yapısı, özellikle gelişmekte olan bölgelerdeki (Klein, 2021) risk faktörlerindeki değişiklikler bu artıştan sorumludur. Genetik faktörler ve değişmekte olan kanser risk faktörlerine maruziyet pankreas kanseri riskinde önemlidir.

Son yirmi yılda, tüm dünyada pankreas kanseri insidansı iki katına çıkmıştır. Pankreas kanserinin yaşla birlikte artan risk oranı ve 40 yaşından önce ortaya çıkan bir hastalık olduğu düşünülse de (Collaborators, 2019) küresel nüfusun değişen yaş yapısı, özellikle yüksek gelirli ülkelerde pankreas kanseri insidansındaki artışın büyük bir kısmından sorumludur (Collaborators, 2019). Düşük gelirli ülkelerde insidans oranları düşük olmasının sebebi ise bu ülkelerde gelişmiş görüntüleme ve patolojik araştırmaların yetersiz olması neticesinde bu bölgelerdeki ölüm oranlarına ilişkin verilerin olmamasıdır (Collaborators, 2019).

Küresel olarak sağlık alanında yaşanan gelişmeler sonucunda yaşam süresi artmakta ve böylece pankreas kanserinin genel insidansının artması beklenmektedir. 2012 yılında yayımlanan uluslararası rapora göre, 2012'de küresel nüfusun %8'inin, pankreas kanseri açısından en yüksek risk taşıyan yaş grubu olan 65 yaşın üzerinde olduğunu kaydetse de (Klein, 2021) önümüzdeki 30 yılda, bu oranın, özellikle Asya, Avustralya, Avrupa'daki tüm bölgeler ve Latin Amerika'daki (Klein, 2021) birçok bölgede, pankreas kanserinin yaşa göre standardize edilmiş en yüksek ölüm oranlarının ikiye katlanarak %16,7'ye çıkması beklenmektedir (Collaborators, 2019). Özellikle yüksek gelirli ülkelerde temel risk faktörlerinin artan prevalansı pankreas kanseri insidans oranlarında artışa yol açmaktadır (Klein, 2019).

Pankreas kanseri için 1990'lardan itibaren < %5'den az olan 5 yıllık sağ kalım oranı (Collaborators, 2019) ABD ve Avrupa'da 2019'da %9'a kadar çıkmasına rağmen sağ kalım oranı hala düşüktür (Siegel, Miller, & Jemal, 2020). Düşük sağ kalım oranları, çoğu hastanın tanı anında ileri evrede olmasından kaynaklanmaktadır. Hastaların sadece ~%20'si erken evre, cerrahi olarak rezeke edilebilir hastalık ile başvurmaktadır.

2.PANKREAS KANSERİ VE GENETİK

2.1. Ailede Kanser Öyküsü

Kalıtsal genetik faktörler pankreas kanseri riskinde önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde, pankreas kanserli yakın bir akrabaya sahip olmanın pankreas kanseri riskini 1,5-3 kat artırdığı bildirilmiştir (Brune et al., 2010). Prospektif olarak, birinci derece akrabalarında ailesel pankreas kanseri olan

hastalarda (en az iki yakın aile üyesinde pankreas kanseri olan bireyler) pankreas kanseri riski 6,79 kat daha fazladır (Norris et al., 2015). Ailelerde pankreas kanseri öyküsü olanlarda meme, yumurtalık, prostat, kolon, safra kanalı ve karaciğer kanseri riskinde artışta görülmektedir (Wang et al., 2009).

Ailesel ve sporadik pankreas kanserleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermeyen geniş ölçekli bir histopatolojik karşılaştırmanın gösterdiği gibi, ailede pankreas kanseri öyküsü olan hastalarda gelişen pankreas kanserleri, aile öyküsü olmayan bireylerde gelişenlere oldukça benzerdir (Singhi et al., 2015). Ayrıca, aile öyküsü olanlarda gelişen pankreas kanserlerinin somatik genetik mutasyon profili sporadik pankreas kanserlerinininkine oldukça benzer olduğu bildirilmiştir (Norris et al., 2015). Aile öyküsü olan hastalarda pankreas intraepitelyal neoplazi ve intraduktal papiller müsinöz neoplazi (IPMN) prevalansı daha yüksektir (Norris et al., 2015). Bu çalışmalar, ailesel ve sporadik pankreas kanserinin genetik temelini çok benzer olduğunu göstermektedir; bununla birlikte, aile öyküsü olan bireylerin, bazıları pankreas kanserine ilerleyebilen öncü lezyonlar geliştirme olasılığı daha yüksektir.

2.2. Kalıtsal Yatkınlık Sağlayan Genler

Pankreas kanseri hem çevresel faktörlere hem de genetik yatkınlığa bağlanabilir. Kalıtsal genetik faktörlere bağlı pankreas kanserlerinin oranının %21,4-36 olduğu tahmin edilmektedir (Norris et al., 2015). Son 15 yılda, genomik teknoloji geliştikçe, pankreas kanseri riskinin artmasıyla ilişkili hem yüksek penetrasyonlu nadir varyantlar hemde düşük penetrasyonlu yaygın varyantlar tanımlanmıştır (Jones et al., 2009). Bununla birlikte, tanımlanan genetik değişiklikler kalıtımın yalnızca %20-25'ini açıklamaktadır (tüm pankreas kanserlerinin %4-5'i) (Siegel et al., 2020). Bir mutasyonun tanımlandığı ailesel pankreas kanserlerinin %20'si için, kesin genetik mutasyon bilgisi, pankreas kanseri geliştiren kişiler için terapötik kararlara rehberlik edebilir ve risk altındaki akrabalar için erken teşhis tarama seçeneklerini hızlandırabilir. Örneğin, ailede güçlü bir pankreas kanseri öyküsü olan ve/veya tanımlanan ailesel pankreas kanseri genlerinde germline patojenik varyantları taşıyan hastalarda erken teşhis taraması veya görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı klinik deneyler kullanılabilir (Vitone, Greenhalf, McFaul, Ghaneh, & Neoptolemos, 2006). Ayrıca, *BRCA2* veya *PALB2* mutasyonu olan kanser hastaları, PARP inhibitörlerine veya mitomisin C101-104'e karşı artan duyarlılığa sahiptir, mikrosatellit instabiliteye sahip pankreas kanserli hastalar anti-PD1 immünoterapi alabilir (Le et al., 2017) ve ailesinde meme, yumurtalık ve pankreas öyküsü olan pankreas kanserli hastalar platin içeren ajanlarla tedavi

edildiğinde daha iyi sağ kalımı gösterdikleri tespit edilmiştir (Fogelman et al., 2015).

2.3.BRCA1

BRCA1 geninde zararlı mutasyonlar taşıyan bireylerde pankreas kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir; ancak, *BRCA1* mutasyonlarının yaygınlığı ve penetrasyonu üzerine yapılan araştırmalar, riskin muhtemelen *BRCA2* taşıyıcılardan daha düşük olduğunu göstermiştir. *BRCA1* geninde patojenik varyantları olanlarda pankreas kanseri riskine ilişkin tahminler, patojenik *BRCA1* varyantları olmayan bireylere kıyasla 2,7-4,1 kat daha yüksek bir risk olduğunu göstermektedir (Hu et al., 2018). Aile öyküsüne göre seçim yapılmamış pankreas kanseri olan hastalarda *BRCA1* patojenik varyantlarının prevalansı %0,35 ile %1,0 (Shindo et al., 2017) arasındadır ve *BRCA2*'de olduğu gibi, ailede pankreas kanseri öyküsü olan pankreas veya yumurtalık kanseri olan hastalarda prevalans oranları en az y iki kat daha yüksektir (Zhen et al., 2015).

2.4.BRCA2

BRCA2 geninde tespit edilen patojenik varyantlar, %1,4 ile %7 arasında değişen prevalans oranlarıyla (Shindo et al., 2017) yüksek riskli genetik varyanta sahip olduğu bulunan pankreas kanseri hastalarında görülen en büyük oranı oluşturmaktadır (Zhen et al., 2015) . Ailede pankreas, yumurtalık veya meme kanseri (özellikle erken yaş kanser) öyküsü olan hastalarda prevalans oranları %16'ya kadar çıkmaktadır (Couch et al., 2007). Pankreas kanserinin tahmini yaşam boyu riski ile ilgili çalışmalar *BRCA2* patojenik varyant taşıyıcıları, meme veya yumurtalık kanseri öyküsü üzerinde tespit edilen ailelerle ilgili çalışmalarla sınırlıdır;bu, patojenik *BRCA2* varyantları olmayan bireylerle karşılaştırıldığında pankreas kanseri riskinin 3,5-5,8 kat arttığını gösterir (Mocci et al., 2013).

2.5.PALB2

BRCA2'nin bağlandığı proteini kodlayan *PALB2* genindeki patojenik varyantlar artan pankreas kanseri riski ile ilişkilidir. İlk raporlar, ailesinde pankreas kanseri öyküsü olan hastaların %3'e kadarının *PALB2*'de (Jones et al., 2009) patojenik varyantlar taşıdığını öne sürse de, sonraki çalışmalar, aile öyküsü olanlar arasında prevalansın %1'e yakın olabileceğini öne sürmüştür (Tischkowitz et al., 2009) ve aile öyküsü olmayan hastalarda ise bu oran %0,2–0,4 arasında olduğu bildirilmiştir (Hu et al., 2018).

2.6.ATM

DNA onarım geni olan *ATM* genindeki patojenik varyantlar artan pankreas kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir. *ATM* patojenik varyantlarının prevalansı,

pankreas kanseri olan hastalarda %0,5-2,3'tür (Grant et al., 2015). Ailesinde pankreas kanseri öyküsü olan pankreas kanserli hastalar arasında ise patojenik *ATM* varyantlarının prevalansı daha yüksektir ve bu oran %2,6 ile %3,4 arasında değişmektedir (Roberts et al., 2012).

2.7.CDKN2A

İlk olarak artan melanom riski ile ilişkilendirilen *CDKN2A* genindeki patojenik varyantlar ayrıca, patojenik *CDKN2A* varyantlarına sahip bireylerde kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedeni olan pankreas kanseri riskinin artmasıyla da ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Grant et al., 2015). *CDKN2A*'daki patojenik varyantlar, pankreas kanseri olan hastaların <%1'inde ve ailesinde pankreas kanseri öyküsü olan hastaların %2,5 kadarında bildirilmiştir (Grant et al., 2015). *CDKN2A*'da patojenik varyantları olan bireylerde (Grant et al., 2015) *CDKN2A* patojenik varyantları olmayan veya yaşam boyu pankreas kanseri riski %17 (Rutter et al., 2004) olan bireylerle karşılaştırıldığında pankreas kanseri riskini kat kat artırmıştır. MRI veya manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi kullanılarak pankreas kanseri için erken teşhis taramasından geçen *CDKN2A*'da (c.225_243del19) spesifik bir patojenik varyantı olan bireyler arasında, %7,3'ünün pankreas kanseri olduğu bulunmuştur.

2.8.Lynch Sendromu

Lynch sendromu kolorektal, endometriyal, mide, meme ve pankreas kanseri riskinde artış ile ilişkilidir (Rutter et al., 2004) ve *MSH*, *MSH1*, 2,6, ve *PMS2*'deki patojenik varyantlar ve *EPCAM*, Lynch sendromunun temelini oluşturmaktadır. Lynch sendromlu bireylerin 70 yaşına kadar %3,68 oranında pankreas kanseri riskine sahip olduğu gösterilmiştir; ve bu oran genel nüfusa göre 8,6 kat daha yüksektir (Rutter et al., 2004). Lynch sendromuyla ilişkili birkaç gendeki (*MLH1*, *MSH6* ve *MSH2*) patojenik varyantların pankreas kanseri olan hastalarda daha yaygın olduğu gösterilmiştir, ancak bu varyantlar hala nadirdir ve pankreas kanserli hastaların ~% 0.5-1.0'ında toplu olarak görülür (Rutter et al., 2004).

2.9.Peutz-Jeghers Sendromu

STK11 genindeki patojenik varyantların neden olduğu Peutz-Jeghers sendromlu bireylerde, gastrointestinal sistemin hamartomatöz polipleri gelişir (van Lier et al., 2010). Bu bireylerin herhangi bir kansere yakalanma riski oldukça yüksektir (40 yaşında %40 ve 70 yaşında %76 (van Lier et al., 2010) ve yaşam boyu pankreas kanserine yakalanma riski (%11-32) (Giardiello et al., 1987)'dir.

2.10.Herediter Pankreatit

Pankreatit, pankreas kanseri için bir risk faktörüdür ve hem yaygın hem de nadir görülen genetik varyantlar, artan pankreatit riski ve ardından olası pankreas kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Kalıtsal pankreatitli kişilerde pankreas kanseri gelişme riski son derece yüksektir (70 yaşına kadar %30-40) (Lowenfels, Maisonneuve, Whitcomb, Lerch, & DiMagno, 2001) ve kalıtsal pankreatitli sigara içenlerde pankreas kanseri başlangıç yaşının sigara içmeyen kalıtsal pankreatitli bireylere göre yaklaşık 20 yıl daha genç olduğu ileri sürülmüştür (Lowenfels et al., 2001). Kalıtsal pankreatitli hastaların bir kısmı, *PRSSI* geninde kalıtsal patojenik varyantlara sahiptir (Vitone, Greenhalf, Howes, Raraty, & Neoptolemos, 2006).

Kalıtsal pankreatitli hastaların bir kısmı, *PRSSI* genindeki patojenik varyantların yanı sıra *CTFR* ve *SPINK1* genlerindeki spesifik patojenik varyantlara sahiptir. Bununla birlikte, *PRSSI*'deki patojenik varyantların aksine, *CFTR* ve *SPINK1* varyantlarının pankreas kanseri riskindeki rolünü destekleyen kanıtlar sınırlıdır (Schubert et al., 2014). Ek olarak, bir çalışma, pankreas kanseri olan bireylerin %1'ine varan oranlarda meydana gelen pankreas salgı enzimi genleri *CPA1* ve *CPB1*'deki ER-stresi indükleyen varyantların, popülasyonda <%0,001 ile karşılaştırıldığında, pankreas kanserli hastalarda daha yaygın olduğu ileri sürülmüştür (Tamura et al., 2018).

Pankreas kanseri, kısmen dünya nüfusunun yaşlanmasına ve aynı zamanda obezite, diyabet ve sigara içimi gibi farklı pankreatik risk faktörlerinin prevalansındaki artışa bağlı olarak artmaktadır. Pankreas kanseri başta olmak üzere birçok hastalığın yükünü azaltmak için sigarayı bırakma, obeziteyi önleme ve kilo verme çalışmaları gibi toplum temelli müdahaleler uygulanabilmektedir. Kalıtsal genetik değişiklikler de pankreas kanseri riskinde önemli bir rol oynar; tarama teknolojilerindeki gelişmelerle birlikte yüksek riskli bireylerin belirlenmesi, artan bir kanser ölüm nedeninin daha erken saptanması için fırsatlar sağlayabilir.

3. REFERANSLAR

1. Brune, K. A., Lau, B., Palmisano, E., Canto, M., Goggins, M. G., Hruban, R. H., & Klein, A. P. (2010). Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds. *J Natl Cancer Inst*, 102(2), 119-126. doi:10.1093/jnci/djp466
2. Collaborators, G. B. D. P. C. (2019). The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4(12), 934-947. doi:10.1016/S2468-1253(19)30347-4
3. Couch, F. J., Johnson, M. R., Rabe, K. G., Brune, K., de Andrade, M., Goggins, M., . . . Hruban, R. H. (2007). The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2), 342-346. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0783
4. Fogelman, D., Sugar, E. A., Oliver, G., Shah, N., Klein, A., Alewine, C., . . . Diaz, L. A., Jr. (2015). Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*, 76(3), 489-498. doi:10.1007/s00280-015-2788-6
5. Giardiello, F. M., Welsh, S. B., Hamilton, S. R., Offerhaus, G. J., Gittelsohn, A. M., Booker, S. V., . . . Luk, G. D. (1987). Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med*, 316(24), 1511-1514. doi:10.1056/NEJM198706113162404
6. Grant, R. C., Selander, I., Connor, A. A., Selvarajah, S., Borgida, A., Briollais, L., . . . Gallinger, S. (2015). Prevalence of germline mutations in cancer predisposition genes in patients with pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 148(3), 556-564. doi:10.1053/j.gastro.2014.11.042
7. Hu, C., Hart, S. N., Polley, E. C., Gnanaolivu, R., Shimelis, H., Lee, K. Y., . . . Couch, F. J. (2018). Association Between Inherited Germline Mutations in Cancer Predisposition Genes and Risk of Pancreatic Cancer. *JAMA*, 319(23), 2401-2409. doi:10.1001/jama.2018.6228
8. Jones, S., Hruban, R. H., Kamiyama, M., Borges, M., Zhang, X., Parsons, D. W., . . . Klein, A. P. (2009). Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene. *Science*, 324(5924), 217. doi:10.1126/science.1171202
9. Klein, A. P. (2019). Pancreatic cancer: a growing burden. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 4(12), 895-896. doi:10.1016/S2468-1253(19)30323-1

10. Klein, A. P. (2021). Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 18(7), 493-502. doi:10.1038/s41575-021-00457-x
11. Le, D. T., Durham, J. N., Smith, K. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Aulakh, L. K., . . . Diaz, L. A., Jr. (2017). Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 357(6349), 409-413. doi:10.1126/science.aan6733
12. Lowenfels, A. B., Maisonneuve, P., Whitcomb, D. C., Lerch, M. M., & DiMagno, E. P. (2001). Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA*, 286(2), 169-170. doi:10.1001/jama.286.2.169
13. Mocci, E., Milne, R. L., Mendez-Villamil, E. Y., Hopper, J. L., John, E. M., Andrulis, I. L., . . . Goldgar, D. E. (2013). Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22(5), 803-811. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0195
14. Norris, A. L., Roberts, N. J., Jones, S., Wheelan, S. J., Papadopoulos, N., Vogelstein, B., . . . Eshleman, J. R. (2015). Familial and sporadic pancreatic cancer share the same molecular pathogenesis. *Fam Cancer*, 14(1), 95-103. doi:10.1007/s10689-014-9755-y
15. Roberts, N. J., Jiao, Y., Yu, J., Kopelovich, L., Petersen, G. M., Bondy, M. L., . . . Klein, A. P. (2012). ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer. *Cancer Discov*, 2(1), 41-46. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0194
16. Rutter, J. L., Bromley, C. M., Goldstein, A. M., Elder, D. E., Holly, E. A., Guerry, D. t., . . . Tucker, M. A. (2004). Heterogeneity of risk for melanoma and pancreatic and digestive malignancies: a melanoma case-control study. *Cancer*, 101(12), 2809-2816. doi:10.1002/cncr.20669
17. Schubert, S., Traub, F., Brakensiek, K., von Kopylow, K., Marohn, B., Maelzer, M., . . . Stuhmann, M. (2014). CFTR, SPINK1, PRSS1, and CTSC mutations are not associated with pancreatic cancer in German patients. *Pancreas*, 43(7), 1078-1082. doi:10.1097/MPA.0000000000000166
18. Shindo, K., Yu, J., Suenaga, M., Fesharakizadeh, S., Cho, C., Macgregor-Das, A., . . . Goggins, M. (2017). Deleterious Germline Mutations in Patients With Apparently Sporadic Pancreatic Adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 35(30), 3382-3390. doi:10.1200/JCO.2017.72.3502
19. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2020). Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70(1), 7-30. doi:10.3322/caac.21590

20. Singhi, A. D., Ishida, H., Ali, S. Z., Goggins, M., Canto, M., Wolfgang, C., . . . Hruban, R. H. (2015). A histomorphologic comparison of familial and sporadic pancreatic cancers. *Pancreatology*, 15(4), 387-391. doi:10.1016/j.pan.2015.04.003
21. Tamura, K., Yu, J., Hata, T., Suenaga, M., Shindo, K., Abe, T., . . . Goggins, M. (2018). Mutations in the pancreatic secretory enzymes CPA1 and CPB1 are associated with pancreatic cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 115(18), 4767-4772. doi:10.1073/pnas.1720588115
22. Tischkowitz, M. D., Sabbaghian, N., Hamel, N., Borgida, A., Rosner, C., Taherian, N., . . . Gallinger, S. (2009). Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 137(3), 1183-1186. doi:10.1053/j.gastro.2009.06.055
23. van Lier, M. G., Wagner, A., Mathus-Vliegen, E. M., Kuipers, E. J., Steyerberg, E. W., & van Leerdam, M. E. (2010). High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*, 105(6), 1258-1264; author reply 1265. doi:10.1038/ajg.2009.725
24. Vitone, L. J., Greenhalf, W., Howes, N. R., Raraty, M. G., & Neoptolemos, J. P. (2006). Trypsinogen mutations in pancreatic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35(2), 271-287, viii. doi:10.1016/j.ecl.2006.02.006
25. Vitone, L. J., Greenhalf, W., McFaul, C. D., Ghaneh, P., & Neoptolemos, J. P. (2006). The inherited genetics of pancreatic cancer and prospects for secondary screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20(2), 253-283. doi:10.1016/j.bpg.2005.10.007
26. Wang, L., Brune, K. A., Visvanathan, K., Laheru, D., Herman, J., Wolfgang, C., . . . Klein, A. P. (2009). Elevated cancer mortality in the relatives of patients with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(11), 2829-2834. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0557
27. Zhen, D. B., Rabe, K. G., Gallinger, S., Syngal, S., Schwartz, A. G., Goggins, M. G., . . . Petersen, G. M. (2015). BRCA1, BRCA2, PALB2, and CDKN2A mutations in familial pancreatic cancer: a PACGENE study. *Genet Med*, 17(7), 569-577. doi:10.1038/gim.2014.153

Titanyumla Hazırlanmış Trombositten Zengin Fibrin Kullanım Alanları

Şeyma EKEN¹, Berceste GÜLER²

1 Arş. Gör., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,
KÜTAHYA ORCID ID: 0000-0002-0937-3431

2 Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı,
KÜTAHYA ORCID ID: 0000-0003-2440-6884

Trombositler, kanda bulunan en küçük hücrelerdir ve büyüklükleri 1-3 mikron arasında değişir. Trombositler renksiz olup çekirdekleri yoktur ve mikroskop altında parlak mavi renkte görünmektedir (Wachowicz, Morel, Miller & Saluk, 2016). Pıhtılaşmada önemli rolü olmakla birlikte damar yaralanmaları süresince fazla kan kaybını engellemektedir. Bunun için damar duvarına adhere olurlar ve ardından agregre olarak trombin ile fibrin oluşumuna yol açan prokoagülan bir yüzey oluştururlar (Koçyiğit, Tunali, Özdemir, Kartal & Süer, 2012).

Trombositler, kemik rejenerasyonunu ve yumuşak doku matürasyonunu sağlayan çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü içermektedir (Koçyiğit, Tunali, Özdemir, Kartal & Süer, 2012). Çeşitli büyüme faktörlerini aktif olarak salgılayarak yara iyileşmesini başlatan ve destekleyen hücrelerdir (Laurens, Koolwijk & De Maat 2006). Bunlar; fibroblast büyüme faktörü (bFGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), dönüştürücü büyüme faktörü β -1 (TGF- β 1) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB (PDGF-BB) gibi büyüme faktörlerinin salınmasını kapsamaktadır (Mijiritsk, Assaf, Peleg, Shacham, Cerroni & Mangani, 2021). Trombositler tarafından salınan büyüme faktörleri, hücre proliferasyon sinyallerini uyararak bağ dokusu iyileşmesini, kemik rejenerasyonu ve onarımını, fibroblast mitojenezini, yara anjiyogenezini ve makrofajların aktivasyonunu arttırmaktadır (Marx, Carlson, Eichstaedt, Schimmele, Strauss & Georgeff, 1998). Ayrıca trombositlerden zengin plazma ve içerdiği büyüme faktörleri pro-inflamatuar ve anti-inflamatuar özelliklere sahip olduğundan rejeneratif tedavide trombositler ve ürünleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Trombositlerden salınan büyüme faktörü olan TGF- β 1'in proinflamatuar özelliklerine ek olarak antiinflamatuar mediatör olarak da rol oynadığı bildirilmiştir (El-Sharkawy, Kantarci, Dedy, Hasturk, Liu, Alshahat & Van Dyke, 2007).

Trombositler; osteoblastlara, periodontal bağ doku ve epitel hücrelerine doğrudan etkiye sahip hücrelerdir (Jameson, 2007; Marx, 2004). Trombositler doku onarımını destekleyen, anjiyogenez ve enflamasyonda vasküler ve diğer kan hücrelerinin reaktivitesini etkileyen ürünler de içermektedir (Anitua, Andia, Ardanza, Nurden & Nurden, 2004). Trombositlerden kemokinler ve yeni sentezlenen aktif metabolitler salınmaktadır. Trombositlerin büyüme faktörleri ve aktif metabolitler salgılaması, hızlı iyileşme ve doku rejenerasyonu gerektiren klinik durumlarda olumlu bir etkiye sahip olabileceği anlamına gelmektedir. Fibrin pıhtısında veya fibrin yapıştırıcısında uygulanmaları, sekresyonu seçilen bir bölgede sınırlanabilen yapışkan bir destek sağlar. Ek olarak, trombositlere ve/veya fibrine bağlı büyüme faktörlerinin salınımı, rekombinant proteinler üzerinde artmış aktivite ile sonuçlanabilmektedir. Bu sayede otolog trombosit açısından zengin bir pıhtı; rehberli kemik rejenerasyonu ile dental implant

cerrahisi, diş çekiminden sonra ve/veya titanyum dental implantların çevresinde kemik rejenerasyonunu hızlandırmaktadır. Hem implant stabilizasyonu için gereken sürenin belirgin şekilde azalması hem de implant başarı oranının artması ile sonuçlanmaktadır (Anitua, Andia, Ardanza, Nurden & Nurden, 2004)

Trombositlerin doku rejenerasyonu için gerekli olduğu düşünülen hücre dışı vezikülleri (HDV'ler) saldığı ve HDV'ler aracılığıyla çeşitli proteinler, biyoaktif lipidler ve hatta genetik bilgi taşıyarak alıcı hücrelerin fenotipini ve işlevini değiştirebildiğı gösterilmiştir (Miron et al., 2017; Faour, Dayoub & Hajeer 2022).

Bu özelliklerinden dolayı tıp ve diş hekimliğı alanlarında uzun yıllardır uygulanmaktadır. Diş hekimliğinin farklı alanlarında otolog trombosit konsantrelerinin kullanımı 1980-1990 yıllarında başlamıştır. O zamandan beri trombosit konsantreleri ve büyüme faktörleri periodontolojide, pulpodentin kompleksinin rejenerasyonunda ve oral cerrahide yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonu için kullanılmıştır (Chieruzzi et al., 2016). Tıp alanında ise ortopedik cerrahi, kas ve/veya tendon onarımı, deri ülserlerinin tedavisi, göz cerrahisinde onarım ve kozmetik cerrahi otolog trombositlerin iyileşmeyi hızlandırdığı diğer durumlardır (Anitua, Andia, Ardanza, Nurden & Nurden, 2004).

Trombosit konsantreleri, köken olarak otolog olduklarından ve yüksek oranda bir trombosit, büyüme faktörü ve lökosit konsantrasyonu sağladıkları için rejeneratif periodontal tedavide popüler bir şekilde kullanılmaktadır (Ravi & Santhanakrishnan, 2020). Trombosit konsantrelerinin gelişimi, rejenerasyon sürecini desteklemeye, bakım kalitesini artırmaya ve hastaların cerrahi diş tedavileriyle ilgili deneyimlerini iyileştirmeye yöneliktir (Solakoglu, Heydecke, Amiri & Anitua, 2020). Venöz kanın elde edilmesinin ardından tüp, santrifüj hızı ve santrifüj süresi değiştirilerek ve trombin ile antikoagülan kullanılması veya kullanılmaması ile çeşitli otolog trombosit konsantre (OTK) türleri elde edilmektedir. Bu protokollerin bir sonucu olarak trombosit ve lökositleri içeren bir fibrin pıhtısı oluşmaktadır (KIZILTOPRAK, 2018; Mijiritsk, Assaf, Peleg, Shacham, Cerroni & Mangani, 2021).

OTK'lerini iki kuşak olarak sınıflandırabiliriz. Bunlar:

1-Birinci kuşak trombosit konsantrasyonları:

-Trombositten zengin plazma (TZP)

-Büyüme faktörlerinden zengin plazma (BFZP)

2-İkinci kuşak trombosit konsantrasyonları:

-Trombositten zengin fibrin (TZF)

-Titanyum ile hazırlanan trombositten zengin fibrin (T-TZF)

-Enjekte edilebilir trombositten zengin fibrin(E-TZF)

-Konsantre büyüme faktörü (KBF) (KIZILTOPRAK, 2018)

Geçmişten günümüze kadar çeşitli OTK'lar elde edilmiş ve bu ürünler tek başına veya başka biyomateriyaller ile kombine kullanıldığında, iyileşme sürecine olumlu katkıları olduğu görülmüştür. Trombosit konsantrasyonları, sert ve yumuşak dokuya yönelik cerrahi prosedürlerde kullanıldığında, içeriğinde bulunan yoğun sitokin ve büyüme faktörlerinin kontrollü olarak salınımı sağlanır. Bu durum doğal yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Ayrıca, otojen kaynaklı olduklarından herhangi bir immünolojik reaksiyon ve enfeksiyona yol açmamaları en önemli avantajlarıdır (KIZILTOPRAK, 2018).

1. Otolog Trombosit Konsantreleri

1.1 Birinci Kuşak Trombosit Konsantrasyonları

1.1.1 Trombositten Zengin Plazma

Birinci kuşak trombosit konsantrelerinden olan TZP, özel santrifüjleme yöntemi ile elde edilen yüksek oranda pıhtılaşma faktörleri, büyüme faktörleri ve trombosit içeren otojen bir plazmadır. Cerrahi bölgeye uygulanmadan önce antikoagülan, trombin veya kalsiyum klorür gibi kimyasal katkı maddeleri ile fibrin polimerizasyonunu indüklemek gerekmektedir. Eksojen maddeler ile indüklenmesi nedeniyle tamamen otojen ürünler değildir (Al-Azem, Ali & Mostafa, 2018; Plachokova, Nikolidakis, Mulder, Jansen & Creugers, 2008). TZP'nin içerdiği antikoagülanların yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte birçok dezavantajı da bulunmaktadır. Bunlar; eksojen madde içermesi ve tamamen otojen ürün olmaması, yapay olarak oluşturulan fibrin matrisin daha sert olması, hazırlık sürecindeki adımlar ile zaman alıcı olması, maliyetinin yüksek olması ve sıvı formu sebebiyle diğer biyomateriyallerle kombine edilerek kullanılması gerekmektedir (Kasnak, Tunali & Fıratlı, 2017; Ehrenfest, Rasmusson & Albrektsson, 2009; Kobayashi et al., 2016; Saluja, Dehane & Mahindra, 2011). TZP'nin dezavantajları nedeni ile ikinci kuşak otolog trombosit konsantrelerine ihtiyaç duyulmuştur.

1.1.2 Büyüme Faktörlerinden Zengin Plazma

Birinci kuşak trombosit konsantrasyonlarından diğeri olan BFZP, 1999 yılında Anitua tarafından tanımlanmıştır (Anitua, 1999). Hastalardan alınan venöz kan eritrositler, buffy coat ve hücresiz plazma olmak üzere üç tabakayı elde etmek için birkaç tüpte santrifüjlenir. Hücresiz plazmanın üst kısmı büyüme faktörlerinden zayıf plazma olarak adlandırılır ve türbülans oluşumunu önlemek için dikkatli bir şekilde pipet yardımıyla her tüpten atılır. Geriye kalan plazma BFZP olarak adlandırılır ve göz kararı bir ölçüm yapılarak pipetle toplanır. Daha sonra fibrin polimerizasyonu bir kalsiyum klorür çözeltisi ile indüklenir. 15 ila

20 dakika sonra, hemen kullanılması gereken kararsız bir BFZP jeli oluşur (Anitua, 1999; KIZILTOPRAK, 2018).

1.2 İkinci Kuşak Trombosit Konsantrasyonları

1.2.1 Trombositten Zengin Fibrin

İkinci nesil trombosit konsantresi olarak bilinen trombosit açısından zengin fibrin, 2006 yılında Choukroun ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır (Choukroun et al., 2006; Dohan et al., 2006, s.37). TZF, kanın biyokimyasal olarak işlenmesini gerektirmeyen ve elde edilmesi kolay olan bir trombosit konsantresidir (Dohan, 2016, s.51). Hastadan alınan venöz kan (10 ml) herhangi bir antikoagülan içermeyen cam kaplı plastik ya da cam tüpe yerleştirilir. Trombosit aktivasyonu ve fibrin polimerizasyonu antikoagülan içermediğinden hemen tetikleneceği için, zaman geçmeden 3000 RPM’de 10 dk santrifüj edilerek hazırlanmaktadır. Santrifüj sonrası tüp içerisinde üç bölge oluşmaktadır. Tüpün en üstünde yer alan hücresiz plazma yani trombositten fakir plazma, tüpün ortasında fibrin pıhtı yani TZF ve en altta kırmızı kan hücre parçacıkları bulunmaktadır (Dohan, 2016, s.56; Dohan, 2016, s.51). TZF pıhtısı, sarı fibrin pıhtı ve bunun sonunda bulunan kırmızı bölümden meydana gelmektedir. Bu iki bölümün arasında beyazımsı ve “buffy coat” olarak adlandırılan bölge bulunmaktadır (Dohan Ehrenfest, Del Corso, Diss, Mouhyi & Charrier 2010). Elde edilen TZF daha sonra özel tasarlanmış kapaklı “PRF box (Process, Nice, France)” adı verilen, metal bir kutunun içine yerleştirilerek membran haline getirilir veya metal kutuda yer alan silindirler içerisinde sıkıştırılarak oral cerrahi işlemlerde kullanılabilir (Dohan Ehrenfest, Del Corso, Diss, Mouhyi & Charrier 2010; Del Corso, Sammartino & Dohan Ehrenfest, 2009). TZF içeriğinde trombosit, lökosit ve sitokinlerin bulunduğu tamamen otojen olan üç boyutlu bir fibrin yapısından oluşmaktadır.

TZF hazırlığı için ilk verilen prosedür olan “Lökosit-TZF (L-TZF)”, 2700 rpm’de 12 dk santrifüjlemeyi içermektedir. Bu protokol, ex vivo pıhtılaşma sürecini etkinleştirmek için geliştirilmiştir. Üretilen fibrin matrisi, katı kıvama ve fibrin lifleri arasında minimum boşluk ile yoğun bir yapıya sahiptir. Matris içinde enflamatuar hücre bulunur, ancak histolojik olarak fibrin matrisin distal kısmına yerleşirler (Choukroun et al., 2006). 2014 yılında yapılan doku mühendisliği çalışmasında, TZF’in santrifüj hızı ve süresi değiştirilerek “Advanced TZF (A-TZF)” tanıtılmıştır. TZF standart olarak 2700 rpm’de 12 dakika santrifüjlenirken, A-TZF 1500 rpm’lik daha yavaş hızlarda ve 14 dakika santrifüjlenmektedir. Protokolündeki bu değişiklik trombosit hücre sayısını ve monosit/makrofaj davranışını arttırdığı gösterilerek rejeneratif prosedürler için klinik olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir (Ghanaati et al. 2014). A-TZF,

özellikle kırmızı kan hücreleri-tampon kaplama (RBC-BC) arayüzünde daha fazla sayıda nötrofil granülü içerir ve A-TZF pıhtı, daha büyük bir interfibröz boşluk ile daha gözenekli bir yapıya sahiptir (Shirbhate & Bajaj, 2022). Buna karşılık, Cabaro S ve ark. L-TZF'nin daha iyi histolojik ve mekanik özellikleri olduğunu bildirerek farklı sonuçlar göstermiştir (Cabaro et al., 2018).

Cam tüp ile aktive olan fibrin yapısından dolayı insan dokularında 7-11 gün içerisinde rezorbe olmaktadır. Ancak bu rezorpsiyon süresi sadece yumuşak doku iyileşmesi için yeterli olmaktadır ((Dohan, 2016, s.56). Bugüne kadar TZF'nin; gömülü üçüncü molar çekimleri (Ruga, E., Gallesio, C., & Boffano, P. (2011).), sinüs lift prosedürü (Tajima, Ohba, Sawase & Asahina 2013), kemik içi periodontal defektler (Lekovic et al., 2012), furkasyon (Sharma & Pradeep, 2011) ve çekim defektleri (Hauser et al., 2013), peri- implantitis tedavisi (Del Corso, Mazor, Rutkowski & Ehrenfest, 2012) ve dişeti çekilmelerinin (Jankovic et al., 2012) tedavisinde uygulandığı bilinmektedir. Ek olarak implantın osseointegrasyon erken fazını güçlendirme üzerinde etkileri olduğu belirtilmiştir (Strauss, Stähli & Gruber, 2018).

1.2.2. Titanyum ile Hazırlanan Trombositten Zengin Fibrin

L-TZF'nin hazırlanması için kullanılan cam tüplerdeki silika partikülleri kırmızı kan hücreleri ile çökecek kadar yoğun olmasına rağmen boyutu küçük olduğu için buffy coat, fibrin ve trombositler fakir plazma katmanlarında kalabilir ve tedavi için kullanıldığında hastaya ulaşabilmektedir (Dohan et al., 2006, s.37). Titanyum diğer malzemelere kıyasla en yüksek ağırlık-dayanım oranına ve korozyon direncine sahiptir. Biyouyumlu bir materyal ve histokondüksiyon özelliğine sahip olduğundan fibrin ağının polimerize olmasını kolaylaştırmaktadır. Titanyum materyali trombositleri aktive etmede can tüplerden daha etkili bulunmuştur. Titanyumun bu özellikleri sayesinde L-TZF'nin sınırlamalarını ortadan kaldırmak için T-TZF geliştirilmiştir (Tunalı et al., 2014). T-TZF'nin L-TZF'den daha kompakt ve daha kalın fibrin ağı oluşturması sayesinde; daha uzun süre büyüme faktörlerini serbest bırakır ve dokularda daha uzun sürede rezorbe olmaktadır (Ustaoğlu, Ercan & Tunalı 2016).

Tunalı ve ark. tarafından tanıtılan T-TZF protokolü geleneksel TZF'nin protokolüne benzer şekilde olup, hastadan alınan 10 ml'lik venöz kanın titanyum tüplerde antikoagülan olmadan toplanması ve bunların 2800 rpm'de 12 dakika süreyle santrifüjlenmesi ile elde edilir (Karde et al., 2017).

Daha sıkı fibrin yapısı ve daha uzun in vivo çözünme süresi ile otojen histokondüksiyon için umut vaat eden bir matriks olan T-TZF; yumuşak doku kalınlığının artırılmasında, dişeti çekilmeleri ve peri-implant mukozal çekilmelerin tedavisinde bağ dokusu greftlerine otojen bir alternatif olarak da

tercih edilebilir. T-TZF'nin yapısı yumuşak doku greftleri (bağ dokusu greftleri)'nin histokondüksiyon etkinliği ve sert doku greftlerinin osteokondüktif etkinliğine benzemektedir (Ustaoğlu, Ercan & Tunalı 2016). T-TZF'nin bir kemik greft materyali olarak kullanılabileceği ve tek başına kullanıldığında daha kısa sürede daha fazla yeni kemik formasyonu oluşturduğu görülmüştür (Tunalı et al., 2015). Bunlara ek olarak T-TZF'ler kemik içi defektler, sinüs lift prosedürü ve periodontal yara iyileşme gibi çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (Uzun, Ercan & Tunalı 2018; Pirebas, Hendek, Kısa, Yalim & Erdemir, 2018) Lökositlerin TZF zarında korunduğunu ve bu özelliği ile lökositlerin enfeksiyonları önlemede etkili olduğunu ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesine katkıda bulunduğu söylenmektedir (Everts, van Zundert, Schonberger, Devilee & Knape, 2008).

Yapılan bir çalışmada titanyum ve silika cam tüplerde hazırlanan TZF membranında bulunan hücreleri değerlendirmek için sistemik olarak sağlıklı 10 hastadan kan alınarak immunokimyasal boyama yapılmıştır. Hücre dağılımı açısından T-TZF grubunda daha fazla T lenfosit, B lenfosit ve trombosit ile önemli ölçüde pozitif boyama olduğu; lokalizasyon açısından ise T-TZF grubunda trombositler ve L-TZF grubunda kök hücreler ile daha güçlü pozitif boyama elde edildiği bulunmuştur. T-TZF, silika cam tüplerden hazırlanan TZF'ye göre periodontal rejenerasyon alanında kullanım için daha iyi bir alternatif ve üstün olduğu bildirilmiştir (Bhattacharya, Gummaluri, Astekar & Gummaluri, 2020).

1.2.3 Enjekte Edilebilir Trombositten Zengin Fibrin

TZF jel formunda ve enjekte edilmesi zor olduğundan, E-TZF bu sorunu çözmek için 2017 yılında formüle edilmiştir. Diğer protokoller ile karşılaştırıldığında, E-TZF protokolünün avantajı daha az zaman gerektirmesidir. Bunun nedeni, E-TZF'nin yalnızca kan bileşenlerinin ayrılmasına ihtiyaç duymasındır, bu da ilk 2-4 dakika içinde gerçekleşmektedir (Shirbhate & Bajaj, 2022). Hastalardan alınan venöz kan (10 ml) plastik tüpler içerisinde 700 rpm santrifüj hızında ve 3 dakika sürede elde edilmektedir (Miron & Choukroun, 2017). Yaklaşık 10-15 dakika sonra jel formuna dönüşür ve içeriğini dokuda uzun süre korumaktadır (Albilis, Vizcaino, Weisleder, Choukroun & Ghanaati, 2018).

İçeriğinde beyaz kan hücresinin yüksek olması ve yüksek konsantrasyonda büyüme faktörlerinin salınımına yol açması rejenerasyon süreci için önemli bir avantaj sağlamaktadır (Miron et al., 2017; Faour, Dayoub & Hajeer, 2022). Ek olarak E-TZF daha yüksek fibroblast göçünü ve PDGF, TGF-B ve kollajen-1 ekspresyonunu indüklemektedir. Vaskülarizasyonu artırma özelliği ile E-TZF'nin yara iyileşme süreçlerine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir

(Choukroun & Ghanaati, 2018). TZP, TZF ve E-TZF'nin antimikromiyal etkilerinin değerlendirildiği bir in-vitro çalışmada, E-TZF'nin antimikrobiyal etkinliğinin diğer trombosit konsantrelerine göre daha yüksek düzeyde olduğu görülmüştür (Karde et al., 2017).

1.2.4 Konsantre Büyüme Faktörü

Sacco (Sacco, 2006) tarafından 2006 yılında, konsantre büyüme faktörü içeren trombosit zengin fibrin matris üretilmesi için yeni nesil bir trombosit konsantresi olarak konsantre büyüme faktörü (KBF) geliştirilmiştir (Sohn, 2009; Corigliano, Sacco & Baldoni, 2011). Antikoagülan içermeyen tüp içerisinde, TZF'den farklı olarak değişen hızlarda ve rotor açılarında çalışan santrifüj cihazı ve santrifüjleme protokolü gerektirmektedir. KBF'de venöz kandan hücreleri ayırmak için 30 saniye hızlandıktan sonra 2700 rpm 2 dakika, 2400 rpm 4 dakika, 2700 rpm 4 dakika ve 3000 rpm'de 3 dakika ve en son 36 saniye yavaşlayarak santrifüj işlemi tamamlanmaktadır. En üstte trombosit fakir plazma ortada KBF ve en altta kırmızı kan hücreleri oluşmaktadır (Corigliano, Sacco & Baldoni, 2011; Rodella et al., 2011; Yu & Wang, 2014; Sohn et al., 2011; Kim et al., 2014).

KBF tabakasında taramalı elektron mikroskobu analizi sonucunda ince ve kalın fibriler elemanlar tarafından oluşturulan fibrin ağ yapısı ve ağ yapısı içinde yoğunlaşan hücre toplulukları gözlenmiştir. SEM analizi ile de doğrulanan sonuçlara göre; trombositler ve yoğun fibrin ağının membran başlangıcından kırmızı hücre tabakasının ilerisine kadar geniş koagülasyon kümeleri yaptığı gözlenmiştir (Rodella et al., 2011).

KBF, erken yara iyileşmesine trombositlerdeki alfa granüllerinin degranülasyonu ile etki etmektedir (Senzel, Gnatenko & Bahou, 2009). KBF'nin TZF ve TZP gibi diğer trombosit kaynaklı preparatlardan daha fazla büyüme faktörü içerdiği ve TZP'den farklı olarak KBF'nin uygulamadan sonra hızla çözünmediği bildirilmiştir (Qiao, An & Ouyang, 2017). Qin ve ark. (Qin et al., 2016) KBF'nin en az 13 gün boyunca büyüme faktörlerini serbest bırakabileceğini kanıtlamıştır.

İmplant çevresi kemik rejenerasyonunun değerlendirildiği sistematik değerlendirmeye göre, KBF, tek başına veya allojen ve ksenojen greftlerle kombinasyon halinde kullanıldığında, implantların çevresinde dikey kemik kazanımı elde etmeye yardımcı olmaktadır. İmplantların etrafında oluşan yeni kemiğin kalitesi, KBF kullanımıyla önemli ölçüde iyileşebilmektedir (Lokwani, Gupta, Agrawal, Mehta & Nirmal, 2020).

KBF periodontolojide; dişeti çekilmelerinin kapatılması (Akcan & Ünsal, 2020), maksiller sinüs ogmentasyonu (Adalı, Yüce, Günbay & Günbay, 2021), implant çevresi kemik rejenerasyonu, (Lokwani, Gupta, Agrawal, Mehta &

Nirmal, 2020), yönlendirilmiş doku ve kemik rejenerasyonu (Lei et al., 2020) tedavilerinde uygulamaktadır.

2. T-TZF Kullanım Alanları

2.1 T-TZF'nin Dişeti Çekilmelerinde Kullanımı

Dişeti çekilmeleri hem fonksiyonel hem de estetik sorunlara sebep olabilmektedir. İlerleyen dişeti çekilmeleri klinik ataşman kaybını ve diş kaybı riskini artırabilir (Merijohn, 2016). Özellikle anterior bölgeyi etkilediğinde estetik sorunların yanında dentin kaynaklı aşırı duyarlılığa ve bununla birlikte oluşan ağrıya, kök çürüklerine, servikal aşınma ve/veya abrazyona, diş kaybına, kök yüzeyinin oral ortama maruz kalması neticesinde artmış diş plağı birikimine ve bununla birlikte dişeti kanamasına sebep olabilir (Tugnait & Clerehugh, 2001). Dişeti çekilmelerinin tedavisinde birçok cerrahi yöntem olmasına rağmen bağ dokusu grefti (BDG) altın standart olarak kabul edilmektedir (Roccuzzo, Bunino & Needleman, 2002; Chambrone, Chambrone & Pustiglioni, 2008). Bununla birlikte, çoklu dişeti çekilmelerin tedavisi için BDG'nin miktarı yetersiz olabilir ve ince damak kalınlığı olan bireyler için yeterli kalınlıkta BDG elde edildiğinde verici bölgede nekroz ve dehissens riski görülebilmektedir. Ek olarak, cerrahi sonrası hastanın damağında aşırı kanama ve ağrı oluşabilmektedir (Harris, Miller & Miller, 2005; Zucchelli, Mele & Stefanini, 2010; Zucchelli, Mounssif & Mazzotti, 2014). Trombositten zengin plazma ve trombositten zengin fibrin gibi konsantre kan ürünleri, içerdikleri büyüme faktörleri ile flep cerrahisi ve greftlerin stabilizasyonu ve revaskülarizasyonu için tercih edilmektedir (Petrungaro, 2001). Otolog trombosit konsantrelerinin son rejenerasyonu olan T-TZF histokondüksiyon özelliği sayesinde dişeti çekilmeleri tedavisinde BDG'lere alternatif olarak yumuşak doku kalınlığını artırır ve defekt bölgesinin kapanmasına yardımcı olmaktadır (Ustaoğlu, Ercan & Tunalı 2016).

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada Miller 1-2 dişeti çekilmesi olan 114 diş modifiye tünel tekniği ile 63'üne T-TZF, 51'ine BDG uygulanarak elde edilen kök kapama oranı, dişeti kalınlığı ve keratinize dişeti genişliği 6. ve 12. ayda karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucu postoperatif 12. ayda T-TZF ve BDG gruplarında sırasıyla ortalama kök kapama oranı %93,29 ve %93,22 ile keratinize dişeti genişliğinin 1,97 ve 0,75 mm arttığı bulunarak, T-TZF'nin çoklu Miller I-II dişeti çekilmelerinin tedavisinde güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (Uzun, Ercan & Tunalı, 2018).

Mevcut bir vaka raporunda, 4-5 mm'lik klinik ataşman kaybı bulunan mandibular anterior dişlere T-TZF ile serbest dişeti grefti ve koronale pozisyonlandırılmış flep uygulanmıştır. Hastanın postoperatif 3. ayda açık kök yüzeyi kapanmıştır ve kök hassasiyeti azalmıştır. T-TZF'in Miller 1-2 dişeti

çekilmelerinde güvenli ve etkili bir yöntem olduğu bulunmuştur (Sachdeva, Saluja, & Mani, 2021).

Maksiller anterior bölgede çoklu dişeti çekilmeleri bulunan 42 yaşındaki hastaya vestibüler insizyon subperiosteal tünel erişimi (VISTA) ve T-TZF uygulanarak kök kapama yüzdesi araştırılmıştır. Bu vaka raporu, VISTA'nın minimal invaziv teknik olması ve T-TZF'nin ikinci cerrahi bölgeyi ortadan kaldırması, hasta morbiditesini azaltması ve hasta uyumunu iyileştirmesi nedeniyle çoklu diş eti çekilmesi defektlerinin tedavisinde uygulanmasının yeni yaklaşımlardan biri ve iyi bir alternatif olduğunu göstermiştir. Yüksek oranda kök kapama yüzdesi ve estetik sonuçlar elde edilmiştir (Agarwal, Rathore, Gummaluri, Agarwal & Kumari, 2019).

2.2 T-TZF'nin Kemik İçi Defektlerde Kullanımı

Periodontal defektlerin rejenerasyonu; hücre adezyonu, migrasyonu, proliferasyonu ve farklılaşması gibi bir dizi biyolojik olayı içeren karmaşık bir prosedürdür. Periodontal defektlerin rejeneratif prosedürleri, tek başına veya kombinasyon halinde yönlendirilmiş doku rejenerasyonunu (YDR), kök biyomodifikasyonlarını ve kemik greftlerini içermektedir (Greenwell, 2011). YDR ve kemik greftleri gibi teknikler rejenerasyon için kullanılmıştır; ancak bunlar karışık ve öngörülemez sonuçlar göstermiştir, bu nedenle kullanımları sınırlandırılmıştır (Sander & Karring, 1995).

TZF'nin periodontal ligament fibroblastları ve periodontal kemik içi defektleri üzerindeki etkisi incelenmiştir. Periodontal ligament fibroblastlarında hücre dışı sinyalleri ile düzenlenen protein kinaz fosforilasyonu ile osteoprotegerini ve alkalın fosfat regülasyonunu arttırdığı bulunmuştur. Kemik içi defektlerinde uygulandığında cep derinliğinin azaldığı, klinik ataşman kazancı gösterdiği, 6. ayda kemik içi defekt derinliğinin azaldığı ve rejenerasyonu olduğu görülmüştür (Chang & Zhao, 2011). Ancak TZF'nin içeriğinde silika partikülleri bulunabileceği klinisyenler için endişe oluşturmıştır ve kemik içi defektler için T-TZF'nin kullanımı ilgi odağı haline gelmiştir (Chatterjee et al., 2017). Tavşanlar üzerinde T-TZF'nin in vivo değerlendirmesinin yapıldığı çalışmada T-TZF'nin 30 gün içerisinde kemik ve yeni bağ dokusu indüksiyonu gösterdiği bildirilmiştir (Tunalı, Özdemir, Küçükodacı, Akman & Fıratlı, 2013).

Chatterjee ve ark. yaptıkları çalışmada 38 hastada bulunan 90 kemik içi defektin tedavisinde tek başına açık flep cerrahisi (Grup 1) ve açık flep cerrahisinin etkinliğini TZF (Grup 2) veya T-TZF (Grup 3) kullanılarak karşılaştırmayı amaçlamıştır. Postoperatif 9. ayda gruplar arasında cep derinliğinin azalması, defekt derinliği azalması ve klinik ataşman seviyesi kazanımı karşılaştırıldığında, grup II ve III'ün grup I'e göre istatistiksel olarak

anlamli iyileŖme gösterdiği, ancak aralarında anlamli bir fark olmadığı g r lm Ŗt r. Bu  alıŖma, kemik içi defektlerinin tedavisinde hem otolog TZF hem de T-TZF ile klinik parametrelerde ve radyografik sonuçlarda belirgin geliŖmeler kaydedildiğini bildirmiŖtir (Chatterjee et al., 2017).

Çenenin her iki tarafında kemik içi defekti olan kronik periodontitisli 25 hastanın bir tarafına allogreft diğer tarafına allogreft+T-TZF'in kullanıldığı  alıŖmada PDGF, VEGF, FGF, anjiyogenin (ANG), anjiyostatin (ANT) biyobelirteçleri diŖeti oluğu sıvısından 3., 7., 14. ve 30. günlerde  l  lm Ŗt r. Kronik periodontitisli hastaların kemik içi defektlerinde allogreft ile birlikte TZF uygulamasının anjiyojenik biyobelirteçler üzerinde önemli bir etkisi olmadığı bildirilmiŖtir (Pirebas, Hendek, Kisa, Yalim & Erdemir, 2018).

T-TZF'in enjeksiyon yoluyla doksisiklin (Doxy) için bir ilaç taŖıyıcısı olarak kullanıldığı bir  alıŖmada, T-TZF'nin yükleme kapasitesi, Doxy yüklü T-TZF'nin salım kinetiği ve *S. aureus* ve *P. aeruginosa*'ya karŖı antibakteriyel etkileri deđerlendirilmiŖtir. T-TZF ve kolajen, Doxy ile T-TZF/Doxy ve Collagen/Doxy olarak y klenmiŖtir.  alıŖmanın sonucuna göre T-TZF, kollajene kıyasla daha yüksek Doxy yükleme kapasitesine ve uzun süreli antibakteriyel etkilere sahiptir. T-TZF'nin doksisiklin için potansiyel otojen uzun vadeli ilaç taŖıma kapasitesine sahip olduğu g sterilmiŖtir. Ayrıca, Doxy'nin potansiyel fibrinofilik  zelliklerinin T-TZF'nin yapısını güçlendirdiği g zlenmiŖtir. Bu  alıŖma, T-TZF/Doxy'nin periodontitis ve peri-implantitis tedavilerinde uygun bir antibiyotik taŖıma aracı olarak kullanılabileceğini d Ŗ nd rmektedir (Ercan et al., 2022).

Endoperio lezyonlardan etkilenen 140 hasta ile yapılan bir  alıŖmada hastalar iki gruba ayrılmıŖtır. Grup I'deki hastalara TZF, grup II'deki hastalara T-TZF tedavisi uygulanarak; tüm vakalarda endodontik tedavi, standardize edilmiŖ aseptik yöntem izlenerek yapılmıŖtır. Her iki grupta da 3 ay ve 6 ay sonra sondalama derinliği ve ataŖman kazancı seviyesi kaydedilmiŖtir. Ortalama cep derinliği 6 ay sonra deđiŖimi grup I'de %42,59, grup II'de %43,90; ortalama ataŖman kazancı seviyesi 6 ay sonra grup I'de %40,82, grup II'de %42,12 olduğu izlenmiŖtir. Hem TZF hem de T-TZF'nin cep derinliğinde azaltmada etkili ve ataŖman düzeyi kazanmada faydalı olduğu bulunmuŖtur (Razi et al., 2020).

Yapılan bir hayvan  alıŖmasında mandibula anterior bölgede yapılan fleplere T-TZF uygulanarak yara iyileŖmesi üzerine etkisi elektron mikroskobu kullanılarak değerlendirildi.  alıŖmanın sonucuna göre tedaviden 30 gün sonra yeni bağ dokusu ile yeni kemik oluŖumunun indükleyebileceğini ve T-TZF membranının yerleŖtirilmesinden 15 gün sonra T-TZF membranında bağ doku ve kemik oluŖumunun baŖladıđı g r lm Ŗt r (Tunalı,  zdemir, Küçükodacı, Akman & Fıratlı, 2013).

2.3 T-TZF'nin Cerrahi Sonrası Kullanımı ve Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Yara iyileşmesi sırasında fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi ve birikimi, revaskülarizasyon ve yara kontraksiyonu gerçekleşmektedir (Fahimipour et al., 2013). Başarılı iyileşme için enflamasyon, hücrel göç, çoğalma ve farklılaşma çok önemlidir (Grzesik & Narayanan, 2002; Pitaru, McCulloch & Narayanan, 1994). TZF hızlandırılmış yara iyileşmesini, bağışıklığı ve etkili neovaskülarizasyonu destekleyen üç boyutlu bir fibrin yapısıdır (Dohan et al, 2006, s.51; Dohan et al, 2006, s.45; Dohan et al, 2006, s.37). Yara iyileşmesinin üç önemli adımı olan anjiyogenez, bağışıklık ve epitelyal proliferasyonu desteklemektedir (Jain, Triveni, Kumar & Mehta, 2012). Dohan ve ark trombosit konsantresi kullanmanın sitokinler, ince esnek fibrin ağı ve yaranın stabilizasyonu nedeniyle rejenerasyon sürecinde potansiyel faydaları olduğunu gözlemlemiştir (Dohan et al., 2006, s.45). Laurens ve ark. yara iyileşmesinin önemli ölçüde liflerin kalınlığı, dallanma noktalarının sayısı, gözeneklilik ve geçirgenlik gibi fibrin yapısına bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda trombosit konsantrelerine ve fonksiyonlarına da bağlıdır (Laurens, Koolwijk & De Maat, 2006).

Kronik periodontitisli 29 hasta iki gruba ayrılarak test grubuna flep cerrahisi+T-TZF, kontrol grubu ise sadece flep cerrahisi ile tedavi edilerek başlangıçta ve ameliyattan 2, 4 ve 6 hafta dişeti oluğu sıvısındaki büyüme faktörü seviyeleri ile nükleer faktör kappa-B/osteoprotegerin (RANKL/OPG) oranı analiz edildi ve sondalama derinliği ile klinik ataşman seviyeleri ölçülerek karşılaştırılmıştır. Test grubundaki büyüme faktörü seviyeleri tedaviden 6 hafta sonrasına kadar kontrol grubuna göre daha yüksek konsantrasyonlarda görülürken, RANKL/OPG oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur. T-TZF membranının flep cerrahisi ile birlikte kullanılması sadece flep cerrahisine kıyasla periodontal yara iyileşmesi için avantaj sağlamıştır (Sachdeva, Saluja & Mani, 2021).

Fasiyal sinir hasarı fonksiyonel, psikolojik ve kozmetik sorunlara neden olan bir durumdur. T-TZF'nin sinir hasarı iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği bir hayvan deneyi çalışmasında 27 erkek tavşan fasiyal sinir gövdesi diseke edilerek üç deney grubuna ayrılmıştır. Grup 1'de ek cerrahi girişim uygulanmadı, Grup 2'de sinir uçları birbirine dikildi ve Grup 3'te sinir uçları transeksiyondan sonra dikildi ve T-TZF membran hasarlı bölgenin çevresine tüp şeklinde sarılarak yerleştirilmiştir. Tüm gruplar kornea refleksi, bıyık hareketi ve düşük kulak varlığı açısından haftalık olarak takip edildi. Grup 3'te bileşik kas aksiyon potansiyelini tetiklemek için gereken sinir stimülasyon eşiği, ameliyat öncesi kontrol değerlerine benzer değerlere dönmüştür. T-TZF uygulaması hem

fonksiyonel hem de elektrofizyolojik düzeyde kısmi sinir iyileşmesine katkıda bulunmuştur. TZF'nin kemik ve yara iyileşmesine olumlu katkılar sağladığını gösteren birçok çalışma olmasına rağmen sınırlı sayıda çalışma sinir iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmiştir. Çalışma literatürde ilk kez T-TZF'nin fasiyal sinirde sinir rejenerasyonu gösterdiğini belgelemektedir. (Arabaci & Albayrak, 2018).

T-TZF'nin palatal mukozal yara iyileşmesi (PMYİ) üzerindeki klinik etkilerini ve palatal yumuşak doku kalınlığındaki (PYDK) zamana bağlı değişiklikler üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada, serbest diş eti greftinin elde edildiği donör bölgelerde test grubu T-TZF ile tedavi edilerek tedavi edilmemiş bir kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Tam yara epitelizeasyonu (TYE) için renk uyumu ve H_2O_2 ile kabarcıklanma testleri 3, 7, 14 ve 21. günlerde kaydedilmiştir. PYDK ise başlangıçta, 1 ve 6 ay sonra ölçülmüştür. Başlangıca göre kontrol grubunda 1. ve 6. ayda PYDK'da zamana bağlı bir azalma gözlenirken (başlangıç, $4,23 \pm 0,62$ mm; 1 ay, $4,01 \pm 0,68$ mm ve 6 ay, $3,93 \pm 0,69$ mm); test grubunda anlamlı bir fark bulunmamıştır (başlangıç, $4,29 \pm 0,64$ mm; 1 ay, $4,61 \pm 0,51$ mm ve 6 ay, $4,51 \pm 0,58$ mm). Test grubunun 7. ve 14. günlerde renk uyumu ve TYE açısından kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ve cerrahi sonrası 2 gün süresince kanama prevalansı test grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür. T-TZF membranı, PMYİ üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Ustaoglu, Ercan & Tunalı 201637).

Serbest dişeti grefti yapılan 10 hasta T-TZF ve kontrol olarak iki gruba ayrıldı. T-TZF grubu verici bölgesine T-TZF membran yerleştirilirken, kontrol grubuna jelatin sünger yerleştirildi ve verici bölgelerin vaskülarizasyonu ve doku kalınlığı ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. T-TZF grubu, artmış vaskülarite ile yumuşak dokuda iyileşme açısından avantaj sağlamıştır. İki grup arasındaki doku kalınlıkları arasındaki fark anlamlı değildir. Verici bölgeye T-TZF yerleştirilmesi yara iyileşmesini hızlandırdığı, postoperatif ağrı ve kanama gibi komplikasyonları önlediği bildirilmiştir (Koca-Ünsal et al., 2022).

2.4 T-TZF'nin Peri-implant Alanda Kullanımı

Mevcut çalışmalar peri-implant fenotipinin, implant tedavisinin estetik ve fonksiyonel sonuçlarını etkilediğini göstermiştir (Lops et al., 2017; Thoma et al., 2018; Avila-Ortiz, Gonzalez-Martin, Couso-Queiruga & Wang, 2020). Bunun için değerlendirilmesi gereken ana parametrelerden biri bukkal peri-implant mukozal kalınlıktır (Thoma, Buranawat, B., Hämmerle, Held & Jung, 2014). Bağ doku grefti yumuşak doku kalınlığını artırma için en iyi teknik olarak kabul edilmesine rağmen; hastanın verici doku alanının sınırlı olması, ikinci cerrahi alan olması, palatal damar ve sinirlerin yaralanmasından kaynaklanan

postoperatif ağrı duyması alternatif yöntemlerin kullanılmasını gerektirmektedir. Daha sıkı fibrin yapısı ve uzun çözünme süreci sayesinde histokondüksiyon için umut vaat eden otojen bir matriks olan T-TZF, peri-implant mukozal çekilmelerin ve periimplant yumuşak doku kalınlığı artırma tedavisinde bağ dokusu greftlerine otojen bir alternatif olarak da tercih edilebilir (Ustaoğlu, Ercan & Tunalı 2016; Ustaoğlu, Paksoy & Gümüş, K. Ç, 2020).

T-TZF, doksisisiklin için yüksek yükleme kapasitesi ve uzatılmış antibakteriyel etkileri olan otojen bir ilaç taşıyıcısıdır. Peri-implantitis tedavilerinde uygun bir antibiyotik verme aracı olarak kullanılabileceğini düşünülmektedir (Ercan et al., 2022).

İnce yumuşak doku fenotipi olan 30 hastaya eş zamanlı olarak test grubunda T-TZF+implant cerrahisi ve kontrol grubuna bağ doku grefti+implant cerrahisi uygulanarak peri-implant yumuşak doku kalınlığı (3 noktada ölçüldü: alveoler tepenin oklüzal kısmı (AOK), midbukkal mukoza seviyesi (MBMS) ve mukogingival sınırın 1 mm yukarısı (MGS1)) ve keratininize doku genişliği (KDG) karşılaştırılmıştır. Test grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubu MBMS, MGS1 seviyelerinde peri-implant yumuşak doku kalınlığında ve KDG’de anlamlı bir artış ve her iki grupta AOK seviyesinde peri-implant yumuşak doku kalınlığında büyük bir artış olduğu gözlenmiştir. Dental implantlarda alveolar kemik kaybı görülmemiştir T-TZF, bağ doku greftine otojen bir alternatif olarak düşünülebilir. Ayrıca peri-implant yumuşak doku kalınlığı, osseointegrasyon döneminde krestal kemik rezorpsiyonunu önlemektedir (Ustaoğlu, Paksoy & Gümüş, K. Ç, 2020).

2.5 T-TZF’nin Sinüs Lift Prosedürlerinde Kullanımı

Posterior maksiller bölge diş kaybı sonrası kemik rezorpsiyonu ile yetersiz kemik yüksekliği göstermesine ek olarak maksiller sinüsün pnömatizasyonu, posterior maksillaya implant yerleştirilmesini engelleyen faktörlerdir (Irinakis, 2011). Bunun için sinüs mukozasının sinüs tabanından yükseltilmesi (sinüs lift) ve elde edilen boşlukta kemik greft materyalleri kullanılarak (maksiller sinüs augmentasyonu) yeni kemik oluşumu sağlanması gerekmektedir (Corbella, Taschieri & Del Fabbro, 2015). Otojen greft, allogreft, ksenogreft, alloplast ve büyüme faktörleri dahil olmak üzere maksiller sinüs lift prosedürü için kullanılan farklı greft materyalleri vardır (Danesh-Sani, Loomer & Wallace, 2016; Starch-Jensen, & Jensen, 2017). Osteoindüktif, osteojenik ve osteokondüktif özelliklerinden dolayı, otojen kemik grefti altın standart olsa da elde edilme zorluğu, morbidite ve rezorpsiyon riski otojen greftin dezavantajlarıdır (Jeong et al., 2011; Nkenke & Neukam, 2014). Maksiller sinüs lift ile oluşturulan alan kapalı bir boşluk olduğundan, sinüs boşluğunu dolduran bir kan pıhtısı kemik

oluşumuna yardımcı olabilmektedir (Karthikeyan, Jayakumar & Sivakumar, 2019).

Mevcut sistematik derlemenin sonuçlarına göre, trombosit konsantrelerinin maksiller sinüs ogmentasyonunda tek başına kullanılmasının yararlı etkilerine ilişkin kesin kanıtlar yoktur. Bununla birlikte implantın ömrünü ve kemik kazanımını arttırdığı ile ilgili olumlu sonuçlar gösterdiği ve hasta açısından düşük maliyetli olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak TZF'nin diğer greft biyomalzemeleriyle birlikte kullanılması, sinüs kaldırma prosedürlerinde ek yararlı etkiler sağlamıyor gibi görünmektedir, ancak bunlar iyileşme süresini ve kemik oluşumunu artırmaktadır (Ortega-Mejia et al., 2020). Klinik çalışmalar, TZF'nin rezidüel kemik yüksekliğinin <5 mm olduğu durumda eş zamanlı maksiller sinüs ogmentasyonu ile dental implantlar aynı anda yerleştirildiğinde 4 mm'ye kadar ortalama yeni kemik yüksekliği elde etmede başarılı bir prosedür olabileceğini belirtmiştir (Kanayama, Horii, Senga & Shibuya, (2016; Tajima, Ohba, Sawase & Asahina, 2013).

Yapılan bir çalışmada maksiller sinüs lift prosedürü gerektiren 18 posterior maksillanın 10'una tamamen otolog T-TZF ve 8'ine allogreft uygulanarak klinik, radyografik ve histolojik olarak karşılaştırılma yapılmıştır. Radyolojik sonuçlar, allogreft grubunun T-TZF grubuna göre daha iyi sonuçlara (hacim olarak %62, yoğunluk olarak %53 ve yükseklik olarak %69) sahip olduğunu göstermiştir. Histomorfometrik sonuçlar ile yeni oluşan kemik oranlarının allogreft grubunda 17.28 ± 2.53 ve T-TZF gruplarında 16.58 ± 1.05 ölçüldüğü belirtilmiştir. İmplant stabilite değerleri açısından T-TZF ve allogreft grupları arasında anlamlı bir fark yoktur. Çalışmanın sonucuna göre, sinüs lift operasyonlarında tek başına T-TZF kullanımının başarılı klinik ve histomorfometrik sonuçlara sahip olduğu ve histolojik sonuçlara göre T-TZF grubunda kemik oluşumunun allogreftlere göre 4 aya kadar hızlandığı bildirilmiştir (Olgun, Ozkan, Atmaca, Yalim & Hendek, 2018). Çalışma literatürde T-TZF'nin maksiller sinüs ogmentasyonunda kullanıldığı tek araştırmadır.

Kaynaklar

1. Adalı, E., Yüce, M. O., Günbay, T., & Günbay, S. (2021). Does Concentrated Growth Factor Used With Allografts in Maxillary Sinus Lifting Have Adjunctive Benefits?. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 79(1), 98–108.
2. Agarwal, M. C., Rathore, P., Gummaluri, S. S., Agarwal, P., & Kumari, S. (2019). Vestibular Incision Subperiosteal Tunnel Access with Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin - A Golden Approach for Treating Multiple Recession Defects in Esthetic Zone. *Contemporary clinical dentistry*, 10(4), 682–685.
3. Akcan, S. K., & Ünsal, B. (2020). Gingival recession treatment with concentrated growth factor membrane: a comparative clinical trial. *Journal of applied oral science: revista FOB*, 28, e20190236.
4. Al-Azem, R., Ali, N., & Mostafa, D. (2018). The effectiveness of platelet concentrations in periodontal surgeries. *International Journal of Dental Research*, 6(2), 61-65.
5. Albilia, J. B., Vizcaino, C. H.-., Weisleder, H., Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018). Liquid platelet-rich fibrin injections as a treatment adjunct for painful temporomandibular joints: preliminary results. *CRANIO®*, 1-13. doi:10.1080/08869634.2018.1516183
6. Anitua, E. (1999). Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *International journal of Oral and maxillofacial Implants*, 14(4), 529-535.
7. Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., Nurden, P., & Nurden, A. T. (2004). Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thrombosis and haemostasis*, 91(1), 4–15.
8. Arabaci, T., & Albayrak, M. (2018). Titanium-prepared platelet-rich fibrin provides advantages on periodontal healing: A randomized split-mouth clinical study. *Journal of periodontology*, 89(3), 255–264.
9. Avila-Ortiz, G., Gonzalez-Martin, O., Couso-Queiruga, E., & Wang, H. L. (2020). The peri-implant phenotype.
10. Bhattacharya, H. S., Gummaluri, S. S., Astekar, M., & Gummaluri, R. K. (2020). Novel method of determining the periodontal regenerative capacity of T-TZF and L-TZF: An immunohistochemical study. *Dental and medical problems*, 57(2), 137–144.
11. Cabaro, S., D'Esposito, V., Gasparro, R., Borriello, F., Granata, F., Mosca, G., ... & Riccitiello, F. (2018). White cell and platelet content affects the

- release of bioactive factors in different blood-derived scaffolds. *Platelets*, 29(5), 463-467.
12. Chambrone L, Chambrone D, Pustiglioni FE et al (2008) Can subepithelial connective tissue grafts be considered the gold standard procedure in the treatment of Miller Class I and II recessiontype defects? *J Dent* 36:659–671
 13. Chang, Y. C., & Zhao, J. H. (2011). Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament fibroblasts and application for periodontal infrabony defects. *Australian dental journal*, 56(4), 365-371.
 14. Chatterjee, A., Pradeep, A. R., Garg, V., Yajamanya, S., Ali, M. M., & Priya, V. S. (2017). Treatment of periodontal intrabony defects using autologous platelet-rich fibrin and titanium platelet-rich fibrin: a randomized, clinical, comparative study. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 8(3), 10.1111/jicd.12231.
 15. Chieruzzi, M., Pagano, S., Moretti, S., Pinna, R., Milia, E., Torre, L., & Eramo, S. (2016). Nanomaterials for tissue engineering in dentistry. *Nanomaterials*, 6(7), 134.
 16. Choukroun, J., & Ghanaati, S. (2018). Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *European journal of trauma and emergency surgery*, 44(1), 87-95.
 17. Choukroun, J., Diss, A., Simonpieri, A., Girard, M. O., Schoeffler, C., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Dohan, D. M. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101(3), e56–e60.
 18. Corbella, S., Taschieri, S., & Del Fabbro, M. (2015). Long-term outcomes for the treatment of atrophic posterior maxilla: a systematic review of literature. *Clinical implant dentistry and related research*, 17(1), 120–132.
 19. Corigliano, M., Sacco, L., & Baldoni, E. (2011). The CGF—a therapeutic proposal for regenerative medicine. *e-Dentico Dwumiesiğcznik Stomatologa Praktyka*, 29(1), 52-68.
 20. Danesh-Sani, S. A., Loomer, P. M., & Wallace, S. S. (2016). A comprehensive clinical review of maxillary sinus floor elevation: anatomy, techniques, biomaterials and complications. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 54(7), 724-730.

21. Del Corso, M., Sammartino, G., and Dohan Ehrenfest, D.M. (2009). Re: "Clinical evaluation of a modified coronally advanced flap alone or in combination with a platelet-rich fibrin membrane for the treatment of adjacent multiple gingival recessions: a 6-month study". *Journal of Periodontology*, 80, 1694-1697; author reply 1697-1699.
22. Del Corso, M., Mazor, Z., Rutkowski, J. L., & Ehrenfest, D. M. D. (2012). The use of leukocyte-and platelet-rich fibrin during immediate postextractive implantation and loading for the esthetic replacement of a fractured maxillary central incisor. *Journal of Oral Implantology*, 38(2), 181-187.
23. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101(3), e37–e44.
24. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101(3), e45–e50.
25. Dohan, D. M., Choukroun, J., Diss, A., Dohan, S. L., Dohan, A. J., Mouhyi, J., & Gogly, B. (2006). Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 101(3), e51–e55.
26. Dohan Ehrenfest, D.M., Del Corso, M., Diss, A., Mouhyi, J., Charrier, J.B. (2010). Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of Periodontology*, 81, 546-555.
27. Ehrenfest, D. M. D., Rasmusson, L., & Albrektsson, T. (2009). Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends in biotechnology*, 27(3), 158-167.
28. El-Sharkawy, H., Kantarci, A., Deady, J., Hasturk, H., Liu, H., Alshahat, M., & Van Dyke, T. E. (2007). Platelet-rich plasma: growth factors and pro-and anti-inflammatory properties. *Journal of periodontology*, 78(4), 661-669.
29. Ercan, E., Suner, S. S., Silan, C., Yilmaz, S., Siddikoglu, D., Sahiner, N., & Tunali, M. (2022). Titanium platelet-rich fibrin (T-TZF) as high-

- capacity doxycycline delivery system. *Clinical oral investigations*, 26(8), 5429–5438.
30. Everts, P. A., van Zundert, A., Schonberger, J. P., Devilee, R. J., & Knape, J. T. (2008). What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel?. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 85(4), 1135.
 31. Fahimipour, F., Mahdian, M., Houshmand, B., Asnaashari, M., Sadrabadi, A. N., Farashah, S. E. N., ... & Khojasteh, A. (2013). The effect of He-Ne and Ga-Al-As laser light on the healing of hard palate mucosa of mice. *Lasers in medical science*, 28(1), 93-100.
 32. Faour, N. H., Dayoub, S., & Hajeer, M. Y. (2022). Evaluation of the Hyaluronic Acid Versus the Injectable Platelet-Rich Fibrin in the Management of the Thin Gingival Phenotype: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *Cureus*, 14(5), e25104.
 33. Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, Landes C, Sader R, Kirkpatrick C, Choukroun J (2014) Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol* 40:679–689.
 34. Greenwell, H. (2001). Committee on Research, Science and Therapy, American Academy of Periodontology. *Position paper: Guidelines for periodontal therapy*. *Periodontol*, 72, 1624-1628.
 35. Grzesik, W. J., & Narayanan, A. S. (2002). Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(6), 474-484.
 36. Harris RJ, Miller R, Miller LH et al (2005) Complications with surgical procedures utilizing connective tissue grafts: a follow-up of 500 consecutively treated cases. *Int J Periodontics Restorative Dent* 25(5):449–459
 37. Hauser, F., Gaydarov, N., Badoud, I., Vazquez, L., Bernard, J. P., & Ammann, P. (2013). Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant dentistry*, 22(3), 295-303.
 38. Irinakis T. (2011). Efficacy of injectable demineralized bone matrix as graft material during sinus elevation surgery with simultaneous implant placement in the posterior maxilla: clinical evaluation of 49 sinuses. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 69(1), 134–141.

- 39.Jain, V., Triveni, M. G., Kumar, A. T., & Mehta, D. S. (2012). Role of platelet-rich-fibrin in enhancing palatal wound healing after free graft. *Contemporary clinical dentistry*, 3(6), 240.
- 40.Jameson, C. A. (2007). Autologous platelet concentrate for the production of platelet gel. *Laboratory Medicine*, 38(1), 39-42.
- 41.Jankovic, S., Aleksic, Z., Klokkevold, P., Lekovic, V., Dimitrijevic, B., Barrie Kenney, E., & Camargo, P. (2012). Use of platelet-rich fibrin membrane following treatment of gingival recession: a randomized clinical trial. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry*, 32(2), 165.
- 42.Jeong, K. I., Kim, S. G., Kim, Y. K., Oh, J. S., Jeong, M. A., & Park, J. J. (2011). Clinical study of graft materials using autogenous teeth in maxillary sinus augmentation. *Implant Dentistry*, 20(6), 471-475.
- 43.Kaarthikeyan, G., Jayakumar, N. D., & Sivakumar, D. (2019). Comparative Evaluation of Bone Formation between PRF and Blood Clot Alone as the Sole Sinus-Filling Material in Maxillary Sinus Augmentation with the Implant as a Tent Pole: A Randomized Split-Mouth Study. *Journal of long-term effects of medical implants*, 29(2), 105–111.
- 44.Kanayama, T., Horii, K., Senga, Y., & Shibuya, Y. (2016). Crestal approach to sinus floor elevation for atrophic maxilla using platelet-rich fibrin as the only grafting material: a 1-year prospective study. *Implant dentistry*, 25(1), 32-38.
- 45.Karde, P. A., Sethi, K. S., Mahale, S. A., Khedkar, S. U., Patil, A. G., & Joshi, C. P. (2017). Comparative evaluation of platelet count and antimicrobial efficacy of injectable platelet-rich fibrin with other platelet concentrates: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(2), 97.
- 46.Kasnak, G., Tunalı, M., & Fıratlı, H. E. (2017). Geçmişten günümüze kan kaynaklı ürünler ve trombosit zengin fibrinler. *Türkiye Klinikleri J Periodontol-Special Topics*, 3(3), 109-12.
- 47.KIZILTOPRAK, M. (2018). Diş Hekimliğinde Trombosit Konsantrasyonlarının Tarihsel Gelişimi ve Özellikleri. *Cumhuriyet Dental Journal*, 21(2), 152-166.
- 48.Kim, J.M., Sohn, D.S., Bae, M.S., Moon, J.W., Lee, J.H., and Park, I.S. (2014). Flapless transcrestal sinus augmentation using hydrodynamic piezoelectric internal sinus elevation with autologous concentrated growth factors alone. *Implant Dentistry*, 23, 168-174.
- 49.Kobayashi, E., Flückiger, L., Fujioka-Kobayashi, M., Sawada, K., Sculean, A., Schaller, B., & Miron, R. J. (2016). Comparative release of

- growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clinical oral investigations*, 20(9), 2353-2360.
50. Koca-Ünsal, R. B., Ünsal, G., Kasnak, G., Fıratlı, Y., Özcan, İ., Orhan, K., & Fıratlı, E. (2022). Ultrasonographic evaluation of the titanium-prepared platelet-rich fibrin effect in free gingival graft procedures. *Journal of periodontology*, 93(2), 187–194.
 51. Koçyigit, I. D., Tunali, M., Özdemir, H., Kartal, Y., & Süer, B. T. (2012). Clinical application of second generation trombosite concentration.
 52. Laurens, N., Koolwijk, P. D., & De Maat, M. P. M. (2006). Fibrin structure and wound healing. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(5), 932-939.
 53. Lei, L., Yu, Y., Han, J., Shi, D., Sun, W., Zhang, D., & Chen, L. (2020). Quantification of growth factors in advanced platelet-rich fibrin and concentrated growth factors and their clinical efficacy as adjunctive to the GTR procedure in periodontal intrabony defects. *Journal of periodontology*, 91(4), 462–472.
 54. Lekovic, V., Milinkovic, I., Aleksic, Z., Jankovic, S., Stankovic, P., Kenney, E. B., & Camargo, P. M. (2012). Platelet-rich fibrin and bovine porous bone mineral vs. platelet-rich fibrin in the treatment of intrabony periodontal defects. *Journal of periodontal research*, 47(4), 409-417.
 55. Lokwani, B. V., Gupta, D., Agrawal, R. S., Mehta, S., & Nirmal, N. J. (2020). The use of concentrated growth factor in dental implantology: A systematic review. *Journal of Indian Prosthodontic Society*, 20(1), 3–10.
 56. Lops, D., Stellini, E., Sbricoli, L., Cea, N., Romeo, E., & Bressan, E. (2017). Influence of abutment material on peri-implant soft tissues in anterior areas with thin gingival biotype: a multicentric prospective study. *Clinical Oral Implants Research*, 28(10), 1263-1268.
 57. Marx, R. E. (2004). Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 62(4), 489-496.
 58. Marx, R. E., Carlson, E. R., Eichstaedt, R. M., Schimmele, S. R., Strauss, J. E., & Georgeff, K. R. (1998). Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 85(6), 638-646.
 59. Merijohn G. K. (2016). Management and prevention of gingival recession. *Periodontology 2000*, 71(1), 228–242.
 60. Mijiritsky, E., Assaf, H. D., Peleg, O., Shacham, M., Cerroni, L., & Mangani, L. (2021). Use of PRP, TZF and CGF in Periodontal Regeneration and Facial Rejuvenation-A Narrative Review. *Biology*, 10(4), 317.

61. Miron, R. J., Fujioka-Kobayashi, M., Hernandez, M., Kandalam, U., Zhang, Y., Ghanaati, S., & Choukroun, J. (2017). Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry?. *Clinical oral investigations*, 21(8), 2619–2627
62. Miron, R. J., & Choukroun, J. (Eds.). (2017). *Platelet rich fibrin in regenerative dentistry: biological background and clinical indications*. John Wiley & Sons.
63. Nkenke, E., & Neukam, F. W. (2014). Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol*, 7(Suppl 2), S203-S217.
64. Olgun, E., Ozkan, S. Y., Atmaca, H. T., Yalim, M., & Hendek, M. K. (2018). Comparison of the clinical, radiographic, and histological effects of titanium-prepared platelet rich fibrin to allograft materials in sinus-lifting procedures. *Journal of investigative and clinical dentistry*, 9(4), e12347. <https://doi.org/10.1111/jicd.12347>
65. Ortega-Mejia, H., Estrugo-Devesa, A., Saka-Herrán, C., Ayuso-Montero, R., López-López, J., & Velasco-Ortega, E. (2020). Platelet-Rich Plasma in Maxillary Sinus Augmentation: Systematic Review. *Materials (Basel, Switzerland)*, 13(3), 622.
66. Petrungaro PS (2001) Using platelet-rich plasma to accelerate soft tissue maturation in esthetic periodontal surgery. *Compend Contin Educ Dent* 22(9):729–732
67. Pirebas, H. G., Hendek, M. K., Kisa, U., Yalim, M., & Erdemir, E. O. (2018). Effect of titanium-prepared platelet-rich fibrin treatment on the angiogenic biomarkers in gingival crevicular fluid in infrabony defects of patients with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Nigerian journal of clinical practice*, 21(1), 69-75.
68. Pitaru, S., McCulloch, C. A. G., & Narayanan, S. A. (1994). Cellular origins and differentiation control mechanisms during periodontal development and wound healing. *Journal of periodontal research*, 29(2), 81-94.
69. Plachokova, A. S., Nikolidakis, D., Mulder, J., Jansen, J. A., & Creugers, N. H. (2008). Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clinical oral implants research*, 19(6), 539–545.
70. Qiao, J., An, N., & Ouyang, X. (2017). Quantification of growth factors in different platelet concentrates. *Platelets*, 28(8), 774-778.
71. Qin, J., Wang, L., Zheng, L., Zhou, X., Zhang, Y., Yang, T., & Zhou, Y. (2016). Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration

- partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(5), 1363-1370.
72. Razi, M. A., Mahajan, A., Qamar, S., Mehra, S., Roy, T. R., & Kumari, P. (2020). A Comparative Study of Platelet-rich Fibrin (TZF) and Titanium-prepared Platelet-rich Fibrin (T-TZF) in Management of Endo-perio Lesions. *The journal of contemporary dental practice*, 21(9), 997–1001.
 73. Ravi, S., & Santhanakrishnan, M. (2020). Mechanical, chemical, structural analysis and comparative release of PDGF-AA from L-TZF, A-TZF and T-TZF- an in vitro study. *Biomaterials research*, 24, 16.
 74. Rocuzzo M, Bunino M, Needleman I et al (2002) Periodontal plastic surgery for treatment of localized gingival recessions: a systematic review. *J Clin Periodontol* 29(Suppl 3):178–194
 75. Rodella, L.F., Favero, G., Boninsegna, R., Buffoli, B., Labanca, M., Scari, G., Sacco, L., Batani, T., Rezzani, R. (2011). Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microscopy Research and Technique*, 74, 772-777.
 76. Ruga, E., Gallezio, C., & Boffano, P. (2011). Platelet-rich fibrin and piezoelectric surgery: a safe technique for the prevention of periodontal complications in third molar surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(5), 1951-1955.
 77. Sacco, L. (2006). Lecture, International academy of implant prosthesis and osteoconnection. *Lecture*, 12, 4.
 78. Sachdeva, S. V., Saluja, H., & Mani, A. (2021). Novel technique for esthetic root coverage with titanium prepared platelet-rich fibrin. *National journal of maxillofacial surgery*, 12(3), 418–421.
 79. Saluja, H., Dehane, V., & Mahindra, U. (2011). Platelet-Rich fibrin: A second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Annals of maxillofacial surgery*, 1(1),
 80. Sander, L., & Karring, T. (1995). Healing of periodontal lesions in monkeys following the guided tissue regeneration procedure A histological study. *Journal of Clinical Periodontology*, 22(4), 332-337. 53.
 81. Senzel, L., Gnatenko, D. V., & Bahou, W. F. (2009). The platelet proteome. *Current opinion in hematology*, 16(5), 329-333.
 82. Sharma, A., & Pradeep, A. R. (2011). Autologous platelet-rich fibrin in the treatment of mandibular degree II furcation defects: A randomized clinical trial. *Journal of periodontology*, 82(10), 1396-1403.

83. Shirbhate, U., & Bajaj, P. (2022). Third-Generation Platelet Concentrates in Periodontal Regeneration: Gaining Ground in the Field of Regeneration. *Cureus*, 14(8), e28072.
84. Sohn D.S. (2009). The effect of concentrated growth factors on ridge augmentation. *Dental Inc*, Sep/Oct, 34-40.
85. Sohn, D.S., Heo, J.U., Kwak, D.H., Kim, D.E., Kim, J.M., Moon, J.W., Lee, J.H., Park, I.S. (2011). Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dentistry*, 20, 389- 395.
86. Solakoglu, Ö., Heydecke, G., Amiri, N., & Anitua, E. (2020). The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*, 231, 151528.
87. Starch-Jensen, T., & Jensen, J. D. (2017). Maxillary sinus floor augmentation: a review of selected treatment modalities. *Journal of Oral & Maxillofacial Research*, 8(3).
88. Strauss FJ, Stähli A, Gruber R (2018) The use of platelet-rich fibrin to enhance the outcomes of implant therapy: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 29(18):6–19. <https://doi.org/10.1111/clr.13275>
89. Tajima, N., Ohba, S., Sawase, T., & Asahina, I. (2013). Evaluation of sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using platelet-rich fibrin as sole grafting material. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 28(1).
90. Thoma, D. S., Naenni, N., Figuero, E., Hämmerle, C. H., Schwarz, F., Jung, R. E., & Sanz-Sánchez, I. (2018). Effects of soft tissue augmentation procedures on peri-implant health or disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 29, 32-49.
91. Thoma, D. S., Buranawat, B., Hämmerle, C. H., Held, U., & Jung, R. E. (2014). Efficacy of soft tissue augmentation around dental implants and in partially edentulous areas: a systematic review. *Journal of clinical periodontology*, 41, S77-S91.
92. Tugnait, A., & Clerehugh, V. (2001). Gingival recession-its significance and management. *Journal of dentistry*, 29(6), 381–394.
93. Tunalı, M., Özdemir, H., Küçükodacı, Z., Akman, S., & Fıratlı, E. (2013). In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(5), 438-443.

94. Tunalı, M., Özdemir, H., Küçükodacı, Z., Akman, S., Yaprak, E., Toker, H., & Fıratlı, E. (2014). A novel platelet concentrate: titanium-prepared platelet-rich fibrin. *BioMed research international*, 2014, 209548.
95. Tunalı, M., Ozdemir, H., Kucukodacı, Z., Ezirganli, S., Baris, E., Akman, S., ... & Fıratli, E. (2015). A novel platelet concentrate for guided bone regeneration: Titanium Prepared Platelet-Rich Fibrin (T-PRF). *Gulhane Med J*, 57, 102-6.
96. Ustaoglu, G., Ercan, E., & Tunalı, M. (2016). The role of titanium-prepared platelet-rich fibrin in palatal mucosal wound healing and histoconduction. *Acta odontologica Scandinavica*, 74(7), 558–564.
97. Ustaoglu, G., Paksoy, T., & Gümüş, K. Ç. (2020). Titanium-Prepared Platelet-Rich Fibrin Versus Connective Tissue Graft on Peri-Implant Soft Tissue Thickening and Keratinized Mucosa Width: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 78(7), 1112–1123.
98. Uzun, B. C., Ercan, E., & Tunalı, M. (2018). Effectiveness and predictability of titanium-prepared platelet-rich fibrin for the management of multiple gingival recessions. *Clinical oral investigations*, 22(3), 1345-1354.
99. Wachowicz, B., Morel, A., Miller, E., & Saluk, J. (2016). The physiology of blood platelets and changes of their biological activities in multiple sclerosis. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 76(4), 269–281.
100. Yu, B., Wang, Z. (2014). Effect of concentrated growth factors on beagle periodontal ligament stem cells in vitro. *Molecular Medicine Reports*, 9(1), 235-42.
101. Zucchelli G, Mele M, Stefanini M et al (2010) Patient morbidity and root coverage outcome after subepithelial connective tissue and de-epithelialized grafts: a comparative randomized-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 37:728–738
102. Zucchelli G, Mounssif I, Mazzotti C et al (2014) Does the dimension of the graft influence patient morbidity and root coverage outcomes? A randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 41(7):708–716

Yeni Bir Adipokin Olan Kemerinin Bağıışıklık Sistemindeki Rolü

**Şinasi AŞKAR¹, Tünay KONTAŞ AŞKAR²,
Saman JUMAAH³**

1 Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankırı, Türkiye

2 Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kerkük Sağlık Müdürlüğü, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kerkük, Irak

3 Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kerkük Sağlık Müdürlüğü, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kerkük, Irak

GİRİŞ

Vücuda giren mikroorganizmalara (virüs, bakteri) karşı doğal ya da sonradan kazanılan koruma yeteneğine bağışıklık denir (1). Yağ doku, çeşitli pro-inflamatuar sitokinleri (interlökin-6 [IL-6], tümör nekroz faktörü-alfa [TNF- α], makrofaj kemotaksiz protein-1 [MKP] ve plazminojen aktivatör inhibitörü [PAI] gibi) ve metabolik aktif hormonları (leptin, adiponektin, resistin, apelin, visfatin, kemerin, omentin, ve nesfatin gibi) salgılayan çok aktif bir metabolik ve endokrin dokudur. Bu salgılanan sitokin ve hormonlara adipokin adı verilir (2, 3, 4, 5). Bağışıklığın düzenlenmesi de dahil olmak üzere, yağ dokusunun biyolojik fonksiyonları her geçen gün artmaktadır (6).

Bir adipokin olan kemerin hormonu da yağ dokudan salgılanan bir kemotaktik proteindir. Bu adipokinin adipositler başta olmak üzere karaciğer, akciğer, böbrek, deri, hipofiz, pankreas, plasenta, adrenal bez, testis ve yumurtalıklarda sentezlendiği belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarla kemerin adipokininin obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve inflamasyon ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Bu nedenle bu seminerde kemerin ve bağışıklıktaki rolü hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Bağışıklık Sistemi

Enfeksiyonlara karşı savaşan hücrelerin tümüne bağışıklık sistemi denir (1). Bağışıklık ise vücudun kendine yabancı olan nesneleri tanıyıp nötralize ederek ortadan kaldırmasıdır. 2 çeşit bağışıklık vardır (7).

Doğal Bağışıklık

Doğal bağışıklık, vücuda giren enfeksiyöz mikroorganizmaları yok eden konak savunmasıdır. Doğal bağışıklığın esas komponentleri; mikroorganizmaların girişini engelleyen deri, sindirim ve solunum sistemlerinin epitel bariyerleri, fagositik lokositler (makrofajlar ve nötrofiller) ve dolaşımda bulunan birçok plazma proteindir (1, 7). Doğal bağışıklık yanıtları enfeksiyonlara karşı erken savunma sağlarken, enfeksiyöz ajanlara karşı gelişen edinsel immun cevapları güçlendirir (1).

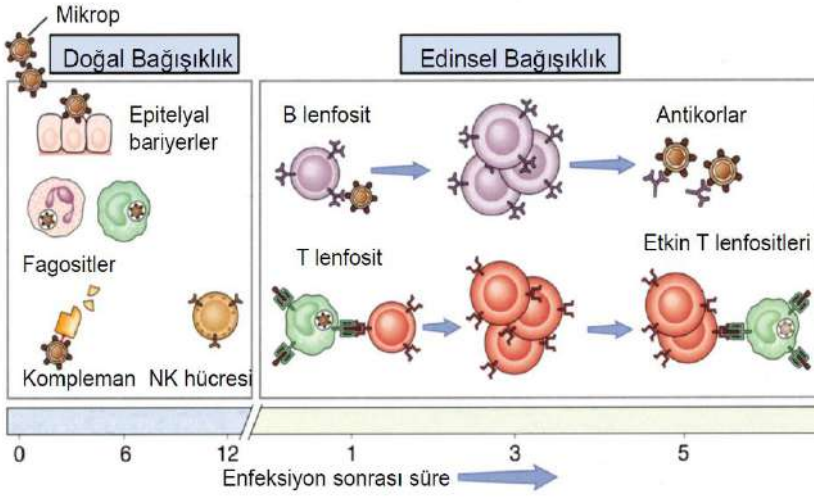
Edinsel (Kazanılmış) Bağışıklık

Edinsel bağışıklık vücuda giren enfeksiyöz mikroorganizmalara karşı aktifleşerek, bu mikroorganizmaları nötralize ve elimine eder (8). Doğal immun yanıtın mekanizmaları mikroorganizmaları tanıırken, edinsel bağışıklığın hücreleri antijenleri tanıyan reseptörler taşırlar. Edinsel bağışıklık 2 çeşittir: (9).

A) Humoral bağışıklık: Bu bağışıklıkta B lenfositler görevlidir. Humoral immün yanıt sonucu özgün antikorlar oluşur ve vücut savunmasında görev alırlar.

Belli bir antijen, organizmaya ilk kez girdiğinde, uyarılan B lenfositler humoral immun yanıtı oluştururlar. Enfeksiyonda ilk oluşan antikorlar IgM sınıfıdır. Uzun süren enfeksiyonlarda ise IgG sınıfı antikorlar sentezlenir (9).

B) Hücresel bağışıklık: Bu bağışıklık çeşidinde T lenfositler görev alır. Ancak organizmada, enfeksiyöz mikroorganizmaların ortadan kaldırılması için T lenfositler ile natural killer (NK) hücreleri ve fagositik hücreler (makrofaj ve monositler) de hücresel immün yanıtta yer alır. Mikroorganizma antijenlerine karşı duyarlı olan T lenfositler sitokinleri salgırlar. Sitokinler ise makrofaj ve NK hücrelerini aktive ederler (Şekil 1) (9).



Şekil 1: Doğal ve edinsel bağışıklık (9).

Yağ Doku

Yağ dokusu, son derece aktif metabolik ve endokrin bir organdır. Yağ depolamanın yanında yağ dokusu ayrıca bağışıklık, termogenez, beslenme ve nöroendokrin fonksiyonları kontrol eden adipokinleri de salgılar (10).

Tablo:1 Yağ Dokudan Salınan Başlıca Adipokinler (11)

Adipokin İsmi	Sentez Yeri*	Özelliği	İlişkili Olabileceği Hastalıklar**
Adipsin	YD, D	Kompleman Benzeri Faktör	D, O M
Kemerin	YD, D	Kemokin	O, M, İ., K
Leptin	YD, D	Adipositokin	İ, D, M, K, O
Adiponektin	YD, D	Kompleman Benzeri Faktör	O, D, M, K
Apelin	YD, D	Adipositokin	M, K
Omentin	YD	Adipositokin	D, M, K

Rezistin	YD, D	Adipositokin	İ, D, M, K
Vaspin	YD, D	Adipositokin	M, D, O
Anjiyotensinojen	YD, D	Vazoaktif Faktör	O, İ, K
MCP-1	YD, D	Kemokin	O, İ, D, K
PAI-1	YD, D	Akut Faz Proteini	İ, M, K, O
Haptoglobin	YD, D	Akut Faz Proteini	İ, D, K, O
Lcn-2	YD, D	Akut Faz Proteini	O, D, M, K, İ
SAA	YD, D	Akut Faz Proteini	İ, D, O
IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10	YD, D	Sitokinler	O, İ, D
TNF- α	YD, D	Sitokin	O, İ, D
Visfatin	YD, D	Büyüme Faktörü	İ, D, M, K

*YD: Yağ Doku, D: Diğer Dokular, **O: Obezite, M: Metabolik Sendrom, K: Kardiyovasküler Hastalıklar, D: Diyabet, İ: İnflamasyon, ASP: Asilasyon Uyarıcı Protein, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10: İnterlökinler, MCP-1: Monosit Kemoatraktant Protein-1, Lcn2: Lipokalin-2, PAI-1: Plazminojen Aktivitör/İnhibitör-1, SAA: Serum Amiloid A, TNF- α :Tümör Nekroz Faktörü- α .

Otokrin, parakrin ve endokrin etki gösteren adipokinler biyoaktif peptidlerdir ve leptin, rezistin, adiponektin, visfatin, adipsin, apelin, kemerin, vaspin, tümör nekroz faktör-alfa, interlökin-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, renin-anjiyotensin sistem proteinleri gibi hormonları ve sitokinleri içerir (10).

Yağ dokuyu adipositlerden oluşur ve adipositler beyaz, kahverengi ve bej adipositler olarak sınıflandırılır (12). Beyaz yağ dokuda beyaz adipositleri içerir ve lipidleri trigliserit halinde depolar. Enerji yetersizliğinde meydana gelen lipolizis ile bu trigliserit depolarından serbest yağ asitleri kana salınır (13)

Kahverengi yağ doku, lipid oksidasyonuna bağlı olarak ısı kaybını önlemede görev alır (3). Kahverengi yağ dokunun kahverengi rengi, sahip olduğu yüksek mitokondri sayısına bağlıdır (3). İnsanlarda bebeklik döneminde bulunan kahverengi yağ doku aşamalı olarak yaş ilerledikçe beyaz yağ dokusu ile yer değiştirir. Yetişkinlerde boyunda ve supraklavikular bölgede kahverengi adiposit benzeri termojenik hücreler bulunur (13, 14, 15).

Kahverengi yağ doku gibi, bej yağ doku da ısı oluşturma fonksiyonuna sahiptir (3). Soğuk stresi yaşayan farelerde subkutan bej adiposit sayısının arttığı gösterilmiştir (16). Soğuğa maruziyet ile oluşan bej adipositler, ısıya adaptasyon sağlandıktan sonra beyaz adipositlere dönüşmektedir (17). İnsan kahverengi yağ dokusu hem kahverengi adipositleri hem de bej adipositleri içermektedir (18, 19).

Güncel Bir Adipokin: Kemerin

Kemerin, ilk defa Samson ve ark. tarafından 1998 yılında tespit edilmesine rağmen, bir adipokin olduğu 2007 yılında belirlenmiştir (20). Günümüzde

kemerin, kemokin-benzeri reseptör-1 (CMKLR1, ChemR23, DEZ, ChemerinR) proteinin bir ligandı olarak yeni keşfedilen adipokin grupları arasında tanımlanmaktadır (21, 22). Kemerin hormonu beyaz yağ doku, karaciğer ve plasentada yüksek oranda olmak üzere akciğer, kahverengi yağ dokusu, kalp, böbrek, pankreas, deri, adrenal bez, hipofiz, pankreas, yumurtalık ve testislerde daha düşük düzeylerde sentezlenmektedir (23).

Kemerin bu organlar aracılığıyla adipogenez glukoz metabolizması, enerji homeostazı, inflamasyon gibi birçok biyokimyasal süreçte etkilidir. Yapılan çalışmalar ile kemerinin Crohn hastalığı, obezite, kanser, Tip 2 Diyabet, metabolik sendrom, artrit ve kardiyovasküler hastalıklarda rolü olduğu gösterilmiştir. Genel olarak dolaşımdaki kemerin düzeylerinin obeziteye ve metabolik sendromda etkisi olduğu düşünülmektedir. Kemerin; insulini seviyesini azaltıp, glukoz kullanımını artırarak glukoz homeostazını; glikojen sentetazı inhibe ederek Tip 2 Diyabeti; adiposit farklılaşmasını ve kemotaksisi düzenleyerek inflamasyonu etkiler. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, obezite, inflamasyon gibi hastalıklarla ilişkili olan kemerinin seviyelerinin kanda belirlenmesi önemlidir (24).

Kemerinin Yapısı ve Etki Mekanizması

Kemerin; 2007 yılında kemokin reseptörü 1 (CMKLR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen kemerin reseptörünün doğal bir ligandı olarak, insan ve farelerde yağ dokuda sentezlendiği belirlenen bir adipokindir (25, 26). Kemerin, 163 amino asitten oluşan 18kDa'lık prokemerin adı verilen inaktif öncü protein halinde salgılanan bir kemoatraktandır (27, 28).

Elastaz gibi bazı proteazlar prokemerini farklı uzunlukta ve biyolojik aktiviteye sahip aktif kemerin izoformlarına dönüştürür. Aktif kemerin izoformları; Chem 163, Chem157, Chem 158, Chem156, Chem155'dir (27, 29).

Yağ dokudan üretilen kemerin adipokininin hem parakrin hem de otokrin etkileri bulunmaktadır. Kemerin transmembran G proteinine bağlı CMKLR1 reseptörü ile etkisini gösterir (28, 30).

CMKLR1 reseptörünün pankreas, karaciğer, adrenal bez, dalak ve böbreklerde bulunduğu belirlenmesi sebebi ile bağışıklığı düzenlediği ve anjiogenezi uyardığı bildirilmiştir (31, 32). Yangısal durumlarda kemerinin dolaşımdaki seviyesi artarak anti-inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Kemerin ile CMKLR1 reseptörünün bağlanması, yangısal ve hasarlı hücrelerde sitokinler için kemoatraktan etki gösterir (33, 34). Ayrıca kemerin TNF- α ve IL-6 gibi pro-inflamatuvar sitokinler ile birlikte, endotel hücrelerinde CMKLR1'in ekspresyonunu uyararak hücre içi sinyal oluşturan metalloproteazların (MMP-2 ve MMP-9) salınımını uyarır (35).

Kemerinin Görevleri

Son yıllarda yapılan çalışmalar kemerinin yağ yapımı, kemik yapımı, damar yapımı ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığını göstermiştir (36). Aynı zamanda kemerin hormonu apoptoz hücrelerinin uzaklaştırılmasını ve yangı sırasında uyarılan proinflamatuvar sürecin baskılanmasını ve patojenlerin yok edilmesini uyarır (34, 37). Başlangıçta kemotaksis etkisi olduğu belirlenen kemerinin, yağ doku sinyal molekülü olduğu yeni belirlenmiştir (22, 38). Yağ dokuda preadipositlerin adipositlere dönüşümünde kemerin düzeyinin arttığı bildirilmiştir (26, 35).

Kemerinin Bağışıklıktaki Rolü

Kemerin proteini, insan ve fare epidermisi (39), insan fetal ve fare yetişkin enterositleri ve hava yollarını kaplayan fare epitel dahil olmak üzere çeşitli normal epitel hücre tiplerinde bol miktarda bulunur (40, 41). Kemerinin vücut epitel hücrelerinde bulunması nedeniyle, antimikrobiyal savunmada rol oynadığı gösterilmiştir (42).

İnsanlarda serum kemerin seviyelerinin CRP, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin serum seviyeleri ile korelasyon göstermesi, kemerinin proinflamatuvar rolünün göstergesidir (43). CRP yangının bir belirtecidir ve hem CRP hem de kemerinin karaciğerde sentezlenmesi nedeni ile, kemerin ile CRP arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir (44).

Kemerin aktif dendritik hücreler, makrofajlar ve nötrofiller gibi bağışıklık hücrelerinde sentezlenen CMKLR1'in bir agonistidir (45, 46). Kemerinin CMKLR1 aracılığıyla etki ettiği belirlenen ilk fonksiyonu, makrofajların ve olgunlaşmamış dendritik hücrelerin kemotaksisini düzenlemesidir (47). Kemerin makrofajları ve sitokinleri aktive ederek yangıyı düzenler (48). Yüksek kemerin seviyesinin, obezitedeki gibi, CMKLR1 ekspresyonunun arttırdığı ve bu durumun bağışıklık hücrelerinde parakrin etki göstererek yangısel cevabı başlattığı düşünülmektedir (25).

Lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılmış akut akciğer inflamasyonlu farelerde ise kemerinin, CMKLR1 ile nötrofil infiltrasyonunu ve sitokin salınımını azaltarak güçlü bir anti-inflamatuar etki gösterdiği bildirilmiştir. Kemerinin bu etkileri, CMKLR1 ekspresyonu olmayan farelerde ise gözlenmemiştir. Bu durum, kemerinin yangı önleyici etkilerinin CMKLR1 aracılığıyla görüldüğünü düşündürmektedir (49).

Kemerin gibi bazı antimikrobiyel proteinler, kemoatraktan etki gösterecek konak savunmasında önemli rol oynamaktadırlar. Kemerin, patojenlere karşı bağışıklık sistemini hazırlarken, yangısel sitokinler üreten bağışıklık sistemi hücrelerini de yangı bölgesine çeker. Ayrıca ileri inflamasyonda dolaşımdaki

kemerin seviyeleri, leptin, resistin, CRP, TNF- α ve IL-6 gibi inflamasyon belirteçleri ile korelasyon göstermektedir (50).

SONUÇ

Sonuç olarak; yağ dokudan salgılanan ve yağ dokudan salgılanan adipokin ailesine yeni katılan kemotaktik bir protein olan kemerin güncel bir çalışma konusu olup, bu bölümde literatür ışığında yeni bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Yapılan çalışmalar kemerinin obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi pek çok hastalığa ve vücut savunma sistemine etkisi olduğunu göstermektedir. Kemerin ve kemerin gibi yağ dokudan salınan adipokinlerin özellikleri ve metabolik rolleri aydınlatıldıkça birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde biyobelirteç olarak yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2007). Temel immünoloji. *İmmün sisteme giriş. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık*, 1-20.
2. Oikonomou, E. K., & Antoniadou, C. (2019). The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 16(2), 83-99.
3. Akan, E. (1992). Genel Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Güney Matbaası, Adana.
4. Mattu, H. S., & Randeva, H. S. (2013). Role of adipokines in cardiovascular. *J Endocrinol*, 216, T17-36.
5. Golia, E., Limongelli, G., Natale, F., Fimiani, F., Maddaloni, V., Pariggiano, I., ... & Calabrò, P. (2014). Inflammation and cardiovascular disease: from pathogenesis to therapeutic target. *Current atherosclerosis reports*, 16(9), 1-7.
6. Mogharnasi, M., TaheriChadorneshin, H., & Abbasi-Deloei, N. (2019). Effect of exercise training type on plasma levels of vaspın, nesfatin-1, and high-sensitivity C-reactive protein in overweight and obese women. *Obesity medicine*, 13, 34-38.
7. Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in endocrinology*, 7, 30.
8. Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., & Mitchell, R. N. (2008). *Robbins patología básica*. Elsevier Brasil.
9. Bilgehan, H. (1994). Temel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilimi. 7. baskı. *Şafak Matbaacılık, Ankara*.
10. Cesur, G., & Gökçimen, A. (2012). Yağ Dokusunun İşlevsel Sırları. *ADU Tıp Fak Derg*, 13(2), 47-53.
11. KENT, N. K. (2015). Kemerin. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 4(3), 468-481.
12. Demirci, Ş., & Cennet, G. Ü. N. (2019). Adipoz doku ve adipoz dokudan salgılanan bazı proteinler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 155-179.
13. DiSpirito, J. R., & Mathis, D. (2015, September). Immunological contributions to adipose tissue homeostasis. In *Seminars in immunology* (Vol. 27, No. 5, pp. 315-321). Academic Press.
14. Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., ... & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown

- adipose tissue in adult humans. *New England journal of medicine*, 360(15), 1509-1517.
15. Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., ... & Nuutila, P. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *New England Journal of Medicine*, 360(15), 1518-1525.
 16. Wang, Q. A., Tao, C., Gupta, R. K., & Scherer, P. E. (2013). Tracking adipogenesis during white adipose tissue development, expansion and regeneration. *Nature medicine*, 19(10), 1338-1344.
 17. Rosenwald, M., Perdikari, A., Rülcke, T., & Wolfrum, C. (2013). Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature cell biology*, 15(6), 659-667.
 18. Jespersen, N. Z., Larsen, T. J., Peijs, L., Dagaard, S., Homøe, P., Loft, A., ... & Scheele, C. (2013). A classical brown adipose tissue mRNA signature partly overlaps with brite in the supraclavicular region of adult humans. *Cell metabolism*, 17(5), 798-805.
 19. Sharp, L. Z., Shinoda, K., Ohno, H., Scheel, D. W., Tomoda, E., Ruiz, L., ... & Kajimura, S. (2012). Human BAT possesses molecular signatures that resemble beige/brite cells. *PloS one*, 7(11), e49452.
 20. Ernst, M. C., & Sinal, C. J. (2010). Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(11), 660-667.
 21. Barraco, G. M., Luciano, R., Semeraro, M., Prieto-Hontoria, P. L., & Manco, M. (2014). Recently discovered adipokines and cardio-metabolic comorbidities in childhood obesity. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 19760-19776.
 22. Zabel, B. A., Kwitniewski, M., Banas, M., Zabieglo, K., Murzyn, K., & Cichy, J. (2014). Chemerin regulation and role in host defense. *American journal of clinical and experimental immunology*, 3(1), 1.
 23. Roman, A. A., Parlee, S. D., & Sinal, C. J. (2012). Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 diabetes. *Endocrine*, 42(2), 243-251.
 24. Çelik, M. N., & Söğüt, M. Ü. (2019). GÜNCEL BİR ADİPOKİN: CHEMERİN. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 20(2), 98-104.
 25. Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 21(1), 57-74.
 26. Roh, S. G., Song, S. H., Choi, K. C., Katoh, K., Wittamer, V., Parmentier, M., & Sasaki, S. I. (2007). Chemerin—a new adipokine that modulates

- adipogenesis via its own receptor. *Biochemical and biophysical research communications*, 362(4), 1013-1018.
27. Rourke, J. L., Dranse, H. J., & Sinal, C. J. (2013). Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *Obesity Reviews*, 14(3), 245-262.
 28. Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mellouk, N., & Levy, R. (2015). Adipokines in human reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), 11-24.
 29. De Henau, O., Degroot, G. N., Imbault, V., Robert, V., De Poorter, C., Mcheik, S., ... & Springael, J. Y. (2016). Signaling properties of chemerin receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PloS one*, 11(10), e0164179.
 30. Albadah, M. S., Dekhil, H., Shaik, S. A., Alsaif, M. A., Shogair, M., Nawaz, S., & Alfadda, A. A. (2015). Effect of weight loss on serum osteocalcin and its association with serum adipokines. *International Journal of Endocrinology*, 508532.
 31. Aronis, K. N., Sahin-Efe, A., Chamberland, J. P., Spiro III, A., Vokonas, P., & Mantzoros, C. S. (2014). Chemerin levels as predictor of acute coronary events: a case-control study nested within the veterans affairs normative aging study. *Metabolism*, 63(6), 760-766.
 32. Fatima, S. S., Rehman, R., Baig, M., & Khan, T. A. (2014). New roles of the multidimensional adipokine: chemerin. *Peptides*, 62, 15-20.
 33. Herová, M., Schmid, M., Gemperle, C., Loretz, C., & Hersberger, M. (2014). Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation. *Atherosclerosis*, 235(2), 256-262.
 34. Cash, J. L., Norling, L. V., & Perretti, M. (2014). Resolution of inflammation: targeting GPCRs that interact with lipids and peptides. *Drug Discovery Today*, 19(8), 1186-1192.
 35. Bondue, B., Wittamer, V., & Parmentier, M. (2011). Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. *Cytokine & growth factor reviews*, 22(5-6), 331-338.
 36. Mattern, A., Zellmann, T., & Beck-Sickinger, A. G. (2014). Processing, signaling, and physiological function of chemerin. *IUBMB life*, 66(1), 19-26.
 37. Yoshimura, T., & Oppenheim, J. J. (2011). Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); Two multifunctional receptors with unusual properties. *Experimental cell research*, 317(5), 674-684.

38. Imai, K., Takai, K., Hanai, T., Shiraki, M., Suzuki, Y., Hayashi, H., ... & Moriawaki, H. (2014). Impact of serum chemerin levels on liver functional reserves and platelet counts in patients with hepatocellular carcinoma. *International journal of molecular sciences*, 15(7), 11294-11306.
39. Sell, H., Laurencikiene, J., Taube, A., Eckardt, K., Cramer, A., Horrigths, A., ... & Eckel, J. (2009). Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells. *Diabetes*, 58(12), 2731-2740.
40. Conrad, C., Meller, S., & Gillet, M. (2009, June). Plasmacytoid dendritic cells in the skin: to sense or not to sense nucleic acids. In *Seminars in immunology* (Vol. 21, No. 3, pp. 101-109). Academic Press.
41. Frankenberger, M., Hofer, T. P., Marei, A., Dayyani, F., Schewe, S., Strasser, C., ... & Ziegler-Heitbrock, L. (2012). Transcript profiling of CD 16-positive monocytes reveals a unique molecular fingerprint. *European journal of immunology*, 42(4), 957-974.
42. Davenport, A. P., Alexander, S. P., Sharman, J. L., Pawson, A. J., Benson, H. E., Monaghan, A. E., ... & Harmar, A. J. (2013). *International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXVIII. G protein-coupled receptor list: recommendations for new pairings with cognate ligands. Pharmacological reviews*, 65(3), 967-986.
43. Piya, M. K., McTernan, P. G., & Kumar, S. (2013). Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol*, 216(1), T1-T15.
44. Weigert, J., Obermeier, F., Neumeier, M., Wanninger, J., Filarsky, M., Bauer, S., ... & Buechler, C. (2010). Circulating levels of chemerin and adiponectin are higher in ulcerative colitis and chemerin is elevated in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(4), 630-637.
45. Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., ... & Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of experimental medicine*, 198(7), 977-985.
46. Fatima, S. S., Butt, Z., Bader, N., Pathan, A. Z., Hussain, S., & Iqbal, N. T. (2015). Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obesity research & clinical practice*, 9(5), 507-512.
47. Jin, C. H., Yi, K. W., Ha, Y. R., Shin, J. H., Park, H. T., Kim, T., & Hur, J. Y. (2015). Chemerin expression in the peritoneal fluid, serum, and

- ovarian endometrioma of women with endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*, 74(4), 379-386.
48. Luangsay, S., Wittamer, V., Bondue, B., De Henau, O., Rouger, L., Brait, M., ... & Parmentier, M. (2009). Mouse ChemR23 is expressed in dendritic cell subsets and macrophages, and mediates an anti-inflammatory activity of chemerin in a lung disease model. *The Journal of immunology*, 183(10), 6489-6499.
49. Lehrke, M., Becker, A., Greif, M., Stark, R., Laubender, R. P., von Ziegler, F., ... & Broedl, U. C. (2009). Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *European journal of endocrinology*, 161(2), 339-344.
50. Guvenc, Y., Var, A., Goker, A., & Kuscu, N. K. (2016). Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of International Medical Research*, 44(4), 796-805.

Yeni Bir Adipokin Visfatin ve Kardiyovasküler Hastalıklardaki Rolü

**Saman JUMAAH¹, Tünay Kontaş AŞKAR²,
Şinasi AŞKAR³,**

1 Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kerkük Sağlık Müdürlüğü, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kerkük, Irak

2 Halk Sağlığı Laboratuvarı, Kerkük Sağlık Müdürlüğü, Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Kerkük, Irak

3 Çankırı Karatekin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Çankırı, Türkiye

GİRİŞ

Kardiyometabolik hastalıklar, metabolik organlarda görülen metabolik değişiklikler olarak ifade edilebilir (1, 2, 3, 4). Bu metabolik değişiklikler veya bozukluklar; artmış insülin direnci, Tip 2 diyabet, visceral obezite, alkolsüz yağlı karaciğer ve hipertansiyona gibi bazı hastalıklara bağlı olarak da gelişebilir (5, 6, 7). Kardiyometabolik komplikasyonların gelişmesinde ayrıca beslenme tarzı, yaşam tarzı, genetik ve epigenetik faktörler, sigara kullanımı, hava kirliliği ve fiziksel hareketsizlik gibi birçok faktör etkilidir (8, 9, 10).

Son yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile yağ dokusunun kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi araştırılmıştır (11). Yağ doku, adipokin/adipositokinler olarak adlandırılan birçok hormon ve sitokin üreten oldukça aktif bir endokrin ve bağışıklık organı olarak tanınmaktadır (12). Bu adipokinlerin düzensiz üretimi ve salgılanması, obeziteye, insülin direncine, kronik sistemik enflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve endotelial disfonksiyona sebep olur (13, 14). Bu nedenle, son yıllarda, kardiyo-metabolik komplikasyonların gelişiminde adipositokinlerin rolünü anlamaya yönelik artan bir ilgi ortaya çıkmıştır. Bu nedenle bu kitap bölümünde yeni bir adipokin olan visfatin hormonunun yapısı, görevleri ile kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ile ilgili yeni bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

Yağ Doku

Yağ dokusu, fazla enerji için birincil depolama yeri olan metabolik olarak dinamik bir organdır, ancak metabolik homeostazı düzenleyen biyolojik olarak aktif bileşikler sentezleyebilen bir endokrin organı olarak hizmet eder (15). Yağ dokusu, olgun adipositler, preadipositler ve kan hücreleri, endotel hücreleri, yağ öncü hücreler, fibroblastlar, mast hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerini içeren stromal vasküler fraksiyon olarak adlandırılan diğer hücre türlerini de içermektedir (16, 17, 18).

Yağ dokuları çeşitli hormonlar, sitokinler ve adipokinler olarak adlandırılan hormonları salgılar. Bu nedenle genel olarak yağ dokusunun, oldukça çeşitli biyolojik fonksiyonları düzenleyen karmaşık bir ağırlıklı temel bir organı olduğu kabul edilmektedir (19, 20, 21).

Histolojik olarak yağ doku, adiposit mikroskobik özelliklerine göre beyaz yağlar, kahverengi yağlar ve bej yağlar olarak sınıflandırılır (22, 23). Bu adipositlerden oluşan iki farklı yağ dokusu vardır: beyaz yağ dokusu, temel olarak beyaz yağlar, progenitör hücreler ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere çok sayıda hücre tipinden oluşan stromal vasküler fraksiyondan (SVF) oluşur (24, 25).

Anatomik olarak beyaz yağ doku, 2 ana depo olarak sınıflandırılmıştır: visceral beyaz yağ doku ve subkutan beyaz yağ doku (26). Visceral beyaz yağ doku, iç organları çevreleyen adipoz dokuyu ifade ederken, subkutan beyaz yağ doku, uyluk ve kalça çevresinde bulunan yağ dokusunu ifade eder. Beyaz yağlar büyük oval hücrelerdir ve birincil işlevi enerjinin trigliseritler (TG) şeklinde depolanmasını sağlar (Şekil 1) (27, 28).

Beyaz yağ dokunun aksine, kahverengi yağ dokusu, adaptif termogenezi sağlama, hipotermi ve obeziteye karşı koruma sağlama işlevi gören çok sayıda mitokondri içeren oval hücrelerden oluşur. Ayrıca kahverengi yağ dokusu, termogenezden sorumlu protein olan ayırıcı protein 1'in (UCP1) yüksek ekspresyon seviyeleri ile karakterizedir (29, 30). Bej adipositler, soğuğa maruziyet ve b-adrenerjik reseptör uyarımı dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak sentezlene, özellikle subkutan beyaz yağ doku içinde serpiştirilmiş olarak bulunan yağ dokusudur (31, 32). Bej yağ doku ilk olarak gebelikte fetüste ortaya çıkar ve çocukluk, ergenlik ve en sonunda olgun yaşta kaybolur (33).

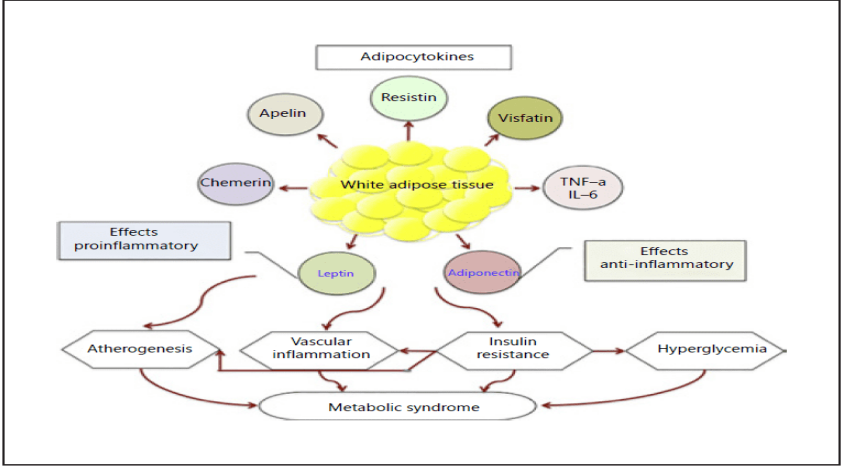
Adipokinler

Adipokinler, yağ doku tarafından salgılanan küçük moleküler ağırlıklı biyolojik olarak aktif proteinlerdir ve metabolik olarak aktif organlar ile dokular arasındaki iletişimi sağlarlar (34, 35). Adipokinler dolaşım yoluyla taşınarak hedef hücrelerde etkilerini gösterirler (36, 37).

Adipokinler, enerji metabolizmasının düzenlenmesi, nöroendokrin ve immün fonksiyon, vasküler yeniden modelleme, anjiyogenez, yağ asidi oksidasyonu, de-novo lipogenez, glukoneogenez, glikoz alımı, insülin sinyali ve karaciğer, iskelet kası ve beyin gibi metabolik organlarda enerji harcaması gibi çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlere katılır (38, 39, 40).

1994 yılında leptin hormonunun keşfinden sonra, beyaz yağ dokudan salınan adiponektin, resistin, visfatin, apelin, omentin, kemerin, nesfatin ve interleukin-6 (IL 6), plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ve tümör nekroz faktör-a (TNF α) gibi sitokinleri içeren adipositokinlerin keşfi de zamanla gerçekleşmiştir (35, 41).

Adipositokinler, 20'den fazla peptidi ve kimyasal haberciyi temsil eder (42, 43). Çok sayıda adipokin proinflamatuvar, veya antiinflamatuvar etkileri sebebiyle, farklı enflamatuvar yanıtlar göstermektedir (Şekil 1) (44 ,45).



Şekil 1: Adipositokinlerin Bazı İşlevleri (43).

YENİ BİR ADİPOKİN VİSFATİN

Visfatin (nikotinamid fosforibosiltransferaz, NAMPT, PBEF) ilk olarak lenfositlerde eksprese edilen bir 52-kDa protein / sitokin olarak tanımlanmıştır (46, 47). 2005 yılında visceral beyaz yağ dokusundan salgılanan yeni bir adipokin tanımlandı ve bu adipokine visfatin ismi verilmiştir (48). Visfatin beyin, karaciğer, kalp, kaslar, plasenta, kemik iliği, akciğer, böbrek ve yağ doku gibi çeşitli dokular ile nötrofiller ve makrofajlar gibi bağışıklık hücrelerinde belirlenmiştir (49, 50).

Visfatin, inflammatuar yanıtlarda yer alan immünomodülatör bir sitokin olarak işlev görür (51, 52). Tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) dahil olmak üzere enflamatuar sitokinlerin salınımının düzenlenmesi, aterojenik etki ve insülin direncinin indüksiyonunda da önemli rol oynar (53).

Visfatin ayrıca endotel fonksiyonunun düzenlenmesinde de görev alır. Adezyon moleküllerinin üretimi ve vasküler düzeyde proinflatuar sitokinlerin salınmasının uyarılmasının yanı sıra antiinflatuar etkisinin olduğu da belirlenmiştir (54).

Visfatinin Yapısı

Visfatin, type II fosforibosiltransferazların dimerik sınıfında yer alan bir homodimerik proteindir. Visfatin diğer adıyla NAMPT, NAD biyosentezinde kritik bir enzim olarak kabul edilmektedir (55).

Visfatin moleküler ağırlığı 52 kDa olan, 491 amino asit içeren bir polipeptittir (56, 57). İnsan visfatin geni yaklaşık 34.7 kbp uzunluğa sahiptir, 11 ekson ve 10 introndan oluşur (58). Visfatin yapısı, aktif bir bölge ile ayrılmış

her biri iki yapısal alan halinde düzenlenmiş 19 β -iplikçik ve 13 α -heliks içeren dimer yapısındadır (59, 60).

Visfatinin Hücre İçi ve Hücre Dışı Etki Mekanizmaları

Memelilerde visfatin, intraselüler (hücre-içi) nikotinamid fosforibozil transferaz (iNAMPT) ve ekstraselüler (hücre-dışı) nikotinamid fosforibozil transferaz (eNAMPT) olmak üzere iki izoform halinde bulunur. iNAMPT sitoplazma, çekirdek ve mitokondride yer alır. iNAMPT, çekirdek molekül NAD^+ seviyelerini düzenleyerek etkilerini tetikler (61).

eNAMPT ise adipositler, hepatositler, miyositler, pankreas hücreleri, nöronlar ve bağışıklık hücreleri gibi bir dizi normal hücre tipi tarafından salınır (62). eNAMPT visfatinin birçok hormon benzeri sinyal yolu ile ilişkilidir ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK), aktive edilmiş B hücrelerinin nükleer faktör kappa-hafif zincir arttırıcısı (NF- κ B) veya sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü gibi bazı hücre içi sinyalleşme basamaklarını aktive eder (63, 64, 65). eNAMPT obezite, Tip 1 ve Tip 2 diyabet dahil olmak üzere çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (66). Ayrıca, eNAMPT'nin kanser hücreleri tarafından patolojik koşullar altında salındığı ve kanser gelişimi için bir işaret olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (67, 68).

VİSFATİNİN HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Visfatinin Kardiyovasküler Hastalıklardaki Etkisi

Visfatinin, bir iskemi-reperfüzyon modelinde *in vivo* olarak doğrudan kardiyoprotektif etki gösterdiği tek doz *i.v.* visfatin ile tedaviyi takiben enfarktüs boyutu küçülmesi ile belirlenmiştir. Visfatin kaynaklı miyokardiyal korumanın fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) ve MEK 1/2 aktivasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (54, 69).

Visfatin proanjyogenik bir moleküldür. Ayrıca visfatin, hipoksi-reoksijenasyona maruz kalan murin ventriküler kardiyomiyositlerin ölümünü azaltır. Visfatin tarafından vasküler endotelhücre büyüme faktörü (VEGF) sinyal aktivasyonu, artan MMP2, MMP9 ekspresyonuna ve sonuç olarak artan endotel hücre proliferasyonu, göçü ve anjiyogeneze yol açar (70, 71). Öte yandan, eNAMPT'nin, kardiyomiyositlerin iskemi-reperfüzyonda oksidatif strese karşı daha yüksek bir direnç kazandırarak hücre içi NAD^+ seviyelerini arttırabileceği öne sürülmüştür (72).

Son yapılan araştırmalarla visfatinin inflamasyon ve matriks düzenlenmesindeki rolü nedeniyle kalp yetmezliği de dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir (73). Ayrıca visfatinin kalp yetmezliğine yol açan fibrozise neden olabileceğini

belirtmiştir (74). Son çalışmalar, visfatinin kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliğinin patogeneğinde rol oynadığını göstermektedir (75, 76).

Visfatin nitrik oksit üretimini artırarak, endotel damar genişlemesini indükler ve enfarkt alanını küçülterek, iskemi/reperfüzyon hasarında koruyucu rol oynar (77). Ayrıca plazma visfatin seviyeleri, miyokard enfarktüsli hastalarda önemli olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir (78).

Visfatinin aterosklerotik plak içindeki vasküler düz kas hücrelerinde (VSMC'ler) tespit edildiğini göstermiştir (79). Hücre dışı visfatin, insan VSMC'lerinde hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz (ERK) ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonu ile indüklenebilir nitrik oksit sentazın (iNOS) ekspresyonunu arttırdı (80). Vasküler endotelde visfatin, inflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak endotelial disfonksiyonu teşvik eder (81).

Ek olarak, diğer çalışmalar serum visfatin düzeylerinin dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiğini ve visfatinin vasküler hücrelerde inflamatuvar yanıtları düzenleyen aterosklerotik lezyonların gelişimine katkıda bulunabileceğini vurgulamıştır (82).

Kardiyovasküler hastalıklar ve Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) olan hastalarda, visfatin ekspresyonu ile aterosklerotik lezyonlar arasında pozitif bir ilişki olduğu düşünülmektedir. AMI hastalarında plaklardan alınan düz kas ve köpük hücrelerinde yüksek visfatin ekspresyonu olduğu belirlenmiştir (82).

SONUÇ

Visfatin/NAMPT, başlangıçta sadece yağ dokusunda üretildiği düşünülen, daha sonra iskelet kası, karaciğer, bağışıklık hücreleri, kardiyomiyositler ve beyin gibi diğer doku ve organlarda da üretildiği belirlenen bir adipokindir. Visfatinin miyokardiyal yetmezlik, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı belirlenmiştir. Bu nedenle bu kitap bölümünde yeni bir adipokin olan visfatin hormonunun yapısı, görevleri ile kardiyovasküler hastalıklardaki rolü ile ilgili yeni bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır. Visfatin ve visfatin gibi yağ dokudan salınan adipokinlerin özellikleri ve metabolik rolleri aydınlatıldıkça birçok hastalığın teşhis ve tedavisinde biyobelirteç olarak yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Castro, J. P., El-Atat, F. A., McFarlane, S. I., Aneja, A., & Sowers, J. R. (2003). Cardiometabolic syndrome: pathophysiology and treatment. *Current hypertension reports*, 5(5), 393-401.
2. Gill, H., Mugo, M., Whaley-Connell, A., Stump, C., & Sowers, J. R. (2005). The key role of insulin resistance in the cardiometabolic syndrome. *The American journal of the medical sciences*, 330(6), 290-294.
3. El Hadi, H., Di Vincenzo, A., Vettor, R., & Rossato, M. (2019). Cardio-metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2215.
4. Sinclair, A. J., & Abdelhafiz, A. H. (2020). Cardiometabolic disease in the older person: Prediction and prevention for the generalist physician. *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism*, 9(3), 90.
5. Benziger, C. P., Roth, G. A., & Moran, A. E. (2016). The global burden of disease study and the preventable burden of NCD. *Global heart*, 11(4), 393-397.
6. Saljoughian, M. (2017). Cardiometabolic Syndrome A Global Health Issue. *US pharmacist*, 42(2), HS19-HS21.
7. Lewis, M. E., Volpert-Esmond, H. I., Deen, J. F., Modde, E., & Warne, D. (2021). Stress and cardiometabolic disease risk for Indigenous populations throughout the lifespan. *International journal of environmental research and public health*, 18(4), 1821.
8. Han, J. C., Lawlor, D. A., & Kimm, S. Y. (2010). Childhood obesity. *The lancet*, 375(9727), 1737-1748.
9. Malik, V. S., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2013). Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(1), 13-27.
10. Miranda, J. J., Barrientos-Gutiérrez, T., Corvalan, C., Hyder, A. A., Lazo-Porras, M., Oni, T., & Wells, J. C. (2019). Understanding the rise of cardiometabolic diseases in low-and middle-income countries. *Nature medicine*, 25(11), 1667-1679.
11. Mogharnasi, M., TaheriChadorneshin, H., & Abbasi-Deloei, N. (2019). Effect of exercise training type on plasma levels of vaspin, nesfatin-1, and high-sensitivity C-reactive protein in overweight and obese women. *Obesity medicine*, 13, 34-38.
12. Azamar-Llamas, D., Hernandez-Molina, G., Ramos-Avalos, B., & Furuzawa-Carballeda, J. (2017). Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation*, 5468023, 1-26.

- 13.Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature reviews immunology*, 11(2), 85-97.
- 14.Romacho, T., Sánchez-Ferrer, C. F., & Peiró, C. (2013). Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators of inflammation*, 946427.
- 15.Li, F. Y. L., Cheng, K. K. Y., Lam, K. S. L., Vanhoutte, P. M., & Xu, A. (2011). Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin. *Acta physiologica*, 203(1), 167-180.
- 16.Pereira, S. S., & Alvarez-Leite, J. I. (2014). Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile. *Journal of receptor, ligand and channel research*, 7, 15-25.
- 17.Saygin, C., Reizes, O., & Berger, N. A. (2017). Adipocytes, adipocytokines, and cancer. In *Adipocytokines, Energy Balance, and Cancer* (pp. 1-19). Springer, Cham.
- 18.Farkhondeh, T., Llorens, S., Pourbagher-Shahri, A. M., Ashrafizadeh, M., Talebi, M., Shakibaei, M., & Samarghandian, S. (2020). An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules*, 25(21), 5218.
- 19.Costa, J. V., & JS, D. (2006). Tecido adiposo e adipocinas. *Acta Med Port*, 19(3), 251-6.
- 20.Laclaustra, M., Corella, D., & Ordovas, J. M. (2007). Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases*, 17(2), 125-139.
- 21.Coelho, M., Oliveira, T., & Fernandes, R. (2013). State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of medical science*, 9(2), 191-200.
- 22.Stanford, K. I., & Goodyear, L. J. (2016). Exercise regulation of adipose tissue. *Adipocyte*, 5(2), 153-162.
- 23.Carrillo, J. L. M., Campo, J. O. M. D., Coronado, O. G., Gutiérrez, P. T. V., Cordero, J. F. C., & Juárez, J. V. (2018). Adipose tissue and inflammation. In *Adipose Tissue*; Szablewski, L., Ed.; IntechOpen: London, UK.
- 24.Wang, Y., Rimm, E. B., Stampfer, M. J., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2005). Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *The American journal of clinical nutrition*, 81(3), 555-563.

25. Tran, T. T., & Kahn, C. R. (2010). Transplantation of adipose tissue and stem cells: role in metabolism and disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 6(4), 195-213.
26. Saely, C. H., Geiger, K., & Drexel, H. (2012). Brown versus white adipose tissue: a mini-review. *Gerontology*, 58(1), 15-23.
27. Gesta, S., Tseng, Y. H., & Kahn, C. R. (2007). Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, 131(2), 242-256.
28. Rodríguez, A., Ezquerro, S., Méndez-Giménez, L., Becerril, S., & Frühbeck, G. (2015). Revisiting the adipocyte: a model for integration of cytokine signaling in the regulation of energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, **309**, E691- E714.
29. Zwick, R. K., Guerrero-Juarez, C. F., Horsley, V., & Plikus, M. V. (2018). Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell metabolism*, 27(1), 68-83.
30. Wu, J., Boström, P., Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A. H., ... & Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376.
31. Dewal, R. S., & Stanford, K. I. (2019). Effects of exercise on brown and beige adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864(1), 71-78.
32. Symonds, M. E., Pope, M., & Budge, H. (2015). The ontogeny of brown adipose tissue. *Annual review of nutrition*, 35, 295-320.
33. Van de Voorde, J., Pauwels, B., Boydens, C., & Decaluwé, K. (2013). Adipocytokines in relation to cardiovascular disease. *Metabolism*, 62(11), 1513-1521.
34. Metz, S., Huang, L. O., & Kilpeläinen, T. O. (2020). Genetic variation, adipokines, and cardiometabolic disease. *Current Opinion in Pharmacology*, 52, 33-39.
35. Mechanick, J. I., Zhao, S., & Garvey, W. T. (2016). The adipokine-cardiovascular-lifestyle network: Translation to clinical practice. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(16), 1785-1803.
36. Hassan, W. S., & Muhee, H. (2020). Some Adipocytokines (Leptin, Resistin, Vesfatin) Relationships with Obesity. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*, 28(3), 166-172.
37. Maresca, F., Palma, V. D., Bevilacqua, M., Uccello, G., Tagliatalata, V., Giaquinto, A., ... & Cirillo, P. (2015). Adipokines, vascular wall, and cardiovascular disease: a focused overview of the role of adipokines in the pathophysiology of cardiovascular disease. *Angiology*, 66(1), 8-24.

38. Zhou, Y., Zhang, B., Hao, C., Huang, X., Li, X., Huang, Y., & Luo, Z. (2017). Omentin-A novel adipokine in respiratory diseases. *International journal of molecular sciences*, 19(1), 73.
39. Chait, A., & Den Hartigh, L. J. (2020). Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 22.
40. Francisco, V., Pino, J., Gonzalez-Gay, M. A., Mera, A., Lago, F., Gómez, R., ... & Gualillo, O. (2018). Adipokines and inflammation: is it a question of weight?. *British journal of pharmacology*, 175(10), 1569-1579.
41. Smekal, A., & Vaclavik, J. (2017). Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 161(1).
42. Su, X., & Peng, D. (2020). Adipokines as novel biomarkers of cardio-metabolic disorders. *Clinica Chimica Acta*, 507, 31-38.
43. Albarracín, M. L. G., & Torres, A. Y. F. (2020). Adiponectin and Leptin Adipocytokines in Metabolic Syndrome: What Is Its Importance?. *Dubai Diabetes and Endocrinology Journal*, 26(3), 93-102.
44. Maximus, P. S., Al Achkar, Z., Hamid, P. F., Hasnain, S. S., & Peralta, C. A. (2020). Adipocytokines: are they the theory of everything?. *Cytokine*, 133, 155144.
45. Samal, B., Sun, Y., Stearns, G., Xie, C., Suggs, S., & McNiece, I. (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Molecular and cellular biology*, 14(2), 1431-1437.
46. Rongvaux, A., Shea, R. J., Mulks, M. H., Gigot, D., Urbain, J., Leo, O., & Andris, F. (2002). Pre-B-cell colony-enhancing factor, whose expression is up-regulated in activated lymphocytes, is a nicotinamide phosphoribosyltransferase, a cytosolic enzyme involved in NAD biosynthesis. *European journal of immunology*, 32(11), 3225-3234.
47. Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., ... & Shimomura, I. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708), 426-430.
48. McGlothlin, J. R., Gao, L., Lavoie, T., Simon, B. A., Easley, R. B., Ma, S. F., ... & Ye, S. Q. (2005). Molecular cloning and characterization of canine pre-B-cell colony-enhancing factor. *Biochemical genetics*, 43(3), 127-141.

49. Carrero, J. J., Witasz, A., Stenvinkel, P., Qureshi, A. R., Heimbürger, O., Bárány, P., ... & Axelsson, J. (2010). Visfatin is increased in chronic kidney disease patients with poor appetite and correlates negatively with fasting serum amino acids and triglyceride levels. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(3), 901-906.
50. Olszanecka-Glinianowicz, M., Owczarek, A., Bożentowicz-Wikarek, M., Brzozowska, A., Mossakowska, M., Zdrojewski, T., ... & Chudek, J. (2014). Relationship between circulating visfatin/NAMPT, nutritional status and insulin resistance in an elderly population—results from the PolSenior substudy. *Metabolism*, 63(11), 1409-1418.
51. Sun, L., Chen, S., Gao, H., Ren, L., & Song, G. (2017). Visfatin induces the apoptosis of endothelial progenitor cells via the induction of pro-inflammatory mediators through the NF-κB pathway. *International Journal of Molecular Medicine*, 40(3), 637-646.
52. Zhang, Y., Huo, Y., He, W., Liu, S., Li, H., & Li, L. (2019). Visfatin is regulated by interleukin-6 and affected by the PPAR-γ pathway in BeWo cells. *Molecular medicine reports*, 19(1), 400-406.
53. Adya, R., Tan, B. K., Pun, A., Chen, J., & Rande, H. S. (2008). Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis. *Cardiovascular research*, 78(2), 356-365.
54. Wang, T., Zhang, X., Bheda, P., Revollo, J. R., Imai, S. I., & Wolberger, C. (2006). Structure of Nampt/PBEF/visfatin, a mammalian NAD⁺ biosynthetic enzyme. *Nature structural & molecular biology*, 13(7), 661-662.
55. Jia, S. H., Li, Y., Parodo, J., Kapus, A., Fan, L., Rotstein, O. D., & Marshall, J. C. (2004). Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *The Journal of clinical investigation*, 113(9), 1318-1327.
56. Sommer, G., Garten, A., Petzold, S., Beck-Sickinger, A. G., Blüher, M., Stumvoll, M., & Fasshauer, M. (2008). Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine. *Clinical Science*, 115(1), 13-23.
57. Ognjanovic, S., Bao, S., Yamamoto, S. Y., Garibay-Tupas, J., Samal, B., & Bryant-Greenwood, G. D. (2001). Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *Journal of molecular endocrinology*, 26(2), 107-118.

58. Kim, M. K., Lee, J. H., Kim, H., Park, S. J., Kim, S. H., Kang, G. B., ... & Eom, S. H. (2006). Crystal structure of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor 1/nicotinamide phosphoribosyltransferase, free and in complex with the anti-cancer agent FK-866. *Journal of molecular biology*, 362(1), 66-77.
59. Dakroub, A., Nasser, S. A., Kobeissy, F., Yassine, H. M., Orekhov, A., Sharifi-Rad, J., ... & Eid, A. H. (2021). Visfatin: An emerging adipocytokine bridging the gap in the evolution of cardiovascular diseases. *Journal of Cellular Physiology*, 236(9), 6282-6296.
60. Hassa, P. O., Haenni, S. S., Elser, M., & Hottiger, M. O. (2006). Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going?. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 70(3), 789-829.
61. Yalcintepe, L., Albeniz, I., Adin-Cinar, S., Tiryaki, D., Bermek, E., Graeff, R. M., & Lee, H. C. (2005). Nuclear CD38 in retinoic acid-induced HL-60 cells. *Experimental cell research*, 303(1), 14-21.
62. Dahl, T. B., Holm, S., Aukrust, P., & Halvorsen, B. (2012). Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Annual review of nutrition*, 32, 229-243.
63. Xiao, J., Sun, B., Li, M., Wu, Y., & Sun, X. B. (2013). A novel adipocytokine visfatin protects against H₂O₂-induced myocardial apoptosis: a missing link between obesity and cardiovascular disease. *Journal of Cellular Physiology*, 228(3), 495-501.
64. Wnuk, A., Stangret, A., Wątroba, M., Płatek, A. E., Skoda, M., Cendrowski, K., ... & Szukiewicz, D. (2020). Can adipokine visfatin be a novel marker of pregnancy-related disorders in women with obesity?. *Obesity Reviews*, 21(7), e13022.
65. Bae, Y. H., Bae, M. K., Kim, S. R., Lee, J. H., Wee, H. J., & Bae, S. K. (2009). Upregulation of fibroblast growth factor-2 by visfatin that promotes endothelial angiogenesis. *Biochemical and biophysical research communications*, 379(2), 206-211.
66. Grolla, A. A., Torretta, S., Gnemmi, I., Amoruso, A., Orsomando, G., Gatti, M., ... & Travelli, C. (2015). Nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT/PBEF/visfatin) is a tumoural cytokine released from melanoma. *Pigment cell & melanoma research*, 28(6), 718-729.
67. AUDRITO, V., Managò, A., Zamporlini, F., Rulli, E., Gaudino, F., Madonna, G., ... & Deaglio, S. (2018). Extracellular nicotinamide

- phosphoribosyltransferase (eNAMPT) is a novel marker for patients with BRAF-mutated metastatic melanoma. *Oncotarget*, 9(27), 18997.
68. Moschen, A. R., Kaser, A., Enrich, B., Mosheimer, B., Theurl, M., Niederegger, H., & Tilg, H. (2007). Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *The Journal of Immunology*, 178(3), 1748-1758.
 69. Adya, R., Tan, B. K., Chen, J., & Randeva, H. S. (2009). Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin induces secretion of MCP-1 in human endothelial cells: role in visfatin-induced angiogenesis. *Atherosclerosis*, 205(1), 113-119.
 70. Herse, F., Fain, J. N., Janke, J., Engeli, S., Kuhn, C., Frey, N., ... & Dechend, R. (2011). Adipose tissue-derived soluble fms-like tyrosine kinase 1 is an obesity-relevant endogenous paracrine adipokine. *Hypertension*, 58(1), 37-42.
 71. Hsu, C. P., Oka, S., Shao, D., Hariharan, N., & Sadoshima, J. (2009). Nicotinamide phosphoribosyltransferase regulates cell survival through NAD⁺ synthesis in cardiac myocytes. *Circulation research*, 105(5), 481-491.
 72. Yu, X. Y., Qiao, S. B., Guan, H. S., Liu, S. W., & Meng, X. M. (2010). Effects of visfatin on proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Hormone and Metabolic Research*, 42(07), 507-513.
 73. Pillai, V. B., Sundaresan, N. R., Kim, G., Samant, S., Moreno-Vinasco, L., Garcia, J. G., & Gupta, M. P. (2013). Nampt secreted from cardiomyocytes promotes development of cardiac hypertrophy and adverse ventricular remodeling. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 304(3), H415-H426.
 74. Yang, R., Chang, L., Liu, S., Jin, X., & Li, Y. (2014). High glucose induces Rho/ROCK-dependent visfatin and type I procollagen expression in rat primary cardiac fibroblasts. *Molecular medicine reports*, 10(4), 1992-1998.
 75. Yamawaki, H., Hara, N., Okada, M., & Hara, Y. (2009). Visfatin causes endothelium-dependent relaxation in isolated blood vessels. *Biochemical and biophysical research communications*, 383(4), 503-508.
 76. Hung, W. C., Yu, T. H., Hsu, C. C., Lu, L. F., Chung, F. M., Tsai, I. T., ... & Wang, C. P. (2015). Plasma visfatin levels are associated with major adverse cardiovascular events in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Clinical and Investigative Medicine*, E100-E109.
 77. Spiroglou, S. G., Kostopoulos, C. G., Varakis, J. N., & Papadaki, H. H. (2010). Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential

- expression and relation to atherosclerosis. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 1002090178-1002090178.
78. Romacho, T., Azcutia, V., Vazquez-Bella, M., Matesanz, N., Cercas, E., Nevado, J., ... & Peiro, C. (2009). Extracellular PBEF/NAMPT/visfatin activates pro-inflammatory signalling in human vascular smooth muscle cells through nicotinamide phosphoribosyltransferase activity. *Diabetologia*, 52(11), 2455-2463.
 79. Lee, W. J., Wu, C. S., Lin, H., Lee, I. T., Wu, C. M., Tseng, J. J., ... & Sheu, W. H. (2009). Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- κ B pathway. *International journal of obesity*, 33(4), 465-472.
 80. Kato, A., Odamaki, M., Ishida, J., & Hishida, A. (2009). Relationship between serum pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin and atherosclerotic parameters in chronic hemodialysis patients. *American journal of nephrology*, 29(1), 31-35.
 81. Yun, M. R., Seo, J. M., & Park, H. Y. (2014). Visfatin contributes to the differentiation of monocytes into macrophages through the differential regulation of inflammatory cytokines in THP-1 cells. *Cellular Signalling*, 26(4), 705-715.
 82. Dahl, T. B., Yndestad, A., Skjelland, M., Øie, E., Dahl, A., Michelsen, A., ... & Halvorsen, B. (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*, 115(8), 972-980.

Vitiligo

Şule GENÇOĞLU¹

¹ Uzm. Dr., Malatya Özel Gözde Akademi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanı

TANIM

Vitiligo fonksiyonel melanositlerin kaybıyla sonuçlanan edinsel, kronik, otoimmün bir hastalıktır.

Vitiligo sadece kozmetik bir deri hastalığı değildir, psikolojik olarak da insanları etkileyen, depigmentasyonla ilgili seyreden yıkıcı bir hastalıktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Vitiligo depigmentasyonun en yaygın nedenidir. Çocukluktan yetişkinliğe kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En yüksek insidans 2. ve 3. on yıllardır. Cinsiyete yönelik bir tercih yoktur. Dünya çapında yaygınlığı %0.1 -%2 dir. Hint yarımadasının batı kıyısında yeralan Gujarat'ın %8.8 ile dünyadaki en yüksek prevalansa sahip olduğu bildirilmiştir. Tüm ırkları eşit etlikiler.(1). Vitiligolu hastaların %50 si 20 yaşından önce ve %70-80'i, 30 yaşından önce ortaya çıkar(2).

TANI: Vitiligonun tanısı genellikle fizik muayene ile konulur. Vitiligonun karakteristik deri lezyonları, amelonisitik , keskin kenarlı , tebeşir beyazı renkte , maküler lezyonlardır.

Wood ışığı altında , vitiligo lezyonları parlak mavi-beyaz bir floresans yayar ve sınırları keskin görülür.

Dermatoskopi , vitiligoyu diğer depigmentasyon ile seyreden hastalıklardan ayırmak için kullanılabilir; vitiligo, tipik olarak diğer hipopigmentasyon bozukluklarında olmayan rezidüel perifoliküler pigmentasyon ve telenjektazi gösterir.

Vitiligo tanısı koymak için doğrulayıcı laboratuvar testleri gerekmez.

Vitiligo tanısı koymak için deri biyopsisi gerekli değildir.

AYIRICI TANI

Vitiligonun ayırıcı tanısı çeşitli depigmente ve hipopigmente lezyonu olan hastalıklarla yapılır. Pitriasis alba (lezyonlar üzerinde ince squamlar vardır ve sınırları belirsizdir,genelde çocukları etkiler), tinea versikolor, nevusdepigmentosus(doğumda veya yaşamın ilk yılında saptanan sınırlı segmental lezyon), hipopigmente mukozis fungoides, idiopatik guttat hipomelanozis , postinflamatuvar hipopigmentasyon , liken sklerozis, lepra, tuberosklerozis, kimyasal lökoderma, Waardenburg sendromu ayırıcı tanıda düşünülebilir.

SINIFLANDIRMA

2011 yılında uluslararası bir konsensus vitiligoyu 2 ana forma ayırdı(3).

1- Segmental olmayan vitiligo

Segmental olmayan vitiligo en sık görülen vitiligo formudur. Segmental olmayan vitiligo lezyonları simetrik, tüm vücut yüzeyine yayılabilir.

Segmental olmayan vitiligo, özellikle tiroid hastalıkları, alopesi areata gibi otoimmün hastalıklarla beraberdir(4).

2- Segmental vitiligo

Segmental vitiligo ise tek taraflıdır, vücudun bir tarafına dağılmış ve bir veya daha fazla depigmente maküller ile karakterizedir, sabit seyrlidir.

ETYOPATOGENEZ

Vitiligo, melanositlerin kaybı ile karakterize multifaktöryel bir deri hastalığıdır. Vitiligo patogenezi ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür; artan inflamatuvar ve sitotoksik immün yanıtlar, nöropeptitler, mikrovasküler anormallikler, oksidatif stres bunlardandır(5).

Son zamanlarda vitiligo metabolik , oksidatif stres ve hücre dekolman anormallikleri ile birlikte genetik ve çevresel faktörler ile ilişkili otoimmün hastalık olarak sınıflandırılmaktadır (3), (6).

Bugüne kadar vitiligoda melanositlerin yıkımını açıklamak için çok sayıda teori ileri sürülmüştür.

1-Genetik Teori: Vitiligo gelişiminde genetik faktörler önemlidir. Çeşitli araştırmalar , akrabalar arasında vitiligo sıklığının %0.14 ten %20'ye çıktığını göstermiştir. Vitiligo sıklığının akrabalar arasında anlamlı şekilde artış göstermesi, kesin olarak bir genetik yatkınlığa işaret etmektedir.

Vitiligolu hastalarda , HLA haplotiplerinin özellikle HLA-A2, -DR4, -DR7 ve -DQB1 *O303'ün önemli rol oynadığı bulunmuştur. Ayrıca PTPN22, NALP1 ve XBP1' de rol oynar .

Yapılan çalışmalarda vitiligo ile ilgili otoimmün duyarlılık (AIS) lokusları ortaya çıkarılmıştır. AIS'in , 1p31.3-p32.2 kromozomunda ve AIS3'nin 8.kromozomda yer aldığı bulunmuştur(7).

2-Otoimmün Teori: Vitiligo ve otoimmün hastalıkların birlikte görülmesi ve derideki inflamatuvar değişiklikler, otoimmün teorisinin temelini oluşturur.

Vitiligonun tiroid bozuklukları, pernisiyöz anemi, Addison Hastalığı , atopik dermatit ve diyabet gibi diğer otoimmün hastalıklar ile beraberliği sık görülmektedir. Vitiligolu hastalarda tiroid hastalığı insidansı %52' ye kadar çıktığı ve vitiligo hastalarının %3-90'ında antitiroid antikorların olduğu gösterilmiştir(8).

Vitiligolu hastalarda hem humoral hem de hücrel anormallikler tanımlanmıştır. Hastaların perilezyonel deri biyopsilerinde artmış CD8 Sitotoksik T hücreleri görülmüştür. Ayrıca doku örneklerinde ve kanda artmış

IL-17 seviyesi bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada vitiligo hastalarında IL-33 düzeyinde önemli derecede artış olduğu ve hastalık aktivitesi ilede pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. (7)

Son zamanlarda çeşitli araştırmalar düzenleyici T (Treg) hücrelerinin, vitiligo patogenezinde önemli rol oynadığını vurgulamışlardır. Treg'lerin otoimmüniteye karşı savaştığı bilinmektedir. Treglerin vitiligo hastalarında, lezyonlu deri ve çevresinde sayılarının az olduğu, işlevlerinde bozuk olduğu gösterilmiştir (7).

Bunun yanında, vitiligo hastalarında melanositlere karşı antikorların varlığı tespit edilmiştir. Bu antimelanosit antikorların , melanositlerin sitoplazmasında lokalize olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda membran (Lamin A/C ve Vimentin X) antijenleri ve sitoplazmik antijenlere karşıda antikorlar bulunmuştur (9).

3-Okidatif Stres: oksidatif stres otoimmün melanosit yıkımının tetikleyicilerinden biridir. Hatta yapılan araştırmalar oksidatif stresin melanosit yıkımında ilk olay olabileceğini düşündürmektedir. (26) Yükselmiş Süperoksit Dismutaz ve azalmış Katalaz ve Glutasyon Peroksidaz, oksidatif stresin belirteçleridir, sıklıkla vitiligo lezyon çevrelerinde bulunur.

4-Nöral Hipotez: Bilindiği üzere vitiligo hastalarında psikolojik stres ve fiziksel travma öyküleri sıktır. Stresin deride Nöropeptit Y(NPY) gibi nöropeptidlerin üretimini indüklediği bilinmektedir. Vitiligo lezyonlarının hem içinde hemde çevrelerinde NPY' de artış gösterilmiştir. Bu nöropeptitin sinir liflerinden salınmasının , muhtemelen mast hücreleri ve granülositlerin aracılık ettiği , melanositlerin yıkımına yol açan bir reaksiyon başlattığı düşünülmektedir. Ayrıca hastaların 24 saatlik idrar örneklerinde Homovalinik Asit ve Vanilmandelik Asitlerin artmış olması , stresin rolünü destekler (10), (11).

Son olarak yapılan bir çalışmada , vitiligo hastalarının hem lezyonlu hem lezyonsuz derilerinde Kortikotropin Salıcı Hormon (CRH) ve Kortikotropin Salıcı Hormon reseptör -1'in (CHR-1) gen ekspresyonunda önemli bir artış ve stres ile doğrudan bir ilişki bulunmuştur(12).

5-Tümör Nekroz Faktör Alfa'nın rolü: Tümör Nekroz Faktör –Alfa (TNF-Alfa), vitiligo patogenezinde yer alan başlıca sitokinlerden biridir. TNF-Alfa'nın kök hücrelerden melanosit farklılaşmasını inhibe ettiği,melanosit fonksiyonunu engellediği ve çeşitli apoptotik yolların indüklenmesi yolu ile melanositleri yok ettiği gösterilmiştir. Vitiligo hastalarının derilerinde artmış TNF-Alfa seviyeleri bulunmuştur(13).

TEDAVİ

Vitiligo, tedavisi zor olan hastalıklardandır. Hastalığın tedaviye vereceği cevap; deri lezyonlarının yaygınlığına , lokalizasyonuna, hastanın yaşına, hastalığın süresine, daha önce uygulanan tedavilere, hastanın psikolojik durumuna ,hastanın sosyo-ekonomik durumuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Repigmentasyon olguların %15-25'inde kendiliğinden görülebilmektedir.

Vitiligo tedavisinde :

1-Farmakolojik tedavi

a) Topikal

b) Sistemik

2-Fototerapi

3-Lazer tedavisi

4-Cerrahi tedavi

5- Diğer tedaviler, şeklinde seçenekler bulunmaktadır.

FARMOKOLOJİK TEDAVİ

A- Topikal Tedaviler:

1) Topikal kortikosteroidler: Etkilenen vücut yüzey alanı tüm vücut yüzey alanının %3'ünden az ise , tüm vitiligo türleri için ilk tercih edilmesi gereken tedavi seçeneğidir. Güçlü topikal kortikosteroidler vitiligo için birinci basamak tedavi olarak kabul edilir. Ancak, topikal kortikosteroidlerin uzun süre kullanımında deride atrofi, telenjektazi, hipertrikoz, stria gibi yan etkiler dikkate alınmalıdır.

2) Topikal Kalsinorin İnhibitörleri: Topikal pimekrolimus ve takrolimus bunlardandır. Uzun süreli topikal kortikosteroid kullanımının getirdiği yan etkilerden kaçınmak için alternatif oluştururlar. Lenfositler ve dentritik hücrelerde IL-2 ve TNF-Alfa'nın transkripsiyonunu indükleyen pro-inflamatuar bir protein olan kalsinorini inhibe ederek etki gösterirler(14).

3) Topikal vit D3 analogları: Kalsipotriol gibi vit D3 analogları T hücre aktivasyonunu inhibe ederek keratinosit ve melanositlerin diferansiyasyonunu uyarak etki gösterirler. Vitiligo damonoterapi için çok etkili değildir. Topikal kalsipotriol ile kombine darbant UVB veya PUVA kombinasyonları tek başına dar bant UVB ve PUVA'ya göre daha hızlı ve yüksek oranda repigmentasyon geliştirdiği görülmüştür.(14)

4) Topikal Metotrexate : Metotrexate (MTX) , TNF-Alfa üreten T hücrelerinin sayısını azaltarak anti-inflamatuar, immünomodülatör ve antiproliferatif etkilere sahip bir folat antagonistidir. Yapılan bir çalışmada

topikal MTX tedavisinden sonra önemli oranda repigmantasyon görülmüştür(15).

5) Topikal Jonus ile aktive olan kinaz (JAK) inhibitörleri: JAK inhibitörleri, vitiligo tedavisi için umut vadetmektedir. Ruksolitinib, FDA onayı olan ilk JAK inhibitörüdür. Topikal Ruksolitinib ile tedavi edilen vitiligo hastalarında önemli repigmantasyon oranları görülmüştür (16). Ayrıca fototerapi ile kombine Ruksolitinib kullanımı ile daha iyi repigmantasyon oranları elde edilmiştir(17).

6) Topikal 5- Fluorasil (5-FU): Esas olarak pre-malign ve malign deri lezyonların tedavilerinde kullanılır. Bu ilaç ile tedaviyi takiben deride hiperpigmantasyon gözlenmesi, vitiligoda kullanımına yol açmıştır. 5-FU, epitelizasyon sırasında migrasyon ile foliküler melanositlerin uyarılması ve keratinositlerdeki melanozom sayısını artırarak etki gösterir (18).

7) Prostaglandin F2 Alfa Analogları: Bimatoprost oküler hipertansiyonun tedavisinde kullanıldığında ciltte hiperpigmantasyon görülmesi , vitiligoda kullanımına yol açmıştır. Yapılan çalışmalarda etkili repigmantasyon görülmüştür (19).

B-SİSTEMİK TEDAVİLER

1) Sistemik Kortikosteridler: Hızlı ilerleyen yaygın vitiligo tedavisinde ,sistemik kortikosteroid kullanılır. Haftada 2 ardışık gün 5 mg betametazon veya dexametazon ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Oral düşük doz kortikosterid tedavisinin vitiligo ilerlemesini durdurduğu ve spontan remisyonu indüklediği gösterilmiştir(20)

2) Diğer Sistemik Tedaviler: Vitiligo tedavisinde kortikosteroidler dışındaki sistemik immünosüpresanların kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. Yapılan çalışmada metotrexate'ın hastalık aktivitesini kontrol etmede oral kortikosteroid tedavisi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Buda kortikosteroidlerin kontraendike olduğu aktif vitiligolu hastalarda metotrexate kullanılabileceğini gösterir (21).

Bunların dışında sistemik JAK inhibitörleri, oral siklofosamid, oral antioksidanlar, oral minosiklin, siklosporin, mikofenolat mofetil, azatioprin ile de çeşitli çalışmalar repigmantasyon üzerine etkileri gösterilmiştir.

FOTOTERAPİ

1) Dar Bant UVB(311nm): Dar bant UVB , sitokinlerin sekresyonunu ve indüksiyonunu inhibe ederek inaktif durumdaki melanositlerin proliferasyonunu ve vitiligo lezyonlarına göçünü sağlar. Dar bant UVB, yüzey alanının %15-20'sinden fazla tutulum olan yaygın ve hızlı ilerleyen vitiligoda esas tedavidir.

2) UVA ve Psörolenler ile Fototerapi (PUVA): Bir foto duyarlandırıcı olan psörolen ile UVA'nın kombine kullanımıdır. İmmün süpresyon yolu ile melanogenezi indükler ve melanositlerin büyümesi için elverişli ortam sağlar. Bu tedavi yönteminde kutanöz ve oküler fototoksite, yaşlanma ve cilt kanserinde artış gibi yan etkiler bulunur.

PUVA ve Dar Bant UVB'yi karşılaştıran bir çalışmada repigmantasyon oranlarının Dar Bant UVB'de daha fazla olduğu bildirilmiştir (23).

LAZER TEDAVİSİ

Özellikle lokalize ve segmental vitiligoda tercih edilebilir. 308 nm monokromatik excimer lazerler kullanılır. Etki mekanizması T hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etki, melanosit göçü ve proliferasyonun uyarılmasıdır. 308 nm excimer lazer vitiligonun teavisinde darbant UVB ve topikal kortikosteroidlerle birlikte en önemli üç seçenektir birisidir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi melanosit transplantasyonu , klasik tedavilere cevap vermeyen stabil hastalar için önemli bir tedavi seçeneğidir. Cerrahi tedavide normal pigmente otolog donör bölgesindeki melanositler ile eksik olan bölgedekileri tamamlamayı amaçlar. Mini greftleme, emme bülü epidermal grefti, kültüre otolog melanosit grefti, kültüre olmayan epidermal hücre süspansiyonu grefti gibi farklı yöntemler bulunmaktadır. Genç hastalarda daha başarılıdır(22).

DEPİGMANTASYON TEDAVİLERİ

Vücut yüzeyinin %50' den fazlasının etkilendiği yaygın vitiligo hastaları için önerilir. Sıklıkla %20 monobenzil eter içeren hidrokinonlu merhem (MBEH) kullanılır. Ayrıca lazer, kriyoterapi, 4-metoksifenol, %88 fenol solüsyonunda kullanılabilir. Oluşan depigmantasyon kalıcıdır.

VİTİLİGO VE CİLT KANSERİ

Vitiligonun melanom ile ters bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir, buda vitiligolu kişilerin melanom geliştirme oranının daha düşük olduğunu gösterir(24). Vitiligolu hastalarda yapılan bir çalışmada , melanom dışı cilt kanseri riskinin, vitiligo olmayan kişilere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir(25).

SONUÇ

Vitiligo, çok karmaşık bir patogenezi olan yaygın çok faktörlü bir deri hastalığıdır. Melanositlerin yıkımını neyin neden olduğu konusunda belirsizlikler

devam etmektedir. Vitiligo tedavisi hala en zor olan dermatolojik hastalıklardan biridir. Son zamanlarda vitiligonun patogenezi ve tedavisinde çok ilerlemeler kaydedilsede yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Berqavist C, Ezzedine K. Vitiligo: A Review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571-592
- 2- Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: Compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol leprol* 2007; 73: 149-56
- 3- Ezzedine K, Hamzavi I, Lan CC. Revised classification/nomenclature of Vitiligo and treated issues: the vitiligo Global issues consensus conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 20012 May; 25(3): E1-13
- 4- Seneschal J, Morice- picard F, Taieb A. Vitiligo associated disorders and comorbidities (autoimmune- inflammatory disorders, immunodeficiencies, ,rare monogenic diseases). In: M. Picardo A Taleb (Hrsg): *Handbook of vitiligo*, 2nd edition, Springer- Verlag, Berlin, 2019, 125-39.
- 5- Frisoli MI, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Immunol* (2020) 38: 621-48.
- 6- Picardo M, Dell’ Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, Harris JE, Parsad D, et. al. Vitiligo, *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Jun; 1(1): 15011
- 7- Kumaran M, Arora. A. Patogenesis of vitiligo: an uptade. *Pigment Int.* 2017; 4(2): 65.
- 8- Rezaei N, Gavalas NG, Weetman AP et al. Autoimmunity as an aetiologicial factor in vitiligo. / *Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21: 865-76.
- 9- Zhu MC, Liu CG, Wang DX, Zhan Z. Detection of serum anti- melanocyte antibodies and identification of related antigens in patients with vitiligo. *Genet Mol Res* 2015; 14:160-73
- 10- Morrone A, Picardo M, de Luca C, Terminali O, Passi S, Ippollito F. Catecholamines and vitiligo. *Pigment Cell Res* 1992;5:65-9.
- 11- Le Poole IC, van den Wijngaard RM, Smit NP, Oosting J, Westerhof W, Pavel S. Catechol-O-methyltransferase in vitiligo *Arch Dermatol Res* 1994;286:81-6.
- 12- Shaker OG, Eltahkawi SM, Tawfic SO, Eltawdy AM, Bedair NI. Corticotropin- releasing hormone (CRH) and CRH receptor 1 gene expression in vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2016; 41: 734-40.
- 13- Toussirot E, Aubin F. Paradoxical reactions under TNF-a blocking agents and other biological agents given for chronic immune- mediated diseases: An analytical and comprehensive overview. *RMD Open* 2016;2:e000239.doi: 10.1139/rmdopen-2015-000239

- 14- Felsten LM, Alikhan A and Petronic- Rosic V: Vitiligo: A comprehensive overview Part II: Treatment options and approach to treatment. *J Am Acad Dermatol* 65: 493-514, 2011.
- 15- Abdelmaksoud A, Dave DD, Lotti T and Vestita M: Topical methotrexate 1% gel for treatment of vitiligo: A case report and review of the literature *Dermatol Ther* 32: e13013.2019
- 16- Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, Hamzavi I, Gottlieb AB, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* (2020) 396 (10244): 110-20.
- 17- Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Rocchia MG, Fioranelli M, Lotti J, et al. Micro- focused phototheapy associated to janus kinase inhibitor: A promising valid therapeutic option for patients with localized vitiligo. *Open Access Maced j Med Sci* (2018) 6(1): 46-8. Doi:10.3889/oamjms.2018.042
- 18- Tsuji T and Hamada T: Topically administered fluorouracil in vitiligo. *Arch Dermatol* 119: 722-727,1983.
- 19- Kanokrunge S, Pruettivorowongse D, Rajatanavin N. Clinical outcomes of topical bimatoprost for nonsegmental facial vitiligo. *J Cosmet Dermstol.* 812-818,2021
- 20- Pasricha Js1, Khaitan BK, Oral mini – pulse therapy with betamethasone in vitiligo patients having extensive or fast spreading disease. *Int J Dermatol.* 1993;32:753-757
- 21- Sing H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid mini pulse and low- doze oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo *Dermatology* 2015;23(3): 286-90
- 22- Njoo MD, Westerhof W, Bos JD, Bossuyt PM. A systematic review of autologous transplantation methods in vitiligo *Arch Dermatol.* 1998;134:1543-1549.
- 23- Westerhof W, Nieuweboer- Krobotova L. Treatment of vitiligo. With UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A, *Arch Dermatol* 1997;133:1525-1528
- 24- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo: autoimmune pathways and an inverse relationship with malignant melanoma. *Genome Med* 2010;2:78
- 25- Ban L, Labbouz S, Grindlay D et al. Risk of skin cancer in people with vitiligo: a systematic review and meta- analysis. *Br J Dermatol* 2018;179: 971-2

- 26- Speckaert R, Dugardin J, Lambert J, Lapeene it, Verhaeghe E, Speckaert MM et al, Critical appraisal of the oxidative stres pathway in vitiligo: j Eur Acad Dermatol Venerol. 2018 Jul; 32(7): 1089-98

Kantaron Bitkisi ve Terapötik Etkileri

Şükran ÖZTÜRK¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji AD, Zonguldak. ORCID: 0000-0003-2729-171X

1. GİRİŞ

Ülkemizde ve dünyada antibiyotik direnç gelişimlerinin yüksek düzeyde olması ve giderek artış göstermesine bağlı olarak alternatif tedavi yöntemlerine eğilim görülmektedir. Bilinçsiz ve yüksek düzeyde antibiyotik kullanımının dirençli virülan suşların ortaya çıkmasına sebebiyet verdiği görülmektedir. Antimikrobiyallerin kullanımının sadece insanlarla sınırlı olmayıp aynı zamanda gıda maddelerinde ve hayvanlarda da kullanıldığı gerçeği dengeleri farklı yönlerde değiştirebilmektedir. Bu durum sonucunda oluşan direnç profili de önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu çatı altında insan, hayvan ve çevre unsurlarının da yer aldığı, halk sağlığını her yönden etkileyen tek sağlık yaklaşımı gelişmeye başlamıştır. Birçok sektörün iletişim halinde ve işbirliği ile çalışmasını gerektiren tek sağlık yaklaşımının en önemli konularından bir tanesi de antimikrobiyal direnci tanımlamak ve bununla savaştırmaktır. Bu konu, mikroorganizmalar ve onların oluşturduğu etkilere karşı verilen tedavi seçeneklerinden biri olan antibiyotiklerin doğru ve yerinde, uygun miktarlarda kullanımını destekler ve oluşan antimikrobiyal direncin azaltılması ve tedavi seçeneklerinin çeşitlendirilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına olanak sağlamak gerektiğini ortaya koymaktadır (WHO, 2017). Bu kapsamda bitkisel ekstreler birçok hastalık etkenini tedavi etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bitki bileşenlerinin tespiti ve antimikrobiyal etkinlik düzeylerinin belirlenmesi gittikçe önem kazanmaktadır. Bu sebeple uygun bitkilerin belirlenmesi ve içeriklerinin tespit edilerek mikrobiyal aktivite tayinlerinin yapılmasıyla, bitkilerin tedavi sürecine katkıda bulunmaları için çalışmalar yapılmaktadır.

Antibiyotik direnci, bakteriler tarafından birbirlerine çapraz iletebilirler. Bu iletme yeteneğine bağlı olarak direnç profilleri dolaylı olarak yayılım göstermektedir. Bu bağlamda, insandan insana, hayvandan hayvana, hayvandan insana, hayvandan yiyeceğe, yiyecekten insana vb. bir zincir şeklinde yayılarak tüm dünyada çoklu ilaca dirençli suşların sayısında önemli bir artışa neden olmaktadır. Günlük yaşamımızda kullanılan antimikrobiyallere direnç gelişimi nedeni ile doğal ürünlere ve bunlardan elde edilmiş maddelere ilgi artmaya başlamıştır. Son yıllarda bitkisel ürünlerle yapılan çalışmalardan alınan olumlu sonuçlar da bu eğilimi destekler niteliktedir. Antimikrobiyal ajan olarak bitkilerin, baharatların ve uçucu yağların (EO) ve bitki bazlı otların bulunabilirliği, en önemli araştırmalar arasında yerini almıştır. (Swamy & Sinniah, 2015; Swamy vd., 2012; Akthar vd., 2014; Arumugam vd., 2016). Tıbbi ve aromatik bitkiler, bir çok alanda kullanım alanı bulabilen biyolojik kültürel ve endüstriyel kaynaklar olarak sistemde yerini almıştır. Son yıllarda bu tür bitkilere talep, çok yönlü etkilere sahip olmaları ve yan etkilerinin olmaması gibi nedenlerle oldukça artış göstermiştir (Batı Akdeniz Kalkınma Ajansı, 2012).

Bitkilerin, özellikle de tıbbi ve aromatik bitkilerin iyileştirici özellikleri çok uzun yıllardır insanlar tarafından bilinip kabul edilmiştir. Aromatik ve tıbbi bitkilerin ve bunların metabolitlerinin, insan, hayvan ve hatta bitki sağlığı için kullanımı bilinmektedir. Geleneksel ve modern tıpta farklı hastalık türlerinin tedavisinde, hastalıkların önlenmesinde ve sağlığın sürdürülmesinde de ilaç olarak kullanımlarıyla ilgili pek çok araştırma yapılmıştır (Balijepalli vd., 2017). Bugün, bazı kesimler tarafından alternatif tıp olarak kabul edilen yöntemlerin de birçoğu, biyoloji, moleküler biyoloji uzmanları, eczacılık ve tıp alanları tarafından bilimsel olarak kanıtlanarak ve gerekli mercilerden de onay alınarak insanların hayatına tekrar girmeye başlamışlardır (ORAN, 2015). Besin takviyeleri, çesni, bitkisel çay gibi beslenme alanlarında da faydalanılmaktadır. Kozmetik alanlarda kullanımları da mevcut olan bu bitkinin, böcek ilaçları gibi farklı sanayi alanlarında da yaygın bir kullanım alanı bulunmaktadır. Bitkinin kök, sap, yumru, kabuk, yaprak, çiçek, tohum, meyve ve herba gibi belirli kısımlarından belirli ölçüde hazırlanmış drog denilen kurutulmuş formlarından yararlanılmaktadır (Batı Akdeniz Kalkınma Ajansı, 2012).

Türkiye Florası %33' lük bir endemizm oranıyla ve barındırdığı 12.000'in üzerinde bitki taksonu ile çok zengin ve çeşitliliği yüksek olan bir yayılışa sahiptir. Kozmetik sektörünün gelişmesi, doğal kaynaklara dönüş, sağlık endişelerinin artması ve güvenli gıda ihtiyacı nedenleriyle, tıbbi ve aromatik bitkiler daha çok tercih edilmeye başlamıştır (Şenkul vd.,2017).

Bu bitkiler arasında, Ülkemizde ve dünyada doğal olarak yayılış gösteren “kan otu”, “kılıç otu”, “mayasıl otu” gibi farklı isimlerle tanınan kantaron türleri mevcuttur ve *Hypericum spp.* olarak bilinmektedir. Kantaronun; etkinliği ve klinik kullanılabilirliği üzerine birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte halen devam etmekte olan çalışmalar da mevcuttur.

Halk dilinde kırmızı kantaron, sarı kantaron veya bantof,olarak da bilinen *Hypericum spp.* yara iyileşmesi, antigastrit ve antiseptik etkiler için kullanılmaktadır (Baytop, 1984). *Hypericum spp.* herbasında bulunan hiperisinden dolayı antidepresan; biflavonoitleri ve hiperforinden dolayı sedatif, antienflamatuvar, antiülserojenik ve analjezik; flavonoit ve tanenlerinden dolayı diüretik ve astrenjan; uçucu yağı ise antifilojistik etkilidir (Çubukçu vd., 2002). Havadaki kısımlarının saflaştırılmış ekstraktlarının antidepresan etkisi de bilinmekte olup, antikanser ve antimikrobiyal aktiviteleri de araştırılmaktadır (Sökmen vd., 1999).

1.1. Kantaronun Tarihsel Gelişimi

Kantaron bitkisi 2400 yıldan uzun bir geçmişe sahiptir ve MÖ beşinci yüzyıldan beri bir yara iyileştirici olarak kullanımı söz konusudur. Bir dizi

Hypericum türünün, Kızılderili kabileleri tarafından ateş/öksürük ilacı olarak kullanılmış olduğu bildirilmiştir. Ünlü İngiliz bitki uzmanı Gerard (1597), bitkiyi kullanarak formüle ettiği St. John's Wort merhemini mevcut en iyi ve en değerli doğal yara iyileştirme tedavisi olarak nitelendirdi (Saddiqe vd.2010).

İlk en etkili ve yaygın olarak yayılan farmasötikler arasında Sarı kantaron ismiyle bilinen *Hypericum perforatum*'un L. (*H. perforatum*) 16. yüzyıldan sonra Avrupa'daki kullanımları, bitkinin damıtılmış yağının yaralar ve morluklar için bir tedavi olarak kullanılması olarak bildirilmiştir. Etkisinin yüksek olması sebebiyle cerrahlar yaraları temizlemek için kullanmanın yanısıra, Oleum Hyperici olarak Londra'nın ilk resmi farmakopesine dahil edilmesini sağladı (Urdang, 1944). Gerard's ise 1633'te Herbal, bitkisinin balsam olarak kullanıldığını kayıt altına aldı. Bu süre içinde. Culpeper (1652), bitkisel merhem benzersiz yara iyileştirici özelliklerine dikkat çekerken, bitkinin zehirli hayvan sokmalarına ve ısırıklarına karşı faydalı özelliklerinin de olduğu iddialarını savundu. Kantaron bitkileri arasında özellikle sarı kantaron için kaydedilen diğer popüler halk kullanımları arasında, bitkinin ülserler, tümörler için yağ veya merhem olarak ve idrar söktürücü olarak kullanılabileceği bilgileri paylaşılmıştır (Gunther, 1968). 1800'lerin sonlarında, King (1876) American Dispensatory'de önerilenler: idrar rahatsızlıkları, ishal, sarılık, menoraji, histeri, depresyonla birlikte sinirsel dengesizliklerde kullanımı ve travma için topikal kullanım hakkında bilgiler mevcuttur. Dispensatory'nin daha sonraki bir revizyonunda, spinal tahriş, şoklar, sarsıntılar, delinme yaraları ve histeri için bir Hypericum tentürü kullanımının faydaları belirlenmiştir (Felter ve Lloyd, 1898). Geçen yüzyılda Duke (1985), yumurtalık karsinomu, rahim kanserleri, mide kanserleri ve lenf tümörlerinin tedavisinde halk hekimliğinde kullanımının önemini vurgulamıştır. Duke, bronşiyal astım ve diğer birçok konuda, ishal, dizanteri, sinir depresyonu, histeri, kronik nezle, kuduz, solucanlar, kanamalar ve mesane sorunları, bunlardan birkaçı olarak tarihsel gelişimde yerini almıştır.

Görüldüğü gibi kantaronun tarihi gözden geçirildiğinde birçok alanda kullanım yeri bulmuş olan bu bitkinin geçmişten günümüze kadar uzanan bilimsel gelişimi dikkat çekmektedir. Son 30 yılda, klinik ve laboratuvar çalışmalarında kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve farmasötik öneme sahip tıbbi bitkilerin çağdaş listesindeki yerini korumuştur. Farmasötik preparatlarının tıbbi kullanımında, çok sayıda önemli fizyolojik, tarihi, kimyasal, farmakolojik ve farmakokinetik özellik belgelenmiştir. Aynı zamanda, antroglükosidler, flavonoidler ve floroglusin türevlerinin temel farmakolojik etkilerde rol aldığı geniş bir madde yelpazesi içermektedir. St. John's Wort özleri ile büyük miktarlarda seri üretilen ilaçlar, esas olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'da satılmaktadır ve diğer Avrupa ülkelerinin pazarlarına başarıyla

girmiştir. Bazı olumsuz yan etkiler de bitki ile ilişkilidir, en iyi bilineni ışığa duyarlılık ve daha az bilineni diğer ilaçlar/gıdalar ile olan etkileşimlerdir (Kapusta ve Dušek, 2003; Butterweck vd., 2000; Kumar vd., 2000; Milosevic vd., 2007).

1.2. Kantaron Türleri, Yapısı ve İçeriği

Günümüzde, bitkisel ekstreler birçok hastalığın tedavisinde alternatif olarak kullanılmaktadır. Ülkemiz, iklim ve ekolojik özellikleri sebebiyle tıbbi amaçlı tüketilen birçok bitki türüne sahiptir (Bayram vd., 2010). Bu bitkilerin birçoğunun antimikrobiyal etkileri olduğu ülkemizde ve yurtdışında yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Panizzi vd., 1993; Benli ve Yiğit 2005; Ertürk vd., 2010). Farklı amaçlar için kullandığımız kimyasal maddelerin, birçok istenmeyen yan etkisinin ortaya çıktığı ve gereksiz yere, uygunsuz dozlarda kullanılan kimyasalların da vücudumuzdaki direnç mekanizmalarını olumsuz yönde etkilediği bilinen bir gerçektir. Bu nedenle doğal ürünlere ve bunlardan elde edilmiş maddelere eğilim günden güne artmaktadır. Son yıllarda bitkisel ürünler ve etkinlikleri ile ilgili yapılan çalışmalardan ortaya çıkan olumlu sonuçlar da bu eğilimi destekler durumdadır.

Hypericaceae familyasına ait, dünya genelinde 500'den fazla; olan *Hypericum* cinsi Türkiye'de 20 seksiyonda yaklaşık 106 takson ile temsil edilmektedir (Ersoy vd.,2019). Bunlar arasında 45 takson endemiktir (Eroğlu vd., 2013). Yurdumuz *Hypericum* L. türleri bakımından önemli bir gen merkezidir (Şatana ve Arslan, 2012).

Bunlardan sarı kantaron *H. perforatum* L. terapötik etkileri yaklaşık ikibin yıldır bilinen en önemli tıbbi bitkilerden biridir (Özbek vd., 2019; Baytop, 1999. p.94-8., Ersoy ve Özkan, 2020). Avrupa'da yol kenarları tarlalar ve orman bölgelerinde kendiliğinden yetişen bitki Kuzey Amerika'ya da uyum sağlamış ve doğal olarak kırlarda yetişmeye başlamıştır. Bitkinin çiçek, tomurcuk ve toprak üstünde kalan kısımları toplanarak hemen kurutulduktan sonra kullanılmaktadır. Geçmiş tarihlerde sarı çiçekleri toplanarak güneş ışığı alan bir yerde zeytinyağında bekletildikten sonra yağın kırmızı renk almasıyla oluşan merhem yaraları özellikleri yanık yaralarını iyileştirmek için kullanıldığı bildirilmiştir. Yapılan farmakolojik çalışmalar bitkinin ve farklı ekstrelerinin antidepresan, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiviral aktivitelere sahip olduğunu göstermiştir. Bitkinin içerdiği sekonder metabolitler çok önem taşır ve ekonomik bir değeri de bulunmaktadır (Yaylacı vd., 2013). *Hypericum* türlerinin topraküstü kısımlarında, floroglusinoller (hiperforin, adhiperforin), %0.05-0.3 naftodiantron türevleri (hiperisin, psödohiperisin, izohiperisin), flavonoitler (hiperozit, rutin, kersitrin, izokersitrin, kersetin, kemferol), biflavonoitler

(biapigenin), fenolik asitler (kafeik asit, klorojenik asit ve fendik asit), steroller (psitostrol), uçucu yağ (n-alkanlar, monoterpenler), kateşik ve kondanse tanenler (kateşin, epikateşin, lökosiyanidin), ksantonlar (1,3,6,7 tetrahid- roksanton), fenilpropanoitler, A ve C vitamini gibi birçok biyoaktif bileşik içeriği bildirilmiştir (ESCOP Monographs, 2003; WHO Monographs, 2002; Hosni vd. 2008). Bitki özlerinin büyük bir çoğunluğunun *Staphylococcus aureus* ve *Mycobacterium smegmatis*'e karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri belirtilmiştir (Sakar ve Tamer, 1990).

Yapılan en son bilimsel çalışmalara göre, kantaron türlerinin etkili aktif bileşenlerinin fenolik maddeler ve çeşitli terpenoidler olduğu ortaya konmuş olup, kimyasal bileşenlerden en ilgi çekicilerin hiperforin ve hiperisin olduğu üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan klinik çalışmalar kantaronun sakinleştirici ve antidepresan etkisinin bu maddelerden kaynaklandığını desteklemektedir (Wyk ve Wink, 2004). Uçucu yağlar, kantaron türlerinde az da olsa bulunan fitokimyasallardandır. Yapılan bilimsel çalışmalarda çok sayıda uçucu yağ bileşeni ortaya konmuş olup, ülkemizde bulunan kantaron türlerindeki uçucu yağlarının en belirgin bileşiğinin α -pinen olduğu bildirilmiştir. Uçucu yağ oranı ve bileşenleri bitkilerin genetik yapılarına göre farklılık göstermekle birlikte, farklı yetiştirme koşulları, bitki kısımları, gelişme dönemi, hasat şekli ve sonrasındaki işlemlere göre de değişiklik gösterebilmektedirler (Özkan vd., 2013).

H. perforatum bitkisinin bileşimi, kompleks yapıda ve birbirinden farklı, farmakolojik etkileri önemli olan çok sayıda kimyasal bileşik bulunmaktadır. Bu durum, bitkinin tıbbi açıdan önemini arttırmakta ve tüm dünyada en çok araştırılan tıbbi bitkilerden biri olmasını sağlamaktadır. Sekonder metabolitler, sinerjik ve additif etki göstererek, başta antidepresan olmak üzere önemli farmakolojik etkilerin oluşmasını sağlamaktadır (Couladis vd., 2001). Bitkinin kimyasal bileşiminde, biyolojik aktiviteleri farklı yaklaşık 9 farklı bileşik grubu bulunmaktadır. *H. perforatum* bitkisinin antidepresan etkisi, karmaşık ve birbirinden farklı pek çok mekanizma üzerinden oluşmaktadır. Bugün bile bu mekanizmalar, kesin bir şekilde ortaya konulamamaktadır. İlk olarak, antidepresan etkinliğin tek başına naftodiantron türevi hiperisinden kaynaklandığı savunulmuş, ancak saf hâldeki hiperisin molekülüyle yapılan çalışmalarda aktivite tespit edilmeyince bir floroglusinol türevi olan hiperforin üzerine yoğunlaşmıştır. Depresyona karşı en etkili molekülün hiperforin olduğu belirlenmiş, saf hâldeki hiperforin molekülünün ve hiperforince zengin *H. perforatum* ekstresinin de tek başlarına da antidepresan etki gösterdiği tespit edilmiştir. Diğer yandan, fenolik bileşikler açısından oldukça zengin bir bitki olan *H. perforatum* türünün antidepresan etkinliği üzerinde flavonoidlerin rolünün

araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Ancak bu çalışmalarda, flavonoid bileşiklerinden bazılarının inhibisyon etkinliği gösterilmiş olsa da bu oldukça zayıf bir etkidir ve tüm aktivitenin bu mekanizmayla oluşmasının mümkün olamayacağı belirtilmiştir. İzoramnetinin ise *H. perforatum* ekstresinde hiperforin ile birlikte antidepresan etkiye katkıda bulunduğu kanıtlanmıştır (Radusiene, vd.2004).

Özetle, flavonoidler tek başlarına antidepresan etkiden sorumlu olmasalar da aktiviteye katkı sağlamaktadırlar. Ayrıca, alkol, sigara, nikotin ve kafein gibi maddelerle oluşan bağımlılıkların tedavisinde yararlı olabileceğini gösteren deneysel kanıtlar bulunmaktadır. Bitkinin gece beynin pineal bezinden melatonin salınımını artırarak uykuyu güçlendirdiği bildirilmiştir. Vitiligo tedavisine de destek olduğu bildirilmiştir. Ülser tedavisi, ishal tedavisi, romatizmal ağrı tedavisi, çocuklarda gece işemeleri gibi hastalıkların tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir. Sarılık hastalığı ve yara iyileştirici etkileri deneysel olarak da kanıtlanmıştır. Tüm çalışmaların sonucunda etkinliğin tek bir molekül grubundan değil, bitkinin total ekstresinden kaynaklandığı söylenebilir (Butterweck vd.,2003; Ersoy ve Özkan, 2020).

Bir diğer kantaron türü ise Türkiye'de *Hypericum* cinsinin endemik taksonlarından biri olan *Hypericum capitatum* dur. Bu bitkinin iki türü mevcuttur. *H. capitatum* var. *capitatum* (HCC) ve *H. capitatum* var. *luteum*'dur. Turuncu çiçeklere sahip *H.capitatum* Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde sınırlı bir alanda (Kilis, Gaziantep, Adıyaman ve Malatya) yayılış göstermektedir. Bitkinin çiçeklenme periyodu Nisan-Haziran aylarında olup, kuru kalkerli yamaçlar ve step alanlarında yetişebilen çok yıllık otsu yapıdadır. Bu kantaron türü ülkemiz için endemik olması nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir (TÜBİVES, 2013). Halk arasında yaygın bir kullanıma sahip olan, Kilis ve yöresine ait kırmızı kantaron olarak bilinen *H. capitatum* bitkisi ile son yıllarda yapılan çalışmalardan elde edilen olumlu sonuçlar bu bitki ile yapılacak çalışmaların önemini arttırmaktadır (Karaoğlu, 2014). Doku kültürü yöntemiyle çoğaltılıp yetiştirilen *H. Capitatum* bulunan MgOH bileşiğinin HIV-1'e karşı düşük oranda antiretroviral aktivite gösterdiği saptanmıştır. *HCC* bitkilerinin toprak üstü kısımlarının uçucu yağ bileşenleri araştırılmış olup, GC/GC-MS analiz sonuçlarında 48 farklı bileşen tespit etmişlerdir. Ana bileşenler α -pinen (%20,3), caryophylleneoxide (%11,8), hexadecanoicacid (%8,9), β -caryophyllene (%6,5) ve undecane (%3,8) olarak belirlenmiştir (Bağcı ve Yüce,2011). Yapılan bir diğer çalışmada ise, analiz edilen *HCC* bitki örneklerinde, uçucu yağ bileşenleri ve ana bileşenlerin oranlarının bitkinin kısımlarına göre oldukça büyük farklılıklar göstermesi dikkat çekicidir. Bitkinin herba ve çiçek kısmındaki ana bileşen α -pinen olarak tespit edilmiş olup, oranlar sırasıyla (%43,589) ve (%71,897) olarak bulunmuştur

(Karaoğlu, 2014). Kantaron bitkisinde kullanılan kısımların herba ve çiçek olduğu dikkate alındığında, kırmızı kantaronun (*H.capitatum*) ana bileşeninin α -pinene olduğu söylenebilir.

Morfolojik olarak, *H. capitatum*'u ayırt etmede iki tanısal karakter vardır. *H. capitatum*, yaprakları turuncu renklidir, sepali koyu kırmızıdır; diğeri ise, *H. capitatum* var. *luteum*, yaprakları, sarı ve sepali yeşil olarak rapor edilmiştir. Bu iki türde Türkiye Florasına aittir. Ülkemizde sadece doğal yayılış gösteren ve TÜBİTES (2013) kayıtlarına göre endemik olduğu bilinen *HCC* bitkisinin kimyasal yapısının ve antimikrobiyal aktivitesinin yeterli ölçüde çalışılmamış olması tıbbi amaçlı kullanımları için daha detaylı incelenmesinin gerekliliğini düşündürmektedir. Bu durum, endemik *H.capitatum* ile yapılacak çalışmaların önemini artırmaktadır.

1.3. Kantaronun Terapötik Etkileri

Hypericum (Hypericaceae), Türk halk hekimliğinde uzun zamandan beri yara iyileştirici özelliği kullanılan iyi bilinen bir cinstir (Bingöl vd., 2011). Hypericum ailesine ait türlerden biri olan *HCC*, yara iyileşme mekanizması için çok önemli olan antibakteriyel ve antioksidan özellikler gibi önemli özelliklere sahiptir (Akşit vd.2021; Farcas vd.,2019).

HCC'nin metanol ekstraktı yüksek fenolik içeriği nedeniyle antioksidan aktiviteye sahip olup, serbest radikalleri süpürme gücü, yüksek fenolik içeriği katyon radikalleri, bakır indirgeme gücü ve DNA hasar inhibisyon aktivitesi ile de antioksidan olarak işlev görme potansiyeline sahiptir. Çalışma sonuçları incelendiğinde, *HCC*'nin ilaç endüstrisinde potansiyel bir doğal antioksidan, antibütirilkolinesteraz, antimikrobiyal ve DNA hasarı inhibitörü kaynağı olarak kabul edilebileceği görülmektedir. Bu nedenle, *HCC*'nin aktif bileşenlerini karakterize etmek için daha fazla fitokimyasal ve biyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir (Boga vd.,2016).

2021 de Akşit vd.'nin yapmış olduğu bir çalışmada, *HCC*'nin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etkinliği Kirby-Bauer disk difüzyon duyarlılık testi kullanılarak test edilmiştir. Elektrospun PLGA/jelatin membranları içeren PLGA/jelatin ve *HCC* ekstraktı in vitro hücre tutunma ve proliferasyon çalışmaları ile değerlendirilmiş ve *HCC*'li ve *HCC*'siz membran insan fibroblast hücresi üzerinde toksik etki göstermemiş ve membrana *HCC* ilavesi hücre adezyonunu artırmıştır. Tüm sonuçlara göre, *HCC* içeren membran, yara örtüsü olarak ümit verici bir materyal olarak kullanılabilirliği gündeme gelmiştir.

Bir diğer önemli tür olan günümüzde ilgi gören ve dünyada en çok tüketilen şifalı bitkilerden biri olarak kabul edilen *H. perforatum* L. dir. *H. perforatum* özleri, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antioksidan ajan, yara gibi iyileştirici ve

ağrı kesici etkileri gibi çeşitli terapötik etki özellikleriyle tıbbi doğal ajanlar olarak kullanılmaktadır (Güneş vd. 2017). Sarı kantaron yağının *S. aureus*, *S. mutans dahil*, *P. vulgaris*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına belirli oranda etki gösterdiği bildirilmiştir (Ertürk vd.,2020).

Schemppet vd. (2003), subakut atopik dermatit tedavisi için *H. perforatum* içeren bir kremin (%1.5 hiperforine standardize ekstre) plasebo ile karşılaştırıldığında etkinliğini değerlendirmiş ve hafif ila orta dereceli atopik dermatitin topikal tedavisinde tek başına kullanımında *Hypericum* kreminin önemli bir üstünlüğünü göstermiştir. Peeva-Naumovska (2010), dermal veya vajinal uygulamaya uygun *H. perforatum* yağı (%30, %40 ve %50 *Hyperici oleum*) içeren üç lipofilik merhem formülasyonunun altı bakteri suşuna karşı antibakteriyel etkilerini değerlendirmiş: *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Micrococcus luteus ATCC9341*, *Moraxella catarrhalis* ve *Lactobacillus acidophilus* disk difüzyon yöntemi kullanılarak bakteriyel büyümenin inhibisyonu incelenmiştir. Bu sonuçlara göre, hazırlanan merhemlerin vajinal uygulamasının normal vajinal florasını bozmadan antibakteriyel etkinlik gösterdiği yönünde yorumlar yapılmıştır.

Havadan elde edilen ham bitki ekstraktlarının in vitro antibakteriyel aktivitesi ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. *H. perforatum*'un parçaları, bu bitkilerin yaraları, deriyi ve bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için geleneksel tıpta kullanımını destekler. Ekstraktların Stafilokoklara, Shigellae ve *Escherichia coli*' ye karşı etkili olduğu ve Gram-pozitif bakterilere karşı Gram-negatif bakterilere göre daha belirgin aktivite sergilediği bildirilmektedir (Avato vd., 2005). *H. perforatum*'un çiçekli kısımlarının etanolik ekstraktlarının Gram pozitif bakterilere (*Enterococcus faecalis* ve *S. aureus PTCC 1112*) karşı daha yüksek antibakteriyel aktivitesini, 25-26 mm aralığında büyüme inhibisyon bölgeleri ile diğerlerine göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Gram-negatif bakteriler (*Salmonella typhi PTCC 1595*, *Shigella dysenteriae PTCC 1188*, *Yersinia enterocolitica PTCC 1151*, *E. coli PTCC 1330* ve *Pseudomonas aeruginosa PTCC 1074*), bunlar için hiç veya çok az aktivite gözlemlendiği bildirilmiştir (Conforti vd. 2002). *H. perforatum*'un metanolik ekstraktlarının, 50 gmL-1 MIC değeri ile Gram pozitif bakterilere karşı iyi bir performans gösterdiğini kanıtlamıştır. Meral ve Karabay (2002), *H. perforatum*'un metanolik ekstraktlarının hem Gram pozitif (*S. aureus ATCC 29213*, *S. aureus 65381/P*, *S. epidermidis ATCC 12228* ve *E. faecalis ATCC 29212*) ve hem de Gram negatif (*P. aeruginosa ATCC*) 27853, *E. cloacae ATCC 13047*, *E. coli ATCC 29998* ve *E. coli ATCC 8737*) bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkinliği olduğunu bildirmiştir.

Gram pozitif (*Staphylococcus oxford*, *S. aureus*, *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sanguis*) ve Gram negatif bakterilere (*Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa* ve *E. coli*) karşı test edildiğinde, farklı *H. perforatum* ekstraktlarının antibakteriyel aktivitesi gösterilmiştir.

H. perforatum'un çiçekli toprak üstü kısımlarından elde edilen ekstraktlar ve fraksiyonlar, *H. pylori*'nin standart ve klinik izolatlarına karşı anti-Helicobacter aktivitesi açısından test edilmiş ve ekstraktların, 1.95 ile 250 gmL⁻¹ arasında MİK değerleri ile antibakteriyel düzeyde bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada, bitkinin bütanol fraksiyonu özü anti-Helicobacter etki göstermiştir (Reichling vd. 2001).

Gelişmekte olan ülkelerde en sık gözlenen enfeksiyon hastalıklarından biri de diş ve dişeti hastalıkları olarak bilinmektedir. Mikrobiyal dental plak içerisinde bulunan mikroorganizmalar bu hastalıkların primer kaynağı olarak gösterilmektedir (Wilson ve Ashley, 1990). Diş çürüğü oluşumundan sorumlu olan *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* gibi gram-pozitif asidojenik ve asidofilik özellikteki mikroorganizmaların yanında dentin dokusunun yıkımından yani var olan çürük lezyonun ilerlemesinden laktobasiller sorumlu bulunmuştur (Fitzgerald vd., 1980).

Candida albicans, özellikle çocuklarda/adelolanlarda ağız mukozasına tutunabilen, ağız florasından izole edilebilen, diş çürüğünün patogeneğinde aktif rol oynayan ve dentin dokusunda yüksek oranda yerleşim gösteren en yaygın mantar türü olarak bilinmektedir (Klinke vd., 2011). Mikroorganizmaların ağız içerisindeki dokular üzerinden uzaklaştırılması ile diş çürüğü ve dişeti hastalıklarının engellenebileceği bilinmektedir (Mc Donald vd., 2004). Ancak mikrobiyal dental plak için mekanik temizliğin dışında, kimyasal temizliğin de gerekliliği bilinmektedir (Loveren vd., 2000). Mekanik plak kontrolüne ek olarak florür ve antimikrobiyal kemoteröpatik kullanımları, bu tür hastalıklara karşı korunmada etkiyi artırabilirken (Davies vd., 2003) aynı zamanda da bilinçsizce kullanımlarından kaynaklı oral mikroorganizmaların direnç oranlarının artması gündeme gelmektedir. Ayrıca antimikrobiyal etkili ajanların dişleri boyama, ülseratif gingivitis, ağızda kuruluk, dokularda irritasyon, oral kanser oluşturma gibi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle bitkilerden elde edilen doğal antimikrobiyal bileşiklerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (Botelho vd., 2007; Lemos-Junior ve Villoria, 2008), Thaweboon ve Thaweboon, 2009; Sereviratne vd., 2011).

Literatür incelendiğinde, *H. perforatum* L.'nin antimikrobiyal maddelerin ağız patojenlerine karşı 1 etkinliği ile ilgili az sayıda bilimsel çalışma olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalar, 12 haftalık süre boyunca *H. perforatum* L. ekstratını içeren 300 mg'lık kapsülün (hypericin-% 0,31, hyperforin-% 3,0)

kullanılmasının, yanan ağız sendromu bulunan bireylerde semptomların görüldüğü bölge sayısını azalttığını bildirmişlerdir. Paterniti vd. (2010), deneysel olarak *H. perforatum* L. ekstratının etkileri değerlendirilmiş ve ligatür bağlanması sonucunda meydana gelen gingivomukozomal doku yaralanması ve alveolar kemik kaybı derecesini azalttığını bildirmişlerdir. Aynı zamanda gingivomukozal dokuya göç eden polimorfonükleer hücrelerin ve IL-1 β 'nin (proinflamatuvar sitokin) sayısını azaltarak antiinflamatuvar etki gösterdiğini açıklamışlardır. Bu bulgular doğrultusunda *H. perforatum* L. ekstratının inflamatuvar bir hastalık olan periodontal hastalığın tedavisinde uygulanabileceği sonucuna varmışlardır (Lüthi vd., 2009). Bir başka çalışmada ise, karyojenik bakterilerden *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus sobrinus*'a karşı *H. perforatum* L.'nin bir sekonder metaboliti olan hypericin'in fotodinamik antibakteriyel etkisini araştırmışlar, farklı konsantrasyonlarda hypericin'in test edildiği çalışmada 2,5 μ g/ml hypericin'in *Streptococcus sobrinus*'a antimikrobiyal etkinliği olduğunu göstermişlerdir (Süntar vd., 2015). Ballı ve Yamak (2020) ise, *H. perforatum* L.'nin farklı ekstraksiyonlarının (etanol, n-heksan, kloroform, etil asetat, n-butanol ve su ekstraktları) *Streptococcus mutans*, *S. sobrinus*, *Lactobacillus plantarum* ve *Enterococcus faecalis* üzerine antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişler. Sonuçta su ile yapılan ekstratın *S. sobrinus* ve *L. plantarum* (MIC:8 μ g/ml)'a karşı daha güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Diğer ekstratların ise *S. sobrinus*'a daha yüksek konsantrasyonda (MIC:16 μ g/ml) etki ettiğini göstermişlerdir (Ballı ve Yamak, 2020).

H. perforatum bitkisinin antidepresan etkisinin araştırılması amacıyla geçmişten günümüze yapılan çok sayıda in vivo deney ve klinik ve meta analiz çalışmaları mevcuttur. Depresyonun uzun süreli tedavi gerektirmesi ve bu tedavi süresince de toksiste ve tolerans gelişimlerinin oluşmasının olası ihtimaller arasında olduğu bilinmektedir. Linde, Berner ve Kriston tarafından 2008 yılında yapılan 29 klinik ve 5.489 hastanın katıldığı Cochrane meta-analiz çalışmasına göre; Klinikte kullanılan bazı antidepresanlarla (fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve essitalopram) *H. perforatum* standardize ekstrelerinin etkinliği incelenmiş ve ekstrenin sentetik antidepresanların birçoğuyla benzer etkiye, plaseboya göre ise daha yüksek bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Buna paralel olarak da daha az yan etkiye sahip olduğu belirlenmiştir.

Rahimi, Nikfar ve Abdollahi 2009 yılında yaptığı bir başka meta-analiz çalışma ise benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Cui ve Zheng tarafından yapılan meta-analiz çalışması kapsamında toplam 27 çalışma ve 3.126 hasta değerlendirilmiş, sonuçlar diğer meta-analiz çalışmaları ile uyumlu bulunup özellikle orta ve hafif şiddetteki depresyon tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörüne (SSRI) benzer etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. 2017 yılında

Xiang ve ark. tarafından yapılan bir diğerk meta-analiz çalışması sonuçları ise yine Cochrane analizini destekler niteliktedir. Genel olarak standardize %0,3 hiperisin ve %2-5 hiperforin içeren WS 5570, WS 5572, ZE 117, STW3, STW3- VI, LoHyp-57 ve LI-160 patentli *H. perforatum* ekstraktları ile plasebo ve sentetik antidepressanların karşılaştırıldığı çalışmalar değerkendirilmiş olup, sonuçlar yine değerkemiştir (Ersoy ve Özkan, 2020).

Tüm bunlar incelenirken *H. perforatum* bitkisinin içeriğindeki kimyasal bileşiklerin birçok ilaç etken maddesiyle etkileşim potansiyeli bulunduğu göz ardı edilmemesi ve mutlaka bir uzman gözetiminde kullanılması gerekliliğı bildirilmiştir.

Yapılan tüm literatür incelemeleri sonucunda *Hypericum* spp. nin Türkiye ve dünya çapında belirli denetimler çerçevesinde kullanımının birçok hastalık için alternatif bir tedavi yöntemi olabileceğı açıktır. Konuyla ilgili çalışmaların arttırılmasına ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu görölmektedir. Günümüz şartlarında antimikrobiyal direncin bu kadar artış yaptığı düşünölrse bu türün, kolay ulaşılabilir olması, toksik etkisinin olmaması ve yapılan çalışmalardan alınan sonuçların olumlu olması gibi özellikleri nedeniyle klinikte kullanıma alınmasının doğru bir yaklaşım olacağı düşünösesi önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Akthar, M., Degaga, B., & Azam, T. (2014). Antimicrobial activity of essential oils extracted from medicinal plants against the pathogenic microorganisms: a review. *Issues in Biological Sciences and Pharmaceutical Research*, 2(1), 1–7.
2. Akşit, N. N., Gürdap, S., İšoğlu, S. D., & İšoğlu, İ. A. (2021). Preparation of antibacterial electrospun poly (D, L-lactide-co-glycolide)/gelatin blend membranes containing *Hypericum capitatum* var. *capitatum*. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70(11), 797-809. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1765354>
3. Arumugam, G., Swamy, M. K., & Sinniah, U. R. (2016). *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng: Botanical, Phytochemical, Pharmacological and Nutritional Significance. *Molecules*, 21(4). <https://doi.org/10.3390/molecules21040369>.
4. Avato, P. (2005). A survey on the *Hypericum* genus: secondary metabolites and bioactivity. *Studies in natural products chemistry*, 30, 603-634.
5. Bağcı E, Yüce E, (2011). Constituents of the Essential Oils of Two *Hypericum capitatum* Choisy Varieties (var. *capitatum* and var. *luteum* Robson) from Turkey. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 14 (1) pp 106 – 113.
6. Balijepalli, M. K., Buru, A. S., Sakirolla, R., & Pichika, M. R. (2017). *Cinnamomum* genus: A review on its biological activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(2), 1–11.
7. Ballı, F.,Yamak, A. T. U. (2020). Assessment of the Antimicrobial Effectiveness of *Hypericum perforatum* L. and Secondary Metabolites against Pathogenic Oral Bacteria. *Black Sea Journal of Health Science*, 3(3), 51-62.
8. Batı Akdeniz Kalkınma Ajansı (BAKA), (2012). Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sektör Raporu.
9. Bayram, E., Kırıcı, E., Tansi, S., Yılmaz, G., Arabacı, O., Kızıl, S., Telci, İ. (2010).“Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Üretiminin Arttırılması Olanakları”, Ziraat Mühendisliği VII. Teknik Kongresi, Bildiriler Kitabı-1, 11-15 Ocak Ankara, 437-457,
- 10.Baytop, T. (1984). *Therapy with Medicinal Plants in Turkey*, Istanbul University Press, Istanbul, pp. 185.
- 11.Baytop, T.(1999). *Türkiye’ de Bitkiler ile Tedavi. (Geçmişte ve Bugün).* İstanbul Üniversitesi Yayınları. No: 253-255. Eczacılık Fakültesi. No: 40. Sanal Matbaacılık. S.372.

12. Benli, M, Yigit N., 2005. Ülkemizde yaygın kullanımı olan kekik (*Thymus vulgaris*) bitkisinin antimikrobiyal aktivitesi. *Orlab On-line Mikrobiyoloji Dergisi*, 03, 1-8.
13. Bingol, U.; Cosge, B.; Gurbuz, B. (2011). *Hypericum* Species in the Flora of Turkey. *Med. Aromat. Plant Sci. Biotechnol.* 5, 86–90.
14. Boga, M.; Ertas, A.; Eroglu-Ozkan, E.; Kizil, M.; Ceken, B.; Topcu, G. (2016). Phytochemical Analysis, Antioxidant, Antimicrobial, Anticholinesterase and DNA Protective Effects of *Hypericum capitatum* var. *capitatum* Extracts. *South African J. Bot.* 104, 249–257. doi:10.1016/j.sajb.2016.02.204.
15. Botelho MA, Nogueira NA, Bastos GM, Fonseca SG, Lemos TL, Matos FJ, Montenegro D, Heukelbach J, Rao VS, Brito GA. 2007. Antimicrobial activity of the essential oil from *Lippia sidoides*, carvacrol and thymol against oral pathogens. *Braz J Med Biol Res*, 40(3): 349-356.
16. Butterweck, V., Jurgensliemk, G., Nahrstedt, A., Winterhoff, H., (2000). Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test. *Planta Medica* 66, 3–6.
17. Butterweck V, Christoffel V, Nahrstedt A, Petereit F, Spengler B, Winterhoff H. Step by step removal of hyperforin and hypericin: activity profile of different *Hypericum* preparations in behavioral models. *Life Sci.* 2003;73(5):627-39.
18. Conforti, F., Statti, G. A., Tundis, R., Menichini, F., & Houghton, P. (2002). Antioxidant activity of methanolic extract of *Hypericum triquetrifolium* Turra aerial part. *Fitoterapia*, 73(6), 479-483.
19. Couladis, M., Baziou, P., Petrakis, P.V. and Harvala, C. (2001). Essential oil composition of *Hypericum perforatum* L. growing in different locations in Greece. *Flavour Fragrance J.* 16: 204- 206.
20. Çırak C, Jolita Radusiene, Valdas Jakstas, Liudas Ivanauskas, Fatih Yayla, Fatih Seyis, Necdet Camas (2016). *South African Journal of Botany* 104 (2016) 82–90 düzenle
21. Çubukçu., B., Meriçli, A.H., Mat, A., Sarıyar, G., Sütülpınar, N., Meriçli, F., *Fitoterapi, İstanbul Üniversitesi Yayınları No:4311, Eczacılık Fakültesi Yayınları, İstanbul* 79, 46 (2002).
22. Davies RM, Davies GM, Ellwood RP, Kay EJ. 2003. Prevention. Part 4: What advice should be given to patients? *Br Dent J*, 195: 135-141.
23. Davis P.H. (1967). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands Vol. 2*, University Press, Edinburgh, pp. 355-401.

- 24.Eroğlu Özkan E., Demirci B., Ünsal Gürer Ç., Kültür Ş., Mat A., Başer K.H.C., (2013). Composition of Essential Oils from Five Endemic Hypericum Species of Turkey, Organic Chemistry Curr Res, 2:1,
- 25.Ersoy, E., & Özkan, E. E. (2019). Yeni Çalışmalar Işığında Hypericum Türlerinin Farmakolojik Aktiviteleri. Sağlık Bilimlerinde İleri Araştırmalar Dergisi, 2(2), 71-79. DOI: 10.26650/JARHS2019-616370
- 26.ERSOY, E., & ÖZKAN, E. E. (2020). Geçmişten Günümüze Hypericum perforatum (Sarı Kantaron) ve Depresyon Tedavisi-Neler Biliyoruz?. J Lit Pharm Sci. 2020;9(2):137-48 DOI: 10.5336/pharmsci.2019-72764
- 27.ESCOP Monographs : The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products by ESCOP (2003, Hardcover, Revised)
- 28.Ertürk, R., Çelik, C., Kaygusuz, R., Aydın, H. (2010). Ticari olarak satılan kekik ve nane uçucu yağlarının antimikrobiyal aktiviteleri. Cumhuriyet Tıp Dergisi, 32: 281-286.
- 29.Ertürk, Ö., Aydın, G., & Çöl Ayvaz, M. (2020). Hypericum perforatum L. esansiyel yağının in vitro antimikrobiyal, antioksidan aktivite ve kimyasal karakterizasyonu. Artvin Çoruh Üniversitesi Orman Fakültesi Dergisi ISSN:2146-1880, e-ISSN: 2146-698X Yıl: 2020, Cilt: 21.Sayı:2, Sayfa: 330-339. DOI: 10.17474/artvinofd.702853
- 30.Farcas, A. D., Mot, A. C., Zagrean-Tuza, C., Ticolea, M., Sevestre, B., Kulak, M., ... & Parvu, A. (2019). Remarkable rutin-rich Hypericum capitatum extract exhibits anti-inflammatory effects on turpentine oil-induced inflammation in rats. BMC complementary and alternative medicine, 19(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2680-8>.
- 31.Fitzgerald RJ, Fitzgerald DB, Adams BO, Duany LF. 1980. Cariogenicity of human oral lactobacilli in hamsters. J Dent Res, 59(5): 832-837.
- 32.Güneş, S., & Tihminlioğlu, F. (2017). Hypericum perforatum incorporated chitosan films as potential bioactive wound dressing material. *International Journal of Biological Macromolecules*, 102, 933-943.
- 33.Hosni K., Msaada K.,Taarit M.B., Ouchikha O., Kallel M. and Marzouk B. (2008).Essential oil composition of Hypericum perforatum L. and Hypericum tomentosum L. growing wild in Tunisia. Industrial crops and products. 27: 308-314.
- 34.Kapusta, M.,Dušek, J., 2003. Therapeutic and toxicological aspects of biological activity of St. John's Wort (Hypericum perforatum). Ěeská a Slovenská Farmacie 52, 20–28.
- 35.Karaoğlu M., (2014). Kırmızı Kantaron (Hypericum capitatum

- var.capitatum)'un Farklı Bitki Kısımlarının Mineral Madde İçeriği ve Uçucu Yağ Bileşenlerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Kilis 7 Aralık Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü.
- 36.Klinke T, Guggenheim B, Klimm W, Thurnheer T. 2011. Dental Caries in Rats Associated with *Candida albicans*. *Caries Res*, 45(2): 100-106.
- 37.Kumar, V., Singh, P.N., Muruganandam, A.V., Bhattacharya, S.K., 2000. *Hypericum perforatum*: nature's mode stabilizer. *Indian Journal of Experimental Biology* 38, 1077–1085.
- 38.Loreven CV, Buijs JF, Cate JM. 2000. The effect of triclosan toothpaste on enamel demineralization in a bacterial demineralization model. *J Antimicrob Chemother*, 45(2): 153-158.
- 39.Lemos-Junior CA, Villoria GEM. 2008. Reviewed evidence about the safety of the daily use of alcohol-based mouthrinses. *Braz Oral Res*, 22: 24-31.
- 40.Linde, K., Berner, M. M., & Kriston, L. (2008). St John's wort for major depression. *Cochrane database of Systematic reviews*, (4).
- 41.Lüthi M, Gyenge EB, Engström M, Bredell M, Gratz K, Walt H, Gmür R, Maake C. 2009. Hypericin and mTHPC-mediated photodynamic therapy for the treatment of cariogenic bacteria. *Med Laser Applic*, 24: 227-236.
- 42.Mc Donald RE, Avery DR, Dean JA. 2004. *Dentistry For The Child and Adolescent*. 8th Edition, Indiana, Mosby Year Book., 340-356.
- 43.Meral, G. E., & Karabay, N. U. (2002). In vitro antibacterial activities of three *Hypericum* species from West Anatolia. *Turk. Electron. J. Biotechnol*, 19, 6-10.
- 44.Milosevic, T., Solujic, S., Sukdolak, S., 2007. In Vitro Study of Ethanolic Extract of *Hypericum perforatum* L. on Growth and Sporulation of Some Bacteria and Fungi. *Turkish Journal of Biology* 31, 237–241.
- 45.Orta Anadolu Kalkınma Ajansı (ORAN), 2015. Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sektör Raporu.
- 46.Özbek MU, Koç M, Hamzaoğlu E. (2019). Contributions to the *hypericum* l. section *oligostema* (boiss.) stef. (hypericaceae), and *hypericum turcicum* sp. nov. as a new species from Turkey. *Turk J Bot*.43(5):694-702.
- 47.Özkan,E.E., Demirci, B., Güner, Ç.Ü., Kültür, Ş., Mat, A., Başer, K.H.C., (2013). Essential Oil Composition of five Endemic *Hypericum* species from Turkey. Özkan et al. *Med Aromat Plants*. 2:2, <http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.100012>

48. Panizzi, L., Flamini G, Cioni PL ve ark. (1993). Composition and antimicrobial properties of essential oils of four Mediterranean Lamiaceae. *Journal Ethnopharmacol.* 39: 167–70.
49. Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzecrea S. 2010. Effect of *Hypericum perforatum*, in rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern Med*, 10(73): 1-10.
50. Peeva-Naumovska, V., Panovski, N., Grdanovska, T., & Fredro-Kumbaradzi, E. (2010). Formulations of St. John's Wort oil ointment and evaluation of its antibacterial effect.
51. Radusiene, J., Bagdonaite, E. and Kazlauskas, S. (2004). Morphological and chemical evaluation on *Hypericum perforatum* and *H. maculatum* in Lithuania. *Acta Hort. (ISHS)* 629: 55-62. 16.
52. Rahimi R, Nikfar S, Abollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: A metaanalysis *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009; 33(1): 118-127
53. Reichling, A., Weseler, R., Saller, R. (2001). A current review of the antimicrobial activity of *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*, 34, 116-118.
54. Saddiqe, Z., Naeem, I., & Maimoona, A. (2010). A review of the antibacterial activity of *Hypericum perforatum* L. *Journal of ethnopharmacology*, 131(3), 511-521. doi:10.1016/j.jep.2010.07.034
55. Sakar, M.K., Tamer, A.Ü. (1990). Antimicrobial Activity of different extracts from some *Hypericum* species. *Fitoterapia* Volume 1X1. No: 5.
56. Şatana A., Arslan B., Türkiye’de *Hypericum* L. Türlerinin Yayılışı Ve Farmakolojik Özellikleri, Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Sempozyumu, Tokat, 13-15 Eylül 2012. Düzelt
57. Schempp, C. M., Windeck, T., Hezel, S., & Simon, J. C. (2003). Topical treatment of atopic dermatitis with St. John's wort cream—a randomized, placebo controlled, double blind half-side comparison. *Phytomedicine*, 10, 31-37.
58. Sereviratne CJ, Wong RWK, Hagg U, Chen Y, Herath TDK, Samaranayake PL, Kao R. 2011. *Prunus mume* extract antimicrobial activity against pathogenic oral bacteria. *Int J Pediatr Dent*, 21(4): 299-305.
59. Sokmen, A., Jones, B.M. and Erturk, M. (1999). Antimicrobial activity of extracts from the cell cultures of some Turkish medicinal plants *Phytother. Res.* 13: 355-357.
60. Süntar I, Oyadı O, Akkol EK, Özçelik B. 2016. Antimicrobial effect of

- the extracts from *Hypericum perforatum* against oral bacteria and biofilm formation. *Pharm Biol*, 54(6): 1065-1070.
61. Swamy, M. K., & Sinniah, U. R. (2015). A comprehensive review on the phytochemical constituents and pharmacological activities of *Pogostemon cablin* Benth.: An aromatic medicinal plant of industrial importance. *Molecules*, 20(5), 8521–8547. <https://doi.org/10.3390/molecules20058521>.
 62. Swamy, K. M., Neeki, M. A., Bhaumik, S. H., Darshil, S. H., Vijay, R., & Kashyap, S. (2012). Phytochemical screening and in vitro antimicrobial activity of *Bougainvillea spectabilis* flower extracts. *International Journal of Phytomedicine*, 4, 375–379.
 63. Şenkul, Ç., & Seda, K. A. Y. A. (2017). Türkiye endemik bitkilerinin coğrafi dağılışı. *Türk Coğrafya Dergisi*, (69), 109-120. <http://doi.org/10.17211/tcd.322515>
 64. Thaweboon S, Thaweboon B. 2009. In vitro antimicrobial activity of *Ocimum americanum* L. essential oil against oral microorganisms. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 40(5): 1025-1033.
 65. TÜBİTES, (2013). http://turkherb.ibu.edu.tr/index.php?.sayfa=1tax_id=2042.
 66. Yaylacı Ö.K., Özgişi K., Sezer O., Orhanoğlu G., Öztürk D., Koyuncu O. (2013), Anatomical studies and conservation status of rare endemic *Hypericum sechmenii* Ocak & Koyuncu (Sect: *Adenosepalum*) from Eskişehir-Turkey, *Journal of Selçuk University Natural and Applied Science*, 2(1): 1-11.
 67. Wilson RF, Ashley FP. 1990. The relationship between the biochemical composition of dental plaque from both approximal and free smooth surfaces of teeth and subsequent 3-year caries increment in adolescents. *Arch Oral Biol*, 35(12): 933-937.
 68. World Health Organization. WHO (2002). Monographs on Selected Medicinal Plants. Vol 2. Geneva, Switzerland: WHO; 2002.
 69. Who 2017
 70. Wyk, B., Wink, M. (2004). *Medicinal Plants of the World: An Illustrated Scientific Guide to Important Medicinal Plants and their Uses*. Portland Oregon. Timber Press. 105.
 71. Xiang Q, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 2017; 210: 211– 221.

Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz Direncinin (GSBL) Halk Sağlığı Açısından nemi

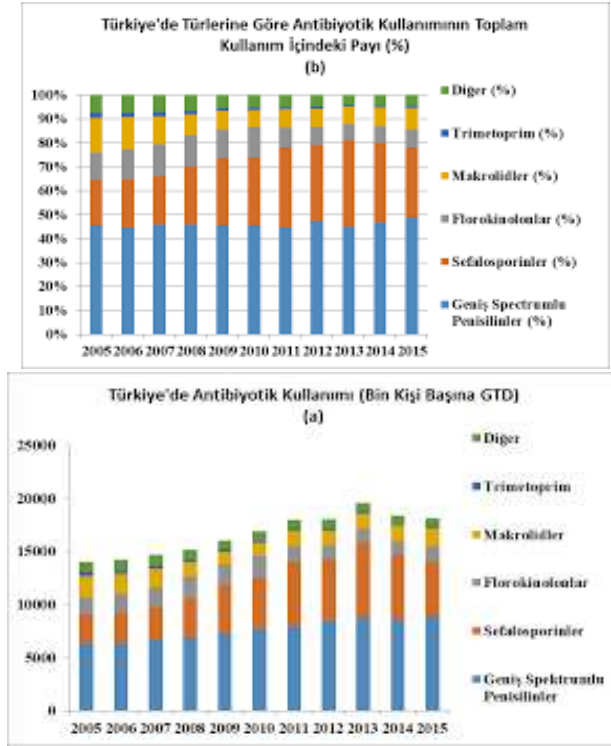
Tahsin Onur KEVENK¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aksaray Üniversitesi Veteriner Fakültesi Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Bölümü
ORCID: 0000-0003-2519-8060

1. GİRİŞ

1.1 Antibiyotiklerin Tarihçesi ve Klasifikasyonu

Antibiyotikler mikroorganizmaların büyümesini durduran veya öldüren doğal ya da sentetik olarak elde edilen çok etkili biyoaktif maddeler olarak tanımlanmıştır. Günümüzde, etki mekanizmalarına ve hedef mikroorganizmanın yapısına göre çok sayıda antibiyotik bulunmaktadır. Mikroorganizmanın hücre duvarı yapısını bozmak, protein sentezi sistemlerini veya mikroorganizmanın ihtiyaç duyduğu maddeleri yok etmek antibiyotiklerin bazı etki etme mekanizmaları arasında yer almaktadır. Antibiyotikler, bakteriyel hastalıkların tedavisinde ve büyümeyi desteklemek amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Dünya çapında antibiyotik tüketiminin yıllık ortalama 100.000-200.000 ton arasında olduğu tahmin edilmektedir (Topal et al. 2015).



Şekil 1 Türkiye'de Antibiyotik Kullanımı (The Center for Disease Dynamics Economics & Policy'in (Kılıç & Yenizlmez, 2019) (Yakupoğulları, Toraman, & Kızılgil, 2004)

Türkiye'de 2005-2013 yılları arasında antibiyotik kullanımının genel bir artış seyri içinde olduğu görülmektedir. 2013 yılı sonrasında ise antibiyotik kullanımında bir azalış eğilimi söz konusudur. Yine de ilgili dönem bir bütün olarak değerlendirildiğinde, Türkiye'de ortalama bin kişi başına GTD cinsinden antibiyotik kullanımının 16.620 düzeyinde olduğu ve antibiyotik kullanımının

ilgili dönemde ortalama %2,67 artış gösterdiği söylenebilir. 2005-2015 dönemi ortalama geniş spektrumlu penisilin kullanım ortalaması ise bin kişi başına 7.637 GTD düzeyindedir. 2006 ve 2014 yıllarında geniş spektrumlu penisilin kullanımında sınırlı azalışlar görülmüş olsa da geniş spektrumlu penisilin kullanımı ilgili dönemde ortalama %3.32 oranında artmıştır ve bu oranın toplam antibiyotik kullanımındaki artış oranından fazla olduğu görülmektedir. Türkiye’de kullanılan antibiyotiklerin büyük bir kısmını geniş spektrumlu penisilin ve sefalosporin grubu antibiyotiklerin oluşturduğu bildirilmiştir (Kılıç & Yenizlmez, 2019) (3)

Organizmaya uygulanan antibiyotiklerin %90’a varan oranları, metabolize olmadan vücuttan atılırlar. Bu nedenle, çevredeki antibiyotik kirliliğinin ana kaynağını teşkil eden insan ve hayvan dışkısı yüksek miktarda antibiyotik içerebilir. Antibiyotikler, fiziksel ve kimyasal özelliklerine bağlı olarak toprağa, sedimentlere ve yeraltı sularına ulaşabilmektedir (Topal et al., 2015)

1.2 Antibiyotiklerin Tarihçesi

Mikrobiyolojinin en büyük atılımını yaptığı 19. yüzyılın ikinci yarısında, mikroorganizmaların sağaltımda antibiyotiklerin potansiyele sahip olabileceklerini ilk düşünen Pasteur ve Joubert olmuştur. Steril idrarda iyi üreyen şarbon basillerinin diğer bakterilerle kirlenmiş idrarda üreyemediklerini ve sonunda öldüklerini saptayan araştırmacılar, bu gözlemlerinin nedenlerini deneysel olarak ortaya çıkarmak istemişlerdir.

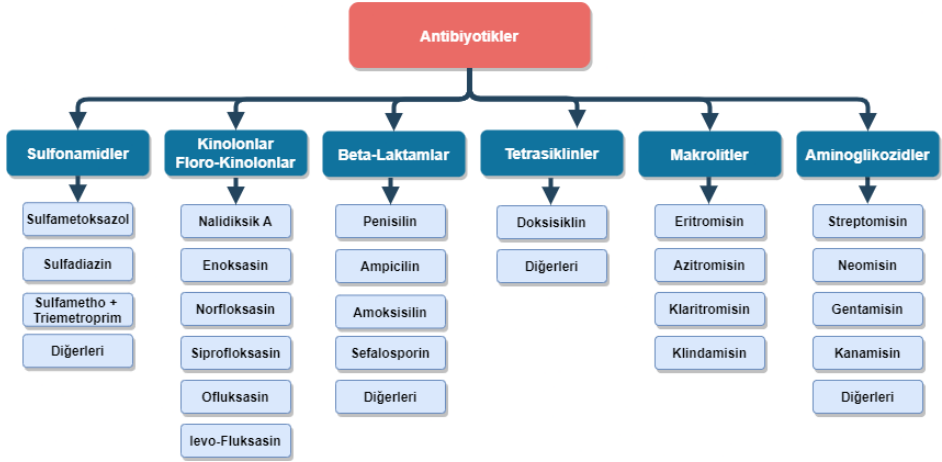
Pasteur ve Joubert’in, başka bakterilerle kirlenmiş idrara karıştırılan şarbon basillerinin deney hayvanlarında hastalık oluşturmadağını ortaya koymaları, enfeksiyonların antibiyotiklerle sağaltımı alanında devrimsel nitelikteki ilk adımlarını oluşturmuştur. 1909 yılında enfeksiyonları tedavi etme arayışı içinde olan Alman bakteriyolog Paul Ehrlich, arsenik bazlı bir madde bulmuş ve bu maddeye “salvarsan” ismini vermiştir. 19. yüzyılın ortalarında Louis Pasteur bu madde sayesinde, “bazı mikroorganizmaların diğerlerini öldürdüğü” şeklinde gözlemlerde bulunmuştur. Daha sonra 1928 yılında Londra’da St Mary’s hastanesinde *Staphylococcus* varyantları üzerinde çalışmalar yapan Alexander Fleming, bir rastlantı sonucu kültür ortamına bulaşmış bir küf mantarının çevresinde stafilokokların üreyemediklerini, hatta öldüklerini görmüştür. Bu mantarın kültür filtratları, deneysel enfeksiyonlarda birçok bakteriye karşı güçlü biçimde etkin bulunmuş ve Fleming, üreyen küf mantarlarının Penicillinum türünden oluşundan esinlenerek, etkili maddeye ‘penicillin’ adını vermiştir. Böylece ilk antibiyotik 1928 yılında Sir Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir.

Mikroorganizmalara karşı modern kemoterapinin ilk kullanımı, 1930'lu yıllarda sülfonamidlerin keşfi ile başlamıştır. 1943 yılına kadar Actinomycetes türleri üzerinde çalışmalar yapan Waksman ve arkadaşları, sonunda, *Streptomyces griseus* kültürlerinden streptomisin adını verdikleri bir madde elde etmişlerdir. 1944 yılından itibaren sağaltım amacıyla kullanılan bu antibiyotik, birçok gram pozitif ve gram negatif mikroorganizma yanında, *Mycobacterium*'lara karşı da çok etkili olmuştur. 1952 yılında makrolidlerin kullanıma girmesi, penisilinin alternatifi olarak görünmesiyle önem kazanmıştır. Ancak özellikle eritromisine direncin yüksek olması nedeniyle, kullanımı sınırlanırken, klaritromisin ve azitromisin gibi yarı sentetik türevler solunum yolu ve genital sistem enfeksiyonlarında kullanım alanı bulmuşlardır. 1960'larda penisilinaza dayanıklı penisilinlerin kullanıma girmesiyle, *S. aureus* enfeksiyonları sorunu büyük oranda çözümlenmiştir. 1970 yılında sülfonamidlerin toksik ve alerjik yan etkilerinin yanı sıra bakterilerin kolay direnç geliştirmesi nedeni ile trimetoprimle kombine edilinceye kadar kullanım alanları giderek sınırlanmıştır. 1972 yılında yarı sentetik amikasin ve netilmisin kullanıma girmiştir. 1970 yıllarının sonlarında, gonokokların çoğu penisilinlere dirençli hale gelmişlerdir. Bu yıllarda özellikle penisilin, metisilin, sefalosporinler, aminoglikozidler, klindamisin, eritromisin ve diğer antibiyotiklere dirençli hastane kaynaklı *S. aureus* enfeksiyonları dikkat çekmeye başlamıştır. Bu dönemi, yeni kuşak sefalosporinler, karbapenemler, sefamisin ve florokinolonlar gibi birçoğu geniş spektrumlu ve düşük dozlarda bakterisid etkili olan antibiyotiklerin kullanıma girmesi izlemiştir. 1980 yıllarının sonunda, nozokomiyal çoklu dirençli *M. tuberculosis* (MDR-TB) enfeksiyonları ön plana çıkmaya başlamıştır.

1990 yılından itibaren artık mikroorganizmalarda vankomisin gibi direnç gelişmesinin mümkün olmadığı düşünülen antibiyotiklere bile direncin varlığı kesin olarak anlaşılmıştır (Topal et al., 2015).

2. ANTİBİYOTİKLERİN SINIFLANDIRILMASI

Antibiyotikler birçok kritere göre gruplandırılabilir. Günümüzde kullanılan bilimsel sınıflandırma ise aşağıda belirtildiği gibi etki güçlerine, etki mekanizmalarına ve kimyasal yapılarına göre yapılmış sınıflandırmadır.



Şekil 2. Antibiyotiklerin Sınıflandırılması (Şadan, 2003)

2.1 Antibiyotiklerin Etkilerine Göre Sınıflandırılması

Antibiyotiklerin mikroorganizmalar üzerinde bakteriyostatik ve bakterisidal olmak üzere iki şekilde etki gösterdiği bildirilmiştir. Bakteriyostatik etki gösterenlerin bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önlediği belirlenmiştir. Bunun sonucu olarak gelişmesi veya üremesi duran bakterilerin bağışıklık sistemi elemanları tarafından kolaylıkla yok edildiği tespit edilmiştir.

Bakteriyostatik etkiye sahip antibiyotikler; tetrasiklin, makrolid, sülfonamid, amfenikol, linkozamid, metronidazol ve mikonazol olarak farklı gruplara ayrılırlar.

Bakterisidal etkisi olanlar ise ağır tahribatlar yaratarak bakteri hücrelerini yok ederler ve hücrenin ölmesine neden olurlar. β -laktam grubu (penisilinler, sefalosparinler, monobaktamlar, karbapenemler, beta laktamaz inhibitörleri), polipeptidler, florokinolonlar, vankomisin, rifamisin ve teikoplanin grubu antibiyotikler bakterisidal etkiye sahip antibiyotikler olarak bilinmektedirler (Topal et al., 2015).

Antibiyotikler etki etme şekillerine göre 5 gruba ayrılır. Bunlar;

i) bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive eden antibiyotikler, ii) sitoplazma membran permeabilitesini bozan antibiyotikler, iii) ribozomlarda protein sentezini bozan antibiyotikler, iv) bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler, v) bakteriyel antimetabolitler olarak bildirilmiştir. Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive eden antibiyotikler; beta laktamlar (penisilinler, sefalosparinler, monobaktamlar, karbapenemler), siklosein, ristosetin, basitrasin, teikoplanin ve vankomisin. Sitoplazma membran permeabilitesini bozan antibiyotikler: polimiksinler, gramisidin, nistatin, amfoterisin B, kandisein, ketokonazol, antifungal

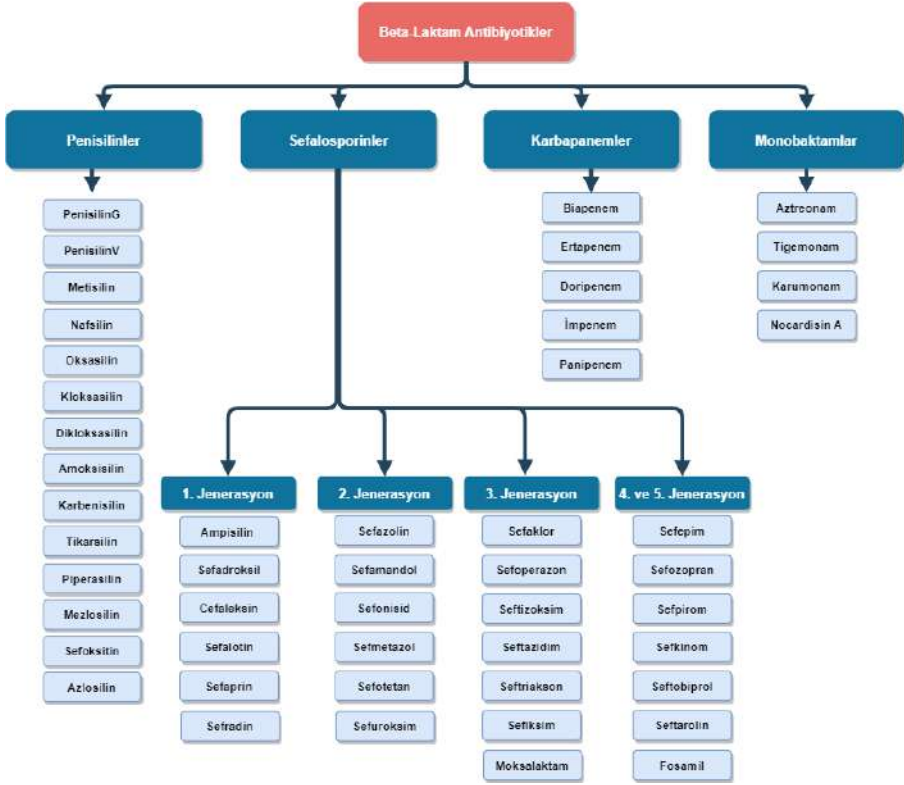
imidazoller, flukonazol, trizoller, heksaklorofen ve kationik deterjanlardır. Ribozomlarda protein sentezini bozan antibiyotikler: tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, amfenikoller, linkozamidler ve fusidik asit olarak sınıflandırılırlar. Bakteri genetik materyali üzerine etki yapan antibiyotikler, DNA ve RNA sentezini bozanlar olarak da tanımlanabilir. Bunlar; florokinolonlar, rifamisinler, nalidiksik asit, metronidazol, aktinomisetler, mitomisinler, bleomisin, asiklovir, doksorubisin, dounorubisin ve metotreksattır. Bakteriyel antimetabolitler ise sülfonamidler, sülfonlar, PAS, izoniazid, etambutol ve trimetoprim şeklinde sıralanabilir.

2.2 Antibiyotiklerin Kimyasal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

Kimyasal yapılarına göre antibiyotikler; beta laktamlar, fenikoller, sülfonamidler, tetrasiklinler, aminoglikozidler, makrolidler, linkozamidler, polipeptidler, kinolonlar, nitrofuranlar, imidazoller ve rifamisinler olarak sınıflandırılırlar. Görüldüğü gibi, günümüzde enfeksiyon tedavisinde başarıyla kullanılmakta olan pek çok antibiyotik grubu vardır. Özellikle son yirmi yıl içerisinde birtakım yeni antibiyotik sınıfları geliştirilmiş olup, pek çoğu çeşitli enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır. Her ne kadar genel olarak farklı mekanizmalar üzerinden etkili oldukları düşünülse de aslında bu ilaçların temelde yine geleneksel antibiyotiklerle aynı etki mekanizmasına sahip oldukları gözlenmektedir. Yeni antibiyotik grupları, özellikle direnç sorununun aşılması açısından, umut vaat ediyor gibi görünmektedir. Bununla birlikte, yakın zamanda özellikle linezolidde karşı gram pozitif direncinin gelişmiş olduğu bilinmektedir (Topal et al., 2015).

3. BETA LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler, yapısında biri azot ve üçü karbon olan dört üyeli doymuş bir beta-laktam halkası içerirler. Bunlardan monobaktamlar (beta-laktam halkası tek başına bulunur) dışında grubun diğer üyelerinde beta-laktam halkası beş veya altı üyeli bir başka halka ile birleşmiş durumdadır. Beta-laktam antibiyotikler grubunda penisilinler, sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler bulunmaktadır. Ayrıca, beta-laktam halkasını parçalayarak penisilinlere direnç gelişmesinde önemli rolü olan beta-laktamaz enzimlerini irreversibl olarak inhibe eden klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam da yapılarında beta-laktam halkası içerirler (Çiftçi & Aksoy, 2015; Tooke et al., 2019; Wang, Fast, Valentine, & Benkovic, 1999).



Şekil 3 Beta laktam grubu antibiyotiklerin sınıflandırılması (Anon, 2022)

3.1 Penisilinler

1929 yılında Alexander Fleming tarafından *Penicillium notatum*'dan (yeşil renkli küf mantarı) elde edilmiştir. Stafilokoklar üzerinde etkili olan bu madde penisilin G olarak tanımlanmıştır. Keşfedilen ve ilk kullanılan etkili β -laktamdır. 3 sınıfa ayrılır. Doğal penisilinler, yarı sentetik penisilinler, penisilin-beta-laktam inhibitör kombinasyonu (Tooke et al., 2019).

3.2 Sefalosporinler

Sefalosporinler geniş spektrumlu ve sayıca fazla olan antibiyotiklerdir. Sefalosporinlerin ilk kaynağı olan *Cephanosporium acremonium* mantarı 1945 yılında Giuseppe Brotzu tarafından Sardunya sahillerinde bir kanalizasyon çıkışına yakın yerden izole edilmiştir (Yakupogulları et al., 2004). Birinci kuşak sefalosporinler, ikinci kuşak sefalosporinler, üçüncü kuşak sefalosporinler, dördüncü kuşak sefalosporinler ve beşinci kuşak sefalosporinler olmak üzere 5 grupta toplanırlar.

3.3 Monobaktamlar

Dar spektrumlu antibiyotiklerin ilk grubu olan monobaktamlar 1980'lerde üretilmiştir. Yapısında β -laktam halkasından başka yan zincir olmaması sebebiyle diğer β -laktamlardan ayrılırlar. Bu β -laktamlar *Chromobacterium*, *Agrobacterium*, *Gluconobacterium*, *Flexibacterium* ve *Pseudomonas* gibi toprakta yaşayan farklı bakteriler tarafından üretilmekte ve çoğunluğu zayıf antibakteriyel etkinlik göstermektedir. Bu grupta yer alan, günümüzde klinik kullanımda olan tek monobaktam aztreonamdır (Yakupoğulları et al., 2004).

3.4 Karbapenemler

Karbapenemler tüm β -laktamlar içinde, çoğu Gram negatif, Gram pozitif, aerobik ve anaerobik bakterilerin dahil olduğu en geniş spektrumlu antibakteriyel aktiviteye sahiptirler (Çiftçi & Aksoy, 2015).

4. ANTİBİYOTİK DİRENCİ NEDİR?

Antibiyotiklerin keşfiyle neredeyse eş zamanlı olarak, mikroorganizmaların bu ilaçlara karşı direnç kazanabileceği ve gerekli önlemlerin alınmaması durumunda mevcut antibiyotiklerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde etkisini kaybedeceği düşünülmeye başlanmıştır (Topal et al., 2015).

Antibiyotik direnci, enfeksiyona neden olan bakteri ve mantarlar, onları tedavi etmek için kullanılan antibiyotiklere dirençli hale geldiğinde ortaya çıkar. Vücudun değil bakterilerin antibiyotiklere dirençli hale geldiğine dikkat etmek önemlidir. Antibiyotik direnci sırasında bakteriler ilacın etki mekanizmasını keşfeder ve ona direnmeye başlar. Sonuçta, bakteriler antibiyotiklerin saldırısına dayanabilir. Bu, ilacın artık bakteriler üzerinde çalışmadığına ve hastalığın devam etmesi anlamına gelir (Drawz & Bonomo, 2010).

4.1 Antibiyotik Dirençliliğinin Halk Sağlığı Açısından Önemi

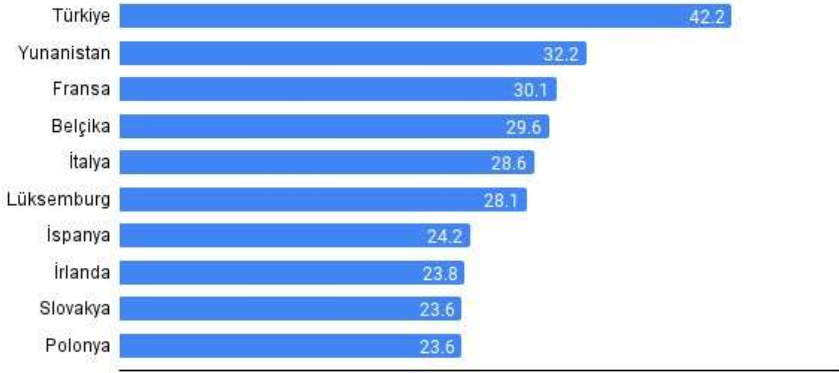
Artan antibiyotik direncinin temelinde aşırı antibiyotik kullanımı, gereksiz reçeteleme, gıda ve hayvancılıkta yaygın antibiyotik kullanımı ve yeni antibiyotiklerin geliştirilmesindeki güçlüklerin yattığını belirtilmektedir. OECD antibiyotik direncinin küresel bağlamda yaklaşık 700.000 kişinin ölümüne neden olduğunu ve mevcut direnç seviyesinin %40 oranında artması durumunda bu sayının 9,5 milyona ulaşabileceğini tahmin etmektedir (Küçükbüğrü & Acaröz, 2020).

OECD'nin 2016 yılında hazırladığı rapora göre Türkiye, OECD ülkeleri arasında açık ara en fazla antibiyotik kullanımı olan ülke olarak bildirilmiştir. Bu durum aynı zamanda en düşük ülkeden 4,4 kat, OECD ortalamasından ise 2 kat daha fazla antibiyotik kullanılması anlamına da gelmektedir (Selda & Lux, 2021).

OECD tarafından yayınlanan ve 2019 yılına ilişkin verilerin yer aldığı rapor, antibiyotik ilaçlara dirençte Türkiye'nin ilk sırada olduğunu bir kez daha ortaya koymuştur. OECD raporuna göre, Türkiye'de antibiyotikli ilaçlara direnç oranı %38. Türkiye'nin ardından %37 ile Yunanistan ve %35 ile Güney Kore gelmektedir (Selda & Lux, 2021).

En çok antibiyotik kullanan ülkeler

Her 1000 kişi için kullanılan günlük doz



OECD, antibiyotik kullanımının ülkelere göre dağılımı (Anon 2022b)

Antimikrobiyal direnç (AMD), tüm dünyada hasta bakım maliyetlerini artıran, hastanede kalış süresini uzatan ve tedavi başarısızlıklarına neden olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dirençli bakteriler, Avrupa'da yıllık olarak yaklaşık 25000 kişinin ölümünden sorumludur. Bu nedenle direnç sorununa yönelik ülkeler küresel yaklaşımları baz alarak kendi verileri doğrultusunda antibiyotik kullanım politikaları ve AMD kontrol mekanizmaları oluşturmalarıdır. Direnç sorunuyla mücadelede ulusal düzeyde antimikrobiyal direnç sürveyansı çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla ülkemizde 2011 yılında "Ulusal Antimikrobiyal Direnç Sürveyans Sistemi (UAMDS)" kurulmuştur ve çalışmalarına devam etmektedir (Çiftçi & Aksoy, 2015).

4.2 Antibiyotik Direnci Nasıl Gelişir?

Antibiyotiğe direnç 3 şekilde oluşur.

i)- İntinsik (Doğal) Direnç: Mikroorganizmaların bir genetik özelliği olarak ilacın hedefi olan bazı yapıları taşımamalarının veya ilacın yapısal bir özellikten dolayı hedefine ulaşamamasının bir sonucudur (Çiftçi & Aksoy, 2015).

ii)-Çevre ve Şartlara Bağlı Direnç: Antimikrobiyal ajanın in-vitro ve klinik etkinliği arasındaki farkı gösteren bir durumdur. Laboratuvar ortamında mikroorganizmaya karşı etkili olarak değerlendirilen antimikrobiyal ajan;

dokudaki oksijen basıncı, pH değişiklikleri veya enfeksiyon bölgesine ulaşamama konağa ait nedenlerle tedavide beklenen etki göstermeyebilir. Örneğin: 1. kuşak sefalosporinler (sefalekssin, sefadroksil,) kan-beyin bariyerini geçemedikleri için etkene karşı etkili bulunsalar da menenjit tedavisinde kullanılamazlar (Şadan, 2003).

iii)-Kazanılmış Direnç: Bakterinin genetik yapısındaki değişimlere bağlı olarak, önceden duyarlı olduğu bir antimikrobiyal ajandan genetik materyalinde meydana gelen çeşitli değişimlere bağlı olarak artık etkilenmemesi olayıdır. Günümüzde antimikrobiyal direncin ortaya çıkmasında en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır (Çiftçi & Aksoy, 2015).

1-) Kromozomal mutasyonlar: Değişiklik, kromozomal DNA’da sıralı bulunan genlerde olur (spontan). Hücrede belli işlevden sorumlu olan gende değişiklik olunca onun yönettiği işlevde değişir. Bir mikroorganizma ya bir antimikrobiyalin etkili olma mekanizmasını yöneten genlerin mutasyonla değişmesi o mikroorganizma o antimikrobiyale karşı direncin oluşmasına yol açar. Örneğin: ilacın bağlandığı reseptörün yapısı değişir ya da yeni bir reseptör oluşur. Kromozomal mutasyonla gelişen direnç başka türden bakterilere yayılmadığından ve mutasyona uğrayan bakterinin metabolizması da değişebilip üretmesi kısıtlanabileceğinden dolayı plazmidle oluşan dirence göre daha seyrek görülür (Blair, Webber, Baylay, Ogbolu, & Piddock, 2015).

2-) Kromozom dışı yapılar ile: Üzerlerinde ilaçlara karşı direnç genlerini taşıyan direnç yapıları; plazmidler, transpozonlar, insersiyon dizileri aktarıldıkları mikroorganizmaya bir/birden çok antimikrobiyale karşı dirençli olma özelliğini kazandırır (Blair et al., 2015).

4.3 Antibiyotik Direnci Araştırma Çalışmaları

Antibiyotik direncini önlemeye yönelik küresel girişimlerin öneminin fark edilmesi yeni bir durum değildir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Genel Kurulu 1998 yılında üye ülkelerin antibiyotik direncine karşı harekete geçmesi kararını almış; 2001 yılında antibiyotik direncinin sınırlandırılmasına yönelik DSÖ Global Strateji ’si yayınlanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü Genel Kurulu’nun 2005 yılı kararı, antibiyotik direncini sınırlama konusunda kaydedilen ilerlemenin yavaşlığına dikkat çekerek sağlayıcı ve tüketicileri akılcı antibiyotik kullanımına çağırmıştır. Halk sağlığına yönelik tehdidin önemine dikkat çekmek adına DSÖ, 2011 Dünya Sağlık Gününün temasını antibiyotik direnci olarak belirlemiş ve direnç gelişimini durdurmak için tüm dünyayı bu konuyu düşünmeye, konuyla ilgili harekete geçmeye ve sorumluluk almaya çağırmıştır (Topal et al., 2015).

4.4 Beta-Laktamaz Nedir?

Beta-laktamaz, beta-laktam antibiyotiklerdeki beta-laktam halkasının amid bağlarını parçalayarak bu antibiyotikleri etkisiz hale getiren enzimdir. Bakteriler tarafından ya kromozomlar veya plazmidler ya da transpozonlar adı verilen transfer edilebilir genetik elemanlar aracılığı ile sentezlenirler (Sağlam et al., 2011).

Antibiyotiklerin bilinçsiz ve sık kullanımı nedeniyle son yıllarda antibiyotik direnci giderek artmakta ve bu tüm dünyada önemli bir sorun teşkil etmektedir. Bu direnç artışı özellikle *Enterobacteriaceae* ailesi üyelerinde etkinliği yüksek olan β -laktam grubu antibiyotiklerde görülmekte ve tedavi başarısızlıkları sonucu morbidite, mortalite ve maliyet artışı ile sonuçlanmaktadır (Therrien & Levesque, 2000).

4.5 Beta-Laktamaz Salgılayan Bakteriler Hangileridir?

Beta-laktamazlar; gram pozitif, gram negatif ve anaerobik bakteriler tarafından sentezlenir. Gram negatif bakteriler gram pozitif bakterilerden daha çok sayıda beta-laktamaz üretmektedirler. Gram negatif bakterilerde bugün için bilinen 200 e yakın beta-laktamaz enzimi mevcuttur (Sağlam et al., 2011).

Dünya genelinde Genişlemiş Spektrumlu β -Laktamazlar (GSBL) Gram negatif bakterilerde, özellikle *Escherichia coli* ve *Klebsiella spp.*'de, β -laktam direncinin en önemli sebebidir. Septisemi, pnömoni, menenjit, üriner sistem enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, intestinal enfeksiyonlar, yumuşak doku enfeksiyonu gibi ciddi enfeksiyonlara sebep olmaktadır (Therrien & Levesque, 2000).

4.6 *Escherichia coli* Hakkında Genel Bilgiler

Escherichia coli, memeli hayvanların sindirim kanalında yaşayan yaygın bakteri türlerinden biridir. Normalde bağırsakta yaşadığı için, *E. coli* 'nin çevresel sularda varlığı dışkı kirlenmesinin bir belirtisi olarak bilinir.

E. coli, pediyatrist ve bakteriyolog olan Theodor Escherich tarafından bebek dışkılarında keşfedilmiştir ve adını ondan alır; *coli*, "kalın bağırsaktan" demektir. *E. coli*, genel olarak bakteri biyolojisinin anlaşılması amacıyla üzerinde sıkça çalışılmış bir model organizma olmuştur. Canlılar arasında hakkında en fazla şey bilinen organizma olduğu söylenebilir.

İnsanın bir günde dışkı yoluyla vücudundan geçen *E. coli* bakteri sayısı 100 milyar ile 10 trilyon arasındadır. Dışkıyı oluşturan bakteriler başlıca aerobik bakterilerdir, seçmeli anaerobik *E. coli* hücrelerinin sayısı diğer bakteri türlerinin binde biri dolayındadır. Başka hayvanlarda etkisiz olan bazı *E. coli* tipleri insana

bulaştıklarında hastalık yapabilirler. Bunların en ünlüsü sayılan *E. coli* O157:H7 adlı serotip kanlı ishale ve ölüme yol açabilir.

E. coli, normal bağırsak florasına aittir, biyolojik sınıflandırmada da bağırsaklarda yaşayan bakterilerden oluşan enterik bakteriler ailesinde yer alır. Bakteri çubuk şeklinde olup, boyutları 1-2 µm uzunluğunda ve 0.1-0.5 µm çapındadır.

E. coli gram-negatif bir bakteri olduğundan endospor oluşturmaz, pastörizasyon veya kaynatma ile ölür. Memeli hayvanların bağırsaklarında büyümeye adapte olmuş olduğu için en iyi vücut sıcaklığında çoğalır (Jang et al., 2017).

Bakterinin hastalıktan rolü

Bağırsak florasının normal bir üyesi olan *E. coli* ile konak organizma arasında uyumlu bir ilişki olduğundan bakteri normalde hastalık yapmaz. Ancak, ortama geçmesi halinde, ki bu aynı organizmada başka bir organ olabilir (idrar yolu enfeksiyonu ile mesaneye geçmek gibi) veya başka bir konak organizmanın bağırsağı olabilir, *E. coli* bir hastalık etmeni olabilir. Bazı *E. coli* tipleri içinde bulundukları hayvan için zararsız olmalarına rağmen insana geçtiklerinde hastalık yapabilirler. Bu hastalıklar arasında başlıca ishalleri hastalıklar olmakla beraber idrar yolu enfeksiyonları, menenjit, peritonit, mastitis, septisemi ve gram-negatif pnömoni de sayılabilir. *E. coli* 'nin, tavuk, dana ve başka hayvanlarda da hastalık yapabildiği gösterilmiştir (Nataro & Kaper, 1998).

Korunma

Gıdaların yıkanması patojen *E. coli* enfeksiyonunun yeme yoluyla yayılmasını engellemenin en etkili yoludur. *E. coli* bulaşmış yiyeceklerin kaynatılması da etkilidir.

Tedavi

Uygun tedavi, enfeksiyonun nedeni olan *E. coli* tipinin antibiyotik duyarlılığına bağlıdır. *E. coli* enfeksiyonlarını tedavide kullanılabilecek antibiyotikler arasında amoksisilin, ciprofloksacin, nitrofurantoin sayılabilir. *E. coli* 'nin neden olduğu her hastalık için her antibiyotik uygun olmayabilir, bu konuda bir doktora danışmak gereklidir.

Antibiyotiğe direnç gelişmesi büyüyen bir sorundur. Bunun başlıca nedeni insanlarda antibiyotiklerin gereksiz kullanımudur. Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreten *E.coli* suşları çeşitli antibiyotiklere dayanıklı bir beta laktamaz enzimi üretirler ve bunların tedavisi çok daha zordur. Çoğu durumda bu suşlara

karşı yalnızca iki oral antibiyotik ve damardan alınan sınırlı bir grup antibiyotik etkilidir (Qadri, Svennerholm, Faruque, & Sack, 2005).

4.7 *Klebsiella* Hakkında Genel Bilgiler

Morfolojik Özellikleri

Hareketsiz, sporsuz genellikle kapsüllü Gram negatif ve *Enterobacteriaceae* genel özelliklerini gösteren bazen ikişer ikişer bazen kısa zincir oluşturan 0.7-2.5 x 2.0-5.0 µm boyutlarında çomak şeklinde bakterilerdir.

Kültürel ve Biyokimyasal Özellikleri

En belirgin özellikleri geniş, polisakkarit yapıda kapsülünün bulunmasıdır. Buna bağlı olarak besiyerinde M tipi koloniler oluştururlar ve tümü hareketsizdir. Kanlı, serumlu besiyerlerinde kapsüllerini saklı tutarlar. En iyi kapsüllenme glikoz içeren besiyerlerinde görülür. *Klebsiella*'lar tüm bağırsak bakterileri gibi genel kullanım besiyerlerinde kolayca ürerler. 37°C'de, ortalama pH:7 en uygun üreme gösterdikleri değerlerdir. Buyyon gibi sıvı besiyerlerinde homojen bir bulanıklık ve dipte mukoid bir çöküntü oluşturarak ürerler. Katı besiyerlerindeki kolonileri tipik mukoid nitelikte, büyük, sarımtırak gri renkte ve M tipi kolonilerdir ancak uygunsuz koşullarda S ve R tipi kolonilere dönüşebilirler. *Klebsiella*'lar ısıya dayanıksızdırlar ve nemli ortamda 55°C'de yarım saatte ölürlər (Munoz-Price et al., 2013).

Doğal Ortamı

Klebsiella cinsi, toprakta, sulara, insan ve hayvanların bağırsakları ile üst solunum yollarının normal florasında %5-10 oranında bulunurlar.

Yaptığı Hastalıklar

Klebsiella cinsi hastaneden kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının 2-4. etkeni iken, toplumdan kazanılmış idrar yolu enfeksiyonlarının 3-4. en yaygın etkenidir. *Klebsiella*'lar hastane enfeksiyonlarının %8'inden sorumlu tutulmaktadır.

Tedavi ve Korunma

Klebsiella'ların normal bağırsak ve üst solunum yollarında bulunması, ortam koşullarına karşı dirençli olmalarını ve kolayca yayılmalarını sağlar. Korunmada özellikle hastane ortamında kesin aseptik koşullarda çalışma, gereçlerin sterilizasyonu, ortamın dezenfeksiyonu, çalışanların el temizliğine uymaları ve cerrahi kliniklerde, pansuman esnasında maske ve önlük kullanılması korunmak için alınabilecek önlemlerdendir (Munoz-Price et al., 2013).

4.8 Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz (GSBL) Üreten Etkenler Nasıl Yayılır?

Bakteri içeren suya veya kire dokunarak GSBL'leri almak mümkündür. Bu, özellikle insan veya hayvan dışkısu ile kirlenmiş su veya toprakla mümkündür. Bakteriye taşıyan hayvanlara dokunmak da bakterilerin yayılmasına neden olabilir. Antibiyotiklere direnç geliştirebilen bazı enfeksiyonlar, MRSA gibi GSBL'lerle bakteriyel enfeksiyon kapma riskini artırabilir. GSBL enfeksiyonu tokalaşma veya temas ile de kişiler arası bulaşabilir. GSBL'li bakteriler özellikle hastanelerde yaygındır. Bakterilerin yaşadığı tesislerdeki insanlara, nesnelere veya yüzeylere dokunan doktorlar, hemşireler veya diğer sağlık uzmanları tarafından en kolay şekilde yayılırlar. Ayrıca hijyen kurallarına dikkat edilmeden üretilmiş yiyeceklerin yenmesi ile de GSBL bulaşması mümkündür (Coque, Baquero, & Canton, 2008).

E. coli, sığır ve koyun eti de dahil olmak üzere çeşitli etlerde bulunabilir. Bakteri, kesim sırasında hayvanların mide ve bağırsaklarından etlere bulaşabilir. Hayvan çiftliklerinden gelen mikrop lu su, tarlalara erişirse mikrop, tarım ürünlerine de bulaşabilir. Yeşil yapraklı sebzeler özellikle *E. coli* riski taşır. Bazı *E. coli* tipleri içinde bulundukları hayvan için zararsız olmalarına rağmen insana geçtiklerinde bazı hastalıklara neden olabilirler (Sarıcı, 2015).

4.9 GSBL Dirençliliğinin Halk Sağlığı Açısından Önemi

Geniş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) üreten enterobakterilerin yol açtıkları enfeksiyonlar ve bu enfeksiyonlara bağlı gelişen ölümler Dünya çapında bir problem olmaktadır. GSBL pozitif enterobakteriler yalnızca hastane ve toplumsal kaynaklı değil, hayvansal kaynaklı gıdalar aracılığıyla da yayılmaktadır. Bu nedenle önemli bir gıda güvenliği ve halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Beta-laktam antibiyotiklerin yaygın ve bilinçsiz kullanımı GSBL üreten bakterilerin yayılmalarında en önemli faktörlerdendir (21). GSBL insanlara hayvansal gıdalardan da bulaşmaktadır. Peynir, süt, ruminant ve kanatlı etleri ile bulaşma görülebilmektedir (Pitout & Laupland, 2008).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bilinçsiz antibiyotik kullanımı sonucu ortaya çıkan dirençlilik, günümüzde etkin tedavinin önünde duran en önemli engel olarak bilinmektedir. Hastanelerde GSBL üreten organizmaların hastadan hastaya bulaşının önlenmesi ana amaç olmalıdır. Buna uygun olarak cansız çevrenin kolonizasyonu, sağlık personelinin eli ve medikal aletler ile olan çapraz bulaşa dikkat edilmeli ve hijyene önem verilmelidir.

Hayvansal kaynaklı bulaşların önlenmesinde öncelikle kontrolsüz antibiyotik kullanımı engellenmeli, antibiyotiklerin yarılanma ömürleri göz önünde bulundurulmalı ve gıda üretim yerlerinde hijyen ve HACCP kurallarına uyulması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Anon (2022). Antibiotics. SimpleMed Medical Learning. By Dr. Marcus Judge & Dr. Ethan Kavanagh <https://simplemed.co.uk/subjects/infection/antibiotics>
2. Anon (2022b). Which countries use the most antibiotics? Joe Myers World Economic Forum <https://www.weforum.org/agenda/2015/11/which-countries-use-the-most-antibiotics/>
3. Blair, J., Webber, M. A., Baylay, A. J., Ogbolu, D. O., & Piddock, L. J. (2015). Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature reviews microbiology*, 13(1), 42-51.
4. Coque, T. M., Baquero, F., & Canton, R. (2008). Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe. *Eurosurveillance*, 13(47), 19044.
5. Çiftçi, A., & Aksoy, A. (2015). Antibiyotiklere karşı oluşan direnç mekanizmaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Veterinary Sciences-Pharmacology and Toxicology-Special Topics*, 1(2), 1-10.
6. Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 160-201.
7. Jang, J., Hur, H. G., Sadowsky, M. J., Byappanahalli, M., Yan, T., & Ishii, S. (2017). Environmental Escherichia coli: ecology and public health implications—a review. *Journal of Applied Microbiology*, 123(3), 570-581.
8. Kılıç, E., & Yenizlmez, F. (2019). Türkiye ve AB Ülkelerinde Antibiyotik Kullanımı, Antibiyotik Direnci ve Dış Ticaret Dengesi Üzerine Bir Değerlendirme.
9. Küçükbüğrü, N., & Acaröz, U. (2020). GIDALARDA ANTİBİYOTİK KALINTILARI VE HALK SAĞLIĞINA ETKİLERİ. *Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni*, 11(3), 161-167.
10. Munoz-Price, L. S., Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., Daikos, G. L., Cormican, M., . . . Hayden, M. K. (2013). Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella pneumoniae carbapenemases. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(9), 785-796.
11. Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic escherichia coli. *Clinical microbiology reviews*, 11(1), 142-201.
12. Pitout, J. D., & Laupland, K. B. (2008). Extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. *The Lancet Infectious Diseases*, 8(3), 159-166.
13. Qadri, F., Svennerholm, A.-M., Faruque, A., & Sack, R. B. (2005). Enterotoxigenic Escherichia coli in developing countries: epidemiology,

- microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clinical microbiology reviews*, 18(3), 465-483.
14. Sağlam, D., Durmaz, S., Kılıç, H., Atalay, M. A., Erçal, B. D., Şarlı, Ş., & Perçin, D. (2011). KAN KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI SUŞLARINDA GENİŞLEMİŞ SPEKTRUMLU BETA-LAKTAMAZ SIKLIĞI VE ANTİBİYOTİK DİRENÇ PATERNLERİ. *Ankem Derg*, 25(4), 250-255.
 15. Sarıcı, B. (2015). *Tavuk etlerinde genişlemiş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklere dirençli enterik bakterilerin identifikasyonu ve direnç profillerinin tespiti*. yüksek lisans tezi), İstanbul Aydın Üniversitesi, İstanbul, Türkiye,
 16. Selda, E., & Lux, K. M. (2021). TÜRKİYE'DE ANTİBİYOTİK TÜKETİM MİKTARININ VE BİRİNCİ BASAMAK SAĞLIK HİZMETLERİNDE ANTİBİYOTİK REÇETELEME UYGULAMALARININ OECD ÜLKELERİ İLE KARŞILAŞTIRMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 30(1), 56-62.
 17. Şadan G. (2003). Beta-Laktam Antibiyotikler. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics*, 1(2):194-202
 18. Therrien, C., & Levesque, R. C. (2000). Molecular basis of antibiotic resistance and β -lactamase inhibition by mechanism-based inactivators: perspectives and future directions. *FEMS Microbiology Reviews*, 24(3), 251-262.
 19. Tooke, C. L., Hinchliffe, P., Bragginton, E. C., Colenso, C. K., Hirvonen, V. H., Takebayashi, Y., & Spencer, J. (2019). β -Lactamases and β -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of molecular biology*, 431(18), 3472-3500.
 20. Topal, M., Şenel, G. U., Topal, E. I. A., & Erdal, Ö. (2015). Antibiyotikler ve kullanım alanları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 31(3), 121-127.
 21. Wang, Z., Fast, W., Valentine, A. M., & Benkovic, S. J. (1999). Metallo- β -lactamase: structure and mechanism. *Current opinion in chemical biology*, 3(5), 614-622.
 22. Yakupoğulları, Y., Toraman, A. Z., & Kızılgil, A. (2004). Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten kan izolatu Klebsiella suşlarına karşı beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerin in-vitro etkinliği. *ANKEM Dergisi*, 18(2), 109-112.

Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığında (RIF) Hücre Adezyon Moleküllerinin Roller

Tiinçe AKSAK¹

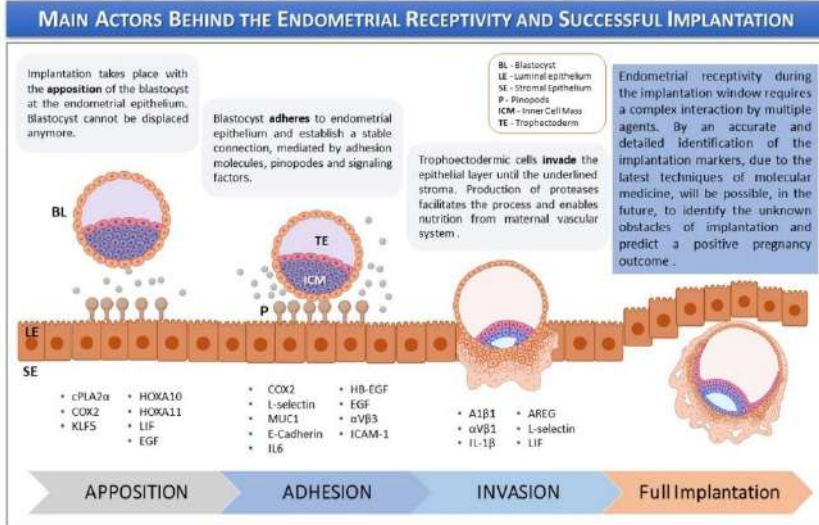
¹ Öğ. Gör. Toros Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler
tiince.aksak@toros.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7841-8456

GİRİŞ

İmplantasyon, menstrual sikusun orta sekretuar fazında blastokistin endometriyuma tutunması ve onu işgal etmesi ile gerçekleşen bir süreçtir. Başarılı bir implantasyon için blastokist ve endometriyumun karşılıklı uyumlu bir diyalog halinde olması önemlidir. Bu dönemde hem endometriyumdan hem de blastokistten başta adezyon molekülleri olmak üzere, büyüme faktörleri, sitokinler, kemokinler gibi çeşitli faktörler salgılanmaktadır. Salgılanan bu moleküller başarılı bir implantasyon süreci için önemlidir [1,2].

Blastokistin tutunması evresinde endometriyum yüzey epitelinde beliren ve pinopod adı verilen çıkıntılar blastokistin endometriyuma tutunmasını sağlamaktadır. Adezyon tamamlandıktan sonra blastokistteki trofoblastlar sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastlara farklılaşarak endometriyumun stromasına doğru invaze olmaya başlar ve maternal damarlar ile etkileşime girer[4,5].

İmplantasyona hazırlanırken hem endometriyum yüzey epiteli hem de blastokist, endometriyumun yüzey epiteline bağlanmasını sağlayacak bazı moleküller sentezler. İmplantasyon penceresinde blastokistin endometriyum mukozasına bağlanması bu adezyon moleküllerine bağlıdır [6,7]. İmplantasyon sürecinde endometriyum ve blastokistten arasındaki diyalog ve çapraz etkileşim başta integrinler, selektinler, immünglobülinler ve kadherinler gibi hücre adezyon moleküllerinin yanı sıra metalloproteinler, büyüme faktörleri, prostaglandinler, sitokinler ve hCG gibi hormonlar da dahil olmak üzere birçok biyolojik belirteç tarafından yönlendirilmektedir [8,9] [Şekil.1].



Şekil.1 Başarılı bir implantasyon sürecinde aktif rol oynayan belirteçler [35 no'lu kaynaktan alıntılanmıştır].

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), 40 yaş altı kadınlarda en az üç *in vitro* fertilizasyon (IVF) döngüsünde taze veya dondurulmuş yüksek kaliteli embriyo transferi sonrası klinik olarak gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. RIF yardımcı üreme teknikleri uygulanan infertil çiftler açısından yorucu bir olay olarak karşımıza çıkmaktadır [10,11,12]. Yardımcı Üreme Teknikleri ile çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin yaklaşık %50'sinde RIF görülmekle birlikte çoğunun etiyolojisi bilinmemektedir. Literatürde sperm anomalileri, uterus yapı bozuklukları, genetik, hormonal faktörler veya otoimmün hastalıkların RIF nedeni olabileceği konusunda yapılan çalışmalara rastlanmaktadır. RIF'te endometriyal reseptivite ile ilgili belirteçlerin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Özellikle $\beta 3$, $\alpha \nu \beta 3$ integrin, E kadherin ve L-selektin gibi belirteçler, bunların yanı sıra müsinler gibi biyolojik belirteçler endometriyal reseptivitede görev almaktadır [13].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, RIF vakalarında endometriyum ve blastokistten salgılanan adezyon faktörlerinin varlığına odaklanmıştır.

HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİ

Adezyon molekülleri organizmalarda hücrelerin yüzeylerinde bulunarak hücre- hücre, hücre- matriks etkileşimlerini sağlayan moleküllerdir. Hücre adezyon molekülleri hücrel farklılaşma, çoğalma büyüme, hücrel göç gibi olaylarda önemli rollere sahip olmakla birlikte kanser hücre gelişimi, embriyonel gelişim endotel hasarı ve inflamasyon, yara iyileşmesi gibi olaylarda da görev almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar bazı adezyon moleküllerinin implantasyonda da rol oynadıklarını göstermiştir. İmplantasyonda rol oynayan adezyon moleküllerinden bazıları şunlardır [14,15].

1. İntegrinler

İntegrinler, immünglobulin super ailesine ait glikoprotein yapıdaki membran proteinleridir. İntegrinler şimdiye kadar endometriyumda en çok çalışılan adezyon molekülleridir. Hücre hücre yapışmasında önemli rolleri olan $\alpha 2$ ve $\alpha 3$ alt birimlerine sahip integrinler olmakla birlikte endometriyumda en çok çalışılan integrinler $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$ $\alpha \nu \beta 3$ gibi tiplerdir. $\alpha \nu \beta 3$ integrinin, RIF vakalarında endometriyumda belirgin olarak daha düşük olduğu bu integrinin endometriyal reseptivite ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmüştür. $\alpha 2\beta 1$, $\alpha 3\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 6\beta 1$ gibi beta-1 grubu integrinler hem yüzey hem de bez epitelinde sentezlenirken, $\alpha 1\beta 1$, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha 5\beta 1$ integrinler stromal hücreleri tarafından ifade edilmektedir. Bununla birlikte $\alpha 4\beta 1$ integrinin başarılı bir implantasyon için gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Endometriyal stromada

azalmış $\alpha 4\beta 1$ ifadesinin tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkilendirilmesi en önemli kanıtlardan biridir [16,17,18].

2. Kadherinler

Kadherinler, hücre göçü, morfogenez, diferensiyasyon gibi olaylarda rol oynayan transmembran proteinleridir. Özellikle epitel hücrelerde bulunan tipi E-kadherinlerdir. Embriyoda hücreler arasındaki haberleşme ve embriyo bütünlüğünün korunmasında önemli rollere sahip olduğu bilinen E-kadherinler implantasyon sürecinde endometriyumdan da salgılanmaktadır. Farelerde yapılan çalışmalar E-kadherin ekspresyonunda bozulma olduğu tespit edilen blastokistin implantasyon başarısızlığı ile sonuçlandığı gözlenmiştir [19,20,21].

3. Selektinler

Lökosit ve endotel hücrelerin yüzeyinde yer alan glikoprotein yapıda transmembran proteinleri olan selektinler lökosit göçü, yapışma ve marjiasyon gibi olaylarda görev almaktadır. Son zamanlarda L-selektin ile yapılan çalışmalarda embriyodan salgılanan bu proteinin, endometriyum epitelinden salgılanan ligandı ile bağlanarak blastokistin endometriyuma yapıştığı gösterilmiştir.

Blastokistten salgılanan L-selektinin ligandı olan ve endometriyum epitelinden salgılanan MECA-79'un eksikliğinin veya yokluğunun erken gebelik kayıplarıyla ve RIF olgularıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir [22,23].

4. İmmünglobulin Süper Ailesi

Yapısal olarak transmembran protein ve sitoplazmik kuyruktan oluşan immünglobulin super ailesi immünglobulinlere benzedikleri için bu ismi almışlardır. Bulundukları hücre tipine göre vasküler adezyon molekülleri, sinirsel adezyon molekülleri, hücreler arası adezyon molekülleri ve lökosit fonksiyonlu adezyon molekülleri şeklinde gruplanmışlardır. İmplantasyon sırasında rol oynadıkları düşünülen bu aile endometriyumda hem yüzey epitelinden hem de stromadan salgılanmaktadır [24].

5. Müsinler

Musinler, endometriyumda yüzey epitel hücrelerinin apikal kısmında bulunan moleküllerdir. Endometriyum epitelini enzimatik aktivitelere karşı korunaklı hale getirmekte görevlidirler. Menstrual siklusun çeşitli evrelerinde yapısal olarak değişiklik göstermektedirler. Müsinlerin endometriyumda implantasyon penceresi oluşuncaya kadar blastokist yapışmasını engelleyici rol aldığı bilinmektedir [25,26]. Özellikle MUC-1 adlı müsinin hem proliferatif hem de

erken sekretuvar fazda blastokist yapışmasını önlediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Diğer bir musin olan MAG ise implantasyonun erken evresinde insan endometriyum lumen epitelinde görülmüştür. Yapılan bir çalışmada açıklanamayan infertilitesi olan kadınların %60'ında anormal MAG sentezinin olduğu gösterilmiştir [27,28].

6. Pinopodlar

Endometriyum yüzey epitelinde orta sekretuvar fazda ortaya çıkan pinopodlar, progesteron bağımlıdır. Pinopodları implantasyon penceresi sırasında ortaya çıkması ve sayılarının artması pinopodlar ile implantasyon arasındaki ilişkiyi düşündürmüştür. Yapılan çalışmalar implantasyon sırasında pinopodların blastokist bağlayıcı moleküller salgıladığının gösterilmesi ise bu düşüncenin doğruluğunu ispatlar niteliktedir. Blastokist endometriyum yüzeyine ulaştığında ilk önce pinopodlar ile karşılaşır [29]. Bunu takiben blastokistin apozisyon ve tutunma evresinde pinopodların aktif rol oynadığı bilinmektedir. Pinopodlar ayrıca implantasyonda önemli role sahip olduğu kanıtlanan Lösemi İnhibitör Faktör (LIF) salgılanmasında da görev almaktadır. Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınların orta sekretuvar faz endometriyumunda pinopodların az olması pinopodların implantasyon sürecindeki önemini göstermektedir.

SONUÇ

İmplantasyon penceresi sırasında reseptif endometriyum başarılı bir implantasyon için önemli rol oynamaktadır. Bu dönemde hem endometriyumda hem de blastokistte birtakım değişiklikler meydana gelmektedir. İmplantasyon sürecinde endometriyum epitel hücrelerinden ve blastokistten salgılanan adezyon molekülleri aktif rollere sahiptir [31,32]. Şimdiye kadar tekrarlayan implantasyon başarısızlığı olan kadınlarda adezyon molekülleri ile ilgili yapılan birçok çalışma bulunmasına rağmen rolleri henüz tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır.

RIF olgularında endometriyal reseptivitenin bozulması önemli bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. İmplantasyonda görev alan adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerin araştırılması endometriyum reseptivitesin anlaşılması ve buna bağlı olarak yardımcı üreme tekniklerinde kullanılan tedaviler ile gebelik oranlarının artırılması açısından önem arz etmektedir [33,34].

KAYNAKLAR

- [1]. Achache, H., Revel, A. (2006), Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 12, 731-46.
- [2]. Hamutoğlu, R., Kutlu, B.Ö., Dağdeviren, T., Bulut, H.E. (2018), Tekrarlayan implantasyon başarısızlığında hücre adezyon molekülleri. *FNG & Bilim Tıp Dergisi*, 4(1), 27-36.
- [3]. Whitby, S., Zhou, W., Dimitriadis, E. (2020), Alterations in Epithelial Cell Polarity During Endometrial Receptivity: *A Systematic Review*. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 596324.
- [4]. Das, M., Holzer H.E.G. (2012), Recurrent implantation failure: gamete and embryo factors. *Fertility and Sterility*, 97(5), 1021-7.
- [5]. Margarit, L., Gonzalez, D., Lewis, P.D., Hopkins, L., Davies, C., Conlan, R.S., Joels L., White, J.O. (2009), L-Selectin ligands in human endometrium: comparison of fertile and infertile subjects. *Human Reproduction*, 24(11), 2767-2777.
- [6]. Fox, C., Morin, S., Jeong, JW., Scott, RT Jr., Lessey, BA. (2016), Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? *Fertil Steril*, 105, 873-84.
- [7]. Cha, J., Sun, X., Dey, SK. (2012), Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*, 18, 1754-67.
- [8]. Sarani, S.A., Gaffari-Novin, M., Warren, M.A., Dockery, P., Cooke, I.D. (1999), Morphological evidence for the 'implantation window' in human luminal endometrium. *Human Reproduction*, 14(12), 3101-3106.
- [9]. Diedrich, K., Fauser, B.C.J.M., Devroey, P., Griesinger, G. (2007), The role of the endometrium and embryo in human implantation. *Hum. Reprod*, 13 (4), 365-77.
- [10]. Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., Cutting, R., Ong, K., Sallam, H., Li, T.T. (2014), Recurrent implantation failure: definition and management. *Reproductive BioMedicine Online*, 28 (1), 14-38.
- [11]. Urman, B., Yakin, K., Balaban, B. (2005), Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. A. General considerations and treatment options that may benefit the couple. *Reproductive BioMedicine Online*, 11 (3), 371-381.
- [12]. Coughlan, C., Yuan, X., Nafee, T., Yan, J., Mariee, N., Li, T.C. (2013), The clinical characteristics of women with recurrent implantation failure. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33 (5), 494-498.

- [13]. Simon, A., Laufer, N. (2012) Repeated implantation failure: clinical approach. *Fertility and Sterility*, 97 (5), 1039-43.
- [14]. Cavagna, M., Mantese, JC. (2003), Biomarkers of endometrial receptivity--a review. *Placenta*, 24(B):39-47.
- [15]. Kimber, SJ. (2000), Molecular Interactions at the Maternal- Embryonic Interface During the Early Phase of Implantation. *Sem Reproductive Med*, 18 (3), 237-253.
- [16]. Carson, D.D., Bagchi, I., Dey, S.K., Enders, A.C., Fazleabas, A.T., Lessey, B.A., Yoshinaga, K. (2000), Embryo Implantation. *Developmental Biology*, 223 (2), 217-237.
- [17]. Schutt, A.K., Atkins, K.A., Slack-Davis, J.K., Stovall, D.W. (2015), VCAM-1 on peritoneum and $\alpha 4 \beta 1$ integrin in endometrium ther implications in endometriosis. *Int. J. Gynecol. Pathol*, 34, (1), 85-9.
- [18]. Thomas, K., Thomson, A.J., Septhon, V., Cowan, C., Wood, S., Vince, G., Kingsland, C.R., Lewis-Jones, D.I. (2002), The effect of gonadotropic stimulation on integrin expression in the endometrium. *Human Reproduction*, 17 (1), 63-68.
- [19]. Behrens, J. (1994), Cadherins as determinants of tissue morphology and suppressors of invasion. *Acta Anat (Basel)*, 149, 165-9.
- [20]. Wilson, GA. (1996), Cell adhesion molecules fundamental facts. *R&D Systems*.
- [21]. . Defrère, S., Van, Langendonck, A., Moulin, P., Befahy, P., Gonzalez, D., Martinez-Madrid B., et al. (2005), Human endometrial epithelial cells (EEC) constitutively express more intercellular adhesion molecule (ICAM)- 1 than endometrial stromal cells (ESC) in culture. *Am J Reprod Immunol*, 54,5-12.
- [22]. Terekci, H., Şahan, B., Top, C. (2008), Hücre adezyon molekülleri. *Nobel Med*, 10, 1-7. 35.
- [23]. Ehrhardt, C., Kneuer, C., Bakowsky, U. (2004), Selectins-an emerging target for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 56,527-49.
- [24]. Ergüler, G., Demir, N., Demir, R. (2002), Adezyon moleküllerinin yapısal özellikleri ve fonksiyonları. *T Klin J Med Sci*, 22, 313-27.
- [25]. Deloia, S.A., Krasnow, J.S., Brekosky, J., Babaknia, A., Julian, J., Carson, D.D. (1998), Regional specialisation of the cell membrans associated mucin (MUC-1) in human uterine epithelia *Human Reproduction*, 13(10), 2902-2909.
- [26]. Carson, D.D., Julian, J., Lessey, B.A., Prakobphol, A., Fisher, S.J. (2006), MUC 1 is a scaffold for selectin ligands in human uterus. *Frontiers in Bioscience* , 11, 2903-2908.

- [27]. Carson, D.D., Desouza, M.M., Gloria, E., Regisford, C. (1998), Mucin and proteoglycan functions in embryo implantation. *BioEssays*, 20, 577-583.
- [28]. Raheem, A.K., Marei, W.F.A., Campbell, B.K., Fouladi-Nashta, A.A. (2016), *In vivo* and *in vitro* studies of MUC1 regulation in sheep endometrium. *Theriogenology*, 85 (9), 1635-1643.
- [29]. Mokhtar, M.H., Giribabu, N., Salleh, N. (2020), Testosterone Decreases the number of Implanting Embryos, Expression of Pinopode and L-selectin Ligand (MECA-79) in the Endometrium of Early Pregnant Rats. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17 (7), 2293.
- [30]. Chen, Qiu-ju., Sun, Xiao-xi., Li, Lu., Gao, Xiao-hong., Wu, Yu., Cheng, Li-nan. (2007), Endometrial Mucin-1 and Pinopode in Peri-implantation Phase in Ovarian High Responders during Controlled Ovarian Hyperstimulation Cycles. *Journal of Reproduction & Contraception*, 18(3),187-196.
- [31]. Lippincott Williams and Wilkins, (2010), *Langman's Medical Embriology*, in First week of development: Ovulation to implantation, p 31-50.
- [32]. Ercan, C.M., Ceyhan S.T., (2021), *Endometriyal Receptivitede Güncel Durum*, TSRM, <https://www.tsrn.org.tr/pro/>
- [33]. Moore, K., Persaud, T.V.N. (2002), *Klinik Yönleri ile İnsan Embriyolojisi*. 6th ed.; Kanada, p 41-48.
- [34]. Geçgil, Ö.F., Tekrarlayan İmplantasyon Başarısızlığında Endometrial Hasarlanmanın Endometriumdaki Etkileri. (2021), Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Adana.
- [35]. Governini, L., Luongo F.P., Haxhiu, A., Piomboni, P., Luddi, A. (2021), Main actors behind the endometrial receptivity and successful implantation. *Tissue and Cell*, 101656.

Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinin Bazı Ülke Sistemleri Üzerinden Karşılaştırılmalı Değerlendirilmesi

Tuba BAYDAN¹, Celalettin ÇEVİK²

1 Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-6285-74000

2 Doç. Dr., Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-1123-6196

1. GİRİŞ

1.1. Sağlık Hizmeti Kavramı

Günümüzdeki sağlık sisteminde bireylerin verilen sağlık hizmetleri hakkında bilgilenmeleri, sağlığı koruma ve geliştirme uygulamalarını benimsemeleri, kendi sağlıklarıyla ilgili kararlar verirken etkin olmaları, hak ve sorumluluklarını bilmeleri beklenmektedir (Yılmaz & Tiraki, 2016). Sağlık Hizmeti Kavramı, Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkındaki Kanun maddelerinde, “İnsan 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 hizmetidir.” şeklinde tanımlanmakta ve aynı zamanda birey ve toplumun, verimli çalışması, sağlıklı ve uzun ömürlü olması için sunulan hizmetlerin bütünüdür (Arık & İleri, 2016).

Sağlık hizmetleri sisteminin en önemli çıktıları sağlıklı insan ve sağlıktır. Bu sebeple sağlık hizmetleri sunumu, toplumun devamlılığı ve üretkenliğini sağlayan stratejik bir kaynak olmasının yanında, aynı zamanda bireyin yaşam kalitesini arttıran ve devamlılığını destekleyen önemli bir faktördür (Ramazan, 2015). Sağlık sistemlerinin hastaları, hastalık maliyetleri açısından finansal olarak koruma, sağlığın geliştirilmesi ve toplumun gereksinimlerine yanıt verme olmak üzere üç temel amacı vardır. Bu amaçlar doğrultusunda, tıbbi ilerlemeler ve güncel gelişmeleri takiben toplumun sağlığının geliştirilmesi, sağlık hizmetlerine erişimde toplumun tüm kesimleri arasındaki eşitsizlik ve farklılıkların en aza indirilmesi amaçlanmıştır (Bulut & Uğurluoğlu, 2020).

1.2. Sağlık Hizmetlerinin Sınıflandırılması

Sağlık hizmeti kısaca sağlığın, korunması ve devam ettirilmesi için sunulan hizmetler şeklinde tanımlanmıştır (Gençoğlu, 2018). Sağlık hizmetleri bireysel olarak değerlendirilmeyip, tüm toplumu kapsayan geçiştirilemez ve ertelenemez bir hizmet türüdür (Aygar & Önsüz, 2017). Sağlık hizmetleri koruyucu, tedavi edici ve rehabilite edici olmak üzere üçe ayrılır. Koruyucu sağlık hizmetleri kişiye ve çevre yönelik olarak ikiye ayrılır. Kişiye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerine aile planlaması, ilaçla koruma, iyi beslenme örnek verilebilir. Çevreye yönelik koruyucu sağlık hizmetlerine ise hava kirliliğinin kontrolü, konut sağlığı ve atıkların kontrolü örnekleri verilebilir. Tedavi edici sağlık hizmetleri 1. basamak, 2. basamak ve 3. basamak sağlık hizmetleri olmak üzere üçe ayrılır. Rehabilite edici sağlık hizmetleri de tıbbi ve sosyal olmak üzere ikiye ayrılır (Sungur, 2021).

1.3. Birinci Basamak Sağlık Hizmetleri ve Özellikleri

Birinci basamak sağlık hizmeti, kaliteli bakım sunma yeteneği ile tanınan, eşitlikçi ve düşük maliyetli olan, dünyadaki sağlık sistemlerinin temelidir (Murphy, Burge, & Wong, 2019). Birincil bakım sağlığın teşviki, kronik durumların yönetimi, akut durumların tedavisi ve erken müdahaleyi içerebilmektedir. Bu hizmetler hemşireler, pratisyen hekimler ve ebeler dahil olmak üzere bir grup kişi tarafından verilmiştir (Thomas et al., 2019). Sağlık hizmetlerinin artan maliyetleri, nüfusun yaşlanması ve kronik hastalıkların artan yükü, sağlık politikasında birinci basamak sağlık hizmetlerine odaklanmayı arttırmıştır (Kivelä, Elo, & Kääriäinen, 2018). Güçlü birinci basamak sağlık hizmeti sistemleri daha verimli olup daha düşük hastaneye yatış oranlarına, daha az sağlık eşitsizliğine, daha düşük mortaliteye ve daha iyi sağlık sonuçlarına sahiptir (Calma, Halcomb, & Stephens, 2019). Birinci basamak sağlık hizmetlerinin ilkeleri, sağlığın sosyal belirleyicileri, evrensel sağlık kapsamı, entegre sağlık hizmetlerine erişim, sağlıkta eşitlik ve kişi odaklı bakımı içermiştir (Murray-Parahi, DiGiacomo, Jackson, Phillips, & Davidson, 2019).

1970’li yıllarda dünyadaki sağlık düzeyinin beklenenin altında olması, ülkeler arasında ve ülkelerin farklı bölgeleri arasında sağlık eşitsizliklerinin bulunması başlıca sorunlardandı. Bu sorunları çözmek amacıyla 1977 yılında “2000 Yılında Herkese Sağlık” hedefi kabul edilmiş ve 1978 yılında Kazakistan’ın başkenti Alma Ata’da Temel Sağlık Hizmetleri Konferansı toplanmıştır. Bu konferansta, dünyada sağlık düzeyini iyileştirme ve sağlık hizmetlerini geliştirme ile ilgili politikalar ve “2000 Yılında Herkese Sağlık” hedefi için izlenecek ilkeler belirlenmiş, toplantı sonunda bildiri ile açıklanmıştır (Öztek, 2018). Alma Ata Konferansında temel sağlık hizmetlerinin tanımına yer verilmiş ve bütüncül bir yaklaşım ile sunulmasının önemi vurgulanmıştır. Bu konferansta tanımlanan temel sağlık hizmetinin özelliklerine bakıldığında ulaşılabilirlik, süreklilik, toplum katılımı, sevk zinciri ve kapsayıcılık gibi birçok özelliğin yer aldığı görülmüştür (Bambal et al., 2010). Temel sağlık hizmetleri, koruyucu hizmetlerle evde ve ayaktan tedavi hizmetlerinin bir arada sunulduğu hizmet basamağını anlatır. Bu yerler halkın ilk başvuru basamağıdır. Tanı ve tedavinin bu basamakta yapılmadığı kişiler ikinci basamağa sevk edilirler. Buna göre kişiye yönelik koruyucu hizmetlerle birinci basamak tedavi hizmetlerinin verildiği aile sağlığı merkezleri, temel sağlık hizmetlerine örnektir (Öztek, 2018).

Hizmetin ilk başvuru yeri olma özelliği; sağlık hizmetinden yararlanmak isteyen bireyin herhangi bir sağlık sorunu sebebiyle ortaya çıkan her yeni bakım ihtiyacında sağlık sistemiyle ilk karşılaştıkları yer olmasını tanımlamıştır (Ayhan Başer et al., 2015). Birinci basamak sağlık hizmetlerinin diğer özelliği olan kapsayıcılık ise, ülkedeki herkesin sağlık hizmetinden yararlanması, hiç kimsenin

hizmetin kapsamının dışında olmamasıdır (Bazemore, Neale, Lupo, & Seehusen, 2018). Süreklilik ise, hasta ile birinci basamak sağlık hizmeti veren sağlık kuruluşunun arasındaki ilişkinin sadece hastalığı değil sağlıklı dönemi de barındırmasıdır. Yani kısaca hizmetin kesintili değil sürekli devam etmesini tanımlamıştır (Bulut, Çıtıl, & Yalın, 2017).

1.4. Sağlık Sistemi Bileşenleri

Sağlık sisteminin birincil amacı doğrudan sağlığı iyileştirmek, geliştirmek ve korumak olan her türlü faaliyet; finansman, kaynakların kombinasyonu, organizasyon ve sağlık hizmetlerinin sunumuyla sonuçlanan yönetim olarak tanımlanmıştır (Ertaş & Kırac, 2017).

1.4.1. Finansman

Sağlık hizmetleri finansmanı; gelir elde etme ve elde edilen gelirlerden bir havuz oluşturarak fon oluşturma ve bu fondan elde edilen gelirlerle hizmet satın alma fonksiyonlarından oluşmuştur (Atasever & Bağcı, 2020). Finansman modelleri başlıca, vergiye, sigortaya dayalı, cepten ödeme yoluyla olmak üzere üç kategoride ele alınmıştır. Vergiye dayalı finansman modelinde, bireyler sağlık hizmetleriyle ilgili bireysel katkılarını ödedikleri vergiler aracılığıyla yaparlar ve hizmeti kullanma sırasında sistem tarafından belirlenen katkı payları dışında bir ödemede bulunmazlar (Sert, 2019). Sigorta, ileride gerçekleşmesi olası tehlikelerden doğacak zararların öncesinde yapılan ödeme karşılığında güvence altına alınmasıdır. Sosyal güvenliğin sağlanması açısından sigorta, özel sigorta ve sosyal sigorta olmak üzere iki grupta toplanabilir; Sosyal sigorta, bir grubun veya toplumun, karşılaşabileceği risklere karşı, karşılıklı yardımlaşma ilkesiyle zararlarının telafisini ifade etmektedir. Sosyal sigortaları tamamlayıcı role sahip olan özel sigortalar; kendi kendine yardım fikrine dayanmaktadır.

Bireyler, sağlık hizmetlerinin kullanımı için doğrudan doğruya cepten ödeme yapmaktadırlar.

1.5. Türkiye ve Dünyadaki Sağlık Sistemleri Üzerinden Birinci Basamağın Değerlendirilmesi

1.5.1. Türkiye’de Sağlık Sistemi

1.5.1.1. Cumhuriyet Döneminde Sağlık

TBMM döneminin ilk Sağlık Bakanı olan Dr. Adnan Adıvar döneminde sağlık hizmetleriyle ilgili düzenli bir kayıt sistemi oluşmamış, daha çok mevzuat geliştirmeye ve savaş yaralarının sarılmasına odaklanılmıştır (Çavmak & Çavmak, 2017). Cumhuriyetin ilanından sonra Dr. Refik Saydam Sağlık Bakanı olmuştur. Saydam bu dönemde, numune hastaneleri açmak, ebe yetiştirmek,

sıtma mücadelesi yapmak, devletin sağlık örgütünü geliştirmek, Merkez Hıfzısıhha Mektebini açmak gibi hedeflerine ulaşmıştır. Saydam bu dönemde koruyucu sağlık hizmetlerine ağırlık vermiştir (Emini, 2018). Saydam döneminde, sağlığın anayasası niteliğini taşıyan ve halen yürürlükte olan, 1593 sayılı Umumi Hıfzısıhha Kanunu çıkarılmıştır. Bu kanunla gerçekleştirilecek sağlık politikaları belirlenmiştir. Bunlar, tedavi edici hekimlik ile koruyucu hekimliğin birbirinden ayrışması, verem, frengi, sıtma gibi bulaşıcı hastalıklarla mücadele, tıp fakültelerinin kurulması ve sağlık hizmetlerinin tek elden yürütülmesi/dikey örgütlenmedir (Özkaya, 2016). Saydam’dan sonra Sağlık Bakanı olan Behçet Uz döneminin en önemli faaliyetlerinin başında Sağlık Bakanı Behçet Uz tarafından gerçekleştirilen “Birinci On Yıllık Sağlık Planı” gelmektedir. Planın amacı; sağlık hizmetlerinin entegrasyonunun sağlanarak, hizmetin yurt geneline yaygınlaştırılmasını sağlamaktır. Bu sebeple sunulan sağlık hizmetlerinin tümü merkezi hükümet görev ve sorumluluğu altına alınmıştır (Kökcü, 2014). Uz planına göre; ülkede yedi sağlık bölgesi oluşturulacak ve her bölge kendisine yeterli hale getirilecektir. 1960 darbesiyle sağlık sisteminde yeni bir dönem başladı. Yürürlüğe giren 1961 anayasasının 48. ve 49. maddelerinde sağlık, bireylere tanınan hak olan tanıtılmıştır (Sarı, 2019). Madde 48: Herkesin sosyal güvenlik hakkı vardır. Bu hakkı sağlamak için sosyal yardım organizasyonları ve sosyal sigorta kurmak devletin görevidir. Madde 49: Devlet, herkesin zihinsel ve fiziksel sağlıkta yaşayabilmesini sağlamak ve tıbbi bakım almakla yükümlüdür.

224 sayılı Sağlık hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Kanunu’nun 1961 yılında kabul edilmesi ile birlikte sağlık hizmetlerinin, halkın ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde entegre, sürekli ve yaygın olarak sunulması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda; sağlık ocakları, ilçe ve il hastaneleri, sağlık evleri açılarak sağlık hizmetlerinin sunumunda kademeli, il içerisinde bütünleşmiş bir yapılanma gerçekleştirilmiştir. Sosyalleştirme kanunun hazırlayıcısı ve öncüsü olan Nusret Fişek, esasen sosyalleştirilmiş sağlık hizmetleri için finansmanın nasıl sağlanacağı üzerinde önemle durmuştur (Çavmak & Çavmak, 2017). 1980’li yıllar Türkiye ve Dünya’da neoliberal politikaların etkili olduğu yıllar olup başta sağlık sistemi olmak üzere politikalarda değişiklikler olmuştur. Bu dönemdeki Anayasa ile devletin sağlık perspektifi değişmiştir. Bu bağlamda Anayasadaki madde “Herkes dengeli ve sağlıklı bir çevrede yaşama hakkına sahiptir. Çevreyi geliştirmek, çevre kirliliğini önlemek ve çevreyi korumak vatandaş ve devletin görevidir. Özel ve kamu sektöründeki sosyal ve sağlık yardım kuruluşlarını kullanarak bu görevi yerine getirmektedir. Genel Sağlık Sigortası, sağlık hizmetlerini yaygın olarak yerine getirmek için yasa ile getirilebilir” şeklinde değiştirilmiştir (Sarı, 2019).

Türkiye'nin sağlık sistemi Sağlıkta Dönüşüm Programıyla (SDP) 2003 yılından bu yana bir dönüşüm geçirmektedir ve sağlık sisteminin finansman ve sunumunda bazı önemli değişiklikler meydana gelmiştir (Yardim & Uner, 2018). Türkiye bu reformu; halkı finansal riske karşı korumak ve sağlıktaki eşitsizliklerin üstesinden gelmek için başlatmıştır. Reform 10 yıl içinde evrensel sağlık kapsamı ve sonuçlarda ve eşitlikte büyük gelişmeler sağlamıştır (Atun, 2015). SDP, hasta memnuniyetini ve hizmet verimliliğini artıran performansa dayalı bir ek ödeme sistemi başlattı. Sistemin temel amacı, kamu sektöründeki sağlık profesyonellerine daha iyi bir performans için ödeme yaparak verimliliği arttırmak ve işe teşvik etmektir. 2004 yılından itibaren devlet, 2011 yılından itibaren de üniversite hastanelerinde uygulanmaktadır. Bu hastanelerde hekimlere kurumsal ve bireysel kriter ve performanslarına göre hem maaş hem de döner fonlar ödenmektedir (Kadioglu, 2016).

1.5.1.2. Türkiye’de Sağlık Sisteminin Finansmanı

Ülkemizde 2005 yılına kadar sağlık hizmetleri; devlet hastaneleri, SSK hastaneleri, sağlık ocakları, özel hastaneler ve üniversite hastaneleri tarafından sunulmuştur. Bu yapılanmanın finansmanı, bir kısmı genel bütçeden aktarılmak üzere SSK, Bağ-Kur ve Emekli Sandığı kapsamında toplanan primlerle oluşturulan sosyal güvenlik sisteminden sağlanmış; yoksullar için sosyal yardım sistemi Yeşil Kart uygulaması ile yürütülmüştür. Sağlık sisteminin finansmanında kamusal yolla toplanan primler ve vergi gelirleri dışında ayrıca özel sigortacılık faaliyetleri yer almıştır (Cevahir, 2016). SDP temel bileşenlerinden biri olarak “Herkesi tek çatı altında toplayan bir genel sağlık sigortası sağlama” amacıyla 2008 yılında 5510 sayılı Kanun ile Genel Sağlık Sigortası’na geçilmiştir. Böylece SSK, Emekli Sandığı ve Bağ-Kur, GSS sistemi çatısı altında birleştirilmiştir. Bu birleşme, aynı zamanda sağlık hizmetlerinin finansmanı ile hizmet üretiminin birbirinden tamamen ayrılmış olmasını da ifade etmektedir. 2012 yılı itibariyle Yeşil Kart sistemine dahil olan yoksulların sağlık güvencesi GSS’ye aktarılmış ve primleri devlet tarafından karşılanmaya başlanmıştır. Bu tarihten sonra sağlık güvencesi kapsamına girmek isteyen yoksul vatandaşlar için “gelir tespiti” zorunluluğu getirilmiştir (Doğan, 2017).

1.5.1.3. Türkiye’de Sağlık Örgütlenmesi

Türkiye’de geçmişten günümüze çeşitli birinci basamak örgütlenme modelleri uygulanmıştır. 1913 yılında Hükümet tabipliği sistemine geçilmiş, her ilçede hükümet tabibi bulunması planlanmıştır. Hükümet tabipleri kaymakama karşı sorumlu olan ve adli hekimlik yapan tabipler olarak görev yapmıştır

(Mengüllüoğlu, 2015). 2 Mayıs 1920’de Sıhhiye ve Muavenet-i İçtimaiye Vekâleti (Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı) kurulmuştur (Tekir, 2019).

Refik Saydam döneminde yaşanan önemli gelişmelerden biri, 1928 yılında çıkarılan sağlık personelinin yetki ve sorumluluklarının belirlendiği Tababet ve Şuabatı Sanatlarının Tarzı İcrasına Dair Kanundur. Diğer bir önemli gelişme ise, 1930 yılında çıkarılan Umumi Hıfzısıhha Kanunudur. Bu kanunla sağlık hizmetleri politikasının esasları belirlenmiştir. 1936 yılında çıkarılan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Teşkilatı ve Memurin Kanunu ile Sağlık örgütünün temel çatısı kurulmuştur (Aksakal, 2017). 1945 yılında Sosyal Sigortalar Kurumu (SSK) kurulmuştur. Cumhuriyetin ilk yıllarında ana ve çocuk sağlığı hizmetleri, hastaneler ve hükümet tabipliklerince verilmekteydi. 1952 yılında UNICEF ve Dünya Sağlık Örgütü ile yapılan anlaşmalarla ele alınan bu önemli sorunun çözümlenmesi için bakanlık bünyesinde Ana ve Çocuk Sağlığı örgütü kurulmuş ve AÇS (Ana ve çocuk sağlığı) merkezleri açılmıştır. Böylece, sıtma, trahom, lepra ve frengi gibi dikey kuruluşlara bir yenisi eklenmiştir (Çetintürk & Gençtürk, 2020). Çağdaş sağlık hizmetlerine geçişte en önemli adım Prof. Dr. Nusret Fişek öncülüğünde 1961 yılında kabul edilen 224 Sayılı Sağlık Hizmetlerinin Sosyalleştirilmesi Hakkındaki Kanun ile atılmıştır. Farklı kademelerden oluşan bir sağlık sistemine ülke bu kanun ile kavuşmuştur. Bu sistemde ilk kademeyi sağlık evleri oluşturmaktaydı ve bunu sağlık ocakları, devlet hastaneleri ve özel dal hastaneleri takip etmekteydi (Ağır & Tıraş, 2018). 2004 yılında başlanan sağlıkta reform çabaları sürecinde hem Sağlık Bakanlığı’nın teşkilat yapısı değişmiş, hem de buna bağlı olarak birinci basamakta verilen sağlık hizmetlerinin sunumu değişmiştir. Kasım 2011’de Sağlık Bakanlığı ve bağlı kuruluşlarının teşkilat, görev, yetki ve sorumluluklarını düzenlemek amacıyla 663 no’lu Karar Hükmünde Kararname (KHK) çıkarılmıştır. Bu kanunla Sağlık Bakanlığı dört ana kategoriye bölünmüştür (Durmuş & Durmuş, 2019). 663 sayılı KHK’nin ardından çıkan 24 Ağustos 2017 tarihli 694 sayılı KHK ile hastane yönetiminin örgütlenmesinde bazı değişikliklere gidilmiştir. Bu değişiklikler ile beraber bağlı kuruluş olan Kamu Hastaneleri Kurumu ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu merkez teşkilatında genel müdürlüklere dönüştürülmüştür. Kamu Hastaneler Birliği yeniden İl Sağlık Müdürlüğü içerisinde teşkilatlanmıştır. Başhekim yeniden hastanelerde en yetkili kişi haline gelmiştir (Ertaş & Ekizer, 2019).

1.5.2. İngiltere’de Sağlık Sistemi

İngiltere’nin sağlık sistemi; hizmet kalitesinin yüksek olduğu, tüm nüfusu kapsayan ve oldukça gelişmiş bir sağlık sistemi olarak dikkati çekmektedir. Sistemin genelinde merkeziyetçi ve bütüncül bir yapı söz konusudur. Sağlık

Hizmetlerinin sunumu ve finansmanı Ulusal Sağlık Hizmetleri (National Health Services – NHS) sistemi ile sağlanmaktadır (Cylus et al., 2015). NHS, tüm nüfusa yönelik birinci, ikinci ve üçüncü basamak sağlık ve tıbbi bakım hizmeti sunmaktadır. Hastalar, NHS'nin tedarik ettiği sağlık hizmetlerinden ihtiyaçları nispetinde ve talepleri doğrultusunda ücretsiz olarak faydalanabilmektedir (Asaria et al., 2016). Ulusal Sağlık Servisi, halka birinci kalite hizmet vermek için yoğun bir baskı altındadır. Bu baskıların sebebi, hastaların servisin farklı bölümlerine aktarılmasında yaşanan gecikmeler, uzun süreli tıbbi rahatsızlıkları olan hastaların sayısının artması gibi faktörlerden kaynaklanmaktadır (Charlton-Perez, Aldridge, Grams, & Lee, 2019). İngiltere'de Ulusal Sağlık Sistemi, bütün aileler için kapsamlı ve sürekli sağlık hizmeti ve koruyucu hizmet sunmaktadır. Büyük bir kısmı ücretsiz olan sağlık hizmetlerinin harcamaları genel bütçeden karşılanmaktadır. Birinci basamak sağlık hizmetleri genel pratisyen hekimler tarafından verilmektedir. Aile hekimliği çoğunlukla hastalar için ilk başvuru yeri olmakta ve daha ileri sağlık hizmetleri için hastane seçimi ve sevk yapılmaktadır (Thomson, Osborn, Squires, & Jun, 2012).

1.5.2.1. İngiltere Sağlık Sisteminin Finansmanı

Sağlık harcamalarının ağırlıklı olarak vergilerle finanse edildiği İngiltere'de, sağlık hizmetlerinin finansmanı için Sağlık Departmanı'na her yıl hazineden belirli bir bütçe tahsis edilmektedir (Powell, 2020). Vergiler dışında başka bir gelir toplama mekanizması da bulunmaktadır, ancak küçük bir paya sahiptir. Geliri belirli bir sınırın üzerinde olan kişilerin ödemiş oldukları ulusak sigorta katkıları bazı ilaç ve tedavi hizmetleri için yapılan katkı payı ödemeleri ve özellikle özel sağlık hizmet sunucularında tahsil edilen cepten ödemeler finansman sürecinde kullanılan diğer gelir kaynaklarıdır (Keable-Elliott, 2014). Sağlık hizmetlerinde kısıtlı miktarda olmakla beraber kullanıcı katkıları ve cepten ödemeler de uygulanmaktadır. Kullanıcı katkıları dış sağlığı hizmetleri ve bazı reçeteli ilaçlar için uygulanırken, cepten ödemeler genellikle reçetesiz ilaçlarda ve özel sağlık hizmet sunucuları için ödenmektedir (Levene et al., 2017).

1.5.2.2. İngiltere'de Sağlık Sisteminin Örgütlenmesi

İngiltere sağlık sisteminin önemli bir özelliği de merkezi ve hiyerarşik bir yapısının bulunmasıdır. En tepede Sağlık Bakanlığı bulunmaktadır. Sağlık bakanlığı sorumluluğundaki hizmetlerin büyük bir kısmı NHS kapsamında sunulmaktadır. İngiliz sağlık sisteminde hizmetlerin hem finansmanı hem de sunumu kamusal ağırlıktadır. Sağlık hizmetleri içinde küçük bir paya sahip olmakla birlikte özel sektör tarafından finanse edilen özel hastaneler ve tıp dallarından uzmanlaşmış özel sağlık merkezlerinde de sağlık hizmeti sunulmaya başlanmıştır. Özel Sağlık Kurumlarından

İngiliz halkının %5-10'u hizmet almaktadır. İngiltere'de sağlık hizmetleri basamaklandırılmıştır. Genel olarak pratisyenlerce verilen hizmetler kişiye yönelik ve toplumun geneline yönelik toplum sağlığı hizmetleridir. İngiltere'de nüfusun % 99'u bir genel pratisyene kayıtlıdır. Genel pratisyenler 24 saat hizmet esasına göre çalışırlar. İngiltere'de kamu sağlığı hizmetleri Sağlık Bakanlığı ve NHS arasında paylaşılmıştır. İngiltere "Ulusal sağlık Sistemi" (NHS) hiyerarşik bir yapıya sahiptir. En tepede Sağlık Bakanlığı ve daha altta "Regional Health Authority" (Bölge sağlık yönetimleri) bulunur. Bunları sayısı 90 kadardır. Sağlık Bakanlığı NHS kapsamındaki sağlık hizmetleri yönünden parlamentoya karşı sorumludur. NHS üst yönetimi ise hükümet politikaları doğrultusunda görevlendirildiği sağlık hizmetleri yönünden sağlık bakanlığına karşı sorumludur. İngiltere'de Sağlık hizmetlerinde kamu payı oldukça yüksektir. Toplam sağlık harcamalarının %87'si kamusal kaynaklardan karşılanır (Thomson et al., 2012).

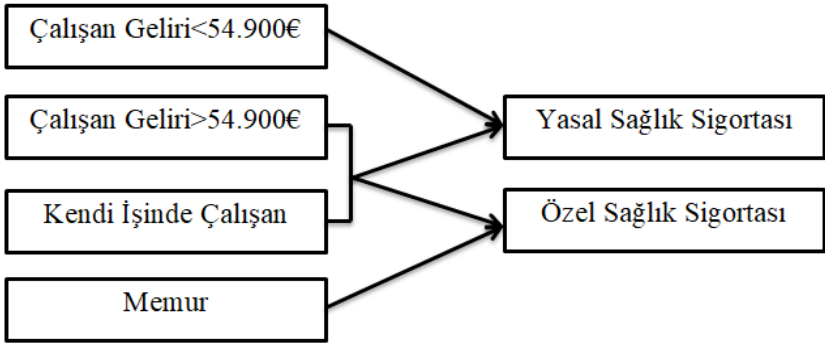
1.5.3. Almanya'da Sağlık Sistemi

Almanya sağlık hizmetlerinin kalite ve sunumunda uluslararası düzeyde önemli bir yere sahiptir (Çevik & Yüksel, 2018). 1884 yılında sağlık sigortasına yönelik yasanın yürürlüğe girmesiyle Almanya'da Yasal Sağlık Sigortası uygulaması başlatıldı (Atabey & Meriç, 2016). Sağlık riskine bakılmaksızın bütün sigortalı kişiler gelirlerinin bir yüzdesinde katkıda bulunurlar. Bu katkılar, sosyoekonomik duruma bakılmaksızın bireylerin sağlık gereksinimlerine göre yararlanmalarını sağlamaktadır. Bu sistemde, yüksek gelirli bireyler, düşük gelirli bireyleri, sağlıklı kişiler, hasta kişileri, gençler yaşlıları, çocuğu olmayan kişiler çocuklu kişileri desteklemektedir (Ter Meulen, 2016). Vatandaşlar sağlık kuruluşu seçme özgürlüğüne sahiptirler. Ancak sevk zincirinin bozulması halinde yani aile hekiminden başlayan yolun izlenmemesi durumunda kişi yapılan işlemler için cebinden ödemek durumundadır. Eğer ilk aile hekimine başvuru yapıp, hekimin sevkı ile beraber uzman hekime veya hastaneye başvuru durumunda sigorta kapsamındaki işlemler için bireyin ödeme yapmasına gerek kalmamaktadır (Busse, Blümel, Knieps, & Bärnighausen, 2017).

1.5.3.1. Almanya Sağlık Sisteminin Finansmanı

Almanya'da sağlık sisteminin finansmanında sosyal sigorta yöntemi kullanılmaktadır. Bu sistemin işleyiş esası işverenden ve çalışanın kazandığı ücretten prim alınmasına dayalıdır. Sosyal Sigorta Sistemi, Almanya'da dönemin başbakanı Bismark tarafından başlatılmıştır (Çevik & Yüksel, 2018). Günümüzde bu yöntem devam etmekte olup, sigorta sistemi; özel sağlık sigortası ve yasal sağlık sigortası olmak üzere iki şekilde ele alınmaktadır. Ancak bu iki yöntem dışında işsizlik ve bakım, sağlık, kaza ve emeklilik sigortaları vatandaşa sunulan başlıca sosyal

güvencelerdir (Busse & Blümel, 2014). Yasal Sağlık Sigortasında, tüm sigortalılar aynı oranda katkı payı ödemektedirler. Primler maaştan kesilerek sağlık fonuna aktarılmaktadır. Bu sağlık sigortasında bağlı kişilerin ailesi de ücretsiz olarak sigortalanmaktadır. Bu sigortaya bağlı kişilerin alabilecekleri hizmetler; uzman bakım ve koruyucu sağlık hizmetleri, ilaç, göz ve diş gibi hizmetlerdir. Fakat diş tedavilerinde bazı durumlarda cepten harcamalar devreye girebilmekte bu durumda ek sigortalara başvurulmaktadır. Özel sağlık sigortası ise herkesin kullanabileceği bir yöntem olmamakla beraber çeşitli şartlara bağlanmıştır (Rhee, Done, & Anderson, 2015).



Şekil 1. Alman Sağlık Sigortası Sistemi ve Seçimi (Çevik & Yüksel, 2018).

Almanya’da ülke çapında yaşayan herkese 1 Ocak 2009 tarihinden itibaren sağlık sigortası mecburiyeti getirilmiştir. Almanya’ya kısa süreli yapılan ziyaretlerde ise sağlık sigortası yaptırma zorunluluğu vardır. Aksi takdirde vize verilmemesi kararlaştırılmıştır (Çevik & Yüksel, 2018).

1.5.3.2. Almanya’da Sağlık Sisteminin Örgütlenmesi

Almanya’da bulunan hastane hizmetlerinin yürütülmesi belediyelere bırakılmış olup bir kentte hastane kurulup kurulamayacağı, nerede nasıl kurulacağı konuları belediyeler ile eyalet yönetimlerinin tasarrufuna bırakılmıştır (Çevik & Yüksel, 2018). Almanya’da hastane hizmetleri 3 kategoride sunulmaktadır. Bunlar devletin sahip olduğu hastaneler, bağımsız-kâr amacı gütmeyen hastaneler ve özel hastanelerdir. Hastanelerde çalışan hekimler aile hekimlerinin aksine maaşlı çalışmaktadırlar. Almanya’da sağlık hizmetlerinin organizasyon yapısına bakıldığında en başta Sağlık Bakanlığı bulunmaktadır. Ancak 16 eyalet sağlık bakanlığı ile birlikte karar alma sürecini paylaşmaktadır. Almanya sağlık sistemi merkezi yönetim esasından daha çok özerk ve çoğulcu bir yönetim esasına bağlıdır. Almanya Sağlık Bakanlığı 1962 tarihinde kurulmuştur. 1969 tarihinde Sağlık Bakanlığı ile Aile ve Gençlik Bakanlığı birleştirilmiştir. 1989 tarihinde Gençlik

Kadın Aile ve Sağlık Bakanlığı adını almış ancak 1991 tarihinde Sağlık Bakanlığı adı altında örgütlenmiştir (Brieger, 2019).

1.5.4. Küba Sağlık Sistemi

Küba’da 1959 yılı öncesinde toplumun sınıfsal yapısına göre parçalı bir sistem mevcuttu. Orta sınıf için paralı hastaneler vardı. Özel sanayi şirketleri ise istihdam ettiği işçiler için ya özel hastanelerden hizmet satın alırdı ya da kendileri hastane işletirdi. Orduya yönelik sağlık hizmetleri ise ayrı bir organizasyondur (Belek, 2019). 1961 yılında Sağlık Bakanlığının adı Halk Sağlığı Bakanlığı olarak değiştirildi (Sánchez, 2015).

1970-1974 yılları arasındaki ikinci dönemde ise, ilçeler düzeyinde poliklinikler örgütlendi. Poliklinikler, laboratuvar ve görüntüleme teknolojilerinin kullanıldığı birçok uzman hekimin görev yaptığı birimlerdir (Sánchez, 2015). 1975-84 yılları arasındaki üçüncü dönem ise toplum sağlığı dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemin temel amacı halk sağlığı hizmetlerinin içerik olarak genişletilmesi oldu (Bhardwaj & Skinner, 2019). 1983 yılından itibaren ise Aile Hekimliği sistemi başlatıldı. Bu sistem toplum temelli sağlık hizmeti anlayışıyla örgütlendi (Gómez-Dantés, 2018). Toplumla hekim arasındaki ilişkinin geliştirilmesi için her aile hekimim, hizmet verdiği topluluk alanında yaşar. Aile hekimi ekip arkadaşı olan halk sağlığı hemşiresiyle birlikte toplamda 500 kişilik bir nüfusa; koruyucu, tedavi ve rehabilite edici hizmetlerden oluşan kapsayıcı bir hizmet sunar (Gorry, 2017). Herhangi bir sağlık hizmeti sunumu amacı taşımadan aile hekimi, yılda iki kere hizmet verdiği tüm aileleri evinde ziyaret eder. Bu değerlendirmenin amacı; ailenin sosyoekonomik durumunun, sağlık risklerinin belirlenmesi ve gerekli önlemlerin alınması için kamu kurumlarına iletilmesidir (Keck & Reed, 2012). Şekil 5’te görüldüğü gibi sağlık hizmeti sistemi oldukça organize ve çok katmanlıdır. İlk temas aile hekimi ve hemşireden oluşan 150 aileye hizmet veren bir ekiptir. Daha ciddi sorunu olan bireyler ise hemşire, sosyal hizmet uzmanı, kadın doğum, psikiyatri gibi uzmanlardan oluşan disiplinli ve entegre bir sisteme taşınırlar. Son olarak, ikincil ve daha fazla özel bakım gerektiren hastalar hastane ve uzman hekimlerle donatılmış kliniklere gönderilir. Klinik ciddiyete dayanan bu adım adım süreç, birçok Amerikalı’nın ilk olarak uzmanlarla etkileşime girip, birinci basamak sağlık hekimini görmek zorunda olmadan hastanelere gittiği ABD sağlık sisteminin tam tersidir (Bhardwaj & Skinner, 2019). Sonuç olarak, Küba sağlık sistemi, nüfus ve sağlık hizmetleri açısından tam kapsayıcılığa sahiptir. Tüm sağlık hizmetleri (ilaç için alınan %10’luk katkı payı hariç) tamamen ücretsizdir (Belek, 2019).

Küba’da Sağlık Sisteminin Örgütlenmesi

Küba sağlık sistemi 1950’li yıllarda sıkışmış gibi görülmektedir. ABD’deki kalite ile ilişkili modern ve şık fiziksel altyapıdan ve ABD’deki en son tıbbi bakımın ayırt

edici özelliği olan teknoloji ve tıbbi malzemeden yoksun olmuştur. Kübalıların çoğu, bu kaynakların azlığını Amerikan liderliğindeki ambargoya bağlamışlardır. 2000'li yılların başlarında ABD-Küba ilişkilerindeki değişiklikler tıbbi ekipmanların ve ilaçların erişilebilirliğini artırırken, finansal ve lojistik engeller bu kaynakların tedarikini zorlaştırmıştır. Küba'daki sağlık hizmetlerinin yapısal gelişiminin büyük bir bölümünü oluşturan 1978 tarihli Alma Ata Bildirgesi, ülkenin temel sağlık hizmetlerine erişimi sağlamlaştırmıştır. Küba'nın sisteminin hem devlet tarafından finanse edilen hem de devlet tarafından işletilen bir sistem olduğuna dikkat etmek önemlidir ve onlara merkezi bakım örgütlenmesi, birinci basamak bakımı önceliklendiren ve buna dayanan bir sistem veren sistemdir (Bhardwaj & Skinner, 2019).

1.5.5. ABD Sağlık Sistemi

ABD sağlık sistemi; çalışanlara sunulan sağlık hizmetleri bakımından Bismark modeline, gazi ve gazi çocuklarına sağlanan sağlık hizmeti bakımından Beveridge modeline, yaşlılara sunulan hizmetler bakımından ulusal sağlık sigortası modeline ve %9,1'inin sağlık sigortası olmamasından dolayı da cepten ödeme modeliyle benzerlikler taşımaktadır (Daştan & Çetinkaya, 2015). Farklı modellerin bir arada olduğu ABD sağlık sisteminde sağlık hizmetleri sunumu hem özel sektör hem de hükümet (yerel düzel, eyalet, federal) tarafından sunulmaktadır (Kırılmaz, Amarat, & Ünal, 2017). Geçmişten günümüze ABD sağlık reformlarına kronolojik olarak bakacak olursak: 1965 yılında herkesin sağlık hizmetlerine ulaşabilmesi için Medicare ve Medicaid programları oluşturulmuştur. 1979 yılında Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bölümü (HHS) kurulmuştur. 1983 yılında Medicare programında önemli değişiklikler yapılmıştır, hastaneler için geri ödeme sistemi olarak Teşhise bağlı gruplar (DRG) onaylanmıştır. 1997 yılında Medicare programı ile Dengelenmiş Bütçe Yasasına eklemeler yapılmış ayrıca ABD Çocuk Sağlık Sigortası Hükümet Programı devreye sokulmuştur. 1999 yılında imzalanan Çalışma Yaşamına Giriş ve Çalışma Teşvikinin Geliştirilmesi yasası ile milyonlarca engelli ABD vatandaşı, Medicare ve Medicaid kapsamından çıkartılma korkusu olmaksızın iş gücüne katılma hakkı kazanmıştır. Yasa aynı zamanda, engelli insanlar için istihdam hizmetleri sistemini modernize etmeyi amaçlamıştır. 2001 yılında Sağlık Bakımı Finansmanı İdaresinin yerine, Medicaid ve Medicare Merkezi kurulmuştur (Kırılmaz et al., 2017). 1965 yılında kurulan Medicare ve Medicaid'den bu yana çıkarılan en önemli sağlık mevzuatı Uygun Bakım Yasasıdır. Yasa sağlık hizmetlerinin karşılanabilirliğini, kalitesini ve erişilebilirliğini iyileştirmek amacıyla tasarlanmış kapsamlı reformlar uygulamıştır (Obama, 2016). Medicaid çocuklar, düşük gelirli yetişkinler, engelliler, hamile kadınlar ve yaşlılar dâhil olmak üzere milyonlarca Amerikalı için sağlık sigortası hizmeti sunmaktadır. Medicaid, eyaletler tarafından

federal gerekliliklere göre yönetilir. Program, devletler ve federal hükümet tarafından ortaklaşa finanse edilmektedir (www.medicaid.gov). Medicare programı ise engellileri ve yaşlıları sigorta kapsamına almaktadır. Medicare, Hastane Sigorta Fonu Tröstü ve Tamamlayıcı Sağlık Sigortası Tröstü tarafından finanse edilmektedir(www.medicare.gov). Özel çalışan aile hekimleri tarafından sağlanan birinci basamak sağlık hizmetlerinde, aile hekiminin bir üst sağlık bakımı için sevk etme veya hastane seçme yetkisi bulunmamaktadır (bazı sigorta paketleri hariç). Hekimlerin büyük bir kısmı özel çalışmaktadır. Sigortalı hastalar hekim ödemelerinin bir bölümünü üstlenirken, sigortasız hastalar bütün doktor masraflarını ödemekle yükümlüdür (Çakır, 2017).

1.5.5.1. ABD’de Sağlık Sisteminin Örgütlenmesi

Hem federal hem de eyalet hükümetlerinin yürütme, yasama ve yargı dalları vardır ve federal hükümetin yürütme yetkisinin altında, Sağlık ve İnsan Hizmetleri Bölümü (Health and Human Services-HHS) ABD sağlık sistemi içinde en büyük idari rolü üstlenmektedir. HHS ABD hükümeti vatandaşlarının sağlığını korumakla yükümlüdür. HHS’ye bağlı birimler sağlık ve sosyal bilim araştırmalarını yürütüp, hastalık salgınlarını önlemek, gıda ve ilaç güvenliğini temin etmek ve tüm vatandaşlara sağlık sigortası sağlamak için çalışmaktadırlar. HHS, her dört Amerikalıdan birine sağlık sigortası sağlayan Medicare ve Medicaid’in yanı sıra, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) ve Hastalık Kontrolü ve Önleme Merkezini (CDC) de denetlemektedir (Kırılmaz et al., 2017).

1.5.6. Fransa Sağlık Sistemi

Fransa sağlık sistemi, özel sigorta şirketleri veya ortak fonlarla yürütülen, Sosyal Güvenlik adı verilen bir kamu sağlık sigortası sistemine dayanmaktadır (Steffen, 2016).Hastalar, uzmanlara ve pratisyenlere danışırken seçim özgürlüğüne sahiptir, fakat birincil hekimi belirlemeli ve beyan etmelidir. Birincil hekimin hastayı hastanelere ve uzmanlara yönlendirmesi beklenir. Hasta uzmanı doğrudan görürse (oftalmoloji, psikiyatri, pediatri, vb.) bir ceza uygulaması mevcuttur (Bezin et al., 2017).Sağlık hizmetlerinin sağlanması Fransa’da ulusal bir sorumluluktur. Sosyal İşler, Sağlık ve Kadın Hakları Bakanlığı, ulusal stratejinin tanımlanmasından sorumludur (Touraine, 2014).Fransa sağlık sistemi, emeğe dayalı bir Bismarck sisteminden karışık bir kamu-özel sistemine dönüşmüştür. Bununla beraber, son yirmi yılda devlet, yasal sağlık sigortası tarafından finanse edilen sağlık harcamalarının kontrolüne giderek daha fazla katılmaktadır (Charrier, Zarca, Durand-Zaleski, & Calinaud, 2016). 2004 yılında aile hekimine gönüllü katılıma dayalı başlatılan program ile hastaların, yasal zorunluluk olmaksızın birinci basamakta çalışan bir hekime kayıt olmaları istenmiştir ve sevk olmaksızın yapılan

hekim ziyaretleri için yüksek katkı payı uygulaması getirilmiştir. Nüfusun %85'inden fazlası birinci basamakta çalışan hekime kayıtlıdır (Çakır, 2017).

Sonuç ve Öneriler

Ülkeler hakkında bize birçok bilgi veren sağlık sistemleri; ülkelerin yaşam tarzı, kültürel yapısı gibi konularda da fayda sağlamaktadır. Görüldüğü üzere, ülkeler arasında tek tip finansman modeli bulunmamakta hatta her ülke sabit bir sağlık sistemini devam ettirmemektedir. Zaman içerisinde politikalarda değişikliğe gidilmektedir. Hastalar öncelikli olarak hastanelere değil birinci basamak olan aile hekimliğine yönlendirilmelidir. Sevki gereken bireyin uzman hekime yönlendirilmesini aile hekimi gerçekleştirmelidir. Yatırım önceliği birinci basamağa verilmelidir. Birinci basamak sağlık hizmetleri geliştirilip cazip kılınmalıdır. Sağlık sisteminin bel kemiğini birinci basamak oluşturduğunda daha az maliyetle daha olumlu sağlık sonuçlarına ulaşmak mümkün olacaktır. Sevk sistemleri ülkeler arasında farklılık gösterse de temelde hastanın uzman hekime veya bir üst basamağa başvurabilmesi, birinci basamak hekiminin uygun görüp yönlendirmesi ile olmaktadır. Bu sayede birinci basamak sağlık hizmetlerinin temel özellikleri olan süreklilik, koordinasyon, kapsayıcılık ve ilk başvuru sağlanmış olurken, diğer taraftan uzman hekim daha verimli kullanılmakta ve gereksiz maliyetlerin de önüne geçilmiş olmaktadır. Uygulanan sevk sisteminin iyi işleyebilmesi için sağlık sistemlerine özgü birtakım hususların iyi düzenlenmiş olmasının yanı sıra, sevk sürecini başlatan ve sevkli hastayı kabul eden hizmet sunucuları arasında da iyi kurulmuş entegre bir yapının olması gereklidir. Sevk sisteminin oluşturulmasında göz önünde bulundurulması gereken bir diğer bileşen toplum olmalıdır. Toplumun sağlık hizmeti kullanım alışkanlığı, sağlıklarını etkileyecek yönde sergiledikleri davranışlar, hizmete ulaşım, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik durumu gibi özellikleri uygulanacak sevk sisteminin işlevine etki edecektir. Bu etki sevk sisteminin işlememesi ve aksaması yönünde olabileceği gibi, sistemin diğer basamaklarını da olumsuz etkileyebilecektir. Fakat toplumun yapısı irdelenerek buna uygun oluşturulacak sevk sistemi toplum tarafından daha çabuk benimsenecek ve kabul görecektir. Sağlık hizmetlerinin kamu hizmeti olarak, koruyucu sağlık hizmetlerinin öncelendiği, basamaklandırılmış, entegre, nitelikli, herkese eşit ve erişilebilir olarak sürdürülmesi gerekir. Bunun için de reformların eşitsizlikler üzerine olası etkileri dikkatle irdelenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ağır, H., & Tıraş, H. H. (2018). Türkiye’de sağlık harcama türlerinin değerlendirilmesi. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 15(2), 643-670.
2. Aksakal, H. İ. (2017). Dr. Refik Saydam önderliğinde cumhuriyet dönemi sağlık hizmetlerini modernleştirme çabaları. *Firat University Journal of Social Sciences/Sosyal Bilimler Dergisi*, 27(1).
3. Arık, Ö., & İleri, Y. Y. (2016). Sağlık hizmetlerinin finansmanında türkiye’de yeni yaklaşım; teşhis ilişkili gruplar (TİG). *SDU Journal of Health Science Institute/SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7(2).
4. Asaria, M., Ali, S., Doran, T., Ferguson, B., Fleetcroft, R., Goddard, M., . . . Cookson, R. (2016). How a universal health system reduces inequalities: lessons from England. *J Epidemiol Community Health*, 70(7), 637-643. doi:10.1136/jech-2015-206742
5. Atabey, S. E., & Meriç, M. (2016). Sağlık harcamaları ve evrensel kapsama açısından Türk ve Alman sağlık sistemlerinin karşılaştırmalı incelenmesi. *Sosyoekonomi*, 24(3).
6. Atasever, M., & Bağcı, H. (2020). *Türkiye Sağlık Sistemi: Akademisyen Kitabevi AŞ*.
7. Atun, R. (2015). Transforming Turkey's health system--lessons for universal coverage. *N Engl J Med*, 373(14), 1285-1289. doi:10.1056/NEJMp1410433
8. Aygar, H., & Önsüz, M. F. (2017). Sağlık hizmetlerinde kalite yönetimi.
9. Ayhan Başer, D., Kahveci, R., Koç, E. M., Kasım, İ., Şencan, İ., & Özkara, A. (2015). Etkin sağlık sistemleri için güçlü birinci basamak.
10. Bambal, Ö., Lağarlı, T., Eser, E., Filibeli, M., Bilecenoğlu, T., Çivi, G., . . . Güngör, M. (2010). Manisa merkez yarı kentsel bölgede bir aile sağlığı birimine kayıtlı kadınlarda bazı birinci basamak sağlık hizmet özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türkiye Halk Sağlığı Dergisi*, 8(3), 176-190.
11. Bazemore, A., Neale, A. V., Lupo, P., & Seehusen, D. (2018). Advancing the science of implementation in primary health care. *J Am Board Fam Med*, 31(3), 307-311. doi:10.3122/jabfm.2018.03.180091
12. Belek, İ. (2019). Küba sağlıkta neden ve nasıl başarılı oldu?
13. Bezin, J., Duong, M., Lassalle, R., Droz, C., Pariente, A., Blin, P., & Moore, N. (2017). The national healthcare system claims databases in France, SNIIRAM and EGB: Powerful tools for pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 26(8), 954-962. doi:10.1002/pds.4233

14. Bhardwaj, N., & Skinner, D. (2019). Primary Care in Cuba: Considerations for the U.S. *J Health Care Poor Underserved*, 30(2), 456-467. doi:10.1353/hpu.2019.0041
15. Brieger, P. (2019). [The German community mental health system-a review]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 62(2), 121-127. doi:10.1007/s00103-018-2861-5
16. Bulut, S., & Uğurluoğlu, Ö. (2020). Sağlık Hizmetlerinde Sevk Sistemi. *Türkiye Klinikleri J Health Sci*, 5(1), 166-182.
17. Bulut, Y. E., Çıtıl, R., & Yalın, A. (2017). Aile Hekimliği uygulamasında hekim hareketliliği: Tokat ili örneği. *Turkish Journal of Family Practice/Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 21(3).
18. Busse, R., & Blümel, M. (2014). Germany: Health system review. *Health Syst Transit*, 16(2), 1-296, xxi.
19. Busse, R., Blümel, M., Knieps, F., & Bärnighausen, T. (2017). Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet*, 390(10097), 882-897. doi:10.1016/s0140-6736(17)31280-1
20. Calma, K. R. B., Halcomb, E., & Stephens, M. (2019). The impact of curriculum on nursing students' attitudes, perceptions and preparedness to work in primary health care: An integrative review. *Nurse Education in Practice*, 39, 1-10. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nepr.2019.07.006>
21. Cevahir, E. (2016). *Türkiye'de Sağlık Sisteminin Dönüşümü: Toplumsal Yansımaya Örnekleri*. İstanbul: Kibele Yayınevi.
22. Charlton-Perez, A. J., Aldridge, R. W., Grams, C. M., & Lee, R. (2019). Winter pressures on the UK health system dominated by the Greenland Blocking weather regime. *Weather and Climate Extremes*, 25, 100218. doi:<https://doi.org/10.1016/j.wace.2019.100218>
23. Charrier, N., Zarca, K., Durand-Zaleski, I., & Calinaud, C. (2016). Efficacy and cost effectiveness of telemedicine for improving access to care in the Paris region: study protocols for eight trials. *BMC Health Serv Res*, 16, 45. doi:10.1186/s12913-016-1281-1
24. Cylus, J., Richardson, E., Findley, L., Longley, M., O'Neill, C., & Steel, D. (2015). United Kingdom: Health System Review. *Health Syst Transit*, 17(5), 1-126.
25. Çakır, R. (2017). Kırsal mahallelerde birinci basamak sağlık hizmetlerinin değerlendirilmesi: Bursa ili örneği. Yayınlanmamış uzmanlık tezi Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı.

- 26.Çavmak, Ş., & Çavmak, D. (2017). Türkiye’de sağlık hizmetlerinin tarihsel gelişimi ve sağlıkta dönüşüm programı. *Sağlık Yönetimi Dergisi*, 1(1), 48-57.
- 27.Çetintürk, İ., & Gençtürk, M. (2020). OECD Ülkelerinin sağlık harcama göstergelerinin kümeleme analizi ile sınıflandırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Vizyoner Dergisi*, 11(26), 228-244.
- 28.Çevik, Ö. Ü. N. K., & Yüksel, O. (2018). *Türkiye, Almanya ve Hindistan sağlık sistemi göstergeleri: Karşılaştırmalı bir analiz*. Paper presented at the international congress of management economy and policy 2018 spring proceedings book.
- 29.Daştan, İ., & Çetinkaya, V. (2015). OECD ülkeleri ve Türkiye’nin sağlık sistemleri, sağlık harcamaları ve sağlık göstergeleri karşılaştırması. *SGD-Sosyal Güvenlik Dergisi*, 5(1), 104-134.
- 30.Doğan, B. Ş. (2017). Türkiye’de Sağlık Hizmetlerinin Özelleştirilmesi: Sağlıkta Dönüşüm Projesi. *V. Anadolu International Conference in Economics*.
- 31.Durmuş, A., & Durmuş, M. N. (2019). Sağlık Bakanlığı Teşkilat Yapısı. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 5(2), 216-229.
- 32.Emini, F. T. (2018). Tarihsel perspektiften türkiye’de izlenen sağlık politikaları ve sağlıkta reform. *SAĞLIK EKONOMİSİ VE POLİTİKALARI*, 1.
- 33.Ertaş, H., & Ekizer, A. (2019). 694 sayılı kanun hükmünde kararnamenin (KHK) insan kaynakları yönetimi üzerinde etkisi. *Selçuk Üniversitesi Sosyal ve Teknik Araştırmalar Dergisi*(17), 29-50.
- 34.Ertaş, H., & Kırac, F. Ç. (2017). Küreselleşmenin ülkelerin sağlık sistemleri ve politikaları üzerine etkileri. *Kastamonu Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 17(3), 28-34.
- 35.Gençoğlu, P. (2018). Türkiye’de illerin gelişmişlik düzeyi dikkate alınarak sağlık hizmetlerinin kümeleme analizi aracılığıyla değerlendirilmesi. *Erciyes Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*(52), 301-324.
- 36.Gómez-Dantés, O. (2018). Cuba's health system: hardly an example to follow. *Health Policy Plan*, 33(6), 760-761. doi:10.1093/heapol/czy035
- 37.Gorry, C. (2017). Cuba's Family Doctor-and-Nurse Teams: A Day in the Life. *MEDICC Rev*, 19(1), 6-9.
- 38.Kadioglu, F. G. (2016). An Ethical Analysis of Performance-Based Supplementary Payment in Turkey's Healthcare System. *Camb Q Healthc Ethics*, 25(3), 493-496. doi:10.1017/s096318011600013x

- 39.Keable-Elliott, I. (2014). Hypothecatedvtaxation and the NHS *Centre Forum*.
- 40.Keck, C. W., & Reed, G. A. (2012). The curious case of Cuba. *Am J Public Health*, 102(8), e13-22. doi:10.2105/ajph.2012.300822
- 41.Kırılmaz, H., Amarat, M., & Ünal, Ö. (2017). Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri sağlık sistemlerinin karşılaştırmalı analizi. *Strategic Public Management Journal*, 3(6), 78-104.
- 42.Kivelä, K., Elo, S., & Kääriäinen, M. (2018). Frequent attenders in primary health care: A concept analysis. *International Journal of Nursing Studies*, 86, 115-124. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2018.06.003>
- 43.Kökcü, A. T. (2014). Türkiye'de cumhuriyet dönemi sağlık politikaları. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics-Law and History*, 22(3), 98-105.
- 44.Levine, L. S., Baker, R., Wilson, A., Walker, N., Boomla, K., & Bankart, M. J. (2017). Population health needs as predictors of variations in NHS practice payments: a cross-sectional study of English general practices in 2013-2014 and 2014-2015. *Br J Gen Pract*, 67(654), e10-e19. doi:10.3399/bjgp16X688345
- 45.Mengüllüoğlu, N. (2015). Türkiye’de birinci basamak sağlık hizmetlerinde aile hekimliği uygulamasına geçilmesine aile hekimliği uzmanlık tezlerine etkisi.
- 46.Murphy, P., Burge, F., & Wong, S. T. (2019). Measurement and rural primary health care: a scoping review. *Rural and remote health*, 19(3), 4911-4911.
- 47.Murray-Parahi, P., DiGiacomo, M., Jackson, D., Phillips, J., & Davidson, P. M. (2019). Primary health care content in Australian undergraduate nursing curricula. *Collegian*. doi:<https://doi.org/10.1016/j.colegn.2019.08.008>
- 48.Obama, B. (2016). United States Health Care Reform: Progress to Date and Next Steps. *Jama*, 316(5), 525-532. doi:10.1001/jama.2016.9797
- 49.Özkaya, H. (2016). Cumhuriyet döneminde bulaşıcı hastalıklarla mücadele. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi*, 20(2), 77-84.
- 50.Öztekin, Z. (2018). Temel Sağlık Hizmetleri 1978-2018. *Halk Sağlığı Uzmanları Derneği*.
- 51.Powell, T. (2020). The structure of the NHS in England. *House Of Commons Library Briefing Paper*, Number CBP 07206.
- 52.Ramazan, K. (2015). Sağlık hizmetlerinde kalite yönetimi (Yunus Emre Öztürk. *Scientific Developments*, 401.

53. Rhee, J. C., Done, N., & Anderson, G. F. (2015). Considering long-term care insurance for middle-income countries: comparing South Korea with Japan and Germany. *Health Policy*, 119(10), 1319-1329. doi:<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2015.06.001>
54. Sánchez, A. M. (2015). A New Approach to Health Services and Pharmacy in Cuba. *Pharmacotherapy*, 35(12), 1100-1108. doi:10.1002/phar.1663
55. Sarı, H. (2019). Analysis of the development of health systems in Turkey. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 6(1), 52-57.
56. Sert, S. (2019). *Türkiye’de sağlık sistemi ve sağlıkta dönüşüm programı (2003-2019)*. Namık Kemal Üniversitesi.
57. Steffen, M. (2016). Universalism, Responsiveness, Sustainability--Regulating the French Health Care System. *N Engl J Med*, 374(5), 401-405. doi:10.1056/NEJMp1504547
58. Sungur, C. (2021). Sağlık Sistemlerinin Sınıflandırılması ve Performans Analizi Üzerine Kavramsal Bir İnceleme. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 18(3), 2274-2201.
59. Tekir, S. (2019). Erken cumhuriyet dönemi türkiye’de bulaşıcı hastalıklarla mücadele (1923-1930). *Atatürk Üniversitesi Türkiyat Araştırmaları Enstitüsü Dergisi*(65), 407-430.
60. Ter Meulen, R. (2016). Solidarity, justice, and recognition of the other. *Theor Med Bioeth*, 37(6), 517-529. doi:10.1007/s11017-016-9387-3
61. Thomas, L., Parker, S., Song, H., Gunatillaka, N., Russell, G., & Harris, M. (2019). Health service brokerage to improve primary care access for populations experiencing vulnerability or disadvantage: a systematic review and realist synthesis. *BMC health services research*, 19(1), 269.
62. Thomson, S., Osborn, R., Squires, D., & Jun, M. (2012). International profiles of health care systems 2012: Australia, Canada, Denmark, England, France, Germany, Iceland, Italy, Japan, the Netherlands, New Zealand, Norway, Sweden, Switzerland, and the United States.
63. Touraine, M. (2014). Health inequalities and France's national health strategy. *Lancet*, 383(9923), 1101-1102. doi:10.1016/s0140-6736(14)60423-2
64. www.medicaid.gov. (07.06.2020).
<https://www.medicaid.gov/medicaid/index.html>.
65. www.medicare.gov. (07.06.2020). <https://www.medicare.gov/about-us>.
66. Yardim, M. S., & Uner, S. (2018). Equity in access to care in the era of health system reforms in Turkey. *Health Policy*, 122(6), 645-651. doi:<https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2018.03.016>

67.Yılmaz, M., & Tiraki, Z. (2016). Sağlık okuryazarlığı nedir? Nasıl ölçülür?
Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 9(4).

Diş Hastalıkları ve Tedavisi Müfredatı Nasıl Olmalı?

Türkay KÖLÜŞ¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Diş Hekimliği Fakültesi Diş Hastalıkları ve Tedavisi Ana Bilim Dalı, ORCID: 0000-0002-0840-7126

Giriş

Diş hekimliği fakülteleri olarak diş hekimleri yetiştirmek, bilimsel literatüre katkıda bulunmak ve en üst seviye dental sağlık hizmeti sunmak olarak üç temel amacımız olduğunu söyleyebiliriz. İyi bir diş hekimi yetiştirmek üzere verilecek eğitimin nispeten uzun ve kapsamlı olduğu göz önüne alındığında bu süreç boyunca takip edilmesi gereken bir eğitim planına yani müfredata ihtiyaç duyulmaktadır. Diş hekimliğinin temel branşları arasında yer alan, diş sert dokularının hem gelişimsel hem de kazanılmış rahatsızlıkların teşhisi, tedavisi ve önlenmesi ile birlikte son zamanlarda dental estetik üzerine de çalışmalar yapan bilim dalı olan Diş Hastalıkları ve Tedavisi Ana Bilim Dalının (YÖK'ün ve Sağlık Bakanlığının güncel belgelerinde Diş Hastalıkları ve Tedavisi'nin (YÖK, 2019) yanında Restoratif Diş Tedavisi (TUK, 2017b) adı ile de kabul görmektedir.) uzmanlık düzeyinde verilecek eğitim için bir çekirdek eğitim programı bulunsun da (TUK, 2017a) lisans düzeyindeki eğitimi için bir müfredat bulunmamaktadır. Bu kitap bölümünde Diş Hastalıkları ve Tedavisi alanında doktora-uzmanlık öncesi eğitimi müfredatını ilgilendiren yasal düzenlemeler ile yapılmış akademik çalışmalar değerlendirilmiş ve örnek bir müfredat sunulmuştur.

İlgili Yasal Düzenlemeler

Diş hekimliği müfredatı hazırlanırken öncelikle yasal düzenlemeler göz önüne alınmalıdır. Kişinin sahip olduğu hak ve hürriyetler önem dereceleri göz önünde bulundurularak anayasada yer almıştır. Bu bağlamda hekimlik, anayasanın 17. maddesinde yer alan ve bireyin en önemli hakkı olan yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkı ile doğrudan ilgili bir meslektir. Bundan dolayı oldukça fazla yasal yönetmeliğe tabidir ve bunların arasında hekimlerin eğitimleri dönemindeki müfredatları ile ilgili düzenlemeler de bulunmaktadır.

Doktorluk, Hemşirelik, Ebelik, Diş Hekimliği, Veterinerlik, Eczacılık Ve Mimarlık Eğitim Programlarının Asgari Eğitim Koşullarının Belirlenmesine Dair Yönetmelik'e göre diş hekimliği eğitiminin hem pratik hem teorik olarak en az beş yıl sürmesi gerektiği öngörülmüştür. Hem genel tıp hem de diş hekimliği ile ilgili olarak müfredatta bulunması gereken zorunlu konular sıralanmıştır ve mezun olan bir diş hekiminin sahip olması gereken şu özellikler belirtilmiştir:

- Diş Hekimliğinin dayandığı bilimler hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları, biyolojik fonksiyonların ölçülmesi, bilimsel olarak kanıtlanmış verilerin değerlendirilmesi ve data analizi prensipleri dahil olmak üzere bilimsel yöntemleri yeterli düzeyde anlayabilmeleri,

- Sağlıklı ve hasta bireyin yapısı, fizyolojik fonksiyonları ve davranışı ile doğal ve sosyal çevrenin sağlıklı birey üzerindeki etkisi hakkında, diş hekimliğini ilgilendirdiği ölçüde, yeterli bilgiye sahip olmaları,
- Sağlıklı ve hastalıklı diş, ağız, çene ve komşu dokuların yapı ve fonksiyonları hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları ve bunların hastanın genel sağlık durumu ve fiziksel ve sosyal refahı ile ilişkisini yeterli düzeyde anlayabilmeleri,
- Diş, ağız, çene ve komşu dokulara ait lezyon, hastalık ve anomalilerin teşhis, tedavi ve koruyucu diş hekimliği uygulamaları ile ilgili bilimsel yöntem ve uygulamalı disiplinler hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları,
- Yetkililer gözetiminde diş, ağız, çene ve çevre dokularla ilgili hastalık ve anomalilerin teşhis, tedavi ve koruyuculuğunu içeren tüm aktivitelerin yürütebileceği düzeyde gerekli becerilerin verileceği uygun klinik eğitimi ile deneyim sahibi olmaları gerekmektedir.

Diş hekimliği programı, Yükseköğretim Kurulu Tarafından Eğitim ve Öğretime Başlanması ve Sürdürülebilmesi İçin Asgari Koşulları Belirlenen Programlar kapsamında yer almaktadır. Hem fiziki hem de personel ile ilgili şartların yanında müfredat ile ilgili düzenleme de bulunmaktadır. Buna göre eğitimi Türkiye Yeterlilikler Çerçevesi (TYÇ) ile Çekirdek Eğitim Programını (ÇEP) kapsayacak şekilde düzenlenmelidir.

Yeterlilik çerçeveleri, yeterlilik terimi kapsamında bir arada değerlendirilmesi mümkün kılınan farklı özellik ve eğilimlere sahip diploma, sertifika, yeterlilik belgesi gibi kanıtların tanınması, karşılaştırılması ve sınıflandırılması için kullanılır. Türkiye Yeterlilikler Çerçevesi, Bologna Süreci doğrultusunda Avrupa Yeterlilikler Çerçevesi ile uyumlu olacak şekilde tasarlanan; ilk, orta ve yükseköğretim dâhil, meslekî, genel ve akademik eğitim ve öğretim programları ve diğer öğrenme yollarıyla kazanılan tüm yeterlilik esaslarını gösteren ulusal yeterlilikler çerçevesidir. Bu kapsamda YÖK (Yükseköğretim Kurumu) tarafından 2011’de ülkenin toplumsal, kültürel ve ekonomik gerçeklerine uygun tanımları ve yaklaşımları içeren, ülkenin yükseköğretim kurumları tarafından kabul gören ve uygulanabilen, ulusal ve uluslararası paydaşlarca tanınan ve ilişkilendirilebilen derecelerin verilebileceği TYYÇ (Türkiye Yükseköğretim Yeterlilikler Çerçevesi) geliştirilmiştir. Bu çerçeveye göre eğitim 8 seviyeye ayrılmıştır, yükseköğretim ise 6. (lisans), 7. (yüksek lisans) ve 8. seviyeyi (doktora, Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği’ne göre diş hekimliğinde uzmanlık doktora eşdeğerdir) kapsamaktadır. Diş hekimliği fakültesinden mezun olan öğrenciler Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 16. maddesi kapsamında en az on yarıyıl süreli lisans eğitimi aldıkları için yüksek

lisans derecesine sahip sayılmaktadırlar. Bundan dolayı alacakları eğitim yüksek lisans düzeyinde olmalıdır. 7. Düzey (Yüksek Lisans) Akademik Ağırlıklı TYYÇ Sağlık Temel Alanı Yeterlilikleri'ne göre kazandırılması gereken genel yeterlilikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Avrupa Yeterlilik Çerçevesi 2017 yılında güncellenmiştir fakat TYYÇ'nin buna göre güncellenmesi ile ilgili bir çalışma yapılmadığı unutulmamalıdır ("Council recommendation of 22 May 2017 on the European Qualifications Framework for lifelong learning and repealing the recommendation of the European Parliament and of the Council of 23 April 2008 on the establishment of the European Qualifications Framework for lifelong learning," 2017).

Tablo 1: TYYÇ Sağlık Temel Alanı Yeterlilikleri (Akademik Ağırlıklı) 7. Düzey (YÜKSEK LİSANS Eğitimi)

TYYÇ DÜZEYİ	BİLGİ -Kuramsal -Olgusal	BECERİLER -Bilgisel -Uygulamalı	Bağımsız Çalışabilme ve Sorumluluk Alabilme	YETERLİLİKLER		
				Öğrenme Yetkinliği	İletişim ve Sosyal Yetkinlik	Alana Özgü Yetkinlik
7 YÜKSEK LİSANS	1- Uzman düzeyi yeterliliklerine dayalı olarak sağlık alanında uzmanlık düzeyinde güncel bilgilere sahiptir, bunları geliştirir ve derinleştirir.	1- Sağlık alanında edindiği uzmanlık kuramsal ve uygulamalı bilgilerini kullanır.	1- Sağlık alanı ile ilgili uzmanlık gerektiren konularda kurgular, çözüm önerileri getirir, sorunları çözer, elde edilen sonuçları değerlendirir ve gerektiğinde uygular.	1- Sağlık alanı ile ilgili bilgileri eleştirel bir yaklaşımla değerlendirir ve öğrenmesini yönlendirir.	1- Sağlık alanındaki bilgilerini, güncel gelişmeleri ve kendi çalışmalarını aynı alandaki gruplarla yazılı, sözlü ve görsel olarak sistematik bir biçimde tartışır ve paylaşır.	1- Sağlık alanı ile ilgili konularda strateji ve politika geliştirebilme ve uygulama planlama yorumlar ve elde edilen sonuçları bilimsel ve etik çerçevede değerlendirir.
	2- Sağlık alanında ilişkili olduğu disiplinler arasındaki etkileşimi kavrar ve kullanır.	2- Sağlık alanındaki yeni bilgiler oluşturmak için yorumlar, değişik araştırma yöntemleri kullanarak analiz ve sentez yapar ve çözüm önerileri getirir.	2- Sağlık alanı ile ilgili konularda öngörülme yetenekleri kullanarak karşılaştıkları sorunları çözmek için çözüm önerileri geliştirir ve çözüm üretir.	2- Sağlık alanı ile ilgili mesleki gelişim ve yaşam boyu öğrenme ilkelerini gerektirdiği çalışmalarda uygular.	2- Mesleki ve profesyonel ortamdaki sosyal ilişkileri ve bu ilişkileri yönlendiren normları eleştirel bir bakış açısıyla inceler ve bunları geliştirmek üzere gereğini yapar.	2- Sağlık alanı ile ilgili verilerin toplanması, kaydedilmesi, yorumlanması, duyurulması, uygulanması toplumsal, bilimsel ve etik değerleri gözettiği ve bu değerleri öğretir.
EQF-III- 7. Düzey QF-EHEA: 2. Düzey	3- Sağlık alanının gerektirdiği düzeyde bilgi teknolojileri, teknik ekipman ve alana özgü olan cihaz ve aletler hakkında bilgi sahibidir.	3- Sağlık alanının gerektirdiği düzeyde bilgi teknolojileri, teknik ekipman ve alana özgü olan cihaz ve aletler hakkında bilgi sahibidir.	3- Sağlık alanı ile ilgili çalışmaları bağımsız ve/veya ekip olarak yürütür.	3- İstatistiksel analiz konusunda, bilimsel bir makaleyi okuyup değerlendirilebilecek düzeyde	3- İstatistiksel analiz yapar ve kanıta dayalı uygulamaları takip eder ve mesleki uygulamalar ile ilgili kendi alanında kanıt oluşturma yapar.	3- Sağlık alanında özümseme, bilgiyi ve problem çözme yeteneklerini, disiplinler arası çalışmalarda uygular.
	4- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	4- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	4- Bilimsel bir makaleyi ulusal düzeyde bir dergide yayımlar ya da bilimsel bir toplantıda sunar.	4- Bilimsel bir makaleyi ulusal düzeyde bir dergide yayımlar ya da bilimsel bir toplantıda sunar.	4- Bilimsel bir makaleyi ulusal düzeyde bir dergide yayımlar ya da bilimsel bir toplantıda sunar.	4- Sağlık alanındaki güncel gelişmeleri toplumun temel birimi olan çocuk ve aileyi de kapsayacak şekilde ulusal düzeyde ve diğer gençlikleri doğrultusunda değerlendirir.
EQF-III- 7. Düzey QF-EHEA: 2. Düzey	5- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	5- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	5- Alan ve toplum sağlığı ile ilgili öncelikli konularda bilimsel klinik ve/veya tanımlayıcı araştırma/sunum/yayın yapar.	5- Alan ve toplum sağlığı ile ilgili öncelikli konularda bilimsel klinik ve/veya tanımlayıcı araştırma/sunum/yayın yapar.	5- Alan ve toplum sağlığı ile ilgili öncelikli konularda bilimsel klinik ve/veya tanımlayıcı araştırma/sunum/yayın yapar.	5- Sağlık alanı ile ilgili konularda strateji, politika ve uygulama planları geliştirir ve elde edilen sonuçları kalite süreçleri çerçevesinde değerlendirir.
	6- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	6- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	6- Deneyisel araştırma planlar, yapar.	6- Deneyisel araştırma planlar, yapar.	6- Deneyisel araştırma planlar, yapar.	6- Sağlık alanı ile ilgili konularda strateji, politika ve uygulama planları geliştirir ve elde edilen sonuçları kalite süreçleri çerçevesinde değerlendirir.
EQF-III- 7. Düzey QF-EHEA: 2. Düzey	7- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	7- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	7- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	7- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	7- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	7- Sağlık alanı ile ilgili konularda strateji, politika ve uygulama planları geliştirir ve elde edilen sonuçları kalite süreçleri çerçevesinde değerlendirir.
	8- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	8- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	8- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	8- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	8- Sağlık alanına yönelik yapılan süreli olarak kullanılan bir araç olarak istatistik bilgisi hakkında bilgi sahibidir.	8- Sağlık alanı ile ilgili konularda strateji, politika ve uygulama planları geliştirir ve elde edilen sonuçları kalite süreçleri çerçevesinde değerlendirir.

Bilimsel olarak gelişme dünyanın geneli için istenen bir olgudur. Bilime getirilen her kural (en bilinen örneği Galileo ile Katolik Kilisesi arasındaki anlaşmazlık) bilimsel gelişmeyi olumsuz etkiler ve bundan dolayı bilimin (etik kurallar çerçevesinde) bağımsız olması istenir. Bilim ile oldukça akından ilişkili olan üniversitelerde de benzeri bir durum vardır. Üniversitelerde özerklik, sürekli gelişen bilime göre müfredatların, eğitim-öğretme ve değerlendirme yöntemlerinin hızla güncellenebilmesini sağlayabilir. Ayrıca tek tip yerine üniversiteler arası farklı müfredatlar, eğitim-öğretme ve değerlendirme yöntemleri uygulanması bunların karşılaştırılarak hangisinin daha iyi olduğunu belirlenmesine imkan oluşturur. Bununla birlikte bu özerkliğin yanlış kullanılması (örneğin fakültenin altyapı yetersizliği nedeniyle veya ders veren öğretim elemanının bir konuyu tam bilmemesi yada önemsememesi nedeniyle konunun atlanması) özellikle sağlık alanında eğitim veren fakültelerden mezun olanların mesleki uygulamalarını optimal olarak yapamamalarına ve hatta hastalarına zarar verebilmelerine neden olabilir. YÖK Eğitim Öğretim Dairesi, çoğunluğu sağlık alanı ile ilişkili olarak bazı programlar için ÇEP (Çekirdek Eğitim Programı) yayınlamaktadır. ÇEP, aynı programda eğitim veren fakülteler arasında hangi sistem veya program uygulanırsa uygulansın, temel bilgi ve becerilere sahip mezunlar yetişebilmesi için standartlaşmayı hedefleyen bir programdır. Bu bağlamda Türkiye’deki temel düzey dış hekimliği eğitimi için Mezuniyet Öncesi Dış Hekimliği Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı (DUÇEP) hazırlanmıştır. En son 2016’da güncellenen DUÇEP, mezun bir dış hekiminin sahip olması gereken yeterlilikleri Bilimsellik, Profesyonellik ve Etik, İletişim, Sağlığın Öncelenmesi, Kurumsal Yönetim ve Liderlik, Bilişim, Tanı ve Tedavi Süreçleri başlıkları altında çerçeve olarak ele almıştır. Dış hekimliği ile ilgili hastalık ve durumları, belirti ve bulgularıyla beraber hangi seviyede öğrenilmesi gerektiğini bildirmiştir. Ayrıca bir dış hekiminin mezun olduğunda öğrenmiş olması gereken profesyonel uygulamaları, hangi düzeyde öğrenmesi gerektiğini de belirtmiştir.

Tüm bunlara ek olarak Yükseköğretimde Uygulamalı Eğitimler Çerçeve Yönetmeliği’nde çok detaya inmeden bazı düzenlemeler getirilmiştir ve dış hekimliği programında verilen uygulamalı eğitim için belirtilen genel şartlara uyulmalıdır.

Müfredat Yapısı

Bilimsel gelişmelerle birlikte eğitim ve öğretimin nasıl olması gerektiği ile ilgili görüşler de değişmektedir. Geleneksel eğitim yöntemi eğitmen merkezlidir, öğrencinin eğitmenin anlattıklarının tamamını ya da tamamına yakını kavraması gerektiği prensibi hakimdir ve genellikle önceden belirlenmiş bir saat

üzerinden ders almış olmak başarı için bir kriterdir. Günümüzde eğitimcinin sadece “bilgi sağlayıcı” olarak nitelendirilebilen rolü yerine öğrencilerin öğrenme ve mesleki yeterliliklerini geliştirmelerini sağlayarak, destek ve geri bildirim sağlayan “öğrenme kolaylaştırıcı” rolünde olduğu öğrenci merkezli bir eğitim modelinin daha başarılı olduğu görüşü hakimdir. Bu bağlamda günümüzde en çok kabul gören yöntem çıktı tabanlı eğitimidir. Ülkemizin 2001 yılında dahil olduğu Bologna Süreci’ne göre de ulusal çerçeve ve yeterlilikler gösterilebilir şekilde öğrenme çıktılarına dayandırılır ve AKTS kredileri ile birleştirilir olmalıdır.

Yeterlilik bir yükseköğretim kademesini derecesini (ön lisans, lisans, yüksek lisans, doktora) başarı ile tamamlayan bir kişinin neleri bileceğinin, neleri yapabileceğinin ve nelere yetkin olacağının tanımıdır. Tanımı programlara göre varyasyon gösterebilmektedir. Dış hekimliği programı için yeterlilik, mezun olan bir dış hekiminin genel mesleki uygulamada karşılaşılan tüm koşullara yanıt vermesi için gereken mesleki davranış ve beceriler olarak kabul edilebilir. Daha çok mesleki bir yapıdadır. Yeterliliklerin kazanılma derecesi, öğrenme çıktıları olarak ölçülür. Öğrenme ve değerlendirme sürecini kolaylaştırmak için tasarlanmış, öğrenciler ve personel arasında ortak sahipliğe sahip bir dizi bireysel ve nesnel sonuç olarak tanımladır ve daha çok eğitim ile ilgili bir yapıdadır (Field et al., 2017). Kredi, öğrenme sürecinde öğrenme faaliyetleri için harcanan iş yükü yada öğrenme yükü olarak tarif edilebilir. Öğrenme çıktısı bazlı eğitim, eğitmenden ziyade öğrenci temelli olduğu için hesaplanmasında eğitmenin verdiği haftalık ders saati dışında öğrencinin ders dışı çalışma süresi, uygulamaları, ödevleri, projeleri, raporları, sunumları, laboratuvar çalışmaları için harcayabileceği süre de hesaba katılır (Edinsel, 2008)

Öğrenme çıktıları bu açıdan değerlendirildiğinde, yeterlilik çerçeveleri, yeterlilikler, meslek standartları, eğitim ve öğretim programlarının tasarımı; yöntem ve tekniklerin belirlenmesi, öğrenmenin ölçme-değerlendirmesinin yapılması, kalite güvencesinin sağlanmasında ve önceki öğrenmelerin tanınması ve denklik süreçlerinde kullanılan en temel öğedir. Bundan dolayı belirlenme ve yazılmasına azami özen gerekmektedir. Bu alanda Cedefop (Avrupa Mesleki Eğitimin Geliştirilmesi Merkezi) tarafından yayınlanan rehber (Cedefop, 2022) ile Mesleki Yeterlilik Kurumu Türkiye Yeterlilikler Çerçevesi Dairesi Başkanlığı tarafından yayınlanan Öğrenme Kazanımları Rehberi (Aslan et al., 2020) kullanılabilir.

Benzer Müfredat Çalışmalarının Değerlendirilmesi

Müfredat geliştirme çalışmalarında esas alınan ve mezunlar için tüm dünyada geçerli olan bazı yeterlik profilleri öne sürülmüştür. Bölgeler arasındaki

toplumsal farklara rağmen, bu yeterlik profilleri “çekirdek yeterlikler” olarak genel bir zemini paylaşarak, güvenli ve bağımsız diş hekimliği pratiğinin kazanılmasına imkan sağlar. Çekirdek yeterlikler; profesyonellik, iletişim ve toplum becerileri, değerlendirme ve tedavi planlamasını kapsayan hasta tedavisi, sağlığın korunması ve iyileştirilmesi ile bilimsel ve klinik bilginin idaresini kapsar. Yeterlik profillerinin diş hekimliği eğitiminin öğrenim çıktılarını geliştirmede ayrıntılı plan olarak kullanımı önerilir; toplumsal değişimler göz önünde tutularak yeterliklerin de güncellenmesi gerekir (Cowpe et al., 2010). 1999 Bologna Deklerasyonunu bir milat sayarsak bu tarihten sonra diş hekimliği eğitimi üzerine en yoğun çalışan kuruluş olarak ADEE (Avrupa’da Diş Hekimliği Eğitimi Birliği) karşımıza çıkmaktadır ve 2005’te mezun bir diş hekiminin sahip olması gereken profili ve yeterlilikleri derlemiştir (Plasschaert et al., 2005), 2009’da ise bu çalışmayı güncellemişlerdir (Cowpe et al., 2010). 2017’de ise öğrenme çıktı tabanlı yeni bir çerçeve müfredat yayınlamışlardır (Field et al., 2017). Bu alanda çalışma yapan önemli başka bir kuruluş ise ADEA’dır (Amerikan Diş Hekimliği Eğitimi Birliği). 2008 (ADEA, 2008) ve 2011 (ADEA, 2011) yıllarında yeni mezun genel diş hekimlerinin sahip olması temel bilgi ve beceriler konusunda yayınları olmuştur.

Diş hekimliği eğitimi genel olarak düzenleme öngören yukarıda belirtilen çalışmalar ile uyumlu olacak diş hastalıkları ve tedavisi özelinde yapılmış müfredat çalışmaları da mevcuttur

2011’de ORCA (Avrupa Çürük Araştırma Organizasyonu) ve ADEE (Avrupa’da Diş Eğitimi Birliği) iş birliği ile karyoloji alanında “European Core Curriculum in Cariology for undergraduate dental students” başlıklı çalışmayı yayınlamışlardır (Schulte et al., 2011). Mezun olan bir diş hekiminin karyoloji alanındaki sahip olması gerekli yetkinlikler 1-bilgi tabanı, 2-risk değerlendirmesi, teşhis ve sentez, 3-önleyici cerrahi olmayan terapi, 4-cerrahi terapi, 5-klinik ve halk sağlığı uygulamalarında kanıta dayalı karyoloji olmak üzere beş dalda toplamıştır. Bu başlıklar altında 2010’da yayınlanan “Profile and Competences for the Graduating European Dentist – update 2009”a göre başlıca ve yardımcı yetkinlikleri belirtmiş ve bu yetkinlikleri de uygulama bakımından en alt seviye olan 1-aşına olmak, orta seviye olan 2-bilgi sahibi olmak ve en üst seviye olan “yetkin olmak” üzere üçe ayırmıştır. Bu çalışma kendisinden sonraki birçok müfredat çalışmasına referans olmuştur.

ACFF (Çürüksüz Bir Gelecek İçin İttifak) Kolombiya Bölümü tarafından 2014’te yayınlanan “Consensus on domains, formation objectives and contents in cariology for undergraduate dental students in Colombia” başlıklı karyoloji özelindeki müfredat çalışması çoğunlukla 2011’de ORCA ve ADEE’nin yayınladığı referans çalışmasına dayanmakla beraber “yetkinlik” terimi yerine

“öğrenim amacı” ifadesi kullanılmış, öğrenim amaçları daha kapsamlı ifade edilmiş ve halk sağlığı alanında müfredata ek yapılmıştır (Martignon et al., 2014).

Amerika Birleşik Devletleri’nde de karyoloji için bir çekirdek müfredat oluşturma çalışması 2016’da ADEA (Amerikan Diş Hekimliği Eğitimi Derneği) tarafından yapılmıştır ve “Development of a Core Curriculum Framework in Cariology for U.S. Dental Schools” başlığı ile yayınlanmıştır. Çoğunlukla 2011’de ORCA ve ADEE’nin yayınladığı müfredat çalışmasının aynısıdır. Çürük ve sert dokular ile ilgili teşhis, tedavi planı ve tedavisi ile ilgili eklemeler yapılmakla beraber, restorasyonların takibi konusu müfredattan çıkarılmıştır (Fontana et al., 2016).

Muhtelif İtalyan enstitü, üniversite ve dernekleri tarafından 2018’de karyoloji alanında “Italian Core Curriculum in Cariology” başlığı altında bir çekirdek müfredat yayınlanmıştır. ORCA ve ADEE’nin 2011’deki müfredat çalışmasını referans almışlardır. Sözlü sunum şeklinde yayınlandığından içerik farkları bakımından bir değerlendirme yapılamamıştır (Campus & Ottolenghi, 2018).

Talca ve Şili Üniversitesi 2018’de “Development of a Competency-based Curriculum in Cariology for Undergraduate Dental Students in Chile” başlığıyla çekirdek müfredat yayınlamışlardır. Önceki çalışmalar gibi 2011’de ORCA ve ADEE’nin yayınladığı “European Core Curriculum in Cariology for undergraduate dental students” başlıklı çalışmasını referans almışlardır. Metin İspanyolca olduğundan içerik farkları bakımından bir değerlendirme yapılamamıştır (Giacaman et al., 2018).

ADEE tarafından 2017’de güncellenen müfredat çerçevesi (Field et al., 2017) gereğince diş hastalıkları ve tedavisi alanında genel kabul gören ORCA ve ADEE’nin 2011’deki çalışmasının güncelliğini yitirmiştir ve EFCD (Avrupa Konservatif Diş Hekimliği Federasyonu) tarafından yeni çerçeveye göre “EFCD Curriculum for undergraduate students in Integrated Conservative Oral Healthcare (ConsCare)” başlıklı müfredat çalışmasını yayınlamışlardır (Meyer-Lückel et al., 2019). Değişik adlar ile bilinen alanımızın adı için Konservatif Ağız Sağlığı (ConsCare) önerisinde bulunmuşlardır. Önerilen müfredat 1-bilimsel bilgi tabanı, 2-klinik bilgi toplama, tanı ve tedavi planlama, 3-ağız sağlığının sağlanması ve idame ettirilmesi olmak üzere üç ana yeterlilik bölümünden ve bu bölümleri destekleyen öğrenim çıktılarından oluşmaktadır.

Dominik Cumhuriyeti, Porto Riko, Trinidad ve Tobago, Jamaika Diş Hekimliği Fakülteleri tarafından Karayip Bölgesi için geliştirilen karyoloji müfredatı “Cariology consensus for undergraduates at dental schools in the Caribbean region” 2021’de yayınlanmıştır (Abreu-Placeres et al., 2021). Her ne kadar ADEE tarafından 2017’de güncellenen müfredat çerçevesine göre güncelliğini yitirmiş olsa da ORCA ve ADEE’nin 2011’deki müfredat

çalışmasını kaynak aldıktan sonra toplumsal ve kültürel benzerlik nedeniyle ACFF (Çürüksüz Bir Gelecek İçin İttifak) Kolombiya Bölümü tarafından 2014'te yapılan çalışmadan esinlenilmiş çoğunlukla halk sağlığı alanındaki düzenlemeleri entegre etmişlerdir. Ayrıca müfredat ICCMS (International Caries Classification and Management System), operatif işlemler için kullanılan alet ve malzemeler ile oklüzyon konularında eklemeler yapmışlardır.

SCCG (İspanyol Karyoloji Müfredat Grubu) 2022'de karyoloji alanındaki müfredat çalışmasını "Spanish Curriculum in Cariology for undergraduate dental students: Proceedings and consensus" başlığı ile yayınlamışlardır (Cortés-Martinicorena et al., 2022). Önceki çalışmalar gibi 2011'de ORCA ve ADEE'nin yayınladığı müfredatı içerik bakımından benzese de önemli değişiklikler yapılmıştır. Yetkinliklerdeki 1-aşına olmak, 2-bilgi sahibi olmak ve 3-yetkin olmak üzere olan seviyeleme kaldırılmış ve ADEE'nin 2017 diş hekimliği genelinde yayınladığı çerçeve müfredatı uygun olmak üzere var olan yetkinlikler öğrenim çıktısı formatına dönüştürülmüştür. Ayrıca terminoloji ORCA ve IADR Karyoloji Grubunun önerilerine (Machiulskiene et al., 2020) göre güncellenmiştir. Operatif olmayan terapiler konusunda müfredat genişletilmiştir.

Müfredat Önerisi

Baştan yeni müfredat oluşturmak yerine üzerine çokça çalışılmış var olan müfredatların yerleştirilmesi daha uygun görülmüştür. Diş hastalıkları ve tedavisi ile ilgili incelenen müfredatlardan SCCG'nin (İspanyol Karyoloji Müfredat Grubu) 2022'de hazırladığı ile EFCD'nin (Avrupa Konservatif Diş Hekimliği Federasyonu) 2019'da hazırladığı müfredat güncellikleri ile öne çıkmaktadır. Her ne kadar aşınmalar ve gelişimsel defektleri kapsadığı belirtilse de İspanyol müfredatı karyoloji yani diş çürüğü bilimi özelinde hazırlanmıştır ve çürük ile ilgili öğrenim çıktıların ağırlığı hissedilmektedir. EFCD müfredatı, sadece çürük ile ilgilenmeyen bizim diş hastalıkları ve tedavisi bölümüne uyacak şekilde daha kapsayıcıdır (örneğin travma ile ilgili öğrenim kazanımları mevcuttur) ve güncel yaklaşımları (örneğin CAD-CAM) daha çok benimsemiştir. Bundan dolayı önerilen müfredat için 2019 EFCD müfredatının temel alınması uygun görülmüştür. Diş hastalıkları ve tedavisi müfredatı profesyonel gereklilikler ile birlikte ülkemizin yasal düzenlemeleri, sağlık sistemi yapısı, öğrenci talepleri, hasta ihtiyaçları, güncel öğretme yöntemleri vb. parametreleri dikkate alarak hazırlanmalıdır. Bu bağlamda temel alınan müfredat Türkçe diline çevrilmiş, terminoloji daha uygun hale getirilmiş ve önerilen müfredat ve orijinaline göre yapılan modifikasyonlar aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 2: Önerilen öğrenim çıktısı tabanlı müfredat. Buna göre mezun olan bir diş hekimi diş hastalıkları ve tedavisi ile ilgili şunları yapabilmelidir:

Bilimsel Bilgi Tabanı	
Anatomi	Ağız ve orofasiyal kompleksin yüzeysel ve derin anatomisini tanımlayabilmelidir.
	Dişlerin genel anatomisini, histolojisini ve mikro yapısı ile pulpa-dentin kompleksini tanımlayabilmelidir.
	Dişlerin ve çenelerin normal radyografik anatomisini tanımlayabilmelidir.
	Oklüzyonun dinamikleri ve dişlerin hem dinlenme halinde hem de işlev halindeyken ağzın yumuşak dokularıyla nasıl ilişki kurduğu dahil olmak üzere tipik oklüzal ilişkileri tanımlayabilmelidir.
Fizyoloji	Özellikle tükürük, dişler ve oral biyofilmlerle ilgili olmak üzere ağzın fizyolojik sistemlerini tanımlayabilmelidir.
	Parafonksiyonel aktivite, yaşlanma, sistemik durumlar, hastalıklar ve ilaçların neden olduğu fizyolojideki değişikliklerin hastanın yemek yeme, konuşma ve yutkunma yeteneğini nasıl değiştirebileceğini açıklayabilmelidir.
Biyomekanik	Dişlerin, bitişik destek dokuların, implantların ve dental materyallerin biyomekaniklerinin restoratif ve rehabilite edici tedaviden nasıl etkilendiğini açıklayabilmelidir.
	İstenmeyen biyomekanik durumları ve ilişkileri tanımlayabilmelidir.
Ağız ve diş hastalıklarının ve durumlarının patofizyolojisi ve epidemiyolojisi	Ağız ve diş hastalıklarının ve durumlarının patofizyolojisini ve epidemiyolojisini etkili bir şekilde tanımlayabilmelidir.
	Ağız ve diş hastalıklarının ve durumlarının patofizyolojisi ve epidemiyolojisinin hasta merkezli bakımın sonucunu nasıl etkileyebileceğini değerlendirebilmelidir.
El aletleri, cihazlar, teknikler	Aletleri ve cihazları etkili bir şekilde tanımlayabilmelidir.
	Dental materyallerin, aletlerin ve cihazların kullanımı için çeşitli klinik teknikleri uygulayabilmelidir.
	Mezun olan bir diş hekimi hijyen ve güvenliğin izlenmesi, ekipman performansı ve gerektiğinde klinik bakımda kullanılanların onarımının nasıl başlatılacağı dahil aletlerin ve cihazların kalite güvence prosedürlerini uygulayabilmelidir.
Dental materyal bilimi	Klinik uygulamada dental materyallerin nasıl seçileceğini, hazırlanacağını ve uygulanacağını açıklayabilmelidir.
	Yeni materyaller için risk değerlendirmelerinin nasıl yapılacağını ve bunlarla ilgili istenmeyen olayların raporlanmasıyla ilgili yerel yasal düzenlemelerin nasıl takip edileceğini açıklayabilmelidir.
Klinik Bilgi Toplama, Teşhis ve Tedavi Planlaması	
Anamnez ve ağız sağlığı öyküsü	Hasta şikayetlerini, isteklerini ve beklentilerini ortaya çıkarabilmeli ve kaydedebilmelidir.
	Hastaların genel sağlığı ve kullandıkları ilaçlar ile ilgili verileri doğru bir şekilde elde edebilmeli ve kaydedebilmelidir.

	Hastaların ağız sağlığı ile ilgili tüm verilerine erişebilmeli, bunları ilişkilendirebilmeli ve analiz edebilmelidir.
	Toplanan ilgili verilerin hasta yönetimi ve yaşam tarzı üzerindeki önemini ve etkisini doğru bir şekilde analiz edebilmeli ve açıklayabilmelidir.
	Hasta uyumunu ve dental farkındalık düzeyini değerlendirebilmelidir.
	Anamnez ve öykü ile ilgili tüm verileri uygun bir şekilde belgeleyebilmelidir.
Muayene ve teşhis	Kapsamlı baş ve boyun muayenesi yapabilmeli ve bu süreçte sistemik hastalıkların belirti ve semptomlarını tanıyabilmelidir.
	Dişler ve bitişik periodontal dokular dahil olmak üzere ağız boşluğunun kapsamlı bir muayenesini yapabilmeli ve fizyolojik ve patolojik durumları ve süreçleri ayırt edebilmelidir.
	Baş, boyun ve dişlerin muayene sürecinde adli olgu durumlarını tespit edebilmeli ve raporlayabilmelidir.
	Klinik olarak uygun indeksleri ve diğer yardımcıları kullanarak hastanın ağız sağlığı rejiminin yeterliliğini doğru bir şekilde değerlendirebilmelidir.
	İlgili görüntüleme tekniklerini güvenli ve etkili bir şekilde istediğini yapabilmeli ve uygulayabilmelidir.
	Klinik araştırmalardan elde edilen bulguları 2 ve 3 boyutlu radyografiler ile fotoğraflar da dahil olmak üzere doğru bir şekilde yorumlayabilmeli ve belgeleyebilmelidir.
	Konjenital anomaliler, sürme öncesi hipomineralizasyon, diş çürüğü, pulpa hastalıkları, çürüksüz diş dokusu kaybı, klinik olarak belirgin kırık ve çatlaklar dahil, diş sert dokularını etkili bir şekilde inceleyebilmeli ve hastalığın varlığını, ciddiyetini ve aktivitesini tespit edebilmelidir. Ayrıca sert diş dokuları üzerindeki sistemik ve edinilmiş bozuklukların ve travmaların etkilerini tespit edebilmelidir.
	Periodontal indeksleri doğru bir şekilde kaydedebilmeli ve belgeleyebilmelidir.
	Dişlerin endodontik durumunu doğru bir şekilde kaydedebilmeli ve belgeleyebilmelidir.
	Dental ve orofasiyal ağrı ve rahatsızlık şikayetleriyle ilgili öyküyü kaydedebilmelidir.
	Orofasiyal yumuşak dokuların yaygın anomalilerini doğru bir şekilde tanıyabilmelidir.
	Oral işlevi, parafonksiyonel alışkanlıklar, çiğneme ve fonetik dahil olmak üzere doğru bir şekilde değerlendirebilmelidir.
	Dişlerin, gülüşün ve yumuşak dokular ile ilgili diğer yüz özelliklerinin estetik niteliklerini değerlendirebilmelidir.
	Kesin bir teşhise ulaşmak için uygun testleri doğru bir şekilde kullanabilmelidir.
	Hastalarına ağız ve diş hastalıklarının etiolojisini net bir şekilde anlatabilmelidir.

Tedavi planlaması	Hastanın mevcut şikayetlerine ve semptomlarına dayalı olarak tedavi ihtiyaçlarını önceliklendirebilmelidir.
	Hastanın beklentilerini, farklı müdahale biçimlerini kabul etme becerisini ve uyum kapasitesini dikkate alarak, ağız sağlığının korunmasını kolaylaştıracak ve dişlerin ve ağız sağlığının ömür boyu korunmasına yardımcı olacak kişiselleştirilmiş bir ağız bakım planını etkili bir şekilde derleyebilmelidir.
	Tedavi planlaması ve ağız sağlığının ömür boyu sürdürülmesi için hastaları ortak karar alma sürecine dahil edebilmelidir.
	Biyolojik ve iyatrojenik yan etkiler dahil olmak üzere tedavi seçeneklerinin riskleri ve tedavi olmamanın sonuçları konusunda hastayı bilgilendirebilmelidir
	Hastayı bir meslektaşına veya uzman hekime ne zaman sevk edeceğini belirleyebilmelidir.
	Tedavi seçeneklerinin prognozunu tahmin edebilmeli ve gerekçelendirebilmelidir.
Ağız Sağlığının Tesis Edilmesi ve Sürdürülmesi	
Önleme ve girişimsel olmayan tedavi	Diş sert doku hastalıklarının nedenleri konusunda hastaları eğitebilmelidir ve hastaların bu hastalıkların yönetimine aktif katılımını teşvik etmelidir.
	Hastaya özel risk değerlendirmelerine bağlı olarak diş sert dokularına florür ve diğer kanıta dayalı formülasyonları güvenli bir şekilde reçete edebilmeli ve uygulayabilmelidir.
	Hastaya özel diyet ve davranış önerileri sunabilmelidir.
	Hastaya özel ve riskle ilgili ağız hijyeni tavsiyesi verebilmelidir.
	Reçete edilen ve kendi kendine uygulanan ilaçların ve ağız bakım ürünlerinin kullanımı konusunda hastaları bilgilendirebilmelidir
Klinik ortam	Dört elli diş hekimliğinde etkili bir şekilde yardımcı olabilmeli ve uygulayabilmelidir.
	Lastik örtünün (rubber dam) etkili bir şekilde uygulanması dahil yeterli ve uygun nem kontrolü yapabilmelidir.
	Prosedürler sırasında diş eti ve bitişik mukozal dokuları koruyabilmeli ve idare edebilmelidir.
	Prosedürler sırasında gelişebilecek istenmeyen durumları yönetebilmelidir.
	Farklı diş yüzeylerine güvenilir ve öngörülebilir bağlanmaya izin veren teknikleri kullanabilmelidir.
	Dişin restore edilebilirliği ile diş yapısının, periodontal sağlığın ve pulpa canlılığının korunmasını dikkate alan teknikleri etkili bir şekilde dengeleyebilmelidir.
Mikro invaziv tedavi	Başlangıç çürüğü veya çürük duyarlılığı yüksek olan çoğunluğu oklüzal yüzeylere fissür örtücü ve benzerlerini güvenli ve etkili bir şekilde uygulayabilmelidir
	Rezin infiltrasyon tekniklerini tanımlayabilmeli ve güvenli ve etkili bir şekilde uygulayabilmelidir.

	Mikro abrazyon tekniklerini tanımlayabilmeli ve güvenli ve etkili bir şekilde uygulayabilmelidir.
	Diş beyazlatma prosedürlerini tanımlayabilmeli, güvenli ve etkili bir şekilde uygulayabilmeli, ayrıca reçete edilen, ev tabanlı prosedürler konusunda hastalara danışmanlık yönlendirebilmelidir.
Çürük yönetimi	Çürük dokuyu tespit edebilmeli ve çürük ve sağlam dentinin prosedürel, bakteriyel ve histolojik özelliklerini ayırt etme konusunda yetkin olmalıdır.
	Diş çürüğünün giderilmesi için güncel yöntemleri seçebilmeli ve kullanabilmelidir.
	Diş çürüğü yönetiminde pulpa canlılığını korumaya yönelik teknikleri uygulayabilmelidir.
Dişlerin restorasyonu	Dişin optimal yapısal bütünlük sağlayan ve olumlu yumuşak doku cevabı oluşturan öngörülebilir, fonksiyonel ve biyouyumlu restorasyonlar için restoratif materyalleri güvenli ve etkili bir şekilde seçip yerleştirebilmelidir.
	Etkili geçici veya ara restorasyonlarla dişleri restore edebilmelidir.
	Kaybedilen sert doku miktarını, okluzal faktörleri ve hasta risk faktörlerini ve hasta tercihlerini dikkate alarak, direkt ve indirekt restorasyonlar için restoratif materyalleri uygun şekilde seçebilmelidir.
	Okluzal faktörler ve hasta risk faktörleri ve hasta tercihleri göz önüne alındığında, dayanıklı bir restorasyon için dişleri hazırlayabilmelidir.
	Mevcut dental restorasyonları modifiye edebilmeli, onarabilmeli ve yenisi ile değiştirebilmelidir.
	İndirekt restorasyonların yapımı için gerekli kayıtları ve talimatları elde edebilmeli ve doğru bir şekilde aktarabilmelidir.
	Bir diş laboratuvarına gönderilen ve alınan işin kalitesini değerlendirebilmelidir ve garanti edebilmelidir.
	CAD-CAM (bilgisayar destekli tasarım-bilgisayar destekli frezeleme) restorasyonların sağlanması için dijital iş akışını tanımlayabilmeli ve uygulayabilmelidir.

Sonuçlar

Müfredat, sürekli dikkat gerektiren karmaşık, dinamik ve gelişen bir doğadadır. Bu bağlamda diş hekimliği fakültelerinde diş hastalıkları ve tedavisi alanında daha uygun bir yerli müfredat hazırlanana kadar önerilen müfredat kullanılabilir. Müfredat kapsamındaki öğrenim çıktılarının etkili bir şekilde kazandırılabilmesi için eğitim süreci boyunca uygulanacak eğitim-öğretim yöntemleri ve bu öğrenim çıktılarının ne derecede kazandırıldığını belirlemek üzere kullanılacak değerlendirme yöntemleri üzerine de çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Referanslar

1. Abreu-Placeres, N., Grau-Grullón, P., Naidu, R., García-Godoy, F., Newton, J. T., Ekstrand, K. R., Pitts, N., Lopez del Valle, L. M., Féliz-Matos, L., & Rivera, Y. (2021). Cariology consensus for undergraduates at dental schools in the Caribbean region. *European Journal of Dental Education*, 25(4), 717-732.
2. ADEA. (2008). Competencies for the New General Dentist. *Journal of Dental Education*, 72(7), 823-826. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/j.0022-0337.2008.72.7.tb04552.x>
3. ADEA. (2011). ADEA foundation knowledge and skills for the new general dentist. *J Dent Educ*, 75(7), 936-940.
4. Aslan, B., Durgun, B., & Yazıcı, E. (2020). *Öğrenme Kazanımları Rehberi*. Mesleki Yeterlilik Kurumu Türkiye Yeterlilikler Çerçevesi Dairesi Başkanlığı.
5. Campus, G., & Ottolenghi, L. (2018). Italian Core Curriculum in Cariology. 25° Congresso Nazionale del Collegio dei Docenti Universitari di discipline Odontostomatologiche,
6. Cedefop. (2022). *Defining, writing and applying learning outcomes: a European handbook - second edition*. Publications Office of the European Union.
7. Cortés-Martinicorena, F. J., Ceballos, L., Martínez-Pérez, E., Hernández-Juyol, M., Schulte, A. G., Almerich-Silla, J. M., Group, S. C. o. C. E., Alonso Ezpeleta, Ó., Arroyo, S., & Ausina Márquez, V. (2022). Spanish Curriculum in Cariology for undergraduate dental students: Proceedings and consensus. *European Journal of Dental Education*, 26(2), 317-328.
8. Council recommendation of 22 May 2017 on the European Qualifications Framework for lifelong learning and repealing the recommendation of the European Parliament and of the Council of 23 April 2008 on the establishment of the European Qualifications Framework for lifelong learning, 15-28 189 (2017). [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017H0615\(01\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32017H0615(01))
9. Cowpe, J., Plasschaert, A., Harzer, W., Vinkka-Puhakka, H., & Walmsley, A. D. (2010). Profile and competences for the graduating European dentist—update 2009. *European Journal of Dental Education*, 14(4), 193-202.
10. Edinsel, K. (2008). *Bologna Süreci'nin Türkiye'de Uygulanması - "Bologna Uzmanları Ulusal Takımı Projesi" 2007-2008 Sonuç Raporu*.

11. Field, J., Cowpe, J., & Walmsley, A. (2017). The graduating European dentist: a new undergraduate curriculum framework. In (Vol. 21, pp. 2-10): Wiley Online Library.
12. Fontana, M., Guzmán-Armstrong, S., Schenkel, A. B., Allen, K. L., Featherstone, J., Goolsby, S., Kanjirath, P., Kolker, J., Martignon, S., & Pitts, N. (2016). Development of a core curriculum framework in cariology for US dental schools. *Journal of Dental Education*, 80(6), 705-720.
13. Giacaman, R. A., Aranguiz, V., Botelho, J., Bustos, I. P., Cabello, R., Candiales, Y., Carrizo, A. M., Carvajal, C., Castro, R., Castro, R., Díaz, J., Díaz-Yokens, M., Díaz-Dosque, M., Diaz-Garrido, N., Durán, G., Faleiros, S., Flores, M., Fonseca, J., Fontana, M., . . . Moncada, G. (2018). Creación de un Currículo de Competencias en Cariología para Estudiantes de Pregrado de Odontología en Chile. *Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral*, 11, 58-68. http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072018000100058&nrm=iso
14. Machiulskiene, V., Campus, G., Carvalho, J. C., Dige, I., Ekstrand, K. R., Jablonski-Momeni, A., Maltz, M., Manton, D. J., Martignon, S., Martinez-Mier, E. A., Pitts, N. B., Schulte, A. G., Splieth, C. H., Tenuta, L. M. A., Ferreira Zandona, A., & Nyvad, B. (2020). Terminology of Dental Caries and Dental Caries Management: Consensus Report of a Workshop Organized by ORCA and Cariology Research Group of IADR. *Caries Res*, 54(1), 7-14. <https://doi.org/10.1159/000503309>
15. Martignon, S., Marín, L., Pitts, N., & Jácome-Liévano, S. (2014). Consensus on domains, formation objectives and contents in cariology for undergraduate dental students in Colombia. *European Journal of Dental Education*, 18(4), 222-233.
16. Meyer-Lückel, H., Opdam, N. J., Breschi, L., Buchalla, W., Ceballos, L., Doméjean, S., Federlin, M., Field, J., Gurgan, S., & Hayashi, M. (2019). EFCD Curriculum for undergraduate students in Integrated Conservative Oral Healthcare (ConsCare). *Clinical oral investigations*, 23(9), 3661-3670.
17. Plasschaert, A., Holbrook, W., Delap, E., Martinez, C., & Walmsley, A. (2005). Profile and competences for the European dentist. *European Journal of Dental Education*, 9(3), 98-107.
18. Schulte, A. G., Pitts, N. B., Huysmans, M., Splieth, C., & Buchalla, W. (2011). European Core Curriculum in Cariology for undergraduate dental students. *European Journal of Dental Education*, 15, 9-17.

- 19.TUK. (2017a). *Restoratif Diş Tedavisi Uzmanlık Eğitimi Çekirdek Müfredatı*.
- 20.TUK. (2017b). *Tıpta Uzmanlık Kurulu Eğitim Standartları Karar Eki-2: Programa Özgü Standartlar*.
- 21.YÖK. (2019). *Diş Hekimliği Programlarında Eğitim ve Öğretime Başlanması ve Sürdürülmesi İçin Gerekli Asgari Koşullar*.

Erken Çocukluk Çağı Çürüğünde Birincil Koruma

Ughur HASANLI¹, Beste ÖZGÜR²

1 Arş. Gör., Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

2 Dr. Öğr. Üyesi, Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

Giriş

Okul öncesi dönemdeki çocukların süt dişlerindeki çürükler dünya üzerindeki çocuk popülasyonunun büyük bir bölümünü etkilemektedir. Süt dentisyonda fazla sayıda çürük oluşması aynı zamanda gelecekteki daimi dişler için de bir risk faktörü olarak değerlendirilir. Altı yaşından küçük çocuklarda süt dişlerinde en az bir tane kaviteasyonlu veya kaviteasyonsuz çürük lezyonunun, çürük nedeniyle çekilmiş dişin veya çürüğe bağlı olarak dolguyla restore edilmiş dişin bulunması Erken Çocukluk Çağı Çürüğü (EÇÇ) olarak tanımlanmaktadır. Şiddetli EÇÇ tanımı ise klinik olarak farklı durumları kapsamaktadır (AAPD, 2021);

- 3 yaşından küçük çocuklarda dişlerin düz yüzeylerinde çürük lezyonu bulunması,
- 3-5 yaş arasındaki çocuklarda maksiller süt anterior dişlerde en az bir tane kaviteasyonlu çürük lezyonu, çürük nedeniyle kaybedilmiş diş veya restore edilmiş diş yüzeyinin bulunması,
- Çürük, kayıp ve restore edilmiş yüzey (dmfs) sayısının 3 yaşındaki çocuklarda 4 veya daha fazla olması, 4 yaşındaki çocuklarda 5 veya daha fazla olması, 5 yaşındaki çocuklarda ise 6 veya daha fazla olması şiddetli EÇÇ tanısını doğrulamaktadır.

EÇÇ ciddi bir halk sağlığı problemi olarak küçük yaştaki çocukları etkileyen kronik bir diş hastalığıdır. Önlenebilir bir hastalık olsa da zaman zaman prevalansında artışlar görülebilmektedir (Anil & Anand, 2017). Dünya geneli EÇÇ prevalansı için yapılan araştırmaların heterojenitesi yüksek olsa da sonuçlar gösteriyor ki EÇÇ'nin dünya üzerindeki prevalansı yaklaşık %48 oranındadır (Uribe, Innes, & Maldupa, 2021). Geçmiş yıllarda EÇÇ terimi yerine nedensel faktörler göz önünde bulundurularak biberon çürüğü, biberon sendromu, biberon ağzı gibi terimler de kullanılmıştır (Schroth, Brothwell, & Moffatt, 2007; Tinanoff et al., 2019). Çocuklarda karşılaşılan en yaygın hastalıklardan birisi olan EÇÇ sadece ağız sağlığını etkilemekle kalmayıp aynı zamanda genel sağlık üzerinde de olumsuz etkilere sahiptir (Filstrup et al., 2003; Naidu, Nunn, & Donnelly-Swift, 2016).

EÇÇ süt dişlerinde meydana gelen özel bir çürük tipi olarak değerlendirilmektedir. Bu çürük tipinin şiddeti farklı dişlerde değişik seviyelerde olabilmekle beraber tüm süt dişlerini etkileyebilmektedir. Biberonla beslenme, tükürük bezlerinin tamponlama kapasitesi gibi faktörler göz önüne alındığında üst keser dişler alt keser dişlere kıyasla daha fazla etkilenmektedirler (Begzati et al., 2015). EÇÇ lezyonlarına öncelikli olarak beslenme alışkanlıklarının neden olduğu bilinmekte ve başlangıçta üst keser dişlerde görülen çürük lezyonları gerekli önlemler alınmadığında posterior bölgeye doğru ilerlemektedir (Anil & Anand, 2017; R. J. Berkowitz, 2003).

Erken Çocukluk Çağı Çürüğünün Etiyolojisi

Multifaktöriyel etiyolojiye sahip olan EÇÇ için yanlış beslenme alışkanlıkları, yetersiz oral hijyen ve bakteri yoğunluğundaki artış esas etiyolojik faktörler arasında sayılmaktadır (Anil & Anand, 2017; R. J. Berkowitz, 2003). Çocuklarda çoklu problemlere neden olan bu çürük lezyonlarının gelişiminde, uzaklaştırılmayan dental plak ve içerdiği karyojenik mikroorganizmalar ile ortamda sıklıkla bulunan karyojenik besinlerin birlikteliği sonucu ortaya çıkan asidik ürünler etkili olmaktadır (Hajishengallis, Parsaei, Klein, & Koo, 2015).

Fermente olabilen şeker içeren içeceklerin ve yiyeceklerin alınma sıklığının fazla olması, dişlerin fırçalanmaması, yanlış fırçalama yöntemi kullanılması veya fırçalamanın düzenli yapılmaması gibi faktörler EÇÇ gelişiminde rol oynamaktadır (Sun, Zhang, & Zhou, 2017). Sık aralıklarla ve özellikle geceleri olmak üzere biberonla beslenme veya 12 aydan daha uzun süreli emzirme EÇÇ'nin gelişimi ile ilişkili risk faktörleridir (Cui et al., 2017; Peres et al., 2017; Tham et al., 2015). Ayrıca araştırmalar EÇÇ ile ebeveynlerin eğitim düzeyi arasında da bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ebeveynlerin eğitim düzeyinin artması çocuklardaki çürük sayısının azalması ile ilişkili bulunmuştur (Al-Hosani & Rugg-Gunn, 1998; Dini, Holt, & Bedi, 2000; Kim Seow, 2012). Bunlara ilaveten gelişimsel mine defektlerinin varlığı veya diğer nedenlerle görülen yüzeysel mine bütünlüğünün bozulması da EÇÇ riskinin artışına katkıda bulunan faktörler arasındadır (Seow, 1998; Seow et al., 2016).

Geceleri şekerli içeceklerin sıklıkla tüketilmesine ek olarak çocuklarda ağız bakımının yapılmaması diş çürüğü riskini büyük oranda artırmaktadır (Evans et al., 2013; Kraljevic, Filippi, & Filippi, 2017). Etiyolojik faktörler arasında önem arz eden bir diğer durum ise yetersiz uyku veya geceleri sık sık karşılaşılan uyku problemleridir. Bu durum gece biberon kullanım sıklığında artışa sebep olmakta ve bunlara bağlı olarak EÇÇ riski veya şiddetinde artış görülebilmektedir (Chen, Tanaka, Arai, Yoshida, & Kawakami, 2018; Shantinath, Breiger, Williams, & Hasazi, 1996).

Diş çürüğünün gelişiminde diyetle alınan karbonhidratları fermente ederek ortamdaki asiditeyi artıran bakteriler rol oynamaktadır (Tinanoff et al., 2019). EÇÇ etiyolojisinde *Streptococcus Mutans* esas sorumlu olan bakteri türüdür (R. Berkowitz, 1996; Hajishengallis et al., 2015). Bu karyojenik bakterilerin çocuklarda ağız içine yerleşmesini takiben verilen şekerli içecek, tatlı, çikolata veya bisküvi gibi karyojenik gıdalar EÇÇ lezyonlarının oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Şeker alımının sıklaşması bakterilerin etkisiyle pH'nın düşmesine ve buna bağlı olarak diş sert dokularında demineralizasyona neden olmaktadır (Tinanoff et al., 2019). Ayrıca uyku öncesinde oral hijyenin sağlanmaması diş çürüğünün ilerleme hızını artırmaktadır (Begzati et al., 2015).

Tamponlayıcı etkiye sahip olan tükürüğün, uyku sırasında akışının azalması EÇÇ riskinin ve şiddetinin artışına katkıda bulunmaktadır (Seow, 2018).

Çocuklara S. Mutans'ın dikey ve yatay olmak üzere iki geçiş şekli mevcuttur. Dikey geçişte bakteriler ebeveyn veya bakıcılar tarafından çocuğa aktarılırken, yatay geçişte ise aynı yaş grubundaki çocuklar arasında bulaş meydana gelmektedir. Yatay geçişte bakteriler genellikle kardeşler tarafından veya okul öncesi dönemdeki çocukların kreşteki arkadaşları tarafından aktarılmaktadır (R. J. Berkowitz, 2003; Lapidrattanakul & Nakano, 2014).

S. Mutans'ın çocuklardaki erken kolonizasyonunun sonucu olarak süt dişlerindeki çürüklere ilaveten daimi dentisyon döneminde de restorasyon ve çürük olan diş sayısı artış göstermektedir (Köhler & Andréen, 2012). Bakterilerin erken kolonizasyonu diş çürüğünün oluşması için tek başına yeterli değildir. Bakterilerle birlikte diyetin şeker içerikli olması asiditenin artışına ve demineralizasyon sürecinin başlamasına neden olmaktadır (Tinanoff et al., 2019).

S. Mutans'ın yanı sıra Candica Albicans ve diğer birçok mikroorganizma EÇÇ lezyonlarının gelişimine neden olan plakta yer almaktadır. Ancak bu mikroorganizmaların EÇÇ etiyopatogenezindeki rolü hakkında daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Hajishengallis et al., 2015; Yang et al., 2012).

Amerikan Diş Hekimleri Birliği (ADA) tarafından EÇÇ ile ilişkili birtakım risk faktörleri bildirilmiştir (ADA, 2018). Bunlar arasında;

- Hem ebeveynlerin hem de bakıcının eğitim ve ekonomik düzeylerinin düşük olması
- Çocukla ilgilenen özellikle anne ve bakıcının aktif çürük lezyonlarına sahip olması
- Sık sık veya geceleri olmak üzere biberon kullanımı veya 12 aydan uzun süreli emzirme
- Şeker içeren yiyecek ve içeceklerin sık olarak tüketilmesi
- Mevcut hastalıklara veya kullanılan ilaçlara bağlı olarak tükürük miktarında azalma ve ağız kuruluğunun olması
- Özel bakım gerektiren çocuklar
- Yüzey pürüzlülüğünün artmasına neden olan mine defektlerin olması
- Dişler üzerinde gözle görülebilir plak birikiminin olması
- Ortodontik veya protetik apareylerin kullanılması sayılabilir.

Erken Çocukluk Çağı Çürüğüne Bağlı Komplikasyonlar

EÇÇ lezyonlarına sahip çocuklar çürükle ilişkili diş ağrısı, enfeksiyon, apse, çığneme güçlüğü ve yetersiz beslenme gibi problemler ile karşı karşıya kalmaktadır. Ayrıca EÇÇ'ye bağlı olarak yaşanan beslenme sorunları aynı

zamanda büyüme ve gelişimi de olumsuz yönde etkilemektedir (Casamassimo, Thikkurissy, Edelstein, & Maiorini, 2009; Collado et al., 2017; Khanh et al., 2015; Low, Tan, & Schwartz, 1999; Thomson, 2016; Tinanoff et al., 2019). Beslenme problemleri nedeniyle EÇÇ’li çocukların yaşitlarına göre boy ve vücut ağırlıklarının azaldığı bildirilmiştir. Diş çürüklerinin tedavisi yapıldıktan sonra çocuklarda hızlı kilo artışı olduğu ve yaşam kalitelerinin arttığı bildirilmiştir (Acs, Lodolini, Kaminsky, & Cisneros, 1992; Collado et al., 2017; Sheiham, 2006).

Tedavi edilmemiş EÇÇ lezyonları ile ilişkili ağrı şikayetleri özellikle çok küçük çocuklarda beslenme ve uyku problemleri gibi hem çocuğun hem de ailenin yaşam kalitesini düşüren sonuçlara neden olmaktadır (Abanto et al., 2011; Anil & Anand, 2017; Casamassimo et al., 2009; Fernandes et al., 2017; Low et al., 1999). Diş çürükleri sadece çocuk ve aile için problem olmakla kalmayıp aynı zamanda maliyet ve zararlı etkilerinden dolayı toplumsal bir sorun olarak da değerlendirilmektedir (Thomson, 2016). Ayrıca ileri seviye EÇÇ lezyonları tedavi edilmezse ciddi sistemik hastalıklarla veya hatta ölümle sonuçlanabilmektedir (Casamassimo et al., 2009).

Şiddetli EÇÇ lezyonlarına sahip çocuklarda erken dönemde anterior dişlerin kaybı ile karşılaşılabilir. Okul öncesi dönem konuşmanın gelişimi açısından büyük öneme sahip olduğundan bu dönemde kaybedilen dişler konuşma problemlerinin oluşumu ile ilişkilendirilmektedir (Schmoeckel, Gorseta, Splieth, & Juric, 2020; Zafar, Harnekar, & Siddiqi, 2009).

Acil servis ziyareti ve hastane yatış ihtiyacında artışa neden olan EÇÇ tablosu toplumsal açıdan ciddi bir maliyet yükü oluşturmaktadır. Durumun aciliyeti olmasa bile küçük yaştaki çocukların diş tedavilerinin sıklıkla genel anestezi altında yapılması sigorta şirketleri ve sağlık sistemi üzerindeki maliyet yükünü artırmaktadır (R. J. Berkowitz, 2003; Casamassimo et al., 2009; Thomson, 2016; Tinanoff et al., 2019). Bununla birlikte diş çürüklerinin tedavisinin genel anestezi altında tamamlanması çocuğun ve ailenin yaşam kalitesinin kısa sürede artmasını sağlamaktadır (Park, Anthonappa, Yawary, King, & Martens, 2018). Genel anestezi altında diş tedavileri yapılan EÇÇ’li çocuklar için tedaviden sonraki dönemlerde belirli aralıklarla kontrol randevularının ayarlanması yeni çürük lezyonlarının gelişiminin önlenmesi açısından oldukça önem arz etmektedir (Foster, Perinpanayagam, Pfaffenbach, & Certo, 2006).

EÇÇ’nin neden olduğu olumsuzluklardan bir diğeri de daimi dişlenme döneminde çürük riskindeki artıştır (Li & Wang, 2002; Peretz, Ram, Azo, & Efrat, 2003). Bununla ilişkili olarak uzun dönem ağız sağlığının olumsuz etkilenmesi çocukların okuldaki akademik başarılarının düşmesine neden olabilmektedir (Blumenshine, Vann, Jr, & Lee, 2008).

Erken Çocukluk Çağı Çürüğünde Birincil Koruma

EÇÇ lezyonlarının tedavisi için önleyici uygulamalar üç aşamada yapılmaktadır. Birincil koruma uygulamaları arasında oral hijyenin sağlanması, diyetin düzenlenmesi, florürlü ağız bakım ürünlerinin kullanılması gibi yaklaşımlar yer almaktadır. İkincil koruma ise florür verniği, cam iyonomer dolgular, gümüş diamin florür gibi uygulamalardan oluşmaktadır. EÇÇ lezyonlarının ileri aşamasında ise atravmatik restoratif tedavi gibi minimal invaziv tedaviler yapılabilmektedir. Dünya çapında EÇÇ prevalansını azaltmada hastalığın meydana gelmeden önlenmesini amaçlayan birincil koruma uygulamaları bu konuda başarının anahtarıdır. EÇÇ lezyonlarının daha oluşmadan önlenmesi hem komplikasyonların hem de artan tedavi maliyetlerinin önüne geçmektedir (WHO, 2017).

Süt dişleri dişler daimi dişlere göre daha ince mine ve dentin dokusuna sahip olduklarından çürüklerin ilerlemesi daha kolay olmaktadır (Schmoeckel et al., 2020; WHO, 2017). Bu nedenle birincil koruma uygulamaları önem kazanmaktadır. Araştırmalar süt dişi minesindeki çürük ilerlemesinin daimi dişlerden daha hızlı olduğunu göstermiştir (Mejäre & Stenlund, 2000).

EÇÇ'nin hem önlenmesi hem de yönetimi için diş hekimleri tarafından düzenli aralıklarla risk değerlendirmesi yapılması gereklidir. Risk değerlendirmesinde diyet, florür alımı, oral hijyen gibi faktörler mutlaka araştırılmalıdır. Ayrıca ebeveynlerin veya bakıcıların da ağız sağlığı değerlendirilmeli ve oral hijyen konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (Fontana, 2015). 1-2 Yaş grubu çocuklar için EÇÇ lezyonlarının risk düzeylerine göre örnek önleme stratejisi Tablo 1'de gösterilmektedir (Weber-Gasparoni, 2019).

Tablo 1: 1-2 Yaş arası örnek çürük yönetim stratejisi.

Risk Düzeyi	Klinik Takip	Florür	Diyet Rehberliği
Düşük Risk	Her 6-12 ayda bir.	Florürlü diş macunu ile günde iki defa fırçalama.	+
Orta Risk (Meşgul Ebeveyn)	Her 6 ayda bir.	Florürlü diş macunu ile günde iki defa fırçalama. Florür takviyeleri. Her altı ayda bir profesyonel topikal florür uygulaması.	+
Orta Risk (Ebeveyn Meşgul Değil)	Her 6 ayda bir.	Florürlü diş macunu ile günde iki defa fırçalama. Her altı ayda bir profesyonel topikal florür uygulaması.	+
Yüksek Risk (Meşgul Ebeveyn)	Her 3 ayda bir.	Florürlü diş macunu ile günde iki defa fırçalama. Florür takviyeleri. Her üç ayda bir profesyonel topikal florür uygulaması.	+
Yüksek Risk (Ebeveyn Meşgul Değil)	Her 3 ayda bir.	Florürlü diş macunu ile günde iki defa fırçalama. Her üç ayda bir profesyonel topikal florür uygulaması.	+

Oral Hijyen Eğitimi

Çocukların ağız sağlığı konusunda en büyük role sahip olan anne adaylarının doğum öncesi dönemde EÇÇ ve ağız bakımı konusunda eğitilmesi diş çürüğü lezyonlarının önlenmesi için ideal ve etkili bir hedeftir (Rigo, Dalazen, & Garbin, 2016). EÇÇ'nin önlenmesi gelecekte daimi dişler için çürük riskini de azaltacağından, önleyici uygulamalar çocuklar da dahil olmak üzere tüm ebeveynler tarafından özenli bir şekilde yapılmalıdır (Narksawat, Boonthum, & Tonmukayakul, 2009).

Çocukların anne sütü alması bir yaşına kadar çürük gelişimi için koruyucu bir faktör olarak görülmektedir. Bir yaşından sonra anne sütü alımına devam edilmesi durumunda ailenin bir diş hekimine konsülte edilmesi önemli bir yaklaşımdır. Bu şekilde ebeveynlerin EÇÇ oluşumunu önleyecek uygulamalar konusunda bilinçlendirilmesi amaçlanmakta ve çürük riskinin azaltılmasında ilk adım atılmaktadır (Branger et al., 2019). Hem ebeveynlere hem de bakıcılara EÇÇ lezyonları gelişmeden önce verilen eğitim diş çürüklerinin azaltılmasında etkili bir yaklaşımdır (Albino & Tiwari, 2016). Ayrıca ebeveynlerin ve

bakıcıların kendi ağız sağlıklarını iyileştirme konusunda attıkları adımlar aynı zamanda çocuğun ağız sağlığını ve tüm ailenin yaşam kalitesini iyileştirmektedir (Phantumvanit et al., 2018).

Dişlerin fırçalanması dental plağın uzaklaştırılmasını ve mikrobiyal yükün azaltılmasını sağlarken, kullanılan diş macununun florür içermesi ile hem antimikrobiyal hem de remineralize edici etki elde edilmekte ve EÇÇ lezyonlarının önüne geçilmektedir. Bu nedenle ilk süt dişlerinin sürmesini takiben yumuşak fırça ve florür içeren diş macunu ile günde iki defa olmak üzere dişlerin fırçalanması diş çürüğünü önlemede önerilen ideal bir ağız bakımı uygulamasıdır (Seow, 2018).

Ebeveynlerin doğum sonrası bebeklerin dişetlerini nemli bir bezle silerek temizlemeleri ve ilk dişlerin sürmesini takiben günde iki defa dişlerini mutlaka fırçalamaları önerilmektedir. Fırçalama tekniği olarak “Bass Yöntemi” tercih edilebilir (Zou et al., 2022).

Çocukların yaşamlarının ilk yıllarında diş hekimlerine nazaran özellikle tıp doktorları ve hemşireler hem çocukla hem de aile ile sıkı iletişim halindedirler. Bu durum göz önüne alındığında tüm sağlık personelinin çürük riskini artıran faktörler ile bu riski önlemedeki koruyucu uygulamalar konusunda bilgilerini ailelere aktarması EÇÇ’nin önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir (AAPD, 2021; IAPD, 2019, 2020; Tinanoff et al., 2019).

Florürün Etkisinden Yararlanılması

Florür, oral kavitede asiditenin artması sonucu diş yüzeylerinde meydana gelen demineralizasyonu tersine çevirerek remineralizasyona katkıda bulunmaktadır. Bu nedenle diş çürüğünün önlenmesinde ve diş yüzeylerinin çürük ataklarına karşı korunmasında büyük öneme sahiptir (ten Cate, 1999).

Diyetle alınan florür süt dişlerini çürüğe karşı korumaktadır. Bu nedenle florürlü su, tuz veya süt gibi sistemik olarak alınan ürünlerin kullanımı konusunda ebeveynler teşvik edilmelidir (Tinanoff et al., 2019). İçme sularının florürlenmesi süt dişlerindeki çürük miktarının yaklaşık olarak %35 oranında azalmasını sağlamaktadır (Iheozor-Ejiofor et al., 2015). Bu nedenle özellikle ağız bakımı hizmeti alamayan topluluklar için içme sularının florürlenmesi gibi stratejiler önerilmektedir (AAPD, 2021). Florürlü sudan ideal dozda yararlanmak çürük lezyonlarının önlenmesine yardımcı olmakla birlikte daimi dişler için de erüpsiyon öncesi olumlu etkilere sahiptir (Singh & Spencer, 2004).

EÇÇ lezyonlarının önlenmesinde çok büyük öneme sahip olan topikal florür preparatları diş macunlarıdır. Altı yaşına kadarki bütün çocuklar için diş macunlarında önerilen florür miktarı 1000 ppm’dir. İdeal miktarda florür içeriğine sahip diş macunu yaşa uygun bir şekilde diş fırçasına sürülerek günde

iki defa dişlerin fırçalanması önerilmektedir. 3 yaşına kadarki çocuklar için önerilen diş macunu miktarı sürüntü şeklinde iken, 3-6 yaş arasında ise bezelye büyüklüğünde diş macunu kullanılması önerilmektedir (AAPD, 2021; IAPD, 2019, 2020; Tinanoff et al., 2019).

Florür içeren ve topikal olarak uygulanan çürük önleyici diğer bir yaklaşım ise florür vernik uygulamasıdır. Bu çürük önleyici yaklaşım diş çürüklerinin önlenmesi için oldukça etkili bir uygulamadır. Bu nedenle EÇÇ riskinin yüksek olduğu çocuklar için düzenli aralıklarla topikal florür vernik uygulaması önerilmektedir (AAPD, 2021; IAPD, 2020; Marinho, Worthington, Walsh, & Clarkson, 2013).

Diyetin Düzenlenmesi

İdeal bir ağız bakımının sağlanmasına ilaveten karyojenik olmayan gıdalar konusunda ebeveynlerin bilgilendirilmesi son derece önemlidir (Kowash, Pinfield, Smith, & Curzon, 2000). Çocuklarda beslenme düzeni ile ilgili olarak Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi tarafından bazı öneriler oluşturulmuştur (AAPD, 2021):

- 1 yaşından itibaren sık sık ve özellikle geceleri emzirme veya biberonla beslenme yavaş yavaş azaltılarak terk edilmelidir
- 6-12 aylık çocukların gün içerisinde 120-175 ml su içmesi için teşvikte bulunulmalıdır
- 2 yaşından küçük çocuklarda şeker içermeyen içecek ve yiyecekler tercih edilmelidir
- 1 yaşın altındaki çocuklarda meyve suyundan uzak durulmalıdır
- 1-3 yaş arasındaki çocuklarda meyve suyu günlük maksimum 120 ml ile sınırlandırılmalıdır

Tıbbi problemleri olan çocuklar için reçete edilen ilaçların mümkünse şeker içermeyen türleri tercih edilmelidir. Şeker içerikli ilaç kullanımı mevcut olan çocukların ise ilaç kullanımından sonra dişleri mutlaka fırçalanarak temizlenmelidir (Mackie, 1995).

Bakteri Geçişinin Önlenmesi

Çocuklara Streptococcus Mutans'ın dikey geçişinin önlenmesinde hem ebeveynlerin hem de bakıcıların ağız ve diş sağlığının iyileştirilmesi EÇÇ lezyonlarının önleyici uygulamalarından sayılmaktadır. Bunun nedeni ağız hijyeni iyi olmayan ve diş çürükleri bulunan annelerin bakterileri çocuğa bulaştırma riskinin yüksek olmasıdır (Milgrom, 1998).

Aktif, tedavi edilmemiş çürük lezyonları olan annelerden çocuklarına bakteri geçiş riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (Milgrom, 1998). Bu durum göz önüne

alındığında annedeki çürük lezyonlarının tedavisi veya anneye yönelik önleyici tedavi stratejileri ile çocuklardaki çürük riski azaltılabilecektir (Kishi et al., 2009). Bununla birlikte S. Mutans'ın ağız içi erken kolonizasyonu söz konusu olsa bile iyi bir ağız bakım alışkanlığı ile birlikte karyojenitesi düşük diyet bu durumu dengeleyebilmekte ve çürük gelişimini önleyebilmektedir (Harris, Nicoll, Adair, & Pine, 2004).

“Dental Home” Konsepti

Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi oral hijyen eğitiminin verilmesi ve sürdürülmesi, diyet önerilerinin yapılması ve çürük riskinin değerlendirilmesi için, ilk süt dişinin sürmesinden en geç 1 yaşına kadarki süreçte sağlıklı bir dentisyonun gelişimi amacıyla dental home sisteminin kullanılmasını önermektedir. Dental home, çocuk ile diş hekimi arasında ağız sağlığının iyileştirilmesini amaçlayan devamlı bir ilişki olarak tanımlanmaktadır (AAPD, 2021). Diş hekimi ziyaretlerine ilk dişler sürdükten hemen sonra başlanması, dental home kurulması ve düzenli kontrol randevularının oluşturulması çocuklarda risk değerlendirmesi, fırçalama etkinliği, diyet düzenlemesi gibi önleyici uygulamalar konusunda uygun rehberliğe ulaşılmasını sağlamaktadır (Tinanoff et al., 2019). İlk dişlerin erüpsiyonundan itibaren düzenli aralıklarla yapılan dental kontroller değişen risk faktörlerinin saptanması için önemlidir. Erken dönemden itibaren risk faktörlerine karşı önleyici stratejiler oluşturmak ileri yaşlardaki çürük riskinin azaltılması için gerekli bir yaklaşımdır (Ng & Chase, 2013). Dental home konsepti özellikle düşük gelir grubundaki topluluklar için EÇÇ insidansının önemli ölçüde azalmasını sağlamaktadır (Kierce, Boyd, Rainchuso, Palmer, & Rothman, 2016).

Sonuç

Küçük yaş grubundaki çocuklarda diş çürüğünün henüz meydana gelmeden önlenmesini amaçlayan birincil koruma uygulamaları çürük sayısının önemli ölçüde azalmasına, çürükle ilişkili rahatsızlıkların ortadan kalkmasına, çocuğun ve ailenin yaşam kalitesinin artmasına, uygulanacak tedaviler için hem bireysel hem de toplumsal maliyet yükünün azaltılmasına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle diğer sağlık hizmeti sunan doktor ve hemşirelerle birlikte ebeveynlerin ve bakıcıların EÇÇ'nin önlenmesi konusundaki bilinç düzeylerini artırmaya yönelik yaklaşımlara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. AAPD. (2021). Policy on early childhood caries (ECC): consequences and preventive strategies. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*, 81(4), 81-84.
2. Abanto, J., Carvalho, T. S., Mendes, F. M., Wanderley, M. T., Bönecker, M., & Raggio, D. P. (2011). Impact of oral diseases and disorders on oral health-related quality of life of preschool children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 39(2), 105-114.
3. Acs, G., Lodolini, G., Kaminsky, S., & Cisneros, G. J. (1992). Effect of nursing caries on body weight in a pediatric population. *Pediatric Dentistry*, 14(5), 302-305.
4. ADA. (2018). Guidance on caries risk assessment in children. *American Dental Association on behalf of the Dental Quality Alliance*.
5. Al-Hosani, E., & Rugg-Gunn, A. (1998). Combination of low parental educational attainment and high parental income related to high caries experience in pre-school children in Abu Dhabi. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26(1), 31-36.
6. Albino, J., & Tiwari, T. (2016). Preventing Childhood Caries: A Review of Recent Behavioral Research. *Journal of Dental Research*, 95(1), 35-42.
7. Anil, S., & Anand, P. S. (2017). Early Childhood Caries: Prevalence, Risk Factors, and Prevention. *Frontiers in Pediatrics*, 5, 157.
8. Begzati, A., Berisha, M., Mrasori, S., Xhemajli-Latifi, B., Prokshi, P., Haliti, H., . . . Halimi, V. H. (2015). Early Childhood Caries (ECC) - Etiology, Clinical Consequences and Prevention. *Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry*.
9. Berkowitz, R. (1996). Etiology of nursing caries: a microbiologic perspective. *Journal of Public Health Dentistry*, 56(1), 51-54.
10. Berkowitz, R. J. (2003). Causes, treatment and prevention of early childhood caries: a microbiologic perspective. *Journal of Canadian Dental Association*, 69(5), 304-307.
11. Blumenshine, S. L., Vann, W. F., Jr, G., Z., & Lee, J. Y. (2008). Children's school performance: impact of general and oral health. *Journal of Public Health Dentistry*, 68(2), 82-87.
12. Branger, B., Camelot, F., Droz, D., Houbiers, B., Marchalot, A., Bruel, H., . . . Clement, C. (2019). Breastfeeding and early childhood caries. Review of the literature, recommendations, and prevention. *Archives de Pediatrie*, 26(8), 497-503.

13. Casamassimo, P. S., Thikkurissy, S., Edelstein, B. L., & Maiorini, E. (2009). Beyond the dmft: the human and economic cost of early childhood caries. *Journal of the American Dental Association*, 140(6), 650-657.
14. Chen, H., Tanaka, S., Arai, K., Yoshida, S., & Kawakami, K. (2018). Insufficient Sleep and Incidence of Dental Caries in Deciduous Teeth among Children in Japan: A Population-Based Cohort Study. *The Journal of Pediatrics*, 198, 279-286.
15. Collado, V., Pichot, H., Delfosse, C., Eschevins, C., Nicolas, E., & Hennequin, M. (2017). Impact of early childhood caries and its treatment under general anesthesia on orofacial function and quality of life: a prospective comparative study. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 22(3), 333-341.
16. Cui, L., Li, X., Tian, Y., Bao, J., Wang, L., Xu, D., . . . Li, W. (2017). Breastfeeding and early childhood caries: a meta-analysis of observational studies. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 26(5), 897-880.
17. Dini, E. L., Holt, R. D., & Bedi, R. (2000). Caries and its association with infant feeding and oral health-related behaviours in 3-4-year-old Brazilian children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 28(4), 241-248.
18. Evans, E. W., Hayes, C., Palmer, C. A., Bermudez, O. I., Cohen, S. A., & Must, A. (2013). Dietary intake and severe early childhood caries in low-income, young children. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 113(8), 1057-1061.
19. Fernandes, I. B., Pereira, T. S., Souza, D. S., Ramos-Jorge, J., Marques, L. S., & Ramos-Jorge, M. L. (2017). Severity of dental caries and quality of life for toddlers and their families. *Pediatric Dentistry*, 39(2), 118-123.
20. Filstrup, S. L., Briskie, D., da Fonseca, M., Lawrence, L., Wandera, A., & Inglehart, M. R. (2003). Early childhood caries and quality of life: child and parent perspectives. *Pediatric Dentistry*, 25(5), 431-440.
21. Fontana, M. (2015). The Clinical, Environmental, and Behavioral Factors That Foster Early Childhood Caries: Evidence for Caries Risk Assessment. *Pediatric Dentistry*, 37(3), 217-225.
22. Foster, T., Perinpanayagam, H., Pfaffenbach, A., & Certo, M. (2006). Recurrence of early childhood caries after comprehensive treatment with general anesthesia and follow-up. *Journal of Dentistry for Children*, 73(1), 25-30.
23. Hajishengallis, E., Parsaei, Y., Klein, M. I., & Koo, H. (2015). Advances in the microbial etiology and pathogenesis of early childhood caries. *Molecular Oral Microbiology*, 32(1), 24-34.

- 24.Harris, R., Nicoll, A. D., Adair, P. M., & Pine, C. M. (2004). Risk factors for dental caries in young children: a systematic review of the literature. *Community Dental Health*, 21(1), 71-85.
- 25.IAPD. (2019). Early Childhood Caries: IAPD Bangkok Declaration. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 29(3), 384-386.
- 26.IAPD. (2020). Foundational Articles and Consensus Recommendations: Management of Early Childhood Caries.
- 27.Iheozor-Ejiofor, Z., Worthington, H. V., Walsh, T., O'Malley, L., Clarkson, J. E., Macey, R., . . . Glenny, A. M. (2015). Water fluoridation for the prevention of dental caries. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 28.Khanh, L. N., Ivey, S. L., Sokal-Gutierrez, K., Barkan, H., Ngo, K. M., Hoang, H. T., . . . Thai, N. (2015). Early childhood caries, mouth pain, and nutritional threats in vietnam. *American Journal of Public Health*, 105(12), 2510-2517.
- 29.Kierce, E. A., Boyd, L. D., Rainchuso, L., Palmer, C. A., & Rothman, A. (2016). Association between Early Childhood Caries, Feeding Practices and an Established Dental Home. *Journal of Dental Hygiene*, 90(1), 18-27.
- 30.Kim Seow, W. (2012). Environmental, maternal, and child factors which contribute to early childhood caries: a unifying conceptual model. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(3), 157-168.
- 31.Kishi, M., Abe, A., Kishi, K., Ohara-Nemoto, Y., Kimura, S., & Yonemitsu, M. (2009). Relationship of quantitative salivary levels of Streptococcus mutans and S. sobrinus in mothers to caries status and colonization of mutans streptococci in plaque in their 2.5-year-old children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 37(3), 241-249.
- 32.Kowash, M. B., Pinfield, A., Smith, J., & Curzon, M. E. (2000). Effectiveness on oral health of a long-term health education programme for mothers with young children. *British Dental Journal*, 188(4), 201-205.
- 33.Köhler, B., & Andréén, I. (2012). Mutans streptococci and caries prevalence in children after early maternal caries prevention: a follow-up at 19 years of age. *Caries Research*, 46(5), 474-480.
- 34.Kraljevic, I., Filippi, C., & Filippi, A. (2017). Risk indicators of early childhood caries (ECC) in children with high treatment needs. *Swiss Dental Journal*, 127(5), 398-410.
- 35.Lapirattanakul, J., & Nakano, K. (2014). Mother-to-child transmission of mutans streptococci. *Future Microbiology*, 9(6), 807-523.

- 36.Li, Y., & Wang, W. (2002). Predicting caries in permanent teeth from caries in primary teeth: an eight-year cohort study. *Journal of Dental Research*, 81(8), 561-566.
- 37.Low, W., Tan, S., & Schwartz, S. (1999). The effect of severe caries on the quality of life in young children. *Pediatric Dentistry*, 21(6), 325-326.
- 38.Mackie, I. C. (1995). Children's dental health and medicines that contain sugar. *BMJ*, 311, 141-142.
- 39.Marinho, V. C., Worthington, H. V., Walsh, T., & Clarkson, J. E. (2013). Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- 40.Mejäre, I., & Stenlund, H. (2000). Caries rates for the mesial surface of the first permanent molar and the distal surface of the second primary molar from 6 to 12 years of age in Sweden. *Caries Research*, 34(6), 454-461.
- 41.Milgrom, P. (1998). Response to Reisine & Douglass: psychosocial and behavioral issues in early childhood caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26(1), 45-48.
- 42.Naidu, R., Nunn, J., & Donnelly-Swift, E. (2016). Oral health-related quality of life and early childhood caries among preschool children in Trinidad. *BMC Oral Health*, 16(1), 128.
- 43.Narksawat, K., Boonthum, A., & Tonmukayakul, U. (2009). Roles of parents in preventing dental caries in the primary dentition among preschool children in Thailand. *Asia-Pacific Journal of Public Health*, 23(2), 209-216.
- 44.Ng, M. W., & Chase, I. (2013). Early childhood caries: risk-based disease prevention and management. *Dental clinics of North America*, 57(1), 1-16.
- 45.Park, J. S., Anthonappa, R. P., Yawary, R., King, N. M., & Martens, L. C. (2018). Oral health-related quality of life changes in children following dental treatment under general anaesthesia: a meta-analysis. *Clinical Oral Investigations*, 22(8), 2809-2818.
- 46.Peres, K. G., Chaffee, B. W., Feldens, C. A., Flores-Mir, C., Moynihan, P., & Rugg-Gunn, A. (2017). Breastfeeding and Oral Health: Evidence and Methodological Challenges. *Journal of Dental Research*, 97(3), 251-258.
- 47.Peretz, B., Ram, D., Azo, E., & Efrat, Y. (2003). Preschool caries as an indicator of future caries: a longitudinal study. *Pediatric Dentistry*, 25(2), 114-118.
- 48.Pantumvanit, P., Makino, Y., Ogawa, H., Rugg-Gunn, A., Moynihan, P., Petersen, P. E., . . . Ungchusak, C. (2018). WHO Global Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 46(3), 280-287.

49. Rigo, L., Dalazen, J., & Garbin, R. R. (2016). Impact of dental orientation given to mothers during pregnancy on oral health of their children. *Einstein*, 14(2), 219-225.
50. Schmoekel, J., Gorseta, K., Splieth, C. H., & Juric, H. (2020). How to Intervene in the Caries Process: Early Childhood Caries - A Systematic Review. *Caries Research*, 54(2), 102-112.
51. Schroth, R. J., Brothwell, D. J., & Moffatt, M. E. (2007). Caregiver knowledge and attitudes of preschool oral health and early childhood caries (ECC). *International Journal of Circumpolar Health*, 66(2), 153-167.
52. Seow, W. K. (1998). Biological mechanisms of early childhood caries. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 26(1), 8-27.
53. Seow, W. K. (2018). Early Childhood Caries. *Pediatric Clinics of North America*, 65(5), 941-955.
54. Seow, W. K., Leishman, S. J., Palmer, J. E., Walsh, L. J., Pukallus, M., & Barnett, A. G. (2016). A Longitudinal Observational Study of Developmental Defects of Enamel from Birth to 6 Years of Age. *JDR Clinical and Translational Research*, 1(3), 285-291.
55. Shantinath, S. D., Breiger, D., Williams, B. J., & Hasazi, J. E. (1996). The relationship of sleep problems and sleep-associated feeding to nursing caries. *Pediatric Dentistry*, 18(5), 375-378.
56. Sheiham, A. (2006). Dental caries affects body weight, growth and quality of life in pre-school children. *British Dental Journal*, 201(10), 625-626.
57. Singh, K. A., & Spencer, A. J. (2004). Relative effects of pre- and post-eruption water fluoride on caries experience by surface type of permanent first molars. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 32(6), 435-446.
58. Sun, H. B., Zhang, W., & Zhou, X. B. (2017). Risk Factors associated with Early Childhood Caries. *The Chinese Journal of Dental Research*, 20(2), 97-104.
59. ten Cate, J. M. (1999). Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride. *Acta odontologica Scandinavica*, 57(6), 325-329.
60. Tham, R., Bowatte, G., Dharmage, S. C., Tan, D. J., Lau, M. X., Dai, X., . . . Lodge, C. J. (2015). Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*, 104(467), 62-84.
61. Thomson, W. M. (2016). Public Health Aspects of Paediatric Dental Treatment under General Anaesthetic. *Dentistry Journal*, 4(2), 20.
62. Tinanoff, N., Baez, R. J., Diaz Guillory, C., Donly, K. J., Feldens, C. A., McGrath, C., . . . Twetman, S. (2019). Early childhood caries epidemiology, aetiology, risk assessment, societal burden, management,

- education, and policy: Global perspective. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 29(3), 238-248.
63. Uribe, S. E., Innes, N., & Maldupa, I. (2021). The global prevalence of early childhood caries: a systematic review with meta-analysis using the WHO diagnostic criteria. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 31(6), 817-830.
 64. Weber-Gasparoni, K. (2019). Examination, diagnosis, and treatment planning of the infant and toddler. In *Pediatric Dentistry: Infancy Through Adolescence* (6 ed., pp. 200-215): Elsevier.
 65. WHO. (2017). WHO Expert Consultation on Public Health Intervention against Early Childhood Caries: report of a meeting, Bangkok.
 66. Yang, X. Q., Zhang, Q., Lu, L. Y., Yang, R., Liu, Y., & Zou, J. (2012). Genotypic distribution of *Candida albicans* in dental biofilm of Chinese children associated with severe early childhood caries. *Archives of Oral Biology*, 57(8), 1048-1053.
 67. Zafar, S., Harnekar, S. Y., & Siddiqi, A. (2009). Early childhood caries: etiology, clinical considerations, consequences and management. *International Dentistry SA*, 11(4), 24-36.
 68. Zou, J., Du, Q., Ge, L., Wang, J., Wang, X., Li, Y., . . . Zhou, X. (2022). Expert consensus on early childhood caries management. *International Journal of Oral Science*, 14(1), 35.

Süt Dişı Çürüklerinin Tedavisinde Gümüş Diamin Florürün Rolü

Ughur HASANLI¹, Büşra DEMİRDÖVEN²

1 Arş. Gör. Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye.

2 Arş. Gör. Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye.

Giriş

Diş çürüğü, mikroorganizmaların karbonhidratları fermentasyona uğratarak ortam asiditesini artırması ve buna bağlı olarak diş sert dokularından mineral kaybı sonucu ile oluşmaktadır (Mendi & Eden, 2021; Pitts et al., 2017). Önlenebilir bir hastalık olan diş çürüğü, bireyin yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkileyen ağrı, enfeksiyon ve çiğneme güçlüğü gibi birtakım problemlere neden olmaktadır (Low, Tan, & Schwartz, 1999). Florürlü diş macunu ile düzenli bir bakım alışkanlığının edinilmesi diş çürüğünü ve çürükle ilişkili meydana gelen problemlerin önlenmesinde büyük öneme sahiptir (dos Santos, Nadanovsky, & de Oliveira, 2013).

Günümüzde geleneksel çürük yönetimi yaklaşımının yerini minimal invaziv çürük yönetimi stratejileri almaya başlamıştır (Frencken et al., 2012). Minimal invaziv bir yöntem olan ve diş çürüklerinin aktivitesini durdurucu bir etkiye sahip Gümüş Diamin Florür (SDF) uygulaması son zamanlarda diş hekimleri tarafından sıklıkla tercih edilmektedir (Oliveira, Rajendra, Veitz-Keenan, & Niederman, 2018).

Kooperasyon problemleri olan küçük çocuklardaki yüksek çürük oranları diş hekimleri için tedavide ilave zorluklara neden olmaktadır. Özellikle bu gibi durumlarda çürük yükünü azaltmak için hem etkili hem de uygun maliyetli bir tedavi yöntemi gerekmektedir. Buna göre önerilen alternatif tedavi yöntemi, kooperasyon elde edilebilecek zamana kadar SDF'in etkisinden yararlanarak çürük aktivitesini durdurma (Chu & Lo, 2008). Yöntemin lokal anestezi gerektirmemesi diğer avantajlarından (Shounia, Atwan, & Alabduljabbar, 2017). Başarılı sonuçlara sahip olduğundan dolayı tanıtılmasını takiben özellikle çocuk diş hekimliğinde uygulaması kolay ve invaziv olmaması nedeniyle popülerlik kazanmıştır (HT Fung, 2013).

SDF, süt dişi çürüklerinin ilerlemesini durdurmak için kullanılan etkili bir ajandır (Chibinski et al., 2017; Hafız et al., 2022; Seifo, Cassie, Radford, & Innes, 2019). %38'lik SDF'in süt dişi çürüklerini önlemede başarılı sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir (Gao et al., 2016). Süt dişlerinde kullanımı daha yaygın olsa da daimi dişlerde de başarılı bir şekilde kullanılabilir (Hafız et al., 2022; Liu, Lo, Chu, & Lin, 2012; Llodra et al., 2005; Peng, Botelho, & Matinlinna, 2012).

SDF, içerik olarak yaklaşık %25 gümüş, %5 florür, %8 amonyak ve %62 su içermektedir. pH değeri 10 olan SDF'in içerdiği florür yoğunluğu 44,800 ppm'dir. Fakat florür yoğunluğu markalar arasında farklılık gösterebilmektedir (Crystal & Niederman, 2019; Mei, Chu, Lo, & Samaranayake, 2013; Mendi & Eden, 2021).

SDF uygulaması herhangi bir özel veya maliyetli bir ekipman gerektirmemektedir. Uygulama için gerekli malzemeler arasında bir diş hekimliği kliniğinde bulunan el aletlerine ve sarf malzemelerine ilaveten gereken tek şey SDF solüsyonudur (Mendi & Eden, 2021).

Etki Mekanizması

Tıpta çok sayıda kullanım alanı bulunan gümüş, kuvvetli antibakteriyel özelliğe sahip bir maddedir. Gümüş iyonları mikroorganizmalarda replikasyon yeteneğinin kaybı ve mikrobiyal enzimlerin inhibisyonu gibi etkilere sahiptir (Feng et al., 2000).

Diş çürüklerini durdurmada SDF'in birtakım etki mekanizması vardır. SDF'in içerdiği gümüş bileşikler, bakterilerin karbonhidratları fermente etmesi sonucu oluşan asidik ürünlerin difüzyonuna izin veren dentin tübüllerini tıkayarak doldurmakta ve asit difüzyonunu engellemektedir. Florür iyonu ise florapatit oluşumuna katkı sağlayarak dentin dokusunun demineralizasyona karşı dayanıklılığını artırmaktadır. Ayrıca SDF uygulaması bazı matriks metalloproteinaz'ların (MMP) inhibisyonuna neden olarak da çürük aktivitesini azaltmaktadır (Horst, Ellenikiotis, & Milgrom, 2017; Rosenblatt, Stamford, & Niederman, 2009; Shah et al., 2014; Suzuki, Nishida, Sobue, & Moriwaki, 1974; Zhao, Gao, et al., 2017). Bunlara ilaveten florür ve gümüş sinerjik etki ile mikroorganizmalara etki ederek metabolik aktiviteyi azaltmakta ve buna bağlı olarak da asit üretimini önlemektedir (Ishiguro et al., 2019).

Antimikrobiyal aktivite ile mikrobiyal yoğunluğun azalmasına neden olan SDF uygulaması, diş sert dokularından mineral kaybının önüne geçerek çürük oluşumunu ve ilerlemesini önlemektedir. Bununla birlikte çürük dentin dokusunun sertliğinde artışa neden olmaktadır (Chu, Mei, Seneviratne, & Lo, 2012; Mei, Li, Chu, Lo, & Samaranayake, 2013).

SDF uygulaması ağız florasındaki ve dentin tübüllerindeki streptokok ve aktinomiçes sayılarının azalmasına neden olmaktadır (Chu et al., 2012; Hamama, Yiu, & Burrow, 2015; Shah et al., 2013). Antibakteriyel etkiye ilaveten antifungal etkiye de sahiptir (Fakhraddin et al., 2020). Uygulamayı takiben ilk 24 saat içinde *S. mutans* yoğunluğu yaklaşık %95 oranında azalırken %99'luk bir azalma ise bir ay sonunda olmaktadır. Bunun nedeninin yüzey sertliğini kazanmış dentin dokusu üzerinde biyofilm oluşumunun daha zor olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. SDF uygulandıktan 3 ay sonra tükürükteki bakteri yoğunluğunda artış olduğu gözlenirse de bu yoğunluk SDF uygulamasından önceki bakteri yoğunluğuna göre yine de düşüktür (Garrastazu et al., 2020).

Biyosidal etkili bir metal olan gümüş, uzun süreli olarak mikroorganizmalar için öldürücü etkiye sahip katyonları ile etki etmektedir. Gümüş katyonları

tarafından öldürülen mikroorganizmalar diğer mikroorganizmalar için öldürücü etki göstermekle birlikte aynı zamanda gümüş katyonlarının tekrar tekrar salınımını indükleyici bir etkiye de sahiptir (Wakshlak, Pedahzur, & Avnir, 2015).

Endikasyonları ve Kontrendikasyonları

SDF uygulamasına geçmeden önce mutlaka detaylı bir klinik ve radyolojik muayene yapılmalıdır. Çocuklarda SDF uygulamasının uygun olduğu bazı durumlar vardır (Burgette, Weintraub, Birken, Lewis, & White, 2019; Chu & Lo, 2008; Crystal, Marghalani, et al., 2017; Mendi & Eden, 2021; Slayton et al., 2018; Surendranath, Krishnappa, & Srinath, 2022):

- Yüksek çürük riskine sahip çocuklarda hem süt hem de daimi dişlerdeki aktif dentin çürüğü lezyonlarının ilerlemesinin durdurulmasında,
- Çürük lezyonlarının dentin dokusu ile sınırlı olduğu, pulpal patoloji bulgusunun mevcut olmadığı diş çürüklerinin tedavisinde,
- Özel bakım gerektiren veya tıbbi problemleri olan çocuk hastalarda,
- Kooperasyon problemleri olan çocuklarda çürük lezyonlarının yönetiminde,
- Başlangıç çürük lezyonlarının, pit ve fissür çürüklerinin, tekrarlayan veya sekonder çürük lezyonlarının tedavisi amacıyla,
- Etkisine ve düşük maliyetine göre sağlık hizmeti alamayan çocuklarda veya topluluklarda,
- Gümüş modifiye atravmatik restoratif tedavinin (SMART) bir parçası olarak,
- Dentin hipersensitivitesinin tedavisinde,
- Büyük azı - keser hipomineralizasyonuna (BAKH) sahip dişlerin klinik yönetiminde,
- Kök kanal sisteminin dezenfeksiyonunda irrigasyon solüsyonu olarak,
- Fizyolojik değişim zamanına yakın süt dişlerindeki çürükleri durdurmak için SDF uygulaması yapılabilmektedir.

Bazı klinik durumlar ise çocuklarda SDF uygulaması için uygun değildir (Burgette et al., 2019; Chu & Lo, 2008; Crystal, Marghalani, et al., 2017; Mendi & Eden, 2021; Slayton et al., 2018):

- Çocukta gümüş alerjisinin mevcut olması,
- Pulpal enfeksiyon ve ağrı bulgusunun olması,
- Ağız içi yumuşak doku lezyonlarının mevcut olması,
- Ebeveynler tarafından estetik beklentilerin yüksek olması SDF uygulamasına kontrendikasyon oluşturan durumlardır.

Uygulama Aşamaları

SDF uygulamasından önce bütün faydaları, etkileri ve olası komplikasyonlar konusunda ebeveynler detaylı bir şekilde bilgilendirilmelidir. Bilgilendirmeyi takiben ebeveynlerden uygulanacak işlem için yazılı onam alınması şiddetle tavsiye edilmektedir (Crystal, Marghalani, et al., 2017; Horst et al., 2017; Kyoon-Achan et al., 2020; Mendi & Eden, 2021; Slayton et al., 2018). SDF uygulaması klinik olarak bazı aşamalardan oluşmaktadır (Crystal, Marghalani, et al., 2017; Horst et al., 2017; Mendi & Eden, 2021; Slayton et al., 2018):

- Uygulamaya başlamadan önce olası bir doku renklenmesini önlemek için dudaklar ve çevresine vazelin sürülmesi önerilmektedir.
- Mümkünse eğer bir rubber-dam kullanarak ilgili dişleri izole etmek ideal bir seçenektir. Fakat pamuk rulolar da bu amaçla kullanılabilir.
- SDF'in çürük dentin ile temasını artırmak için çürük kavitesinde birikmiş olan yiyecek artıkları uzaklaştırılmalıdır.
- Uygulama sonrası estetiğin daha iyi olması istenirse eğer uygulamadan önce çürük dentin dokusu bir miktar kazınarak uzaklaştırılabilir.
- Pamuk rulo veya basınçlı hava yardımıyla kavite nazikçe kurutulur.
- Uygulama sırasında komşu dişler üzerinde mevcut olan, kaviteye uğramamış, başlangıç çürük lezyonlarının renklenmesini önlemek için dikkatli olunmalıdır.
- Her uygulama randevusu için bir damla SDF kullanılması önerilmektedir. Bir damla SDF yaklaşık altı dişin tedavisi için yeterli olmaktadır.
- Küçük bir uygulayıcı fırça yardımıyla SDF çürük dentin üzerine uygulanarak 1 dakika kadar beklenir. Yumuşak dokular tarafından emilimini önlemek için fazla SDF pamuk peletler ile hafifçe uzaklaştırılabilir.
- Rubber-dam veya pamuk rulolar uzaklaştırılmadan tedavi bölgesi 3 dakika boyunca izole bir şekilde tutulurak hava veya pamuk peletler ile diş hafifçe kurutulur.
- Tercihen SDF uygulanmış dişlere %5'lik sodyum florür verniği de uygulanabilmektedir.

SDF uygulaması yapıldıktan sonra bir saate kadar yiyecek ve içecek alımının kısıtlanması önerilmektedir. Uygulamadan sonra 2-4 haftalık aralıklarla dişler takip edilmeli, çürük aktivitesinin devam ettiği durumlarda yeniden uygulama

yapılmaktadır (Crystal, Marghalani, et al., 2017; Horst et al., 2017; Mendi & Eden, 2021).

Komplikasyonlar

Klinik uygulamayı takiben SDF uygulanmış dişlerde bazı istenmeyen durumlar görülebilmektedir (Crystal & Niederman, 2019; Horst et al., 2017; Mendi & Eden, 2021):

- SDF uygulamasını takiben gümüş bileşiklerinin etkisi ile dentin dokusunda koyu renklenme görülmektedir.
- Henüz zararlı bir etki bildirilmemiş olsa da açığa çıkmış pulpa dokusu üzerine SDF uygulamasından kaçınılmalıdır.
- Ağız içinde metalik veya acımsı bir tada sebep olmaktadır.
- SDF'in cilde temas etmesi durumunda 2 hafta içinde kendiliğinden düzelen geçici renklenmeye sebep olmaktadır.
- SDF ile temas sonucu meydana gelmiş mukozal lezyonlar ise 2 gün içinde kendiliğinden iyileşmektedirler.

Günümüze kadar SDF ile ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Fakat bazı çocuk hastalarda ağrı ve dişeti problemleri görülebilmektedir (Duangthip, Fung, Wong, Chu, & Lo, 2017).

Çoğu ebeveyn tarafından dişler üzerinde meydana gelen renklenmeler istenmeyen bir durumdur. Fakat sedasyon veya genel anestezi altında daha invaziv tedavilere kıyasla yine de çoğunlukla tercih edilen bir tedavi seçeneğidir (Crystal, Janal, Hamilton, & Niederman, 2017; Gordon, 2017; Kyoon-Achan et al., 2020; Surendranath et al., 2022).

SDF'in neden olduğu renklenmeyi gidermek için potasyum iyodür kullanımı tercih edilebilmektedir. Potasyum iyodür ile tepkimeye giren SDF, gümüş iyodür ve tripotasyum fosfat oluşumuna neden olmaktadır. Oluşan tripotasyum fosfat ise renklenmenin giderilmesinde ve estetiğin iyileştirilmesinde rol oynayan bir bileşiktir (Garg, Sadr, & Chan, 2019; Zhao, Mei, Burrow, Lo, & Chu, 2017).

Klinik Başarısı

Erken Çocukluk Çürüklerinin (EÇÇ) durdurulmasında büyük etkiye sahip olan SDF, çocuk diş hekimliğinde aynı zamanda güvenli, invaziv olmayan, ağrıya sebep olmayan ve hızlı etkisi nedeniyle vazgeçilmez bir ajandır (Milgrom et al., 2018; Surendranath et al., 2022). Yılda iki defa olmak üzere %38'lik SDF uygulamasının EÇÇ lezyonları üzerinde başarılı sonuçları bildirilmiştir (Fung, Duangthip, Wong, Lo, & Chu, 2016; Gao et al., 2016; HT Fung, 2013). Özellikle küçük çocuklarda ideal tedavi seçeneği uygulanabilir olan zamana kadar süt

dişlerine geçici bir tedavi olarak SDF uygulaması ağrının önlenmesine ve pulpanın korunmasına yardımcı olmaktadır (Bimstein & Damm, 2018).

SDF'in uygulama sıklığının artması ile durmuş dentin çürüğü kalınlığında artış görülmektedir (Zhi, Lo, & Lin, 2012). Süt dişlerindeki başlangıç, kavitasyonlu veya kavitasyonsuz çürük lezyonlarının durdurulmasında benzer başarı oranlarına sahiptir (Clemens, Gold, & Chaffin, 2017). Ayrıca süt dişlerindeki arayüz çürüklerinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (Hammersmith, DePalo, Casamassimo, MacLean, & Peng, 2020).

Diş çürüklerinin önlenmesinde florür vernik uygulamasına kıyasla SDF uygulaması daha başarılı klinik sonuçlara sahiptir (Chibinski et al., 2017; Hafız et al., 2022; Oliveira et al., 2018; Rosenblatt et al., 2009; Zaffarano et al., 2022). Buna ilaveten yılda iki defa olacak şekilde SDF uygulanması cam iyonomer simana göre diş çürüklerini durdurmada daha başarılıdır (Chu, Lo, & Lin, 2002; Shah et al., 2013; Zaffarano et al., 2022; Zhi et al., 2012).

Atravmatik Restoratif Tedavi (ART) başarısına önemli bir katkısı bulunmayan SDF uygulamasının avantajı, sonraki seanslarda ART restorasyonu uygulamasının kısa sürede yapılmasına izin vermesidir (Jiang, Wong, Chu, Dai, & Lo, 2020). Ayrıca SDF'in hem cam iyonomer hem de kompozit rezin restorasyonların altında sekonder çürük gelişimini önlediği bildirilmiştir (Mei, Zhao, Ito, Lo, & Chu, 2016).

Sonuç

SDF, diş çürüklerinin ilerlemesinin durdurulmasında uygulaması basit ve düşük maliyetli bir ajan olmakla birlikte invaziv olmayan ve ağrısız bir uygulama olduğu için bir çocuğun tedavi ihtiyaçlarını tek bir seansta kolayca karşılayabilmektedir. Bu nedenle özellikle sağlık hizmetine erişimi olmayan hastalarda veya düşük gelirli gruplar için uygulanabilir bir tedavi seçeneğidir.

Kaynakça

1. Bimstein, E., & Damm, D. (2018). Human Primary Tooth Histology Six Months after Treatment with Silver Diamine Fluoride. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 42(6), 442-444.
2. Burgette, J. M., Weintraub, J. A., Birken, S. A., Lewis, T. A., & White, B. A. (2019). Development of a Silver Diamine Fluoride Protocol in Safety Net Dental Settings. *Journal of Dentistry for Children*, 86(1), 32-39.
3. Chibinski, A. C., Wambier, L. M., Feltrin, J., Loguercio, A. D., Wambier, D. S., & Reis, A. (2017). Silver Diamine Fluoride Has Efficacy in Controlling Caries Progression in Primary Teeth: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Research*, 51(5), 527-541.
4. Chu, C. H., & Lo, E. C. (2008). Promoting caries arrest in children with silver diamine fluoride: a review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 6(4), 315-321.
5. Chu, C. H., Lo, E. C., & Lin, H. C. (2002). Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *Journal of Dental Research*, 81(11), 767-770.
6. Chu, C. H., Mei, L., Seneviratne, C. J., & Lo, E. C. (2012). Effects of silver diamine fluoride on dentine carious lesions induced by *Streptococcus mutans* and *Actinomyces naeslundii* biofilms. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(1), 2-10.
7. Clemens, J., Gold, J., & Chaffin, J. (2017). Effect and acceptance of silver diamine fluoride treatment on dental caries in primary teeth. *Journal of Public Health Dentistry*, 78(1), 63-68.
8. Crystal, Y. O., Janal, M. N., Hamilton, D. S., & Niederman, R. (2017). Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *Journal of the American Dental Association*, 148(7), 510-518.
9. Crystal, Y. O., Marghalani, A. A., Ureles, S. D., Wright, J. T., Sulyanto, R., Divaris, K., . . . Graham, L. (2017). Use of Silver Diamine Fluoride for Dental Caries Management in Children and Adolescents, Including Those with Special Health Care Needs. *Pediatric Dentistry*, 39(5), 135-145.
10. Crystal, Y. O., & Niederman, R. (2019). Evidence-Based Dentistry Update on Silver Diamine Fluoride. *Dental clinics of North America*, 63(1), 45-68.
11. dos Santos, A. P., Nadanovsky, P., & de Oliveira, B. H. (2013). A systematic review and meta-analysis of the effects of fluoride toothpastes on the prevention of dental caries in the primary dentition of preschool children. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 41(1), 1-12.

12. Duangthip, D., Fung, M. H. T., Wong, M. C. M., Chu, C. H., & Lo, E. C. M. (2017). Adverse Effects of Silver Diamine Fluoride Treatment among Preschool Children. *Journal of Dental Research*, 97(4), 395-401.
13. Fakhruddin, K. S., Egusa, H., Ngo, H. C., Panduwawala, C., Pesee, S., Venkatachalam, T., & Samaranyake, L. P. (2020). Silver diamine fluoride (SDF) used in childhood caries management has potent antifungal activity against oral *Candida* species. *BMC microbiology*, 20(1), 95.
14. Feng, Q. L., Wu, J., Chen, G. Q., Cui, F. Z., Kim, T. N., & Kim, J. O. (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biomedical Materials Research*, 52(4), 662-668.
15. Frencken, J. E., Peters, M. C., Manton, D. J., Leal, S. C., Gordan, V. V., & Eden, E. (2012). Minimal intervention dentistry for managing dental caries - a review: report of a FDI task group. *International Dental Journal*, 62(5), 223-243.
16. Fung, M. H. T., Duangthip, D., Wong, M. C. M., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Arresting Dentine Caries with Different Concentration and Periodicity of Silver Diamine Fluoride. *JDR Clinical and Translational Research*, 1(2), 143-152.
17. Gao, S. S., Zhao, I. S., Hiraishi, N., Duangthip, D., Mei, M. L., Lo, E. C. M., & Chu, C. H. (2016). Clinical Trials of Silver Diamine Fluoride in Arresting Caries among Children: A Systematic Review. *JDR Clinical and Translational Research*, 1(3), 201-210.
18. Garg, S., Sadr, A., & Chan, D. (2019). Potassium Iodide Reversal of Silver Diamine Fluoride Staining: A Case Report. *Operative Dentistry*, 44(3), 221-226.
19. Garrastazu, M. D., Mathias-Santamaria, I. F., Rocha, R. S., Diniz, M. B., Caneppele, T. M. F., & Bresciani, E. (2020). Three-Month Effect of Silver Diamine Fluoride (SDF) in Salivary Levels of *Streptococcus Mutans* in Children: An Exploratory Trial. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 18(1), 325-330.
20. Gordon, N. B. (2017). Silver Diamine Fluoride Staining is Acceptable for Posterior Primary Teeth and Is Preferred Over Advanced Pharmacologic Behavior Management by Many Parents. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 18(1), 94-97.
21. Hafiz, Z., Allam, R., Almazyad, B., Bedaiwi, A., Alotaibi, A., & Almubrad, A. (2022). Effectiveness of Silver Diamine Fluoride in Arresting Caries in Primary and Early Mixed Dentition: A Systematic Review. *Children (Basel, Switzerland)*, 9(9), 1289.

- 22.Hamama, H. H., Yiu, C. K., & Burrow, M. F. (2015). Effect of silver diamine fluoride and potassium iodide on residual bacteria in dentinal tubules. *Australian Dental Journal*, 60(1), 80-87.
- 23.Hammersmith, K. J., DePalo, J. R., Casamassimo, P. S., MacLean, J. K., & Peng, J. (2020). Silver Diamine Fluoride and Fluoride Varnish May Halt Interproximal Caries Progression in the Primary Dentition. *The Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 44(2), 79-83.
- 24.Horst, J. A., Ellenikiotis, H., & Milgrom, P. M. (2017). UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *Pennsylvania Dental Journal*, 84(1), 14–26.
- 25.HT Fung, M. (2013). Arresting Early Childhood Caries with Silver Diamine Fluoride: A Literature Review. *Journal of Oral Hygiene & Health*, 1(3).
- 26.Ishiguro, T., Mayanagi, G., Azumi, M., Otani, H., Fukushima, A., Sasaki, K., & Takahashi, N. (2019). Sodium fluoride and silver diamine fluoride-coated tooth surfaces inhibit bacterial acid production at the bacteria/tooth interface. *Journal of Dentistry*, 84, 30-35.
- 27.Jiang, M., Wong, M. C. M., Chu, C. H., Dai, L., & Lo, E. C. M. (2020). A 24-month randomized controlled trial on the success rates of restoring untreated and SDF-treated dentine caries lesions in primary teeth with the ART approach. *Journal of Dentistry*, 100.
- 28.Kyoon-Achan, G., Schroth, R. J., Martin, H., Bertone, M., Mittermuller, B. A., Sihra, R., . . . Moffatt, M. E. K. (2020). Parents' Views on Silver Diamine Fluoride to Manage Early Childhood Caries. *JDR Clinical and Translational Research*, 6(2), 251-257.
- 29.Liu, B. Y., Lo, E. C., Chu, C. H., & Lin, H. C. (2012). Randomized trial on fluorides and sealants for fissure caries prevention. *Journal of Dental Research*, 91(8), 753–758.
- 30.Llodra, J. C., Rodriguez, A., Ferrer, B., Menardia, V., Ramos, T., & Morato, M. (2005). Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial. *Journal of Dental Research*, 84(8), 721–724.
- 31.Low, W., Tan, S., & Schwartz, S. (1999). The effect of severe caries on the quality of life in young children. *Pediatric Dentistry*, 21(6), 325–326.
- 32.Mei, M. L., Chu, C. H., Lo, E. C., & Samaranayake, L. P. (2013). Fluoride and silver concentrations of silver diammine fluoride solutions for dental use. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 23(4), 279–285.
- 33.Mei, M. L., Li, Q. L., Chu, C. H., Lo, E. C., & Samaranayake, L. P. (2013). Antibacterial effects of silver diamine fluoride on multi-species

- cariogenic biofilm on caries. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 12, 4.
34. Mei, M. L., Zhao, I. S., Ito, L., Lo, E. C., & Chu, C. H. (2016). Prevention of secondary caries by silver diamine fluoride. *International Dental Journal*, 66(2), 71–77.
 35. Mendi, B., & Eden, E. (2021). Medical management of caries: silver diamine fluoride. *Clinical Dentistry Reviewed*, 5(1).
 36. Milgrom, P., Horst, J. A., Ludwig, S., Rothen, M., Chaffee, B. W., Lyalina, S., . . . Mancl, L. (2018). Topical silver diamine fluoride for dental caries arrest in preschool children: A randomized controlled trial and microbiological analysis of caries associated microbes and resistance gene expression. *Journal of Dentistry*, 68, 72-78.
 37. Oliveira, B. H., Rajendra, A., Veitz-Keenan, A., & Niederman, R. (2018). The Effect of Silver Diamine Fluoride in Preventing Caries in the Primary Dentition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Caries Research*, 53(1), 24–32.
 38. Peng, J. J., Botelho, M. G., & Matinlinna, J. P. (2012). Silver compounds used in dentistry for caries management: a review. *Journal of Dentistry*, 40(7), 531-541.
 39. Pitts, N. B., Zero, D. T., Marsh, P. D., Ekstrand, K., Weintraub, J. A., Ramos-Gomez, F., . . . Ismail, A. (2017). Dental caries. *Nature Reviews, Disease primers*, 3.
 40. Rosenblatt, A., Stamford, T. C., & Niederman, R. (2009). Silver diamine fluoride: a caries "silver-fluoride bullet". *Journal of Dental Research*, 88(2), 116–125.
 41. Seifo, N., Cassie, H., Radford, J. R., & Innes, N. P. T. (2019). Silver diamine fluoride for managing carious lesions: an umbrella review. *BMC oral health*, 19(1), 145.
 42. Shah, S., Bhaskar, V., Venkataraghavan, K., Choudhary, P., Ganesh, M., & Trivedi, K. (2013). Efficacy of silver diamine fluoride as an antibacterial as well as antiplaque agent compared to fluoride varnish and acidulated phosphate fluoride gel: an in vivo study. *Indian Journal of Dental Research*, 24(5), 575-581.
 43. Shah, S., Bhaskar, V., Venkatraghavan, K., Choudhary, P., M., G., & Trivedi, K. (2014). Silver Diamine Fluoride: A Review and Current Applications. *Journal of Advanced Oral Research*, 5(1), 25-35.
 44. Shounia, T. Y., Atwan, S., & Alabduljabbar, R. (2017). Using Silver Diamine Fluoride to Arrest Dental Caries: A New Approach in the US. *Journal of Dentistry and Oral Biology*, 2(18), 1105.

45. Slayton, R. L., Urquhart, O., Araujo, M. W. B., Fontana, M., Guzmán-Armstrong, S., Nascimento, M. M., . . . Carrasco-Labra, A. (2018). Evidence-based clinical practice guideline on nonrestorative treatments for carious lesions: A report from the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association*, 149(10), 837–849.
46. Surendranath, P., Krishnappa, S., & Srinath, S. (2022). Silver Diamine Fluoride in Preventing Caries: A Review of Current Trends. *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 15(2), 247–251.
47. Suzuki, T., Nishida, M., Sobue, S., & Moriwaki, Y. (1974). Effects of diammine silver fluoride on tooth enamel. *The Journal of Osaka University Dental School*, 14, 61–72.
48. Wakshlak, R. B., Pedahzur, R., & Avnir, D. (2015). Antibacterial activity of silver-killed bacteria: the "zombies" effect. *Scientific Reports*, 5, 9555.
49. Zaffarano, L., Salerno, C., Campus, G., Cirio, S., Balian, A., Karanxha, L., & Cagetti, M. G. (2022). Silver Diamine Fluoride (SDF) Efficacy in Arresting Cavitated Caries Lesions in Primary Molars: A Systematic Review and Metanalysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19).
50. Zhao, I. S., Gao, S. S., Hiraishi, N., Burrow, M. F., Duangthip, D., Mei, M. L., . . . Chu, C. H. (2017). Mechanisms of silver diamine fluoride on arresting caries: a literature review. *International Dental Journal*, 68(2), 67–76.
51. Zhao, I. S., Mei, M. L., Burrow, M. F., Lo, E. C., & Chu, C. H. (2017). Effect of Silver Diamine Fluoride and Potassium Iodide Treatment on Secondary Caries Prevention and Tooth Discolouration in Cervical Glass Ionomer Cement Restoration. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(2), 340.
52. Zhi, Q. H., Lo, E. C., & Lin, H. C. (2012). Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children. *Journal of Dentistry*, 40(11), 962–967.

Alternatif Tedavi Yöntemi Olarak Terapilerde Duygusal Özgürlük Tekniğı (EFT) Kullanımı ve Etkileri

Yasemin ÖZEL¹

¹ Dr., Kurum Bilgisi: Kastamonu Üniversitesi
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8920-8825>

Psikiyatri ve psikoloji alanlarında, ruh sağlığı ile ruhsal sorunların teğhis, tedavi ve rehabilitasyon sürecinde pek çok metot ve yöntem kullanılmaktadır. Enerji psikolojisi, binlerce yıllık gemiği olan ancak 1990'lerden sonra psikolojik problemlerin tedavilerinde kullanılan diğer yöntemlere kıyasla daha yeni bir yaklaşımdır.

Enerji Psikolojisi, insanın fiziki yapısının, duygularının, davranışının, zihninin ve sosyal çevresinin bir enerji alanı olduğu varsaymaktadır. Bu yaklaşımın odağı olarak meridyen terapileri, ortaya çıkmıştır. Bu terapi yöntemi, kişinin zihinsel, duygusal, ruhsal ve fiziksel durumunu etkileyen enerji alanlarının dengelenip düzenlemesi ilkesine dayanmaktadır. Bütüncül yaklaşım açısından bireyi rahatsız eden sorun ya da deneyim, enerji alanlarındaki enerji akışında bir aksamaya neden olmaktadır. Bu bağlamda, bireyin enerji alanındaki değişik nedenlerle ortaya çıkan aksaklıklar da (biyolojik dengedeki aksamalar, bedendeki nöro-fizyolojik aksaklıklar, bedene uygun olmayan elektromanyetik alanlara maruz kalmak vb.) bireyin duygusal bağlamda rahatsızlık veren bir sorun ya da deneyim yaşamasına yol açabilmektedir. Bireyin zihinsel ve duygusal sağaltımı konusunda Albert Einstein'ın bedende bulunan "ince" enerji sistemleri olarak adlandırdığı yapının temel alındığı enerji psikoterapileri ya da enerji psikoloji teknikleri, bedendeki enerjinin dağılımını sağlayan meridyen sistemi ile bilişsel düşüncenin bedende yarattığı fizyolojik değişimin etkileşimine dayandırılmaktadır. Bu yaklaşımda düşüncelerin yarattığı elektro manyetik enerji ile bedendeki kimyasal ve elektriksel tepkimeler ve etkileşimler sonucunda duyguların ortaya çıktığı düşünülmektedir. Buna bağlı olarak enerji psikoterapilerinde, bireyin acı veren duyumlarına, rahatsız edici duyguları ya da anılarına, kısıtlayıcı ve işlevsel olmayan inanç ve düşüncelerine odaklanıldığı sırada alternatif enerji tedavi yöntemlerinden birini uygulamak, bireyin enerji akışındaki tıkanıklık ya da yavaşlamayı yeniden düzenleyerek enerji akışını rahatlatmaktadır. Böylece söz konusu duygusal, ruhsal rahatsızlıklarda pozitif yönde derin ve etkili bir değişim deneyimlenir.

Enerji psikoterapileri içerisinde kullanılan alternatif yöntemlerden biri de Duygusal zgrlk Tekniğidir (Emotional Freedom Technique, EFT). Bu teknik, fiziksel rahatsızlık (acı, ağrı, dimenore vb.) ve duygusal problemler de alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Psikolojik akupresür veya dokunma olarak da adlandırılmaktadır. Bu tekniği kullanan bireyler, vcoda bölgesel dokunuşların enerji sisteminde bir denge yaratabileceğine, böylece fiziksel ve ruhsal sorunların tedavi edebileceğine inanmaktadır. Söz konusu derlemede, EFT yöntemi, kullanım yöntemi ve etkisi hakkında bilgi vermek amacıyla yazılmıştır.

Duygusal Özgürleşme Tekniği (EFT)

Psikoloji alanında son yıllarda yaygın olarak kullanılan enerji yöntemlerinden biri de Duygusal Özgürlük/Özgürleşme Teknikleridir (EFT). EFT, Callahan'ın ilk öğrencilerinden biri olan Gary Craig tarafından 90'ların başında geliştirilmiştir. Amerikalı psikolog Gary Craig enerji psikolojisi yöntemi olan Düşünce Alanı Terapisinde (Thought Field Therapy) kullanılan yöntemlerin kısaltılmış hali olarak geliştirilmiş, bu alandaki teşhis ve tedavi protokollerinde kullanmıştır. Craig, kısa bir standartlaştırılmış protokolün enerji psikolojisinde karşılaşılan sorunların çoğunu uzun teşhislere gerek kalmadan tedavi edebileceği sonucuna vararak, bu noktaları kolayca uygulanan bir yöntem haline getirmiştir (Church ve Brooks, 2010).

EFT, konu ile ilgili eğitim almış bir terapist tarafından uygulanan veya bireylerin kendi kendilerine uygulamaları için öğretilen bir tekniktir. Teknik, bilişsel yeniden yapılandırma ve maruz bırakma gibi etkinlik göstermiş olan diğer terapilerin belirli bileşenlerinin kısaltılmış biçimlerini kullanır; ancak somatik bir bileşen de içerebilir. Somatik bileşen, işlem sırasında öngörülen akupunktur noktalarına dokunmayı içermektedir. Geleneksel Çin Tıbbında tanımlandığı gibi, kullanılan akupunktur noktaları vücuttaki belirli meridyenlerin veya enerji yollarının uç noktaları üzerinde veya yakınında bulunur.

EFT uygulaması, akupunktura benzer şekilde, vücudun enerji dengesinin yeniden sağlanması için sıcak enerji noktalarına veya merdiden noktalarına odaklanılarak yapılan kısa vuruşlardır. Enerji dengesinin yeniden sağlanması ile, olumsuz bir deneyim veya duygunun neden olabileceği semptomların hafifletebileceğine inanılmaktadır. Vücut enerjisinin içinden aktığı alanlar Çin tıbbına göre meridyen noktaları olarak düşünülmektedir. Bu noktalar, enerji akışını dengeleyerek sağlığı korumaya için yardımcı olmaktadır. Akupunktur yönteminde, enerji noktalarına basınç uygulamak için iğneler kullanılmaktadır. EFT'de ise, basınç uygulamak için parmak ucuyla dokunma yöntemini kullanmaktadır. Yapılan çalışmalar, dokunmanın da iğne batırma kadar etkili olduğunu göstermektedir (Cherkin et al., 2009).

Uygulamalı kinesiyojoloji ve akupunktur alanlarında çalışmalar yapan Callahan (Callahan and Callahan, 1997), fobi hastası üzerinde tesadüfen uyguladıkları tekniklerle, hastanın kısa sürede olumlu yanıt vermesi üzerine yaptıkları fobi tedavisi gözlemlerine dayanarak, Düşünce Alanı Terapisi (TFT) adını verdiği bir Meridyen Temelli Müdahale geliştirmiştir. Callahan'a göre, kişi önce (a) akupunktur meridyenleri ile ilişkili kasların göreceli kuvvetini manuel olarak test ederek hastanın problemini teşhis etmeli ve ardından akupunktur meridyen uç noktaları (söz konusu tanı ile ilişkili uç noktalar) hastanın vücudunda belirli sözel

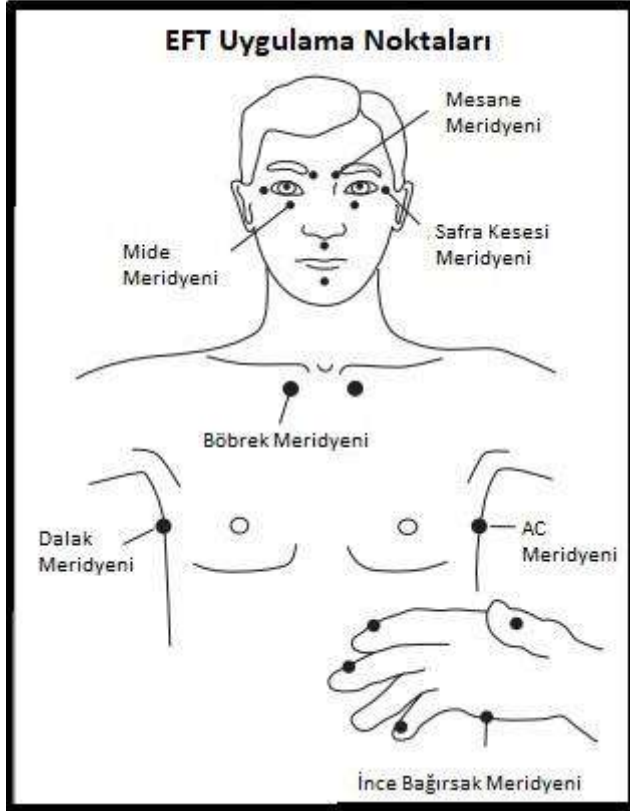
ifadeleri tekrar ederken (b) belirli bir kesin diziye uygun dokunmayı içeren bir algoritma uygulamalıdır. Craig uyguladığı klinik deneyimlere dayanarak şu sonuca varmıştır: (a) belirli bir vuruş yerleri dizisinin kullanılması gerekli değildir, (b) her farklı teşhiste farklı bir meridyen uç noktaları kümesine dokunmak yerine, tüm koşullar için ortak genel bir meridyen uç noktaları kümesi kullanılarak aynı sonuçlara ulaşılabileceğini ifade etmiştir. Tekniği test eden araştırmacılardan biri olan Pignotti tarafından (2007), katılımcıların iki koşuldan birine rastgele atanarak, bir grupla konumlara kesin vuruş dizilerini ve rastgele dizileri kullanarak eşit derecede yüksek başarı oranları elde etmiştir. Pignotti (2005b) bu sonuçları şaşırtıcı ve rahatsız edici bulduğu için, EFT ve TFT arasındaki birincil fark, ikincisinin, tedavinin başarılı olması için dokunulacak kesin bir nokta dizisinin gerekli olduğunu sürdürmesidir. Callahan'ın sıralamanın ilgili olduğu iddiasını destekleyen hiçbir kanıt bulunmamasının yanı sıra Pignotti'nin (2005a; 2005b) çalışmaları, dizinin alakasız olduğu görüşüyle tutarlı ampirik kanıtlar da sağlamaktadır. Wells ve ark. (2003), tarafından EFT'yi çalışmada odak nokta olarak seçmelerinin nedeni, daha basit ve ekonomik bir prosedür olmasından kaynaklandığını belirtmektedirler.

EFT'nin arkasındaki teori, olumsuz duyguların vücudun enerji alanındaki (meridyen sistemi) rahatsızlıklardan kaynaklandığıdır. Olumsuz bir duyguya odaklanırken akupunktur noktalarındaki meridyenlere hafifçe vurmanın vücudun enerji alanını değiştirdiğini ve onu "dengeye" geri getirdiğini ifade etmektedir. EFT yaparken problem hakkında düşünmekle aynı duygusal tepkinin aslında hastanın probleme karşı tutumunu değiştirebileceğine inanılmaktadır (Brattberg, 2008). Bu nedenle EFT, kabul edilemez olanı kabul etmede yardımcı olabilen bir yöntem olarak kullanılmaktadır.

EFT Uygulama İşlemi

EFT, yüz ve vücuttaki akupresür noktalarının somatik stimülasyonu ile maruz kalma, bilişsel terapi tekniklerini birleştiren kısa bir müdahale aracıdır. Katılımcılar tipik olarak teknikle ele almak istedikleri bir endişeyi veya sorunu tanımlarlar ve sıkıntı düzeylerini 10 üzerinden Likert tipi bir ölçekte derecelendirirler (10, maksimum sıkıntı miktarıdır ve 0, minimum veya nötr bir durumu temsil eder). Buna Öznel Sıkıntı Birimi (SUDS) ölçeği denir ve uzun süredir bir katılımcının terapideki rahatsızlığının öznel bir ölçüsü olarak kullanılmaktadır.²⁵ Katılımcılar daha sonra endişelerini, kendilerini sıkıntı seviyelerine dönüştürmeye yardımcı olan bir "Kurulum Bildirimi" ile belirtirler. Bu genellikle şu formatta ifade edilir: "Bu soruna (örn. öfke) sahip olsam da kendimi derinden ve tamamen kabul ediyorum." Kurulum ifadesinin ilk yarısı maruz kalmayı vurgularken, ikinci yarısı travma yaratan olayı kendini

kabul bağlamında çerçeveler. Katılımcı daha sonra bedendeki akupunktur noktalarına somatik vuruş işlemi uygularken, meşgul kalmak için kısaltılmış bir cümleyi tekrarlar (örneğin, kızgın hissetmek). Buna "Hatırlatma Cümlesi" denir. Vurma sekansı yüz ve vücudun üst kısmında 8 akupunktur noktası kullanır ve normalde SUDS derecesi çok düşük olana kadar (1 veya 0) tekrarlanır (Bach et al., 2019) (Bkz. Şekil 1). EFT, danışanları travmatik bir anıyı canlı bir şekilde hatırlamaya yönlendirir ve bunu, kendini kabulün bilişsel yeniden çerçevesiyle birleştirir.



Şekil 1. EFT Uygulama Noktaları

(http://www.eftuniverse.com/images/pdf_files/EFTMiniManual.pdf)

EFT Etkisi ile İlgili Yapılan Çalışmalar

Alan yazıda EFT'nin çeşitli psikolojik durumlar için müdahale aracı olarak kullanıldığı ve etkilerinin incelendiği çalışmalara rastlanmıştır. Bunlar fobilerden (Baker and Siegel, 2010; Salas et al., 2011; Wells et al., 2003) klinik Travma Sonrası Stres Bozukluğu'na (TSSB) (Karatzias ve diğerleri, 2011) kadar değişmektedir. Travma Sonrası Stres Bozukluğu için EFT ile ilgili yayınlanmış pek çok çalışmada, ortalama 6 ile 10 seanslık tedavi zaman dilimlerinde tekniği

uygulamanın stres üzerinde olumlu etkileri olduğuna vurgu yapmaktadır (Church, 2010; Karatzias ve ark., 2011).

EFT, çeşitli kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığı bazı araştırma sonuçları şu şekildedir:

- Wells ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışma, tek bir EFT seansının deney grubunda korkuyu önemli ölçüde azalttığını saptamıştır.
- Baker ve Siegel (2010) tarafından EFT'nin etkisinin değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, bireylerin endokrin değişkenleri incelenerek, psikolojik stresi azalttığı belirtilmiştir.
- EFT psikolojik stresi hafiflettiğinde devreye girebilecek nöronal, genetik, nörotransmitter ve hormonal yolları aydınlatmıştır (Church and Feinstein, 2013; Church et al., 2012; Gallo, 2009)
- Nöroplastisite, epigenetik ve psikonöroimmünoloji alanlarında yapılan araştırmalar, tıpkı duygusal travmanın fizyolojik olarak kısa travmatik deneyimlerle kodlanabilmesi gibi, stresi azaltan müdahalelerin süreci hızla ve kalıcı olarak tersine çevirebileceğini öne sürmektedir (Oschman, 2006).
- Elektroensefalografi (EEG) kullanan bir EFT çalışması, kaygı ile ilişkili beyin frekanslarının düzenlendiğini göstermektedir (Lambrou et al., 2003).
- Farklı bir çalışmada, seçilen akupunktur noktalarına dokunmanın, hayali maruz kalma sırasında travmatik anılara ve ilgili ipuçlarına verilen uyumsuz korku tepkilerini hızlı ve kalıcı bir şekilde azalttığı öne sürülmektedir (Feinstein, 2010).
- EFT'nin bilişsel ve maruz kalma bileşenlerini güçlendirmek için akupresür noktalarını kullanması, akupunktur noktası stimülasyonundan sonra korkuda azalma gösteren denemelerle desteklenmektedir. Beyin üzerindeki etkilerini ölçmek için fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kullanan akupunktur çalışmalarında, akupunkturun amigdalanın ve limbik sistemin diğer yapılarının aşırı uyarılmasını aşağı doğru düzenleyerek stres tepkisini doğrudan modüle ettiği tespit edilmiştir (Fang et al., 2009; Napadow et al., 2007).
- Kronik ağrıda, akupunktur noktalarına uygulanan baskının (EFT uygulamasının) akupunktur iğnesi kadar etkili olduğu bulunmuştur (Cherkin et al., 2009).

Özetle, yapılan çalışma bulgularının ortak noktası EFT'nin oldukça kısa sürede semptomları önemli ölçüde azalttığı yönündedir.

Sonuç

EFT, semptomların altında yatan yoğun duygusal anılara bağlı gelişen semptomları, olumsuz duygu ve düşünceleri azaltmak için kullanılan kısa ve

etkili bir yöntemdir. Konu ile ilgili yapılan çalışmalar, EFT'nin bireysel ve grup ortamlarında olumsuz duygu, düşünce ve semptomların nasıl hafifletebileceğine dair tipik kanıtlar sunmaktadır. Literatürdeki araştırma sonuçları, EFT'nin anksiyete, depresyon, duygu durum bozuklukları, travma sonrası stres gibi bozuklukların yanı sıra şiddetli ağrı, bulantı, yol tutması gibi fiziksel semptomlarda da kullanılan hızlı, etkili, uygun maliyetli ve kolay öğrenilebilen bir yol olduğunu göstermektedir.

EFT'nin etkili olduğu koşulların aralığını, klinik kazanımları sürdürmek için gereken tedavi koşullarını, diğer yerleşik tedavilerle karşılaştırıldığında EFT'nin göreceli gücünü ve EFT tedavilerinin gözlemlenen sonuçlarını üreten mekanizmaları keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

1. Baker AH, Siegel L (2010) Emotional freedom techniques (EFT) reduces intense fears: A partial replication and extension of Wells, Polglase, Andrews, Carrington, & Baker (2003). *Energy Psychol Theory Res Treat.* 2: 13–29.
2. Bach D, Groesbeck G, Stapleton P, Sims R, Blickheuser K, Church D. (2019). Clinical EFT (Emotional Freedom Techniques) Improves Multiple Physiological Markers of Health. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine.* 24. doi:[10.1177/2515690X18823691](https://doi.org/10.1177/2515690X18823691).
3. Brattberg G. (2008). Self-administered EFT (Emotional Freedom Techniques) in Individuals With Fibromyalgia: A Randomized Trial. *Integrative Medicine,* 7(4), 30-35.
4. Callahan, R.J., Callahan, J. (1997). *Thought Field Therapy and trauma: Treatment and theory.* Indian Wells, CA: Author
5. Cherkin DC, Sherman KJ, Avins AL, Erro JH, Ichikawa L, Barlow WE, Delaney K, Hawkes R, Hamilton L, Pressman A, Khalsa PS, Deyo RA (2009) A randomized trial comparing acupuncture, simulated acupuncture, and usual care for chronic low back pain. *Arch Intern Med.* 169: 858–866.
6. Church, D, Brooks AJ. (2010). Application of Emotional Freedom Techniques. *Integrative Medicine,* 9 (4), 46-48.
7. Church D. (2010) The treatment of combat trauma in veterans using EFT (emotional freedom techniques): A pilot protocol. *Traumatology.* 16: 55–65.
8. Church, D., Yount, G., & Brooks, A.J. (2012). The effect of emotional freedom techniques on stress biochemistry: a randomized controlled trial. *The Journal of nervous and mental disease,* 200(10), 891-896.
9. Church, D., Feinstein, D. (2013). Energy psychology in the treatment of PTSD: Psychobiology and clinical principles. *Psychology of trauma,* 211-224.
10. Fang J, Jin Z, Wang Y, Li K, Kong J, Nixon EE, Zeng Y, Ren Y, Tong H, Wang Y, Wang P, Hui KK. (2009). The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: Limbic-paralimbic-neocortical network modulation. *Hum Brain Mapp.* 30: 1196–1206.
11. Feinstein, D. (2010). Rapid treatment of PTSD: Why psychological exposure with acupoint tapping may be effective. *Psychother Theory Res Pract Train.* 47: 385–402.
12. Gallo, F. (2009). Energy psychology in rehabilitation: Origins, applications, and theory. *Energy Psychol Theory Res Treat.* 1: 57–72.

13. Karatzias T, Power K, Brown K, McGoldrick T, Begum M, Young J, Loughran P, Chouliara Z, Adams S. (2011). A controlled comparison of the effectiveness and efficiency of two psychological therapies for post-traumatic stress disorder: EMDR vs. EFT. *J Nerv Ment Dis.* 199: 372–378.
14. Lambrou, P.T., Pratt, G.J., Chevalier, G. (2003). Physiological and psychological effects of a mind/body therapy on claustrophobia. *Subtle Energies Energy Med.* 14: 239–251.
15. Napadow V, Kettner N, Liu J, Li M, Kwong KK, Vangel M, Makris N, Audette J, Hui KK. (2007). Hypothalamus and amygdala response to acupuncture stimuli in carpal tunnel syndrome. *Pain.* 130: 254–266.
16. Oschman J (2006) Trauma energetics. *J Bodyw Mov Ther.* 10: 21.
17. Pignotti, M. (2005a). Callahan fails to meet the burden of proof for Thought Field Therapy claims: Rejoinder to Callahan. *Journal of Clinical Psychology*, 61, 251–255. doi:10.1002/jclp.20053
18. Pignotti, M. (2005b). Thought Field Therapy voice technology vs. random meridian point sequences: A single-blind controlled experiment. *Scientific Review of Mental Health Practice*, 4, 38–47.
19. Pignotti, M. (2007). Thought Field Therapy: A former insider's experience. *Research on Social Work Practice*, 17, 392–407. doi:10.1177/1049731506292530
20. Salas MM, Brooks AJ, Rowe JE (2011) The immediate effect of a brief energy psychology intervention (emotional freedom techniques) on specific phobias: A pilot study. *Explore.* 7: 155–161.
21. Wells S, Polglase K, Andrews HB, Carrington P, Baker AH (2003) Evaluation of a meridian-based intervention, emotional freedom techniques (EFT), for reducing specific phobias of small animals. *J Clin Psychol.* 59: 943–966.

**Türkiye’de Uzaktan Sağlık
Hizmeti Sunumunda
Hasta Güvenliği Ve Hemşirelik¹**

Yasin ÇETİN

¹ Öğr. Grv. Dr. Adıyaman Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Hemşirelikte Yönetim
ABD.ORCID: 0000-0001-5783-5701

Giriş

Tüm hizmet sektörlerinin aksine sağlık hizmeti, tüm basamaklarında hizmeti sunan kişinin etken, hizmeti alan kişinin edilgen olduğu süreçleri içeren bir sistemdir. Sağlık hizmeti sunumunda bire bir insan hayatı söz konusu olduğundan diğer hizmetlerde var olan arz-talep dengesiyle ortaya çıkan rekabet ortamı mı yoksa insan haklarının temeli olduğu mu konusunda sürekli var olan fikir ayrılıkları sağlık hizmetlerinde ticari kaygıya neden olabilecek uzaktan sağlık hizmetleri uygulamalarının gelişimini engellemiştir (Toygar, 2018). Sağlık harcamaları açısından beklenen yaşam süresinin, bulaşıcı olmayan hastalıkların artması yanı sıra sağlıkta iş gücü yetersizliği gibi sorunlar nedeniyle sağlık sistemlerinde yeni politikalar, stratejiler gibi etkin yönetim anlayışlarının geliştirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Her sektörde olduğu gibi sağlık sektöründe de gelişen teknoloji ve artan dijital platformlar sağlık hizmetinin sunumunda da değişimlere neden olmaktadır. Oluşan bu gelişim ve sonrasında ki dönüşüm nedeniyle uzaktan sağlık hizmetlerinin yani, teletıp ve tele sağlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması gerekliliği ortaya çıkmıştır (Ekinci, 2022).

Telesaglık hizmeti, mevcut hastalığı nedeniyle hastanın tedavisinin veya bakımının hastane dışında bir ev ortamı ya da okul ortamında ev temelli araçlar ile hekim veya hemşire tarafından telefon ya da video konferans gibi uzaktan erişim ile hastanın hastane dışından değerlendirilmesi, takibi ve eğitilmesini içerir (Hall & Morris, 2010; Andrikopoulou, Abbate & Whellan, 2014; Altıok, 2015).

Hasta güvenliği ise sağlık hizmetlerinin temel yapı taşı olarak tanımlanmaktadır. (Özer ve ark., 2019). 21. yüzyılda sağlık sistemi için yapılacak olan iyileştirme hedefleri kapsamında Amerikan Tıp Enstitüsü ilk sıralarda güvenli sağlık hizmeti sunumu kapsamında hastalara yardım ederken zarar vermeme ilkesi yer almaktadır (Korkmaz, 2018). Sağlık hizmeti veren kurum ve kuruluşlarda hasta güvenliği sağlanmak isteniyorsa öncelikle hasta güvenliği kültürünün geliştirilmesi gerekir (Korkmaz, 2018; Özer ve ark., 2019; Toygar ve ark., 2020). Hasta güvenliği kültürü gelişmiş kurumlarda hata bildirimleri tamamen şeffaf, sistematik ve dürüstlük prensipleri içerisinde uygulanır (Özdemir ve ark., 2019). Bu sistem içerisinde çalışan hemşireler ise, sayısal anlamda en güçlü meslek grubu olup sağlık hizmetlerinin neredeyse tamamında aktif olarak çalışan, diğer sağlık meslek grupları arasında köprü görevi gören, kritik düşünme becerisine sahip, problemlerle hızlı bir şekilde başa çıkma becerisi olan dolayısıyla, kurum içerisinde hasta güvenliği kültürünün istenilen seviyeye çıkmasında önemli bir role sahip olan meslek grubudur (Rich, 2008). Bu bağlamda sağlık hizmetlerinin sunumunda hemşirelerin hasta güvenliği konusundaki önemli rolleri nedeniyle hasta güvenliğine yönelik tutumları ve algılarının belirlenmesi sürekli araştırma konuları içerisinde yer almıştır. Bu

bağlamda özellikle pandemi ile kendini gösteren sürekli değişim ve dönüşüm içerisinde olan sağlık hizmetlerinin sunumunda özel bir alan olan uzaktan sağlık hizmetlerinin sunumu konusunda hemşirelik ve hasta güvenliği konularının ele alınması önemlidir.

Uzaktan Sağlık Hizmeti

Hastalara herhangi bir fiziksel temas olmadan sağlık bakımı ve sağlık hizmeti sunulmasını ifade eden tele sağlık hizmeti, telekomikasyon teknolojilerinden yararlanarak hastadan uzak bir lokasyondan doktor veya hemşirenin hastaya erişim sağlamasıdır (Wahezi vd., 2021: 308). Yüz yüze görüşmede çeşitli engeller yaşayan hastalara ulaşmada sistem değişimini ifade eden tele sağlık sistemi ile tele tıp aynı gibi tanıtılsa da hizmet içerikleri bir birinden farklıdır (Chowdhury vd., 2020: 1082; Doğan & Gül, 2021; Ersoy vd., 2015; Tuckson vd., 2017). Klinik hizmetleri içeren tele tıp hizmetleri, tıp hizmetleri yanında klinik olmayan hizmetleri de içeren tele sağlık içerisinde yer almaktadır (Ertek, 2011: 127; Wahezi vd., 2021: 308). Tıbbi bakım vermenin yeni yöntemlerini ortaya koyan telesağlık ve teletıp, son teknolojik dijital uygulamaları hasta ve çalışanların hizmetine sunmaktadır. Klinik bakımda hasta ve doktor, doktor ve doktor arasında hastanın sağlık sorununa yönelik tanı, tedavi ve izlemine içeren teletıp kullanıcılarına kolaylaştırıcı hizmetler sunar. Koruyucu ve rahabilite edici aynı zamanda eğitim ve danışmanlık gibi hizmetleri içeren telesağlık hizmetleri ise hastaların teşvik ve desteklenmesinde önemli hizmetler sunma imkanı sağlar (Chaet vd., 2017: 1136; Özkan & Salık Asar, 2022; 44).

Dünyada Uzaktan Sağlık Hizmetinin Gelişimi

Hastalar için uzaktan sağlık hizmetini ifade eden tele sağlık hizmetlerinin ilk kullanımı 1970 yıllara kadar uzanmaktadır (Blue vd., 2020; LoPresti vd., 2020). Telesağlık hizmetleri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) tıbbi amaçlar için mahkûmlar, kırsalda yaşayan insanlar ve sağlık merkezlerine erişimde güçlük çeken hastalar için kullanılmıştır. Sonrasında teknolojik gelişmelerin artması ile birlikte kliniklerde de kullanılmaya başlanmıştır. Yine ilk olarak beyin cerrahları tarafından kullanılmıştır (Gomez vd., 1999). Şimdilerde ise sağlık hizmetlerinin birçok alanında uzaktan sağlık hizmeti kullanıldığını görmemiz mümkündür.

Türkiye’de Uzaktan Sağlık Hizmetinin Gelişimi

2006 yılında Türkiye’de teletıp hizmetlerinin başlatılması adına Sağlık Bakanlığı tarafından bir eylem planı hazırlığına gidilmiştir. Bu doğrultuda ilk olarak radyoloji uzmanı eksikliği nedeniyle hizmete sunulan tele-radyoloji hizmeti olmuştur. Bu proje ile birlikte karmaşık vakalar karşısında farklı bir görüş

alınabilmesi amaçlanmıştır. Bu proje sonrası 2006 yılından günümüze kadar bir çok uzaktan sağlık hizmeti projesi hataya geçirilmiştir (Doğan & Gül, 2021: 343; Ertek, 2011: 129; Pazar vd., 2015: 1). Son olarak ise 2022 yılında 31746 sayılı Resmî Gazete kararı ile “Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik” yayınlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre tele-sağlık kapsamında muayene, izlem ve takip hizmetleri, hasta kontrolü, tıbbi danışmanlık, konsültasyon ve ikinci bir görüş alma, sağlık verilerinin ölçülmesi ve takip edilmesi, girişimsel hizmetler, e-reçete ve e-rapor düzenlenmesi, destek hizmetlerin verilmesi ve klinik parametrelerin takip edilmesi gibi uzaktan sunulmaya uygun birçok hizmetin gerekli koşullar sağlanması durumunda verilebileceği belirtilmiştir (Resmi Gazete, 2022).

Hasta Güvenliği

Sağlık hizmeti sunulan kurum ve kuruluşlarda hasta ve hasta yakınlarının güvenliğini olumsuz etkileyebilecek faktörlerin ortadan kaldırılması veya engellenmesi olarak tanımlanan hasta güvenliği kavramı hizmet sunucuları ve hizmet alıcıları açısından oldukça önemlidir (Sayek,2011; Seren İntepeler, 2014). Başka bir ifade ile hasta güvenliği, sunulan sağlık hizmetlerinin kişilere vereceği olası zararları önlemek amacıyla sağlık kurum ve kuruluşları tarafından alınan tedbirlerdir (Öztürk ve Kahrıman, 2016). Sunulan sağlık hizmetinin kaliteli ve güvenli sunulabilmesi adına hasta güvenliği ve tıbbi uygulama hatalarının yok sayılabilecek kadar en aza indirilebilmek için öncelikle sağlık çalışanları olmak üzere toplumun her kesiminde hasta güvenliği hakkında farkındalık sağlamak gereklilik haline gelmiştir. Bunu sağlayabilmek için sağlık hizmetlerinin sunumunda normlar, değerler, süreklilik, tercihler, ihtiyaçlar gibi kavramlara öncelik verilmelidir. Ayrıca hatayı yapan birey yerine sisteme odaklanarak sistemin hatalarını çözmek ve hatalardan ders çıkarmak adına hasta güvenliğini öğrenmeyi ve öğretmeyi benimseyen bir kurum kültürü oluşturulmalıdır (Chiang ve ark., 2019; Cho ve Choi, 2018).

Dünyada Hasta Güvenliği Gelişimi

Dünya’da ilk olarak hasta güvenliği ile ilgili araştırma ve çalışmalar incelendiğinde ilk olarak ABD’de yapıldığı görülmektedir. ABD’de hasta güvenliği adına araştırma, analiz ve raporların yapıldığı, alanla ilgili ilk araştırmanın ise 1955 yılında ABD’li Dr. Ernest Cedman’ın hastası üzerinde yapıldığı bildirilmiştir. Yine ABD’de 1984 yılında Anestezi Hasta Güvenliği Vakfı 1984 yılında “Harvard Tıp Uygulama” araştırma birimi kurulmuştur sonrasında ise;

- Tıbbi Uygulama Çalışması: Colorado ve Utah, 1992.

- 1. Annenberg Hasta Güvenliği Konferansı, 1995.
- Hasta güvenliği ilgili çalışmaların artışı ve politik düzenlemeler, 1996.
- Hasta güvenliği ilgili çalışmaların raporlanması ve sonuçlarının kamuoyu ile paylaşılması 1997-1998.
- Hasta güvenliği ile ilgili standartlar oluşturulmuştur, 2000.
- Ulusal Hasta Güvenliği örgütlerinin kurulması (FDA, AHRQ, CDC, CMS), 2001.
- Sağlık sigorta şirketlerinin hasta güvenliğine dâhil olması, 2002 (Korkmaz, 2018).

1951 yılında kurulan Sağlık Bakım Organizasyonları Akreditasyonu Birleşik Komisyonu tarafından hasta güvenliği ile ilgili süreçler başlatılmasına rağmen on yıl sonrasında sistemi işletmeye başlamıştır (Korkmaz, 2018). 1984 yılında ise New York hastanelerinde tedavileri tamamlanan hastaların hastane dosyaları üzerinde yapılan çalışmaları ile hastane güvenliği ile ilgili ilk bilimsel çalışmaların yapıldığı aktarılmıştır. 2000’li yıllarda Uluslararası Göç Örgütü’nün (IOM) yayınladığı raporda ABD’de tıbbi hatalar nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı yıllık yüz bine yaklaşması nedeniyle hasta güvenliği konusu öncelikli konu haline gelmiştir (Korkmaz, 2018).

Türkiye de Hasta Güvenliği Gelişimi

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı tarafından hasta güvenliği konusu Hizmet Kalite Standartları kapsamında ele alınmış, Hasta ve Çalışan Güvenliği başlığında alt başlık ve standartlar bulunmakta ve neredeyse tamamı hasta güvenliği ile ilgilidir. Yine Türkiye’de 2009 yılında yürürlüğe giren “Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esasla Hakkında Tebliğ ile özellikle hasta güvenliği ve hasta güvenliği kültürünün oluşturulması konusunda farkındalık ve gönüllülük hususlarına değinen maddeler yer almaktadır (Resmi Gazete, 2009a). Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına dair 2009 yılında yönetmelik yayımlanmış sağlık kurumlarının tamamında hasta ve çalışan güvenliği kültürü oluşturmak, güvenli bir çalışma ortamı ve hizmet sunumu sağlamak, kaliteli uygulamaların artırılması sağlamak, sağlık kurumlarında hasta ve çalışanlar için olabilecek risklerin tespit etmek, riskler için eğitim düzenlemek, sürdürebilir uygun çalışma ortamı sağlamak amacıyla yayımlanmıştır (Resmi Gazete, 2009b).

Sağlık kuruluşlarında her gün binlerce kişi riskli ortam olarak tanımlanan bu kuruluşlarda hizmet almakta ve hayatlarını sağlık personellerine emanet etmektedirler. Türkiye’de artan tıbbi hatalar nedeniyle 2006 yılında kurulan Hasta Güvenliği Derneği hem hasta hem de sağlık çalışanlarının güvenliği

konusunda eksikliklere değinmiş, araştırmalar yapmış ve projelere öncülük etmiştir. Sonrasında ise Sağlık Bakanlığı tarafından Hizmet Kalite Standartları, JCI (Joint Commission International) akreditasyon standartları ve Dünya Sağlık Örgütü hasta güvenliği standartları emsal alınarak hedefler belirlenmiştir. Bu hedefler sırasıyla;

- Sağlık Kurum ve Kuruluşlarında Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanması ve Korunmasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Tebliğ, 2009.
- Hasta ve Çalışan Güvenliğinin Sağlanmasına Yönelik Yönetmelik, 2011.
- Performans Yönetimi ve Kalite Geliştirme Başkanlığı'nın kurulması, 2007.
- Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü çatısı altında hizmetler, 2009.
- Sağlıkta Kalite ve Akreditasyon Daire Başkanlığı çatısı altında hizmetler, 2012. (Korkutan ve Kurt, 2021)

Hasta Güvenliği Kültürü

Bir kurumun sağlık ve güvenlik yönetim biçimi, bireylere veya topluma verilen değer, beceri ve davranış biçimleri, algılar hasta güvenliği kültürünü belirler (Rızalar ve ark., 2015). Farklı bir ifade ile hasta güvenliği kültürü, sağlık kurum ve kuruluşlarında hasta güvenliği açısından nelerin öncelikli olduğu, değerler ve kuralları içermektedir (Seren İntepeler, 2014). Hasta güvenliği açısından pozitif bir anlayışa sahip kurumlarda karşılıklı güven, önlemlere karşı değer, ortak inanç kendini göstermektedir (Burlison, 2020). Hasta güvenliği veya hasta güvenliği kültürünün oluşması kurumlarda sadece idari görevi olan yöneticilerin sorumluluğunda olmayıp aynı zamanda sağlık hizmeti sunan tüm çalışanların sorumluluğundadır (Ardahan ve Alp, 2015). Hasta güvenliği kültürü, bir sağlık hizmeti sunan kurumda kurumsal kültürün en önemli konularından biri olması gerekir (Kusumawati ve ark., 2019). Ancak bir kurumda kurumsal kültürün yerleşmesi kolay olmadığından öncelikli olarak yöneticilerin hasta güvenliğini benimsemesi sonrasında ise kendi personeline bu değerleri yansıtması gerekir (Cho ve Choi, 2018). Hasta güvenliği kültürünü oluşturabilmek için:

- Hasta güvenliği sistemi kurulmalı,
- Yüksek riskli çalışma alanları tespit edilmeli,
- Tıbbi hatalara karşı hızlı tespit ve ceza sistemi oluşturulmalı,
- Hasta güvenliğine yönelik bütçe ve işgücü kaynakları sağlanmalıdır (Sayek, 2011).

Erken dönemde risklerin belirlenmesi, raporların hazırlanması ve gereken düzenlemelerin yapılması hasta güvenliğinde oldukça önemlidir (Öztürk ve

Kahriman, 2016). Bu bağlamda ramak kala hatalara yönelik kayıtların tutulması, güvenli çalışma ortamlarının sağlanması, olay bildirimlerine yönelik çalışanların teşvik edilmesi ve izlenmesi kurum içinde hasta güvenliği kültürünü artıracaktır (Babacan ve ark, 2018; Ardahan ve Alp, 2015). Artan hasta güvenliği kültürü ise kurumda güvenlik kültürünün temel bileşeni olacaktır (Öztürk ve Kahriman, 2016).

Uzaktan Sağlık Hizmeti ve Hasta Güvenliği

Türkiye’de uzaktan sağlık hizmeti sunumlarına yönelik Sağlık Bakanlığı Uzaktan Sağlık Hizmetlerinin Sunumu Hakkında Yönetmelik yayımlanmıştır. Bu yönetmelik ile birlikte uzaktan sağlık hizmeti sunumunun tanımında fiziksel şartlara, sağlık personelinin görev, yetki ve sorumluluklarından hasta haklarına kadar birçok konuya ayrıntılı bir şekilde değinilmiştir. Hasta güvenliği açısından hastanın bilgilendirilmesi, kimlik doğrulama, hak ve sorumluluklar, kişisel verilerin korunması, kayıt bildirim ve iz kaydı, yasaklar ve sınırlamalar ile denetim konuları tek tek başlıklar halinde açıklanmıştır. Ayrıca Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Müdürlüğü Kronik Hastalıklar ve Yaşlı Sağlığı Dairesi Başkanlığı’nca;

- Uzaktan Sağlık Hizmeti Kılavuzu
- Ortam Koşullarının Hazırlanması ve Görüşme Tekniği
- Uzaktan Sağlık Sistemi Giriş ve Görüşme
- Hasta Seçimine ve Görüşmeye Hazırlık
- Yaşlı Bireylerin İzlemi
- Yaşam Tarzı ve Davranış Değişikliği Önerileri başlıklarında

bilgilendirici içerikler hazırlanmış ve hizmet sunumunda karşılaşılabilecek istenmeyen durumlar için sağlık personelinin hizmetine sunulmuştur (Sağlık Bakanlığı, 2022).

Uzaktan Sağlık Hizmeti ve Hemşirelik

Hemşirelik için eğitim, yetkilendirme ve politikalar, görev, yetki ve sorumluluklardaki uygulama farklılıkları, eğitimde teknoloji kullanımında sınırlılıklar hemşirelerin mesleki gelişiminde soru işaretleri oluşturmaktadır. Ancak bu eksikliklere rağmen değişim ve dönüşüm devam etmekte toplumun yaşam şekli ile sağlık hizmetlerine olan gereksinimler kendini hemşirelik alanında teknolojik gereksinimler ile göstermekte ve hemşirelerin bu değişime ayak uydurması gerekliliğini doğurmaktadır (Martínez-Pérez et al., 2013; Güler, 2015; Ardahan ve Akdeniz, 2018). Sağlık hizmetlerinde önemli bir değişim olan uzaktan sağlık hizmetlerinin sunumu yani tele sağlık sistemi içerisinde

hemşirelerin önemli sorumlulukları vardır. Bunlar başlıca; hastanın verilerini toplama, hastaya ait bulgularını takip etme, hastaya ait bulguları değerlendirme, hastanın gereksinim duyduğu bakım için önerilerde bulunma, hastanın tedavisinde ki güncellemeleri hastaya bildirme, hastanın gereksinim duyduğu eğitimleri verme gibi sayılabilir (Erdemir ve Akman, 2009; Şenyüz ve Şentürk, 2017). Tele-hemşirelik hizmetleri olarak da adlandırılan uzaktan sağlık hizmeti sunumunda hemşireler, hemşirelik bakımını planlama, uygulama, değerlendirme, hemşirelik süreçlerini koordine etme, hastayı bilgilendirme, yönlendirme destek sağlama gibi görevleri vardır (Pazar ve ark., 2015; Özgüç ve Tanrıverdi, 2019). Tele-sağlık hizmetlerinde önemli bir konuma sahip olan hemşirelerin, eleştirel fikir, bilgiyi analiz etme ve güncel teknolojiyi kullanma gibi rolleri de bulunmaktadır (Kinsella & Albright, 2012; Pazar ve ark., 2015). Hemşireler, bu görevlerini yerine getirirken tamamen hasta mahremiyetine dikkat etmeli ve kişisel verilerin gizliliği konusunda kendini sürekli güncellemelidir (Washington State Department of Health, 2020). Bu doğrultuda güvenli, etik ve yetkin bakım sağlamak adına hemşireler; sürekli öğrenme, kendisini yetersiz gördüğü alanlarda kendini geliştirme ve diğer sağlık profesyonellerinden destek alma, hastayı yönlendirme, etik kuralla uyma gibi rolleri de vardır (CNO, 2018; Özgüç ve Tanrıverdi, 2019). Tele-hemşirelik hizmeti sunan hemşireler, eleştirel düşünme becerisi, kanıta dayalı bilgiyi kullanma becerisi, danışmanlık becerisi, yüksek iletişim becerisi, kişilerarası ilişkilerde kendini kanıtlamış özelliklere sahiptir. Eğer uzaktan sağlık hizmeti sunan bir hemşirede bu yetkinlikler yoksa bu alanlarda kendini geliştirmeli ve bu yetkinlikleri kazanmalıdır (CNO, 2018; Özgüç ve Tanrıverdi, 2019).

Sonuç ve Öneriler

Türkiye’de uzaktan sağlık hizmeti sunumuna yönelik yayımlanan yönetmelik ile açıkça hizmet sunum standartları belirlenmiştir. Uzaktan sağlık hizmeti sunumunda hasta güvenliği kapsamına girebilecek hastanın bilgilendirilmesi, kimlik doğrulaması, hak ve sorumluluklar, kişisel verilerin korunması, kayıt bildirim ve iz kaydı başlıkları ile ele alınmıştır.

Resmi sınırları yeni çizilen bu uygulamada sağlık meslek örgütlerinin görev yetki ve sorumlulukları daha açıkça belirtilmelidir. Ayrıca uzaktan sağlık hizmeti sunumunda bakanlık veya hizmet sağlayıcılar tarafından hastaların görüş ve geri bildirimleri alınarak hizmet sunum kalitesini artırmada aracı rol üstlenebilir.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı, 2022. Uzaktan Sağlık Hizmeti Sunumu-Sağlık Çalışanları İçin. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/ushs-calisan> Erişim Tarihi: 13.11.2022
2. Korkutan, M. ve Kurt, M. (2021). Hasta güvenliği kültürünün Türkiye’deki mevcut durumu ve önemi. Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi, 7(1), 19-31.
3. Babacan, E., Öztürk, H. ve Kahriman, İ. (2018). Tıbbi Hatalar Ve Hasta Güvenliği: Hemşirelere Yönelik Eğitimlerin Etkinliğinin Değerlendirilmesi. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi, 14(2), 57-72.
4. Resmi Gazete, 2009a. Sağlık kurum e kuruluşlarında hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanması ve korunmasına ilişkin usul ve esaslar hakkında tebliğ. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2009/04/20090429-12.htm> Erişim Tarihi: 13.11.2022
5. Resmi Gazete, 2009b. Hasta ve çalışan güvenliğinin sağlanmasına dair yönetmelik. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/04/20110406-3.htm> Erişim Tarihi: 13.11.2022
6. Resmi Gazete, 2022. Uzaktan sağlık hizmetlerinin sunumu hakkında yönetmelik. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2022/02/20220210-2.htm> Erişim Tarihi: 13.11.2022
7. Özkan, S. ve Salık Asar, A. (2022). Cerrahi hemşireliğinde tele sağlık uygulamaları. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 38(1), 43-48. doi: 10.53490/egehemsire.777580
8. Chaet, D., Clearfield, R., Sabin, J. E., & Skimming, K. (2017). Ethical practice in telehealth and telemedicine. Journal of General Internal Medicine, 32(10), 1136-1140. doi: 10.1007/s11606-017-40822
9. Ertek, S. (2011). Endokrinolojide tele-sağlık ve tele-tıp uygulamaları. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, (3), 126-130.
10. Tuckson, R.V., Edmunds, M., & Hodgkins, M.L. (2017). Telehealth. New England Journal of Medicine, 377(16), 1585-1592.
11. Chowdhury, D., Hope, K.D., Arthur, L.C., Weinberger, S.M., Ronai, C., Johnson, J.N., & Snyder, C.S. (2020). Telehealth for pediatric cardiology practitioners in the time of COVID-19. Pediatric Cardiology, 41(6), 1081-1091.
12. Doğan, B.A. ve Ebru, Gül. (2021). COVID-19, tele-sağlık ve tele-hemşirelik. Sağlık Bilimleri Dergisi, 30(3), 342-345.
13. Ersoy, S., Yıldırım, Y., Aykar, F.Ş. ve Fadılhoğlu, Ç. (2015). Hemşirelikte inovatif alan: evde bakımda telehemşirelik ve telesaglık. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, (4), 194-201.

- 14.CNO (2018). Telepractice: Practice guideline. Reviewed August 10, College of Nurses of Ontario (CNO), from https://www.cno.org/globalassets/docs/prac/41041_telephone.pdf Erişim Tarihi:18.11.2022
- 15.Washington State Department of Health (2020). Telehealth/Telenursing For Registered Nurses. Olympia Washington: Nursing Care Quality Assurance Commission; Reviewed April 12 2020, from <https://www.doh.wa.gov/portals/1/Documents/6000/Telenursing.pdf> Erişim Tarihi:18.11.2022
- 16.Kinsella, A. & Albright, K. (2012). Nursing Informatics. In: McGonigle D, and Mastrian K (Eds) Telenursing and Remote Access Telehealth (pp 317-351). 1st edition, Massachusetts; Jones&Bartlett Learning Company.
- 17.Özgüç, S. ve Tanrıverdi D. (2019), Telepsikiyatri. Psikiyatri Hemşireliği Dergisi, 10 (4),302-308, doi: 10.14744/phd.2019.37232
- 18.Pazar, B., Taştan, S. ve İyigün, E. (2015). Telesaglık sisteminde hemşirenin rolü. Bakırköy Tıp Dergisi, 11(1), 1-4.
- 19.Ardahan, M. ve Akdeniz, C. (2018). Mobil saglık ve hemşirelik. Sürekli Tıp Eğitim Dergisi, 27(6), 427-433.
- 20.Erdemir, F. ve Akman, A. (2009). Tele Hemşirelik. TURKMIA"09 Proceedings, VI. Ulusal Tıp Bilişimi Kongresi Bildirileri, Antalya.
- 21.Şenyüz, Y.K. ve Şentürk, S. (2017). Yoğun bakım hemşireliği hizmetlerinde yeni bir kavram: Tele-Hemşirelik. Göller Bölgesi Aylık Hakemli Ekonomi ve Kültür Dergisi, 5 (56), 45-49.
- 22.Güler, E. (2015). Mobil saglık hizmetlerinde oyunlaştırma. Açıköğretim Uygulamaları ve Araştırma Dergisi (AUAd), 2, 82-101.
- 23.Martínez-Pérez, B., De la Torre-Díez, I., & LópezCoronado, M. (2013). Mobile health applications for the most prevalent conditions by the world health organization: review and analysis. Journal of Medical Internet Research, 15(6), e120, doi: 10.2196/jmir.2600
- 24.Korkmaz, A.Ç., (2018). Geçmişten günümüze hasta güvenliği. İnönü Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Dergisi, ISSN: 2147-7892, Cilt 6 Sayı 1(2018)10-19.
- 25.Kusumawati, A.S., Handiyani, H., Rachmi, S.F. (2019). Patient safety culture and nurses' attitude on incident reporting in Indonesia. Enferm Clin. 29(2):47-52. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2019.04.007>
- 26.Ardahan, M. ve Alp, Y.E. (2015). Hasta güvenliği ve hasta güvenliğini sağlamada saglık çalışanlarının ve yöneticilerinin rolü. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 6(2), 85-88.

27. Burlison, J.D., Quillivan, R.R., Kath, L.M., et al. (2020). A multilevel analysis of u.s. hospital patient safety culture relationships with perceptions of voluntary event reporting. *J Patient Saf.* 2020; 16(3): 187-193. doi:10.1097/PTS.0000000000000336
28. Rızalar, S., Büyük Tural E., Şahin, R., As, T., Uzunkaya, G. (2015). Hemşirelerde hasta güvenliği kültürü ve etkileyen faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 9(1): 9-15.
29. Gomez, E.J., del Pozo, F., & Arredondo, M.T. (1999). Telemedicine: a new model of health care. *International Journal of Healthcare Technology and Management*, 1(3-4), 374-389.
30. Blue, R., Yang, A.I., Zhou, C., De Ravin, E., Teng, C. W., Arguelles, G. R., ... & Lee, J. Y. (2020). Telemedicine in the era of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a neurosurgical perspective. *World Neurosurgery*, 139, 549-557.
31. LoPresti M.A., McDeavitt J.T., Wade K., et al. Letter: telemedicine in neurosurgery— a timely review. *Neurosurgery*. 2020;87(2):E208-E210
32. Wahezi, S.E., Kohan, L.R., Spektor, B., Brancolini, S., Emerick, T., Fronterhouse, J. M., ... & Kaye, A. D. (2021). Telemedicine and current clinical practice trends in the COVID-19 pandemic. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 35(3), 307-319.
33. Toygar Ş.A. (2018). E-Sağlık uygulamaları. *Yasama Dergisi*. (37):101-123.
34. Ekinci, B. (2022). Uzaktan sağlık hizmeti sunumu (Tele Tıp) projesi. *Turkey Health Literacy Journal*. 3(2), 122-124.
35. Hall, P. & Morris, M. (2010). Improving heart failure in home care with chronic disease management and telemonitoring. *Home Health Care Nurse*. 28(10), 606-17. doi:10.1097/nhh.0b013e3181f85d14
36. Andrikopoulou, E., Abbate, K., & Whellan, D.J. (2014). Conceptual model for heart failure disease management. *Canadian Journal of Cardiology*. 30(3), 304-11. doi:10.1016/j.cjca.2013.12.020
37. Altıok, M. (2015). Kalp yetersizliği yönetiminde telemonitörizasyon ve hemşirelik. *Türk Kardiyol. Dern. Kardiyovasküler Hemşirelik Dergisi*. 6(9), 58-74.
38. Özer, Ö., Şantaş, F., Gün, Ç. ve Şentürk, S. (2019). Hemşirelerin hasta güvenliği tutumlarına ilişkin algılarının değerlendirilmesi. *ACU Sağlık Bil Dergisi*. 10(2), 161-168.
39. Toygar, İ., Hançerlioğlu, S. ve Gacaner, S. (2020). Hemşirelik öğrencilerinin hasta güvenliği konusunda bilgi ve yeterlilikleri. *İnönü*

Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Dergisi. 8 (3), 618-629. DOI: 10.33715/inonusaglik.747782

- 40.Özdemir, Ü., Taşcı, S., Kartın, P.T., Göriş, S., Ceyhan, Ö. veDoğan, N. (2019). Hemşirelik öğrencilerinin hasta güvenliği konusundaki bilgi düzeyleri. Sağlık Bilimleri Dergisi. 28(2), 81-86.
- 41.Rich V.L. (2008). Creation of a patient safety culture: a nurse executive leadership imperative. Patient Safety and Quality: An Evidencebased Handbook for Nurses.2:45-45
- 42.Sayek F. (2011). Hasta güvenliği: Türkiye ve dünya. Türk Tabipler Birliği Yayınları, Ankara, 26-30.
- 43.Seren İntepeler Ş. (2014). Risk yönetimi, İçinde Baykal Ü, Türkmen E. Editörler. Hemşirelik hizmetleri yönetimi, Akademi Basın ve Yayıncılık, İstanbul, 338-343.
- 44.Öztürk, H. ve Kahrıman, İ. (2016). Hasta güvenliği ve yasalarda yeri, içinde: Öztürk H, Kahrıman İ Editörler. Tıbbi hatalar ve hasta güvenliği eğitim rehberi, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 90-94.
- 45.Chiang H.Y., Lee H.F., Lin S.Y., Ma S.C. (2019). Factors contributing to voluntariness of incident reporting among hospital nurses. J Nurs Manag. 27(4): 806-814. doi:10.1111/jonm.12744.
- 46.Cho M.S. & Choi J.S. (2018). Patient safety culture associated with patient safety competencies among registered nurses, Journal of Nursing Scholarship. 50(5):549-557. doi:10.1111/jnu.12413

Lokal Anestezikler

Zekeriya ERVATAN¹

¹ Uzman Dr., Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi
ORCID: 0000-0002-9003-980

Giriş

Lokal anestezikler, anestezi ve analjezi alanında yaygın olarak kullanılan ve yeterlidoz ve konsantrasyonda uygulandıklarında sinir ve kas membranlarının elektriksel uyarı iletimini “aksonda aksiyon potansiyeli oluşumunu sağlayan sodyum girişini geri dönüşümlü şekilde”bloke ederek vücudun belirli bir bölgesinde sensoryal, motor ve otonomik fonksiyonların geçici kaybına yol açan kimyasal ajanlardır.

Lokal Anesteziklerin Kısa Tarihçesi

Daha etkin ve güvenli yan etki profiline sahip birçok yeni molekül geliştirilmiş olmakla beraber, tümü “Kokain”den köken alır. Kokain, ‘*Eritroksilon koka*’ yapraklarından 1860 yılında Neimann tarafından izole edilen ilk lokal anestetiktir. Yüzyıllar öncesinde Güney Amerika’da Peru ve civarında yerli halk tarafından yorgunluk hissini azaltmak ve ağrıyı dindirmek üzere çiğnenen ve yaralara sürülen bitkinin, Avrupa kıtasına getirildikten sonra “kokain” adı verilen etkin maddesi ayrıştırılmıştır. Kokaini lokal anestezik olarak ilk kullanan (1884) Karl Koller’dir.Koller, kokaini solüsyon haline getirmiş ve bunu gözde kullanarak bilimsel bir toplantıda sunmuştur.Kokainin bağımlılık yapma potansiyeli ve sistemik yan etkilerinin varlığı nedeniyle sonraki yıllarda yeni lokal anestezikler kullanıma girmiştir.Einhorn 1905’de prokaini sentezlemiştir. Ancak potent olmayışı ve allerjik potansiyelinin yüksek olması nedeniyle yeni arayışlar başlamıştır. 1948’de Löfgren tarafından lidokain ve daha sonra 1963’de Ekenstein tarafından bupivakain sentezlenmiştir. 1988’deropivakain ve 1999’da levobupivakain kullanıma girmiştir (1,2,3).

Lokal Anesteziklerin Genel Özellikleri

- Uygulaması kolay ve pratiktir.
- Tedavi süresince hekim ile hasta kooperasyonuna olanak verir.
- Lokal anestezi uygulamaları sedasyon teknikleri ile birlikte kullanılabilir ve bu uygulama ile daha rahat bir çalışma ortamı yaratılabilir.
- Lokal anestezikler topikal veya enjeksiyon yoluyla bilinç kaybı olmaksızın ağrı da dahil olmak üzere vücudun belirli bir bölümünde his kaybı yaratır.
- Hepsi sentetik olarak elde edilirler.
- Kuvvetli asitlerin tuzlarıdır ve suda çözünürler. Anestetik tuzlar asit reaksiyon gösterirler ve bu şekilde stabildirler.
- Etkileri reversibldir.

- Adrenalin ve benzeri damar daraltıcı maddelerle kolaylıkla bileşim sağlarlar.
- Sinir iletimini aynı şekilde bloke ederler.
- Yüksek plazma konsantrasyonunda sistemik toksik etki yaratırlar.

Lokal anesteziklerin fizikokimyasal özellikleri

Lokal anesteziklerin sinir iletimini nasıl bloke ettiği hakkında birçok teori (spesifik reseptör teorisi, ekspansiyon, yüzey yüklenmesi vs.) bulunmakla beraber en çok kabul göreni spesifik reseptör teorisidir. Spesifik reseptör teorisine göre lokal anestezikler, sinir aksonunun dışını örten fosfolipid yapıdaki membranı geçerek membranda bulunan voltaj bağımlı Na kanallarının iç kısmındaki spesifik reseptörlere bağlanarak bu kanallardan sodyum geçişini engellerler. Buna bağlı olarak da nöronal iletimi geri dönüşümlü olarak bloke ederek elektriksel olarak uyarılabilir zarları stabilize ederler. Asidik (iyonize) ve bazik (iyonize olmayan) olmak üzere iki halde bulunurlar.

LA'lerin etki mekanizması

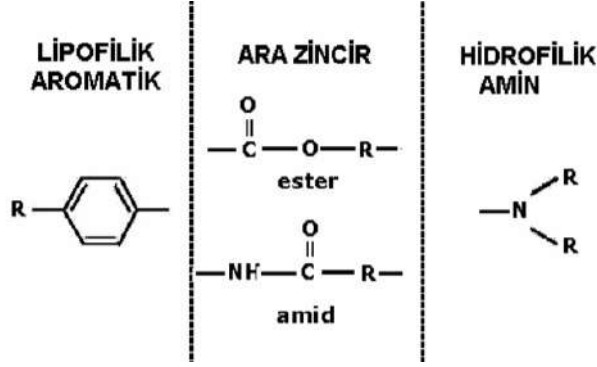
Na⁺ kanallarının blokajı: İyonize olmayan, yağda çözünen ilaç fosfolipid zarından geçer (yükli moleküller hücre zarından geçmez). İyonize hale gelir ve hızlı Na⁺ kanallarının hücre içi yüzeyine bağlanarak daha fazla depolarizasyonu önler.

Membran genişlemesi: İyonize olmayan ilaç, fosfolipid membranda çözünür, genişler ve Na⁺ kanalı/lipoprotein matrisini bozarak inaktivasyona neden olur.

Cm sinir uyarı iletimini bloke eden minimum lokal anestezik konsantrasyonunu ifade etmek için kullanılır. Liflerin büyüklüğü, tipi ve miyelinizasyonu, pH, sinir stimülasyon sıklığı, elektrolit konsantrasyonlarından etkilenir. Buna benzer olarak MLAC (minimum localanestheticconcentration), MLAD (minimum localanestheticdose) ve MLAV (minimum localanestheticvolume) gibi kavramlar da lokal anestezikleri karşılaştırmada kullanılmaktadır.

Tüm lokal anesteziklerin moleküler yapısı 3 bileşenden oluşur:

- 1.Lipofilik aromatik halka (benzen halkası)
- 2.Ara ester veya amid bağı
- 3.Hidrofilik grup (tersiyer amin). Bu bileşenlerin her biri, moleküle farklı klinik özellikler katar (Şekil 1.).



Şekil 1. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı

Lokal anestezikler iki ana moleküler kısım arasındaki bağlantıya (amid veya ester) göre iki gruba ayrılırlar.

Ester tipi lokal anestezikler

- Kokain (1884)
- Prokain (1905)
- Ametokain (1928)
- Klorprokain (1952)

Amid tipi lokal anestezikler

- Dibukain (1930)
- Lidokain (1948)
- Mepivakain (1956)
- Prilokain (1959)
- Bupivakain (1963)
- Etidokain (1972)
- Ropivakain (1988)
- Levobupivakain (1999)

Amid tipi lokal anestezikler

Lidokain($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2$)

En sık olarak kullanılan lokal anesteziktir. Dental (%2), topikal (%4-5), spinal ve epidural anesteziye kullanılır. Genellikle bölgesel anestezi ve sinir blokları için kullanılır. Son klinik araştırmalar iv. perioperatif lidokain uygulamasının daha iyi postoperatif analjeziye, azaltılmış opioid tüketimine ve bağırsak motilitesinde iyileşmeye yol açabileceğini göstermiştir. Bu nedenle epidural analjezinin kontrendike olduğu veya mümkün olmadığı durumlarda alternatif olarak kullanılabilir. %1-2'lik konsantrasyonda hızlı başlama zamanına ve orta derecede etki süresine (75-150 dak) sahiptir. Etki süresi periferik sinir bloklarında ortalama 1-3 saat arasındadır, beraberinde vazokonstriktör kullanılmasına (adrenalin, fenilefrin gibi) bağlı olarak etki süresi değişiklik gösterir. Antiaritmik

etkiye de sahip olduğundan, diğer antiaritmiklerle birlikte kullanıldığında additif etki görülebilir. Antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir. Antikonvülsanhidantoin alanlara lidokain verildiğinde kardiyodepresan etki yapabilir. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAO) ve trisiklik antidepresan ilaç kullananlarda ciddi ve uzun süren hipertansiyon yapabilir. Fenotiyazin ve butinofenonlarla birlikte kullanılmamalıdır. Beta-adrenerjik reseptör antagonistleri karaciğer kan akımını azaltarak lidokainin hepatik metabolizmasını yavaşlatabilir, Simetin ile birlikte kullanıldığında metabolizması yavaşlayarak kan konsantrasyonları yükselebilir ve toksisitesi artabilir. Süksinilkolin gibi depolarizan kas gevşetici ilaçlar yüksek dozda i.v. lidokainle birlikte verilirse nöromusküler blok etkisi potansiyalize edilir, aynı şekilde yüksek doz lidokainnondepolarizan kas gevşeticilerin etkisini uzatır. Barbitüratlar ve fenitoin enzim indüksiyonu ile lidokainin klirensini artırır, etkisini azaltır. Verapamillidokainin serbest fraksiyonunu artırır (4,5,6).

Prilokain($C_{13}H_{20}N_2O$)

Hızlı etki başlangıcı, orta etki süresine (1.5-3 saat) sahiptir. Hızlı bir şekilde metabolize edilip vücuttan atılır. Maksimum toksik dozu 600 mg kadardır. Sadece enjeksiyon anestezisine uygundur. Topikal etki göstermediğinden sadece enjeksiyon anestezisine uygundur. Prilokainin bir metaboliti olan ortotoluidinMethemoglobinemiyyiindükleyebilir. Methemoglobinemiye yol açabilecek ilaçların (sülfonamidler, sıtma ilaçları, nitrik bileşikleri) yan etkisini güçlendirebilir. Toksik etkileri aditif olduğundan antiaritmik ilaçların (tokainid vb.) uygulandığı hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Prilokainin çözünürlüğü pH 7.0'den yüksek olan ortamlarla sınırlıdır. Presipitasyon meydana gelebileceğinden, karbonat gibi alkali solüsyonların eklenmesi düşünüüyorsa bu durum göz önüne alınmalıdır (7,8).

Bupivakain($C_{18}H_{28}N_2O$)

Bupivakain, 1957 yılında Ekenstan ve arkadaşları tarafından sentez edilmiş ve ilk kez 1963 yılında L.J. Telivuo tarafından klinik uygulamaya sokulmuştur. Bupivakain, uzun etkili bir amid lokal anestezi olan bupivakain, yüksek lipid çözünürlüğü ve protein bağlama özellikleri olan mepivakainin kimyasal bir analogudur. BupivakainR(+) ve S(-) enantiomerlerinden oluşan bir rasemik ajandır. Epidural aralığa enjeksiyon sonrası etkinin başlaması 5-7 dak, anestezinin yerleşmesi ise 15-20 dk içinde olmaktadır. Periferik sinir bloklarında 5-6 saat, epidural blokta 3,5-5 saate kadar anestezi etki sürmektedir. Spinal anestezide ise anestezi etkinlik 3-4 dk içinde başlamakta ve 3,5-4 saat sürmektedir. En uzun etki süreli lokal anesteziklerdendir. İnfiltrasyon anestezisi (ürettiği uzun süreli anestezinin, üçüncü molar çekimleri ve endodontik

prosedürleri takiben postoperatif ağrıyı sınırladığı gösterilmiştir. 1:200.000 epinefrinli%0.5bupivakain, diş hekimliğinde halihazırda mevcut olan anestezi ajanlarına güvenli ve değerli bir alternatif sunar), sinir bloku, özellikle obstetrikte epidural anestezi ve kaudal anestezide kullanılır. Yüzeysel anestezi için kullanılmaz. Duyusal sinir liflerine motor sinir liflerine oranla daha selektif etki yapar. İntratekal ve epidural uygulandığında lokal anestezikler içinde motor sinir iletimini en az bozan ilaçtır. Amid yapılı olduğu için primer olarak kasda metabolize edilir. N-dealkilasyona uğrar, ilacın küçük bir kısmı değişmeden atılır. Proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle plasentaldifüzyonu düşüktür. Fetus üzerindeki etkilerine ait kesin sonuçlar bildirilmemiştir. Santral sinir sistemi depresanları ile birlikte yüksek dozda kullanıldığında santral sinir sistemi depresyonunda artış yapar. Trisiklikantidepressan, MAO inhibitörü, beta-blokör kullananlarda kardiyovasküler yan etki oluşma riski bulunmaktadır. Bupivakainin R ve S olmak üzere iki izomeri mevcuttur. R izomeri, S izomerine oranla A-V iletim zamanını daha belirgin şekilde uzattığı gibi, hem Na⁺ hemde K⁺ kanallarını inhibisyonunda daha potenttir. Kardiyak miyositlerdeintrasekülerCa⁺⁺ artışından sorumlu olan sarkoplazmik retikulumdan Ca⁺⁺ salınımında, R izomerinden daha potent izomer olan S izomeri için stero-selektivite gösterir. Bu durum S izomer için azalmış toksisitesini açıklamaktadır. Stero-selektivite ve lipofilik özellik lokal anesteziklerin miyotoksitesinde patogeneze önemli risk taşımaktadır. Rasemikbupivakain doku hasarını daha belirgin yapmaktadır. Kontrol altında alınmamış hipertiroidi, diyabet, anjina veya hipertansiyonda vazokonstriktör ile birlikte kullanılmamalıdır (2,9-12).

Mepivakain(C₁₅H₂₂N₂O)

Mepivakaininamid grubu lokal anesteziiktir. Amid yapısı (bu nedenle dolaşımdaki plazma esterazları tarafından detoksifiye edilmez), karaciğerde yer alan hızlı metabolizması ve böbrekler yoluyla hızlı atılımı olur. Düşük toksisitesi nedeniyle mepivakain, periferik sinir blokları için ilk tercih edilen ajan olarak kabul edilebilir. Klinik olarak çok hızlı etki gösterir ve dokuda orta derecede kalır. Genel olarak hidroklorid ile birlikte kullanılır. Bilinen ilaç alerjisi ve hassasiyeti olan hastalarda dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Metilparabenyarda PABA türevlerine (prokain, tetrakain, benzokainvb) alerjisi bulunan hastalar mepivakain benzeri amid tipi ajanlara çapraz hassasiyet göstermemişlerdir. Beta-blokerler ilacın klirensini teorik olarak azaltırlar (13-15).

Levobupivakain(C₁₈H₂₈N₂O)

Levobupivakain, analjezi ve anesteziye kullanılan uzun etkili amid grubu lokal anesteziyektir. Diğer lokal anestezi ilaçları gibi, levobupivakain de voltaj kapılı sodyum kanallarının açılmasını ve dolayısıyla nöronal aksiyon potansiyellerinin yayılmasını engelleyerek motor ve duyu sinirleri üzerinde etki gösterir. Bupivakainin S (-) stereoizomeridir. Bupivakaine göre daha az vazokonstriksiyon ve daha uzun etki süresi bulunur. Levobupivakain için olumlu bir güvenlik ve ilaç etki profili, yaygın kullanıma yol açmıştır. Levobupivakain genellikle iyi tolere edilir, ancak pediatri ve yaşlılar gibi popülasyonlarda doz ayarlaması önemlidir. Levobupivakainin farmakokinetik özellikleri bupivakaininkine benzerdir; her ikisi de büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir ve idrar ve dışkıyla atılır.

Hayvan modeli ve insan çalışmaları, bupivakaine kıyasla levobupivakain ile kardiyak ve merkezi sinir sistemi toksisite riskinin daha düşük olduğunu doğrulamaktadır. Duyusal ve motor fonksiyon Pratikte levobupivakain en sık rejyonel anestezi, nöraksiyal anestezi ve lokal infiltrasyon analjezisinde kullanılmaktadır. Levobupivakainmeksiletin veya sınıf 3 antiaritmik ajanlar gibi lokal anestezi aktiviteye sahip antiaritmik ilaçları alan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır, aditif etki ortaya çıkarabilir. Levobupivakain pH değeri 8.5'ten büyük olan alkali çözeltilerle geçimli olmayabilir (16-18).

Ester tipi lokal anesteziyektir

Prokain(C₁₃H₂₀N₂O₂)

Ester grubu lokal anesteziyektir. Aynı zamanda sodyum kanal blokörüdür. Sülfonamidlerle antagonist olarak etkileşir. Parenteral yolla iyi absorbe olur ve hızlı metabolize edilir. Sistemik toksisitesi çok azdır. Lokal irritasyon yapmaz. Adrenalinli ve adrenalinli preparatları şeklinde kullanılır. Adrenalin anesteziyektir ilacın absorpsiyon hızını azaltır, sistemik dolaşıma geçmesini engelleyerek uygulanan bölgede yüksek konsantrasyonda uzun süre kalmasını sağlar, etki süresi daha uzar. %1-2'lik çözeltisi infiltrasyon anesteziğinde, %5-20'lik çözeltisi ise spinal anesteziye kullanılır (19-22).

Klorprokain

Prokainden daha güçlü lokal anesteziyektir. Toksisitesi daha düşüktür. Prokain gibi kullanılır (23,24).

Artikain

Orta etki süresine sahip, düşük toksisitede bir maddedir. Artikainin biyokimyasal bileşimi diğer amid anestetiklerinden farklıdır. Artikainin lipofilik

kısmı bir tiyofen halkasından oluşurken, diğer amid anestetikler bir benzen halkası içerir. Bir defalık maksimum toksik dozu 500 mg'dır. Topikal etkiye sahip değildir. Santral sinir sistemi depresanları ile birlikte yüksek dozda kullanıldığında santral sinir sistemi depresyonunda artış yapar. Nadir durumlarda, beklenen etki süresinden (parestezi) sonra uzun süreli anormal bir algı/his olabilir. Trisiklikantidepressan, MAO inhibitörü, beta-blokör kullananlarda kardiyovasküler yan etki oluşma riski bulunmaktadır.

Kontrol altında alınmamış hipertiroidi, diyabet, anjina veya hipertansiyonda vazokonstriktör ile birlikte kullanılmamalıdır (25-29).

Lokal anestetiklerin klinik özellikleri

Lokal anestetiklerin fizikokimyasal özellikleri, aromatik halkanın substitüsyonuna, ara zincir deki bağın tipine ve amin nitrojene bağlı alkil gruplarına göre belirlenir. Lokal anestetiklerin tümü zayıf bazlardır, ancak hem bazik hem de asidik yük taşıdıkları için değişik pH değerlerinde çözünme özelliğine sahiptirler.

Klinik özellikleri belirleyen üç önemli özellik;

- a. Düşük pKa: hızlı başlangıç, daha fazla lipidde çözünürlük, nonionize, Yüksek pKa: yavaş başlangıç, daha diferansiyel blok.
- b. Vazokonstriksiyon /vazodilatasyon: kısa etki süresi, daha toksik.
- c. Optik izomerizasyon: Bupivakainin ışığı sola kıran S(-) levo izomeri daha çok periferik sinirlerdeki klinik etkiden, sağa kıran R(+) dextro izomeri daha çok toksik etkiden sorumludur.

pKa, etki başlangıcını belirleyen ana faktördür; düşük pKa, etki başlangıcını kısaltır. Lokal anestetik etkinin başlaması, izole sinir lifi preparatlarında doğrudan pKa ile koreledir. Örneğin; lidokainin pKa'sı 7.8-7.9 gibidir. Lidokain yüksek hidrojen iyon konsantrasyonu ile karşılaşır (örneğin pH: 7.4) yarısından fazlası yüklü katyon (BH⁺) formunda bulunacaktır. Bu nedenle lokal anesteziğin pKa değeri enjekte edildiği ortamın pH değerine ne kadar yakın olursa baz formu o kadar çok olacak ve membrandan geçişi hızlı olacağı için de etkisi hızlı başlayacaktır. Sinir hücresi içerisine girdikten sonra öncelikle non-iyonize baz formu iyonize formu ile dengeye ulaşır. Sadece yüklü katyonlar Na⁺ kanallarındaki reseptörlere bağlanabilir. pKa, doku iltihabından etkilenir ve etkinin başlamasını yavaşlatabilir.

Lokal anestetiklerin potensleri yağda çözünürlük özellikleri ile paraleldir. Lipid çözünürlüğü ne kadar fazlaysa, sinir zarlarının penetrasyonu o kadar fazladır ve bu da daha yüksek başlangıç hızına neden olur. Etki gücü ve lipofilik özellik moleküldeki toplam C atomundaki artışla paralel olarak artar. Etki başlangıcı non-iyonize lipofilik (yağda çözünen) formun (B-baz), iyonize

hidrofilik forma (BH⁺-katyon) oranı ve benzeri birçok faktöre bağımlıdır. İlacın katyon ve baz miktarlarının eşit olduğu pH, o ilacın pKa'sına denk gelir.

Asidik pH (lokal anestezi enfeksiyon varlığında asidik dokuya enjekte edildiğinde extrasellüler baz/katyon oranı düşer ve etki başlaması çok gecikir), hipokalemi ve hiperkalsemi bloğu antagonize eder.

Lokal anestezi solüsyonları ticari olarak suda çözünen hidroklorid tuzları (pH:6-7) şeklinde hazırlanır. Epinefrin alkali ortamda unstable olduğu için epinefrin içeren lokal anestezi solüsyonları daha asidik olurlar (pH:4-5). Serbest baz konsantrasyonu daha düşük olduğu için bu ticari preparatların etkilerinin başlaması kullanım sırasında epinefrin ilavesine göre daha yavaş olmaktadır.

Anestezi solüsyonunun NaHCO₃ ilavesi ile alkalinizasyonu (örn: 10 mL %1 lidokain 1 mL %8,4 NaHCO₃) serbest baz oranını yükselterek etki başlangıcını hızlandırır ve blok kalitesini artırır. Bununla beraber etkinin klinik başlangıcı, aynı pKa'lı lokal anestezikler arasında aynı değildir. Yüksek oranda plazma proteinine (α 1 asit glikoprotein) bağlananların etki süreleri daha uzundur. Absorpsiyonu belirleyen farmakokinetik faktörler de etki süresini belirlemede önem taşır.

Lokal anesteziklerin anestezi etkilerinin yanısıra; analjezik, antiaritmik, antibakteriyel/antifungal, antitrombotik, antikonvülsif, nöroprotektif, antiinflamatuvar, DNA aşılarda DNA taşınması, anti tümör ilaçlardan sisplatinde hem etkinliğini artırma hem de nefrotoksik ve hemotoksik etkilerini azaltma gibi etkileri de vardır. Ancak klinikte bu etkilerinden en çok; lokal anestezi, antiaritmik, analjezik etkilerinden yararlanılır (30-33).

Lokal anesteziklerin farmakokinetik özellikleri

A. Absorpsiyon

Enjekte lokal anesteziğin sistemik absorpsiyonu kan akımına bağımlıdır. Sistemik absorpsiyonun hızı enjeksiyon bölgesinin kan akımı ile orantılıdır: trakeal>interkostal>kaudal>paraservikal> epidural>brakialplexus> siyatik>subkutan.

Epinefrin, fenilefrin veya norepinefrin gibi vazokonstriktörlerin ilavesi, uygulama bölgelerinde vazokonstriksiyona neden olur. Sistemik absorpsiyonun azalması etki süresini uzatır ve toksik yan etkileri sınırlar. Vazokonstriktörlerin etkileri kısa ve orta etkili ajanlarda daha belirgindir.

Yüksek doku bağımlı lokal anestezikler (etidokain) daha yavaş absorbe olurlar. Adrenalin bir vazokonstriktör görevi görür ve bu nedenle etki alanından ayrılma oranını azaltır. Dolaşımı terminal arterler tarafından sağlanan ekstremitelerde adrenalinin kontrendikasyonu çok tartışılmaktadır. Tıp literatürü araştırmalarında yalnızca adrenalin eklenmesinin endike olabileceği hiçbir dijital

kangren bulanamamıştır; 21 vakanın hepsinde ek faktörlerin söz konusu olduğu bulunmuştur (34).

B. Dağılım

Dağılım, organ uptake'ine bağlıdır, bu da dokunun perfüzyonu, kütlesi ve doku/kan partiyon katsayısından etkilenir. Çok kanlanan organlar (beyin, akciğer, karaciğer, böbrek ve kalp) başlangıçtaki hızlıuptake'den (α - fazı) etkilenir, sonraki daha yavaşredistribisyon (β -fazı) orta düzeyde kanlanan (kas ve yağ gibi) dokularda gerçekleşir. Geniş kütlesi nedeniyle kas, lokal anestezi için büyük bir rezervuardır. Doku/kan partiyon katsayısı; güçlü plazma proteinlere bağlanma özelliği anestezi kanda tutmaya çalışırken yüksek yağda çözünürlük doku uptake'ini kolaylaştırır.

C. Metabolizma ve Atılım

Ester yapılı lokal anestezi öncelikle pseudokolinesterazlarca (plazma veya butirilkinesteraz) metabolize edilir. Ester hidrolizi çok hızlıdır. Sudaçözünen metabolitleri idrarla atılır. Metabolitlerden biri olan p-aminobenzoik asit (PABA) allerjik reaksiyonlardan sorumludur. Genetik olarak anormal pseudokolinesterazı olan hastalarda metabolizma yavaşlayacağı için toksik yan etki riski yükselir. BOS'da esteraz enzimi olmadığından intratekal verilen ester tipi lokal anestezi etkisinin sonlanması kana absorpsiyonuyla gerçekleşir. Kokainin metabolizması diğer ester anestezi klerinden farklıdır. Bir bölümü kısmen KC'de metabolize olur ve kısmen de değişmeden atılır

Amid yapısındaki lokal anestezi KC'de mikrozomal enzimlerce metabolize edilirler. Metabolize olma hızı; prilokain>lidokain>ropivakain>levobupivakain>bupivakain şeklindedir. Hepatik fonksiyon, hepatik kan akımında azalma metabolik hızı düşürecek ve sistemik toksisiteye yol açacaktır. Çok az ilaç değişmeden böbreklerden atılırken metabolitlerin atılımı renal klirensine bağlıdır. Lokal anestezi sık kullanılan prilokainotolidin metaboliti ile methemoglobinemiye neden olur. Tedavi edici dozlarda (1-2mg/kg) kullanılan prilokain genelde siyanoza yol açmayacak kadar düşük düzeylerde methemoglobinemiye neden olur, doz arttıkça (>600 mg) methemoglobin riski de artar.

Toksik methemoglobinemide öncelikle uygulamaya son verilmesi ve mümkünse maddenin vücuttan uzaklaştırılması gerekir. Belirgin methemoglobinin tedavisi metilen mavisinin (1-2 mg/kg %1'lik solüsyondan 5 dakikadan uzun sürede) iv verilmesidir. MetHgb'i (Fe+3), Hgb'e (Fe+2) indirger. Methemoglobin düzeyi %70'den fazlaysa ek olarak hiperbarik oksijen ve kan değişimi gerekebilir. Methemoglobin düzeyi %40'tan fazla olan ve metilen

mavisi bulunamadığı durumda tedavide askorbik asit verilebileceği de akılda tutulmalıdır -Tablo 1-(35).

Lokal Anesteziklerin Yan Etkileri

Ajanın direkt etkisi ile oluşan yan etkiler

Lokal yan etkiler: Lokal reaksiyonların genellikle solüsyonlara eklenen stabilizan, bakteriostatik ajanlar veya ağır metallerden kaynaklandığı bilinmektedir. Travmatik enjeksiyon, yüksek ilaç konsantrasyonu, kötü kanlanma ve mekanik nedenlerle de doku hasarı meydana gelebilir. En sık lokal reaksiyon, allerjikdermatit'dir.

Sistemik yan etkiler: Dört nedenden kaynaklanmaktadır.

1. İntolerans: Lokal anestezik ajanın plazmada analjezik düzeyin altındaki konsantrasyonda analjezik etki göstermesidir. Seyrek görülen bir yan etkidir. Asidoz, alkaloz, dehidratasyon, febril durumlar ve kas yetmezliği gibi patolojilerde toksisite alevlenir.

2. İdiosenkrazi: Kalıtsal, allerjik bir reaksiyon olduğu düşünülmektedir.

3. Allerjik reaksiyonlar: Prokain ve tetrakain gibi PABA deriveleri ile bildirilen allerjik reaksiyonlar amid gurubu lokal anesteziklerle pek görülmemektedir.

4. Yüksek dozaj: Yüksek plazma düzeyleri, hızlı absorbsiyon veya hatalı intravasküler enjeksiyon ile gelişebilmektedir. Na⁺ kanallarının blokajı vücutta aksiyon potansiyelinin yayılımını etkilediğinden lokal anesteziklerin sistemik toksisite riski vardır. Lokal anestezik karışımları aditif toksik etkiye sahiptir (24). Lokal anestezik ajanların uygun olmayan i.v enjeksiyonu yaşamı tehdit eden SSS ve KVS toksisitesine neden olabilir.

A.Santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi

Uyanık hastada yüksek dozun ilk bulguları ağız etrafında uyuşukluk, dilde parestezi ve baş dönmesidir. Duyusal yakınmalar çınlama ve bulanık görmedir. Kas seğirmeleri tonik-klonik nöbetlerin başlayacağını habercisidir. Bunları sıklıkla koma ve solunum arrestti takip eder. Solunumsal asidoz lokal anesteziklerin merkezi sinir sistemi toksisitesini artırır ve altta yatan metabolik koşullar bu artışı değiştirir. Kokain SSS'ini stimüle eder ve genelde öforiye neden olur. Yüksek dozu huzursuzluk, bulantı, titreme, konvülsiyon ve solunum yetmezliğine yol açar. Sodyum bisülfid içeren, düşük pH'lı klorprokainin yüksek volümde yanlılıkla spinal aralığa verilirse uzamış nörolojik defisite yol açar. Bu nöral toksisitenin nedeni klorprokain ve koruyucu olarak sodyum bisülfat yerine kullanılan, bir antioksidan olan disodyum etilen diamin tetra asetat (EDTA) kombinasyonunun düşük pH seviyesine sahip olması olabilir. Spinal anestezide

kullanılan % 5' liklidokainin ve % 5' liktetrakainin tekrarlayan dozları sonrası "caudaequina sendromu" ve "transientneurologicsymptoms (TNS)" gözlenmiştir (36,37).

B. Kardiyovasküler sistem (KVC)toksitesi

Genelde lokal anestezikler miyokardiyal otomatisiteyideprese ederler ve refraktör period süresini kısaltırlar. Miyokardiyal kontraktilite ve iletim hızı yüksek konsantrasyonlarda deprese olur. Bu etkiler direkt kardiyak kas membranı değişiklikleri (örn; kardiyak sodyum ve potasyum kanal blokajı) ve otonom sinir sistemi inhibisyonu sonucunda oluşur. Bradikardi, kalp bloğu ve hipotansiyon etkilerinin sonucu kardiyak arrest gelişebilir. Genel anestezi altında kardiyak disritmi veya dolaşımsalkollaps gelişimi lokal anestezik yüksek dozunun belirtileri olabilir. Kardiyovasküler toksisite aynı zamanda sodyum kanal blokajını da içerir, kontraktiliteyi azaltır ve iletime müdahale eder. Lokal anestezikler düz kaslarda düşük dozlarda vazokonstriksiyon, yüksek dozlarda vazodilatasyona neden olurlar. Bupivakain, subkonvülsan dozlarda fibrilasyon da dahil olmak üzere tehlikeli ventriküler aritmilerin aniden ortaya çıkması bakımından lidokainden farklıdır. Ropivakain daha yeni bir amid lokal anestetiktir ve toksisitesi bunlar arasında orta düzeydedir ancak potensibupivakaine benzerdir. Düşük konsantrasyonda lidokainventriküler ektopik atım gibi bazı tip disritmilerin tedavisinde kullanılabilir. Laringoskopi ve entübasyona bağlı aşırı hipertansif yanıt, hastalarda genel anesteziye ilave olarak işlemden 13 dakika önce lidokain (1,5 mg/kg) uygulanmasıyla engellenebilir. Rejyonal anestezi sırasında bupivakainin yanlışıklıkla iv enjeksiyonu; hipotansiyon, A-V kalp bloğu ve ventriküler fibrilasyon gibi disritmilerin oluşturduğu ciddi kardiyotoksik reaksiyonlara neden olabilir. Hipoksemi ve solunumsal asidoz predispoze risk faktörleridir. Bupivakain kardiyak sodyum kanallarını bloke eder ve miyokardiyal fonksiyonu değiştirir; yüksek oranda proteine bağlanması resüsitasyonun uzun ve güç olmasına yol açar. Ropivakain rölatif olarak yeni bir amid grubu lokal anestezik olup birçok fizikokimyasal özellikleri bupivakaine benzerdir fakat yağda çözünürlüğü bupivakainin yarısı kadardır. Etki gücü, başlama zamanı ve süresi bupivakaine benzerdir (daha az motor blok yapar). Ropivakain büyük terapötik indexe sahiptir, bupivakaine göre %70 daha az sıklıkla şiddetli kardiyak disritmiye neden olur. Kokain ise dozdan bağımsız olarak vazokonstriksiyon oluşturan tek lokal anesteziktir, bu etkiyi norepinefrinin geri emilimini inhibe ederek yapar. Düz kas gevşemesi arterioler dilatasyona neden olur. Bradikardi, kalp bloğu, hipotansiyon ve sonuçta kardiyak arrest gelişebilir. Hipoksemi ve solunumsal

asidoz predispozan risk faktörleridir. Kokaine bağlı gelişen disritmiler adrenerjik reseptör ve kalsiyum kanal antagonistleriyle başarıyla tedavi edilebilir.

Daha uzun etkili lokal anesteziğin maligen aritmiler nedeniyle kardiyak ölüme neden olma olasılığı daha yüksekken, daha kısa etkili ajanların kardiyak kasılma yetmezliğine neden olma olasılığı daha yüksektir. Çoğu modelde, eşit anesteziğin dozlarında ropivakain ve levobupivakainin ciddi toksisite oluşturma olasılığı bupivakainden daha düşüktür (38-41).

C. Solunum sistemitoksitesisi

Lidokain hipoksik cevabı deprese eder. Frenik ve interkostal sinir paralizisi veya doğrudan lokal anesteziğin medüller solunum merkezini deprese etmesi (örn; retrobulbar anestezi ile oluşan retrobulbar apne sendromu) apneye neden olabilir. Bronşial düz kaslarda gevşeme yapar (41,42).

D. İmmünolojik sistemitoksitesisi

Lokal anesteziğe bağlı gerçek hipersensitivite reaksiyonları (yüksek plazma konsantrasyonuna bağlı sistemik toksisiteden farklı olarak) oldukça nadirdir. Ester grubu LA'ler, bir p-aminobenzoik asit (PABA) metaboliti nedeniyle daha yüksek alerjik reaksiyon insidansı ile ilişkilidir. Amid grubu ajanlar böyle bir metabolizmaya uğramazlar. Amidlerin hazırlanmasında metilparaben koruyucu bileşik olarak kullanılır ve PABA'ya metabolize olur. Bu koruyucu madde amidlere bağlı nadir alerjik reaksiyonların çoğundan sorumlu tutulmaktadır. Amid yapıdaki bir maddeye alerjisi olan bir kişinin başka bir amide alerjisi olmayabilir, ancak ester yapıdaki maddelere alerjisi olanların tüm ester yapılara alerjisi vardır.

Ester lokal anesteziğe alerjisi olan hastalar, koruyucu içermeyen bir amid lokal anesteziğin ile tedavi edilmelidir. Hastanın ester lokal anesteziğe alerjisi yoksa, bu ajanlar amide duyarlı hastalarda kullanılabilir. Hem ester hem de amid lokal anesteziğin aşırı duyarlılığın meydana geldiği nadir durumlarda veya deri testi yapılamıyorsa difenhidramin, opioidler, genel analjezi veya hipnoz gibi alternatif tedaviler kullanılabilir (43).

E. Kas-iskelet sistemitoksitesisi

Lokal anesteziğin iskelet kasına direkt enjekte edildiklerinde miyotonik etki gösterirler (bupivakain>lidokain>prokain). Miyofibril hiperkontraksiyonu, litik dejenerasyon, ödem ve nekroza ilerler. Geri dönüş genellikle 3-4 hafta sonra olur. Birlikte steroid veya epinefrin enjeksiyonu miyonekrozu kötüleştirir.

İlaç Etkileşimleri

Lokal anestezipler nondepolarizan kas bloğunu potansiyalize ederler. Süksinil kolin ve ester tipi lokal anestezipler pseudokolinesterazlarca metabolize edilirler. Birlikte kullanımları her iki ilacın da etkisinin potansiyalize olmasına yol açabilir. Dibukain, amid tipi lokal anesteziptir, pseudokolinesterazı inhibe eder ve genetik olarak anormal olan enzimin saptanmasında kullanılır. Pseudokolinesteraz inhibitörleri ester tipi lokal anesteziplerin metabolizmasının yavaşlamasına yol açabilirler. Simetidin ve propofol gibi hepatik kan akımını azaltan ilaçlar amid grubu lokal anesteziplerin etkilerini uzatıp sistemik toksisite risklerini artırabilir. Opioidler (fentanil, morfin gibi) ve α 2-adrenerjik agonistler (deksmedetomidin, klonidin) lokal anesteziplerin ağrıyı önleme etkilerini güçlendirirler.

Hamilelikte LA kullanımı

Gebelikte azalan plazma protein konsantrasyonu, daha yüksek derecede serbest bağlanmamış LA ile sonuçlanır. Ancak gebelikte artan dağılım hacmi ile bu durum dengelenir ve klinik uygulamada gebe olmayan hastadan çok az fark oluşur.

Yüksek lipid çözünürlüğüne ve düşük moleküler ağırlığa sahip ilaçlar plasenta boyunca kolayca yayılırken, büyük polar moleküller zayıf bir şekilde difüze olur. Daha yüksek pKa'sı ve dolayısıyla fizyolojik pH'ta daha fazla iyonlaşması nedeniyle, bupivakain plasentayı lidokainden daha az geçer. Fetüsün daha düşük pH'ı, fetüste LA'nın iyonlaşmasının artmasına neden olur. İyonize fraksiyonun fetal dolaşımdan maternal dolaşıma geri yayılma yeteneği azalmıştır. Gebeliğin sonlarında kadınlarda nöroaksiyel blokajla sıklıkla gösterilen artan duyarlılık ve daha kısa etki başlangıcı, muhtemelen daha çok epidural ve subaraknoid boşluk hacminin azalması gibi fizyolojik faktörlerle ilişkilidir(34).

Lokal anestezipte aranan özellikler

- Kimyasal yapı bakımından dayanıklı olmalı, uzun süre etkisini kaybetmeden korunabilmelidir.
- Yumuşak dokuya olduğu kadar sert kemik dokusuna da diffüze olabilmeli ve yoğun etki göstermelidir.
- Latent periyodu kısa, etki süresi uzun olmalıdır. Optimal dozda maksimum etki sağlayacak potence olmalıdır. Aynı zamanda topikal etki de gösterebilmelidir.
- Lokal irritasyona yol açmamalı, sekonder doku reaksiyonları yaratmamalıdır.
- Sistemik ve lokal olarak az toksik olmalıdır.

- Aşırı duyarlılık yaratmamalıdır. Bu tür reaksiyonlar daha çok ester yapıdaki maddelere karşı ortaya çıkarlarsa da amid yapıdaki maddeler de bazı kişilerde allerjik reaksiyonlara ve anaflaktik şoka yol açabilir.
- Gerektiğinde özelliklerini kaybetmeden sterilize edilebilmelidir

LA toksisitesinin belirtileri ve tedavisi

Sistemik olarak uygulanan LA'nın terapötik indeksi çok dardır. Sistemik uygulamaya resmi olarak izin verilmez. Sistemik toksisite hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Kardiyak ve merkezi sinir sisemitoksitesi en azından kısmen nöronal ve kardiyak sodyum kanallarının seçici olmayan bir bloğundan kaynaklansa da, prelinik çalışmalar birkaç mekanizmanın dahil olduğunu düşündürmektedir. Lokal bir LA toksisitesi klinik olarak daha az etkileyicidir; bununla birlikte, tüm LA'lar, altta yatan mekanizmaların kısmen tanımlandığı önemli bir doku toksisitesine neden olur (44).

LA toksisitesi, semptomların hızlı başlamasıyla kazara intravasküler enjeksiyondan ("yanlış yere doğru doz") veya daha yavaş ortaya çıkan aşırı dozdan ("doğru yerde yanlış doz") kaynaklanır. LA sadece periferik nöronlar üzerinde bir zar stabilize edici etki göstermekle kalmaz, aynı zamanda merkezi sinir sistemi (CNS) ve kardiyovasküler sistemdeki (CVS) uyarılabilir zarlar üzerinde de etki eder. CNS'deki inhibitör nöronlar, merkezi olanlardan önce bastırılır. Çevresel karıncalanma, kulak çınlaması, kas seğirmesi, konuşma bozukluğu, konvülsiyon gibi uyarma semptomlarını, bilinç kaybı, koma ve solunum durması gibi depresyon semptomları takip eder. CVS değişiklikleri, CNS'dekinden daha yüksek bir plazma seviyesinde meydana gelir. Miyokardiyal depresyon, aritmiler ve ventriküler arrest gibi katastrofik kardiyovasküler olaylar görülür. Tedavide en önemlisi, semptomları tanımdır, ancak o zaman gelişen olaylara cevap verebilir ve hasta uygun şekilde tedavi edebilir. Hem temel hem de ileri yaşam desteği tedavisi uygun olabilir (1,34).

Kaynaklar

1. Kocamanoğlu İ.S., Sarihasan B. (2007). Local Anaesthetics: A New Agent, Levobupivacaine. Samsun, O.M.Ü. Tıp Dergisi; 24(1): 27–36.
2. Kayhan Z. (2004). Lokal anestezi. Kilinik Anestezi. 3. Baskı. Ankara: Logos Yayıncılık; 503-523.
3. Korfalı G. (2003). Lokal anestezi. Anesteziye Temel Konular. 1. Baskı. Nobel Tıp Kitapevi; 117-127.
4. Majidi A, Shahhosseini T, Mahmoudi S. (2018). Performance of Local Anesthesia with Lidocaine among Opium Addicts and Non-Addicts; a Case Control Study. Emerg (Tehran).;6(1):e35.
5. deJong RH, Wagman IH, Prince DA. (1967). Effect of carbondioxide on the cortical seizure threshold to lidocaine. ExpNeurol;17:221-32.
6. Herminghaus A, Wachowiak M, Wilhelm W, Gottschalk A, Eggert K, Gottschalk A. (2011). Intravenous administration of lidocaine for perioperative analgesia. Review and recommendations for practical usage. Anaesthesist.;60(2):152-60.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (1994). Prilocaine-induced methemoglobinemia-- Wisconsin, 9;43(35):655-7.
8. Boublik J, Gupta R, Bhar S, Atchabadian A. (2016). Prilocaine spinal anesthesia for ambulatory surgery: A review of the available studies. Anaesth Crit Care Pain Med.;35(6):417-421.
9. Moore PA. (1984). Bupivacaine: a long-lasting local anesthetic for dentistry. Oral Surg Oral Med Oral Pathol.;58(4):369-74.
10. Kalso E, Rosenberg PH. (1984). Bupivacaine and intravenous regional anaesthesia--a matter of controversy. Ann ChirGynaecol.;73(3):190-6.
11. Collins VJ. (1993). Local anesthetics: Principles of Anesthesiology. 3rd ed. Collins VJ Lea&Febiger, Philadelphia;1232-1240.
12. Zink W, Missler G, Sinner B, Martin E, Fink R.H.A., Graf B.M. (2005). Differential effects of bupivacaine and ropivacaine enantiomers on intracellular Ca^{2+} regulation in murine skeletal muscle fibers. Anesthesiology; 102:793-8.
13. Brockmann WG. (2014). Mepivacaine: a closer look at its properties and current utility. Gen Dent.;62(6):70-5; quiz 76. PMID: 25369391.
14. Tagariello V, Caporusio A, De Tommaso O. (2001). Mepivacaine: update on an evergreen local anesthetic. Minerva Anesthesiol.;67(9 Suppl 1):5-8.
15. Estrada JL, Perez-Laiz JL, Latasa M, Rodríguez-Paredes A. (2011). Immediate allergy to mepivacaine. J Invest Allergol Clin Immunol.;21(6):492-3.

16. Heppolette CAA, Brunnen D, Bampoe S, Odor PM. (2020). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levobupivacaine. *ClinPharmacokinet.*;59(6):715-745.
17. Gristwood RW. (2002). Cardiac and CNS toxicity of levobupivacaine: strengths of evidence for advantage over bupivacaine. *Drug Saf.*;25(3):153-63.
18. Sanford M, Keating GM. (2010). Levobupivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and pain management. *Drugs.*;70(6):761-91.
19. Yagiela JA, Picozzi A. (1998). General mechanisms of drug interactions. In: Yagiela JA, Neidle EA, Dowd FJ, eds. *Pharmacology and therapeutics for dentistry*. 4th ed. St. Louis: Mosby-YearBook; 61-8.
20. Tucker GT, Mather LE. (1979). Clinical pharmacokinetics of local anesthetics. *ClinPharmacokinet.* 4, 241-78.
21. Seifen AB, Ferrari AA, Seifen EE, Thompson DS, Chapman J. (1979). Pharmacokinetics of intravenous procaine infusion in humans. *Anesth Analg.*;58(5):382-6.
22. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Procaine. [Updated 2021 Apr 19]. (Son Erişim: 05.12.2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501078/?report=reader>
23. Robson RA, Wing LMH, Miners JO, Lillywhite KJ, Birkett DJ. (1985). The effect of ranitidine on the disposition of lignocaine. *Br J Clin Pharm*;20:170-3
24. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Chlorprocaine. [Updated 2018 Oct 31]. (Son Erişim: 05.12.2022). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501609/?report=reader>
25. Shetty SS, Jayaraj R, Riahi SM, Parthipady K. (2021). Articaine Efficacy. *J Am Dent Assoc.*;152(5):341.
26. Malamed SF. (2000). Nouveaux anesthésiques [New anesthetics]. *Rev Belge Med Dent* (1984).;55(1):9-18. French. PMID: 11039279.
27. Hopman AJG, Baart JA, Brand HS. (2017). Articaine and neurotoxicity - a review. *Br Dent J.*;223(7):501-506.
28. Kakroudi SH, Mehta S, Millar BJ. (2015). Articaine hydrochloride: is it the solution? *Dent Update.*;42(1):88-90, 92-3.
29. Yapp KE, Hopcraft MS, Parashos P. (2011). Articaine: a review of the literature. *Br Dent J.* 9;210(7):323-9.
30. White JL, Durieux ME. (2005). Clinical pharmacology of local anesthetics. *Anesthesiol Clin North Am.*;23(1):73-84.

31. Leone S, DiCianni S, Casati A, Fanelli G. (2008). Pharmacology, toxicology, and clinical use of new longacting local anesthetics, ropivacaine and levobupivacaine. *Acta Biomed.*;79(2):92-105.
32. Casati A, Santorsola R, Cerchierini E, Moizo E. (2001). Ropivacaine. *Minerva Anesthesiol.*;67(9 Suppl 1):15-9.
33. Feyh LS. (1993). The chemistry and pharmacology of local anesthetics. *CRNA.*;4(4):161-9.
34. French J, Sharp LM. (2012). Local anaesthetics. *Ann R Coll Surg Engl.*;94(2):76-80.
35. Kreutz RW, Kinni ME. (1983). Life-threatening toxic methemoglobinemia induced by prilocaine. *Oral Surg Oral Pathol*; 56:480-482
36. Engleson S, Matousek M. (1975). Central nervous system effects of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth.*;47 suppl:241-6.
37. Oda Y. (2008). Pharmacokinetics of local anesthetics: relationships with central nervous system toxicity. *Masui.*;57 Suppl:S113-8.
38. Mather LE. (2010). The acute toxicity of local anesthetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.*;6(11):1313-32.
39. Milosavljevic MJ, Jankovic SM. (2016). The impact of cardiovascular drugs on the efficacy of local anesthesia in dentistry. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.*;160(4):571-577.
40. Zhang X, Zhang L, Zhang Y. (2014). Side effects of long-acting local anaesthetics in patients with preexisting cardiovascular condition. *Cell Biochem Biophys*;69(3):405-9.
41. McCaughey W. (1992). Adverse effects of local anaesthetics. *Drug Saf.*;7(3):178-89.
42. Wang YL, Lan GR, Zou X, Wang EQ, Dai RP, Chen YX. (2022). Apnea caused by retrobulbar anesthesia: A case report. *World J Clin Cases.*;10(31):11646-11651
43. Eggleston ST, Lush LW. (1996). Understanding allergic reactions to local anesthetics. *Ann Pharmacother.*;30(7-8):851-7.
44. Ahrens J, Leffler A. (2014). Update on the pharmacology and effects of local anesthetics. *Anaesthesist.*;63(5):376-86.

Semptomların tanınması	CNS ve CVS belirtileri
Acil yönetim	LA enjekte etmeyi bırakın. Yardım için arayın. Hava yolunu koruyun/güvenli hale getirin. %100O₂ uygulayın (Hiperventilasyon, plazma pH'ını artırarak yardımcı olabilir). İntravenöz erişimi sağlayın. Küçük artışlarla benzodiazepin kullanarak nöbetleri kontrol edin. (Anestezi uzmanı varsa propofol veya tiyopenton kullanmayı tercih edebilir). CVS durumunu başından sonuna kadar değerlendirin.
Tedavi (tüm vakalar)	İntravenöz lipid emülsiyonu verin (Intralipid® %20) Kurtarma 1 saat sürebilir. Aritmileri veya miyokardiyal depresyonu tedavi etmek için güncel ileri yaşam desteği kılavuzlarını kullanın.
Kalp durması meydana gelirse	Mevcut gelişmiş yaşam desteği kardiyopulmoner resüsitasyon protokollerini kullanın.
Lipit kurtarma (Intralipid® %20)	Intralipid® %20 intravenöz bolus enjeksiyonunu 1,5 ml/kg hızında 1 dakikada verin. Intralipid® %20'nin 0,25 ml/kg/dk'da intravenöz infüzyonuna başlayın. Yeterli dolaşım sağlanamazsa bolus enjeksiyonunu 5 dakikalık aralıklarla iki kez tekrarlayın. Stabil ve yeterli bir dolaşım sağlanana kadar infüzyona devam edin.
Takip et	Uygun ekipman ve personel ile klinik alana transferi ayarlayın. 2 gün boyunca günlük amilaz veya lipazları izleyin ve klinik olarak pankreatit açısından değerlendirin.

Tablo 1: Lokal Anestezik toksisitesinin Tedavisi (35)

Kemik Rejenerasyonunda Güncel Doku İskeleleri

**Muhammed Sabit KIYICI¹, Zehra VAROL²,
Elif Afra BEŞPARMAK³, Zeynep Burçin GÖNEN⁴**

1 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri
ORCID: 0000-0002-1895-1301

2 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri
ORCID: 0000-0002-0733-6485

3 Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri
ORCID: 0000-0001-6200-876X

4 Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK), Kayseri
ORCID: 0000-0003-2725-9330

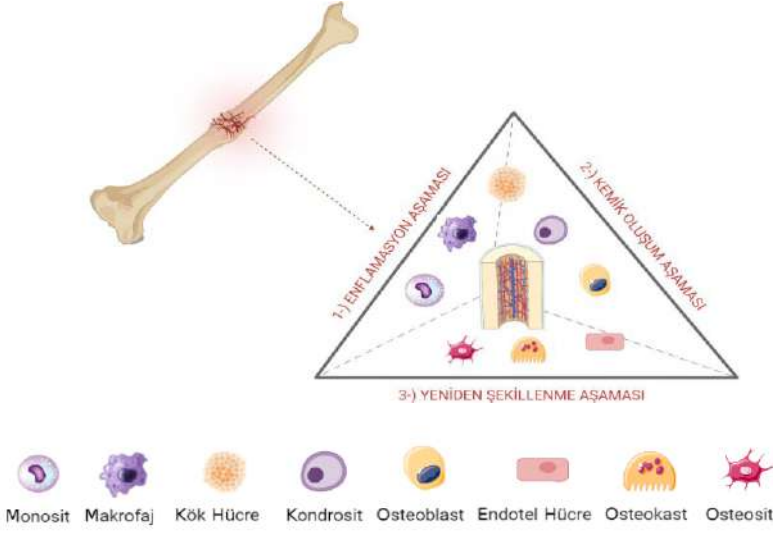
KEMİK DOKU

Kemik doku; kas ve tendonların tutunmasına imkân sağlayan, rijitidesi, yenilenme ve tamir mekanizmaları sebebi ile özelleşmiş bir dokudur (Vural vd., 2012; Taichman vd., 2005). Kemik, kolajen temelli yapılardan, hidroksiapatit kristallerinden ve kemik hücrelerinden (osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlar) oluşan yüksek bir yapısal hiyerarşiye sahiptir. Yapısının yaklaşık %70'ini, kalsiyum fosfat mineral ailesinin bir üyesi olan hidroksiapatit (HA) kristalleri oluşturur. Diğer kısmını ise su, kollajen, kemik kütlelerinin organik kısmını oluşturan diğer proteinler ve proteoglikanlar oluşturmaktadır (Palmer ve ark., 2008). Kemik dokusu çeşitleri, primer kemik, sekonder kemik, kortikal kemik ve süngerimsi kemik olarak dört ana gruptan oluşmaktadır (Buck ve Dumanian 2012). Dinamik absorpsiyon ve yeniden şekillenme durumunda olan kemik dokuları büyüme, gelişme ve mekanik yüke uyum sağlamayı mümkün kılar (Oftadeh ve ark., 2015).

Primer kemik, fetal gelişim ve kemik onarımı sırasında şekillenen sekonder kemik dokusuna dönüşen geçici yapıdır. Sekonder kemik ise %20 kortikal (kompakt, sıkı) kemik ve %80 kansellöz (spongiyöz) kemikten oluşur. Yüksek mekanik mukavemeti nedeniyle destek görevi gören kortikal kemik osteonlardan oluşmaktadır. Kansellöz kemik ise hematopoez ve kemik metabolizmasının önemli parçaları olan trabeküler kemik ve kemik iliğinden oluşmaktadır (Buck vd., 2012).

KEMİK MİKROÇEVRESİ

Kemik rejenerasyonunun gerçekleşebilmesi ideal bir mikroçevre ile mümkün olur. Son derece karmaşık bir yapıya sahip olan mikroçevre, defekt bölgelerindeki çeşitli hücre ve moleküllerin dinamik bileşimini ve etkileşimlerini ifade etmektedir. Kemik iyileşmesi; enflamasyon süreci ardından kemik oluşum aşaması ve yeniden şekillenme aşaması olarak üç aşamada gerçekleşmektedir (Oryan vd., 2015). Aynı zamanda mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), hematopoetik kök hücreler, immün hücreler, endotel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastları içeren hücreleri ve biyoaktif faktörleri içerir (Şekil 1).



Şekil 1: Kemik Rejenerasyonu Şematik Gösterimi. Kemik rejenerasyonu temelde üç aşamada gerçekleşir. Bu aşamalar şu şekildedir: 1-) Enflamasyon Aşaması, 2-) Kemik oluşum Aşaması 3-) Yeniden Şekillenme Aşaması (Zang ve ark., 2022)

Kemik defektleri için rejenerasyon ve onarımın amacı; yapının mekanik ve işlevsel bütünlüğünü geri kazandırmaktır. Bu nedenle daha iyi bir terapötik etki için geniş çapta araştırılan kemik greftlerine ve kemik greft ikamelerine ihtiyaç duyulmaktadır (Li vd., 2021). Bu bağlamda kemik defektlerinin mikroçevresi, kemik iyileştirme mekanizmaları ve kemik biyolojisinin derinlemesine anlaşılması, biyoaktif faktörlere sahip kemik mühendisliği iskelelerinin ve malzemelerinin tasarımı ve uygulaması için gereklidir.

KEMİK KAYBI VE ONARIMI

Yüksek enerjili travma, kaynamama (non-union), osteomyelit ve tümör rezeksiyonları gibi sebeplerle kemik dokularının kaybı ortaya çıkmaktadır (Ma vd., 2021). Yeniden şekillenmenin yanı sıra kendini onarma ve yenilenme yeteneğine sahip olan kemiklerin onarım kapasitesi büyük kemik hasarlarında yetersiz kalabilmektedir (Macidinia vd., 2018). Yetersiz kanlanma, lokal enfeksiyon, ilaç yan etkileri, malnütrisyon vb. sebeplerden dolayı rejenerasyon kabiliyetini aşan kemik defektlerinin iyileşme süresini arttırırken aynı zamanda hastaların motor hareketlerini de zorlaştırır. Bu durumlar ilave cerrahi gereksinim ortaya çıkarır (Nauth vd., 2018). Dolayısıyla, kritik boyutlu kemik defektleri için hasarlı kemiklere mekanik destek ve rejenerasyon için uygun bir mikroçevre sağlayan kemik doku mühendisliği iskelelerine ihtiyaç vardır (Roseti vd., 2017). Kemik hasarlarını iyileştirmeye yönelik çalışmaların tarihi oldukça eskidir.

Konuyla ilgili ilk rapor Edgar Smith tarafından M.Ö 2000’de yayınlamıştır ve o dönemlerde kemik desteği olarak metaller kullanılmıştır.

İlk kemik iskelesi 1668 yılında Hollandalı bir cerrah olan Van Meekren tarafından bir Rus askerinin hasarlı kemiğinin tamirinde bir köpek kalvaryumundan alınan ksenogreft iskelenin kullanılmasıyla başlamıştır (Altıparmak vd., 2014). İskeleler doku ile osteogenesis, osteokondüksiyon, osteoindüksiyon ve osteointegrasyon yolları ile rejenerasyona katkı sağlarlar.

Osteogenez: Otojen kemik iskeleleri bu özelliğe sahiptir. Osteogenez iskele malzemeleri doğrudan osteoblast hücrelerden yeni kemik sentezi yapar. Osteogeneze dahil olan hücreler arasında mezenkimal kök hücreler, osteoblastlar ve osteositler yer alır. Dolayısıyla hasarlı bölgede kemik iyileşmesi görülür (Bruggenkate vd., 1992; Bruggenkate vd., 1991).

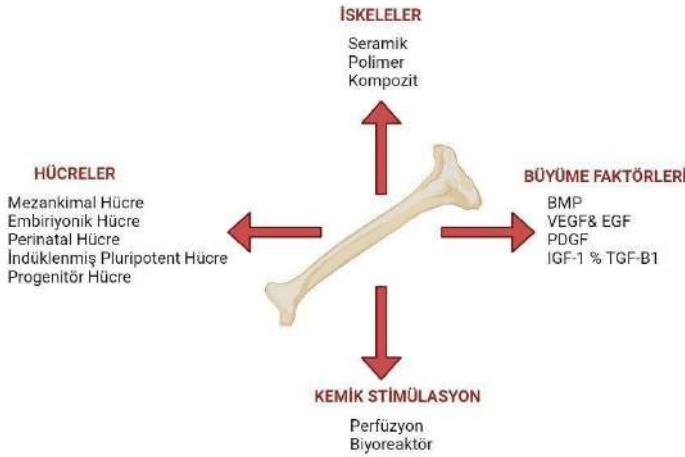
Osteokondüksiyon: Osteokondüksiyonda kemik oluşumu, hasarlı bölgede bir çatı oluşturacak iskele malzemesi tarafından desteklenir. Temel olarak mezenkimal kök hücrelerin alıcı bölgeden iskeleye doğru yönelmesini ve iskele malzemesi içinde veya üzerinde kapillerlerin oluşumunu sağlar (Bruggenkate vd., 1991; Guerado vd., 2011).

Osteoindüksiyon: Farklılaşmamış MKH’lerin osteoblast ve kondroblasta dönüştürülmesi için gerekli uyarıcı malzemeleri içeren iskelelerin kullanılmasıdır (Tadjoedin vd., 2003; Cordioli vd., 2001). Bu anlamda rejenerasyonda, kemik morfojenik proteini (BMP), kemik morfojenik proteini 2 (BMP 2), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), dönüştürücü büyüme faktörü- beta (TGF- β) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) osteoindüktif süreçte yer alan yaygın büyüme faktörleri arasındadır (Oryan vd., 2014).

Osteointegrasyon: Hasarlı bölgede fibröz doku olmadan çevredeki kemik dokuya bağlanmayı ifade eder (Albrektsson vd., 2001).

Dolayısıyla yukarıdaki dört farklı mekanizma için ihtiyaç olan iskeleler kritik boyutu aşan ve rejenerasyonu zor olan kemik defektlerinde onarım ve rekonstrüksiyon amacı ile kullanılır (Nauth vd., 2018). Bununla birlikte tedavisi kompleks olan kemik defektleri gerek otolog kemik dokularının eksikliği gerekse ileri biyomalzeme yetersizliğinden günümüzde halen bir zorluk olmaya devam etmektedir (Wang vd., 2017).

Günümüzde kemik transplantasyonları tüm diğer organ transplantasyonlarından beş kat daha fazla bir oranda yapılmaktadır (Sutherland vd., 2005). Üretilen yeni malzeme ve iskeleler ile kemik-implant arayüz modifikasyonu ve biyoaktif faktörlerin takviyesi, kemik defektlerinin tedavisi için üzerinde çalışılması gereken konulardır (Tovar vd., 2018 ; Turnbull vd., 2018).



Şekil 2: Doku Mühendisliğinde Kemik İyileşmesi Sürecinde Etkili Faktörlerin Şematik Gösterimi

BIYOMALZEMELER

Biyomalzemeler doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında, benzersiz biyomimetik özelliklerinden dolayı hücre tutunması ve doku rejenerasyonunu desteklemek için kullanılır. Doğal kökenli malzemelerin kullanımı, dokuların hücre dışı matriksini taklit etme yetenekleri ve biyoyumlulukları nedeniyle doku mühendisliği alanının ilerlemesini büyük ölçüde etkilemiştir (Gomez vd., 2020). Fakat doğal malzemelerin kullanımı sınırlı olduğu için çeşitli sentetik alternatifler üzerinde durulmaktadır (Navarro vd., 2008). Sentetik malzemeler ile tasarlanan ideal doku iskeleleri; a-Yüzeyde hücre yapışmasına, hücre büyümesine ve farklılaşmasına izin vermeli. b-Yapı iskeleleri biyoyumlu olmalı, *in vivo* enflamasyon veya toksisiteye neden olmamalıdır. c-Metal olmayan biyomalzemeler biyobozunur özelliğe sahip olmalıdır. d-Malzeme üç boyutlu olarak işlenebilmeli ve çoğaltılmalıdır. e-Fiziksel ve mekanik özelliklerini koruyarak korozyon ve aşınmaya karşı direnç göstermelidir. f- Osteokondüktif veya osteojenik özellikte olmalıdır. g- İdeal yüzey porozitesine sahip olmalıdır. h- Kolay uygulanabilir olmalı ve uygulama esnasında deforme olmamalıdır. i- Kırılma ve bükülmelere karşı dirençli olmasının yanı sıra kullanım amacına göre elastikiyet ve bükülme özelliklerini de barındırmalıdır. j- Uygulama sırasında veya sonrasında dokuda kalıcı hasar bırakmamalıdır (Matassi vd., 2011).

Sentetik kemik iskeleleri olarak kullanılan polimerik biyomalzemeler, 1980'lerin başlarında inert olma ve insan vücuduna sadece yapısal destek sağlama amacı ile geliştirilmiştir. Silikon (Si), polietilen (PE), poliüretanlar (PU),

polipropilen (PP) ve polimetilmetakrilat (PMMA) gibi malzemeler birinci nesil malzemeler arasında sayılabilir (Fisher ve Dowson, 1991; Sutula vd., 1995).

İnsan vücudu ile etkileşime girmeyen ve genellikle inert yapıda olan birinci nesil biyomalzemeler vücutta immun yanıt ve yabancı cisim reaksiyonlarına sebep olduğu için 2000'li yıllarda ikinci nesil biyoaktif malzemeler ortaya çıkmıştır. İkinci nesil biyomalzemeler biyoaktif ve biyolojik olarak parçalanabilme özelliklerine sahiptir (Hench ve ark., 2002). Kollajen, hyalüronik asit, ipek, aljinat, nişasta, kitosan, polihidroksialkanoatlar gibi biyomateriyallerin yanı sıra polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve kopolimerler (PLGA), polikaprolakton (PCL) gibi sentetik biyomateriyaller ortopedi bilim alanı başta olmak üzere çeşitli uygulamalarda sıklıkla kullanılmıştır (Huri vd., 2010). Güncel olarak kullanılmaya başlayan üçüncü nesil biyomalzemeler ise biyoaktif ve yüksek biyoemilme özelliklerinin her ikisine de sahip olan malzemeleri içerir. Üçüncü nesil biyomalzemeler ve canlı hücrelerin birlikte kullanılması ile işlevsel yapay doku ve organların geliştirilmesi hedeflenmektedir (Hench ve Polak, 2002). İkinci nesil malzemelerin farklı formlarda güçlendirilmesi, yapısındaki değişimler ile sentetik biyobozunur polimer olan PLA en yaygın kullanılan biyomalzemelerden biridir. Yenilenebilir bitki materyali kaynaklarından elde edilir. İyi bir biyoyumluluk ve biyolojik olarak parçalanabilirliğe sahip olup insan vücudu için toksik değildir. PLA ayrıca 40–60 megapascal'a (MPa) kadar çekme dayanımına ve 3.000–4.000 MPa'lık bir elastik modüle sahiptir (Asghari vd., 2016; Santos vd., 2014). Kullanılan bir diğer biyomalzeme olan polivinil alkol (PVA) iyi bir hidrofilikliğe ve kimyasal stabiliteye sahip olup yarı kristal özellikleri sayesinde oksijen ve besin taşınmasının yanı sıra metabolik atıkların atılımı için gerekli kanalları sağlayabilir (Seitz vd., 2015; Thanganathan ve Nogami, 2015). PCL, kaprolakton molekülünün polimerizasyonu yoluyla meydana gelen yarı kristalli bir polimerdir. Termal olarak çok işlenebilen ve yavaş bozunan madde olan PCL, diğer biyolojik olarak parçalanabilen polimerlerle karşılaştırıldığında üstün mekanik özellikler göstermektedir (Ninago vd., 2015; Zhiguo vd., 2013).

Kemik, kalsiyum ve fosfat içerdiğinden kalsiyum fosfat bazlı seramikler, kemik doku mühendisliği için iskele üretiminde yaygın olarak kullanılır. Yüksek biyoyumluluk ve osteokondüktivite nitelikleri nedeniyle hidroksiapatit (HA) yaygın kullanılan biyoseramiktir. Ayrıca trikalsiyum fosfat (TCP) osteoprekürsör hücre büyümesini arttırdığı için kullanılmaktadır. TCP, HA'dan daha az karardır, ancak daha hızlı bozunur ve daha yüksek bir çözünürlüğe sahiptir (Tripathi ve Basu, 2012; Jeong vd., 2019). Ayrıca, doğal ve sentetik seramikler korozyona karşı dirençlidir ve yeni kemik oluşumunu teşvik edebilir ancak çok kırılgandır ve aşınma direnci düşüktür. Seramik biyomalzemeler, biyoaktif

camlar, HA, kalsiyum silikon, β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) ve bifazik kalsiyum fosfat (BCP) iskeleleri kapsar (Zhu vd., 2020). Biyoaktif seramikler sınıfına giren biyoaktif camlar yüzey-reaktif materyaller olarak tanımlanmaktadır. Biyoaktif hidroksikarbonapatit (HCA) tabakasından oluşması dokular ile integrasyonu sağlar (Ceyhan vd., 2007). Biyoaktif camların birçok tıbbi uygulaması olmasına rağmen, öncelikli amaçları kemik dokusunun onarımı ve yenilenmesidir. Biyoaktif cam, diş hekimliğinde dentin aşırı duyarlılığını tedavi etmek ve mine remineralizasyonunu desteklemek için kullanılmakta ayrıca kemik doku mühendisliğinde iskele olarak da üzerinde çalışılmaktadır (Gerhardt ve Boccaccini, 2010). Yoğun 45S5 biyoaktif camın 500 MPa basınç dayanımına , 42 MPa çekme dayanımına , Young modülü 35 GPa'ya ve 0,7–1,1 MPa m^{1/2} kırılma dayanıklılığına sahip olduğu gösterilmiştir (Gerhardt ve Boccaccini, 2010).

Kemik doku mühendisliğinde otolog, allojenik, heterojen ve sentetik greftler ile beraber kök hücreler, biyoaktif faktörler ve hücre dışı veziküller de kullanılabilir (Baldwin vd., 2019 ; Wang ve Yeung, 2017). Otolog kemikler ve/veya greftler klinik talepleri karşılama konusunda yetersiz kalmaktadır (Schmidt, 2021). Sonuç olarak klinik taleplerin karşılanabilmesi için kemik mühendisliği alanında alternatif ürünlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Literatürde kemik doku mühendisliği amacı ile geliştirilen hücresiz biyomateryaller (**Tablo 1**) ve hücreli iskeleler (**Tablo 2**) mevcuttur.

Tablo 1. Hücresiz Doku İskele Malzemeleri

HÜCRESİZ DOKU İSKELELERİ	
Biyomalzeme	Sonuç
PCL	Lazer sinterleme ile üretilen PCL, hem iç hem de dış kısmında osteoblastların varlığı ve kemik iliği boşluğu dahil olmak üzere normal kemik yapısına benzer özellik göstermiştir (1).
Poliüretan/ HAp	Tavşan femoral kemik defekti modelinde şekil hafızalı olarak üretilmiş ve <i>in vivo</i> olarak kemik rejenerasyonunu sağlamıştır (2).
Sr-SBG (stronsiyum katkılı submikrometre biyocam)	<i>In vitro</i> olarak minimal immün yanıt ile osteogenezi arttırmıştır, osteoimmunmodulator kemik tamir malzemesi olarak bildirilmiştir (3).
Beta trikalsiyum fosfat ve p-dioksanon ve polietilen glikol içeren PLA	Geniş kemik defektlerinde kullanılmaya uygun yüksek osteojenik kapasite ve biyodegradasyon göstermiştir (4).
Kalsiyum magnezyum silikat biyoseramik (akermanit)	Akermanitin, Beta-TCP'a göre daha üstün kemik formasyonu sağlayabileceği bildirilmiştir (5).

1-Williams ve ark., 2005, 2-Xie ve ark., 2018, 3-Zhang ve ark. 2016, 4-Leng ve ark., 2019, 5-Huang ve ark., 2019.

Tablo 2. Hücreli Doku İskelelerinde Kullanılan Malzemelerin Gösterimi

HÜCRELİ DOKU İSKELELERİ		
Hücre Çeşidi	Biyomalzeme	Sonuç
İnsan embriyonik kök hücre kaynaklı mezenkimal kök hücreler	HA, PLLA-PLGA	Mezenkimal kök hücrelerin ossifikasyonunun iskeleler tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir (1).
Mezenkimal kök hücre	Poli (N-izopropilakrilamid ve jelatin	Başarılı rat kraniyal defekt onarımı (2).
Mezenkimal kök hücre	Nano-hidroksiapatit/kollajen I/poli- l- laktik asit	Femur başında avasküler nekrozu olan tavşanlara implante edilen iskele kemik iyileşmesini sağlamıştır (3).

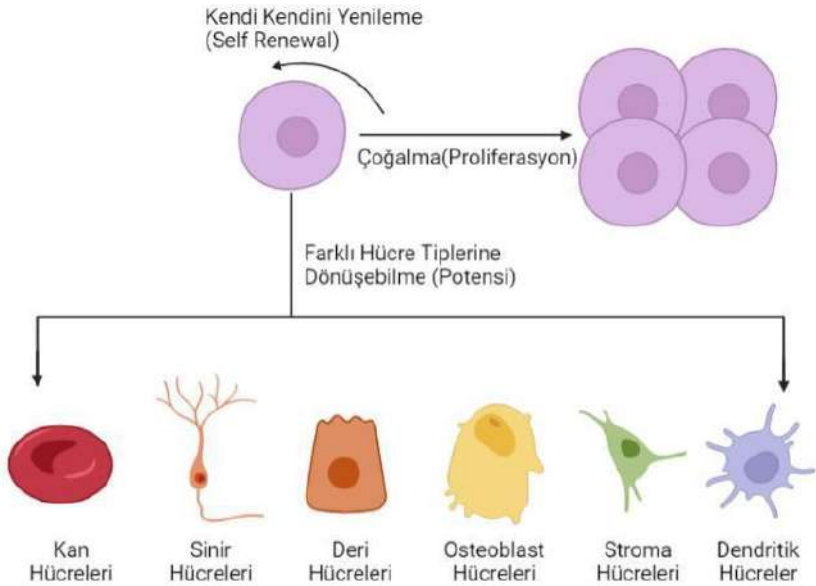
1- Hwang ve ark., 2013, 2-Ren ve ark.,2015, 3-Wang ve ark., 2019

Kemik doku mühendisliğinde üç boyutlu (3B) yazıcı teknolojilerinin gelişimi ile biyobaskı yöntemleri ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır (Panja ve ark., 2022). Duarte ve ark. tarafından mezenkimal kök hücrelerin termal inkjet tekniği ile biyobaskılanan kollajen I/ agaroz hidrojellerinde 21 günlük kültür işleminden sonra hücrelerin %98'inin canlı olduğu görülmüştür (Duarte ve ark., 2016). Kim ve ark. tarafından MG63 hücreleri polikaprolakton (PCL)/aljinat 3B baskılı yapı iskelelerine ekilmiş ve hücre yüklü yapı iskelelerinin, hücresel olmayan yapı iskelelerinden daha yüksek *in vitro* osteojenik aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (Kim ve ark., 2016).

BİYOMALZEMELER İLE BİRLİKTE KULLANILAN KÖK HÜCRELER VE HÜCRELER ARASI VEZİKÜLLER

Kök Hücre

Kök hücreler, yaşamın embriyonik, fetal ve yetişkin aşamalarında bulunan doku ve organların temel yapı taşlarını ve özelleşmiş hücreleri oluşturan farklılaşmamış hücre gruplarıdır. Doğum sonrası ve yaşamın erişkin evrelerinde, dokuya özgü kök hücreler farklılaşmış organlarda bulunur ve organın yaralanmasını takiben onarım sürecinde görev alır. Kök hücrelerin ana özellikleri kendini yenileme (self renewal), çoğalma (proliferasyon) ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği (potensi) şeklindedir. Bu özellikler kök hücre çeşitleri arasında farklılık göstermektedir (Kolios vd., 2013).



Şekil 3. Kök Hücrelerin Sahip Olduğu Temel Özelliklerin Şematik Gösterimi.

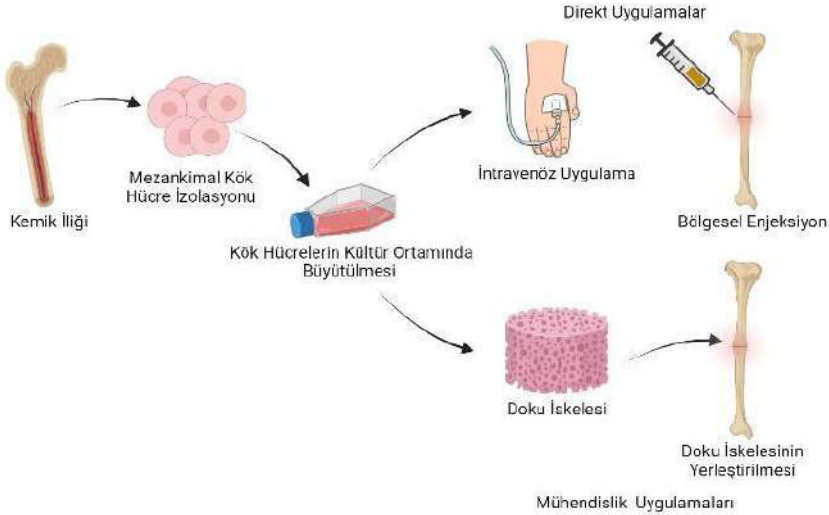
Kök hücreler kendi kendini yenileme (self renewal), çoğalma (proliferasyon), farklı hücre tiplerine dönüşebilme (potensi) özelliklerine sahiptir.

Kök hücrelerin temel özelliklerinden biri olan farklılaşma yeteneği, kökenlerine ve türevlerine bağlı olarak kök hücreler arasında farklılık göstermektedir (Kolios vd., 2013). MKH'ler kemik, kıkırdak, kas ve tendon gibi çeşitli doku tiplerine farklılaşma özelliği gösterirler (Gönen ve Özkul, 2021). Kök hücreler farklılaşma potansiyellerine göre totipotent veya omnipotent, pluripotent, multipotent, oligopotent ve unipotent olmak üzere 5 gruba ayrılır (Kolios vd., 2013). Gelişimsel süreçle birlikte kök hücrelerin sahip olduğu farklılaşma potansiyeli azalır (Zakrzewski vd., 2019). Kök hücreler, organ

iyileşmesine yardımcı olmak için hasarlı hücreleri yenileyerek fiziksel gelişimi iyileştirmeye katkı sunan terapötik etkiler sağlamaktadır (Mousaei vd., 2022).

Kök hücrelerin modern tıpa olan katkıları hem temel araştırmalarda geniş kullanımları hem de klinik uygulamada yeni terapötik stratejiler geliştirmek için sundukları fırsatlar açısından büyük önem taşımaktadır (Daley vd., 2010). Rejeneratif tıpta kök hücreler/progenitör hücrelerin (i) büyük miktarlarda bulunabilirlik, (ii) çoklu farklılaşma, (iii) ağrısız izolasyon yöntemleri, (iv) otolog veya allojenik nakilde kullanım, (v) İyi İmalat Uygulamaları yönergeleri (GMP) ile uygunluk göstermesi beklenmektedir (Chien vd., 2008). MKH'ler, doku rejenerasyonunu/değişimini başlatabilen veya destekleyebilen moleküllerin salgılanmasına ek olarak, sürekli kendini yenileme ve genişleme, çoklu potansiyel, anti-enflamatuar ve immün-modüle edici etkiler ile karakterize edilmektedir (Trohatou vd., 2017). Kemik rejenerasyonu alanında, MKH'leri kullanan hücre bazlı terapiler, travma veya kemik hastalıklarına bağlı kemik kırıkları ile ilgili problemlere çözüm sağlayabilir (Caplan vd., 2006).

Kemik yeniden şekillenmesi sırasında, MKH'ler kemik oluşumunu sağlamak için osteoblastlara farklılaşabilir (Grayson vd., 2015). Kemik hasar bölgesine endojen veya eksojen MKH'lerin göçü, kemik hasar onarımının temelidir (Crane vd., 2014). Bu doğrultuda kök hücre temelli tedaviler kemik- rejenerasyonuna sağlayabilir (Gönen ve Özkul, 2021).



Şekil 4. Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinik Uygulamalarda ve Doku Mühendisliğinde Kullanımının Şematik Gösterimi.

Kemik iliğinden izole edilen MKH'ler çeşitli klinik uygulamalarda ve doku mühendisliğinde kullanılmaktadır (Jaquinta ve ark., 2019)

Kemik mühendisliği yapı iskeleleri, kök hücrelere hücre yapışması, göçü, çoğalması ve hücre farklılaşabilmesi için uygun bir platform oluşturmaktadır. Buna rağmen kök hücreler düşük hayatta kalma oranı, immünolojik red riski, tümör oluşum riski ve mikrotromboz gibi olası yan etkiler/advers olaylar sebebi ile ideal tamamlayıcı malzemeler arasında yer almamaktadır (Su vd., 2018). Büyüme faktörleri, sitokinler, nükleik asitler ve hücre dışı veziküller diğer seçenekler olarak öne çıkmaktadır (Brennan vd., 2020; Zhang vd., 2021).

Hücre Dışı Veziküller

Hücre dışı veziküller, bir dizi biyolojik süreci destekleyen ve terapötik potansiyele sahip olan güçlü genetik bilgi aktarım ajanlarıdır. Hücre dışı veziküller, memeli hücreleri ve dokuları arasında hem yararlı (hücre iletişimi, kök hücre plastisitesi ve yaralı dokuların onarımı) hem de potansiyel olarak zararlı (hastalığın yayılması) sonuçlara sebep olan güçlü genetik bilgi aktarım kaynaklarıdır (Lee vd., 2012). Hücre dışı veziküller eksozomlar, ektozomlar ve apoptotik cisimler olmak üzere üç ana alt tipte sınıflandırılabilir. Eksozomlar, boyutları 40 ile 100 nm arasında değişen endojen veziküllerdir. Hücre zarının invajinasyonu (endositoz) ve ardından farklı sinyallere yanıt olarak hücre dışı boşluğa salınan hücre içi veziküllerin oluşumu (ekzositoz) gerçekleşmektedir (Koga vd., 2005). Hücreler arası iletişim, çok hücreli organizmaların temel bir özelliğidir ve doğrudan hücre-hücre teması veya salgılanan moleküllerin transferi yoluyla sağlanmaktadır. Son yirmi yıllık süreçte, hücre dışı veziküller (EV'ler) hücreler arası transferi de kapsayacak şekilde, hücreler arası iletişim için üçüncü bir mekanizma olarak ortaya çıkmıştır (Raposo vd., 2013). Birçok biyolojik sistem için, hücre dışı veziküller, fizyolojik fonksiyonun sürdürülmesine temel teşkil eden hücre-hücre iletişiminin önemli araçları olarak kabul edilmektedir (Lee vd., 2012). Eksozomlar türetildikleri hücrelere bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte çeşitli nükleik asitler, proteinler ve küçük moleküller açısından zengin olan keseciklerdir. Eksozomların, hücreler arası sinyal iletimi, doku hasarı onarımı ve enflamatuvar tepkiler dâhil olmak üzere birçok süreçte rol oynar. Kök hücrelerle karşılaştırıldığında, eksozomlar daha düşük immünojenite göstermektedir (Liu, vd., 2022).

Ekstrasellüler vezikülleri (EV) izole etmek için tercih edilen spesifik yöntem, izolasyonun başarısı için kritik öneme sahiptir (Théry vd., 2006). Eksozomları izole etmek için ultrasantrifüjleme, ultrafiltrasyon, boyut dışlama, çökeltme ve immünoafinite yöntemleri kullanılabilir (Clayton vd., 2001). Farklı mezenkimal kök hücrelerden köken alan eksozomların, çeşitli sinyal yollarıyla anjiyogenezi ve kemik onarımını destekleyebileceği bilinmektedir (Liu vd., 2022).

Güncel kemik doku mühendisliği araştırmalarında kemik doku iskelelerinin eksozomlar ile birlikte osteogenezi arttırabileceğini göstermektedir (**Tablo 3**).

Tablo 3.Doku Mühendisliğinde Kullanılan Eksozom Kaynakları ve İskeleleri

Eksozom Kaynağı	İzolasyon Yöntemi	İskele	Kullanıldığı <i>in vivo</i> Model	Eksozomların Doku İskelesine Etkisi
Kemik İliği Kök Hücreleri	Ultrasantrifüj	Tanik asitle modifiye edilmiş sülfonatlı polietetereterketon	Rat kalvaryal defekt	Enflamasyon modülasyonu ve kemik rejenerasyonu(1).
Pluripotent Kök Hücre Kaynaklı MKH'ler	Ultrasantrifüj	Trikalsiyum fosfat yapı iskeleleri	Rat kalvaryal defekt	Overioktemize rat modelinde artmış kemik rejenerasyonu ve anjiyogenez (2).
İnsan Diş Pulpası Kök Hücreleri	Ultrasantrifüj	Poli(laktik-koglikolik asit) ve poli(etilen glikol) triblok kopolimer mikroküreler	Kraniyofasiyal defekt	Kemik rejenerasyonu (3).
miR-375 overeksprese adipoz MKH	Ultrasantrifüj	Hidrojel	Rat kalvaryal defekt	Artmış kemik rejenerasyonu (4).
MKH'ler	ExoQuick-TC kiti	3D baskılı titanyum alaşımlı iskeleler	Radiyal Kemik Defekti	Kemik rejenerasyonu (5).
Olgun Dendritik Hücreler	Ultrasantrifüj	Karboksimetil selüloz bazlı hidrojel	Femoral Kemik Defekti	Kemik rejenerasyonu (6).

1-(Fan ve ark., 2021), 2-(Qi ve ark., 2016), 3- (Swanson ve ark., 2020), 4-(Chen ve ark., 2019), 5- (Zhai ve ark., 2020), 6- (Cao ve ark., 2021)

Yapı iskelelerinin çoğunun kesin osteogenez potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmış olmasına rağmen, eksozomların eklenmesi performanslarını artırabilir (Tan vd., 2020). Eksozomla kombine kemik mühendisliği iskelelerinin tedavi sürecine etkisi, yalnızca kemik hasarlarında mekanik desteğe ilave olarak rejenerasyon için uygun bir mikroçevre sağlamaktır (Gandolfi vd., 2020). Eksozomla kombine edilmiş kemik mühendisliği iskeleleri, MKH'lerin iskeleye tutunmasını ve göçünü desteklemektedir (Re vd., 2021).

Spesifik olarak kemik defekti mikroçevresindeki eksozomların etkileri şu şekildedir: a) hedef hücrelerin osteojenik farklılaşmalarının teşvik edilmesi, b) optimal bir kemik rejenerasyon nişi sağlamak için anjiyogenezin teşvik edilmesi ve c) orta düzeyde bir bağışıklık tepkisinin sürdürülmesi için immunomodulasyonun sağlanmasıdır. Bu nedenle, eksozomlar, kemik hasarlarını onarmak için gelecek adına umut verici hücre içermeyen terapötik hücresel ürünlerdir (Zhang vd., 2022).

Tüm bu olumlu özelliklere rağmen eksozomların kullanımını sınırlandıran çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler arasında en önemli zorluk, kullanılan mevcut teknikler ile yeterli miktarda eksozom üretiminin istenilen düzeyde olmamasıdır (Yamashita vd., 2018). Etkili bir doz yanıtı elde etmek için en az 10–100 µg eksozom gerekir. Ancak, 1 mL kültür ortamından elde edilen verim genellikle 1 µg'dan daha düşüktür (Yamashita vd., 2016; Charoenviriyakul vd., 2017).

Ek olarak, biyolojik sıvılardan izole edilen eksozomlar kaynağa bağlı oldukça değişkenlik gösterebilmektedir (Watson vd., 2016). Bu tür sınırlamaların aşılmasıyla birlikte, eksozomların biyogenezinin, izolasyonunun, bileşiminin ve salgılanmasının anlaşılmasında etkili yöntemlerin geliştirilmesi ile yeni terapötik stratejilerin keşfedilmesi kolaylaşacaktır (Gurunathan vd., 2019).

SONUÇ

Kemik doku mühendisliğinde iskele malzemeleri, hücreler ve biyolojik moleküller kemik rejenerasyonunda aktif rol oynamaktadır. Biyomateriyaller ile birlikte hücrelerin ve hücre ürünlerinin kullanılması rejenerasyon sürecine katkı sağlayabilir. Hücrelerle birlikte kullanılan biyomateriyallerin hücre yapışması ve hücrelerin hayatta kalma özelliklerinin artırılması için optimizasyon çalışmaları gerekmektedir. Gelecek adına kemik rejenerasyonunu ve onarımını sağlayan iskeleleri üretmek için farklı ve yeni doku iskelelerine, formülasyon süreçlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Altıparmak, N. (2014). Lokalize Alveoler Defektlerin İntraoral Otojen Onley Kemik Greftleri İle Onarımında Tünel Ve Krestal İnsizyon Tekniklerinin Karşılaştırılması.(Doktora Tezi). <https://Tez.Yok.Gov.Tr/Ulusaltezmerkezi> (366174)
2. Huri, P. Y., Hasırcı, N., & Hasırcı, V. (2010). Kemik Doku Mühendisliği. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 19(4), 206-219.
3. Leng, Y., Yang, F., Wang, Q., Li, Z., Yuan, B., Peng, C., ... & Wu, D. (2019). Material-Based Therapy For Bone Nonunion. Materials & Design, 183, 108161. <https://doi.org/10.1016/J.Matdes.2019.108161>
4. Albrektsson, T., & Johansson, C. (2001). Osteoinduction, Osteoconduction And Osseointegration. European Spine Journal : Official Publication Of The European Spine Society, The European Spinal Deformity Society, And The European Section Of The Cervical Spine Research Society, 10 Suppl 2(Suppl 2), S96–S101. <https://doi.org/10.1007/S005860100282>
5. Barrère, F., Van Blitterswijk, C. A., & De Groot, K. (2006). Bone Regeneration: Molecular And Cellular Interactions With Calcium Phosphate Ceramics. International Journal Of Nanomedicine, 1(3), 317–332.
6. Bernard G. W. (1991). Healing And Repair Of Osseous Defects. Dental Clinics Of North America, 35(3), 469–477.
7. Bharadwaz, A., & Jayasuriya, A. C. (2020). Recent Trends In The Application Of Widely Used Natural And Synthetic Polymer Nanocomposites In Bone Tissue Regeneration. Materials Science & Engineering. C, Materials For Biological Applications, 110, 110698. <https://doi.org/10.1016/J.msec.2020.110698>
8. Brennan, M. Á., Layrolle, P., & Mooney, D. J. (2020). Biomaterials Functionalized With MSC Secreted Extracellular Vesicles And Soluble Factors For Tissue Regeneration. Advanced Functional Materials, 30(37), 1909125. <https://doi.org/10.1002/adfm.201909125>
9. Buck, D. W., 2nd, & Dumanian, G. A. (2012). Bone Biology And Physiology: Part II. Clinical Correlates. Plastic And Reconstructive Surgery, 129(6), 950e–956e. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31824ec354>
10. Cao, Z., Wu, Y., Yu, L., Zou, L., Yang, L., Lin, S., Wang, J., Yuan, Z., & Dai, J. (2021). Exosomal Mir-335 Derived From Mature Dendritic Cells Enhanced Mesenchymal Stem Cell-Mediated Bone Regeneration Of Bone Defects In Athymic Rats. Molecular Medicine (Cambridge, Mass.), 27(1), 20. <https://doi.org/10.1186/S10020-021-00268-5>

11. Caplan, A. I., & Dennis, J. E. (2006). Mesenchymal Stem Cells As Trophic Mediators. *Journal Of Cellular Biochemistry*, 98(5), 1076–1084. <https://doi.org/10.1002/Jcb.20886>
12. Ceyhan, T., Günay, V., Çapoğlu, A., Sayrak, H., & Karaca, Ç. (2007). Bir Cam-Seramik Biyomalzemenin Üretimi, Tanımlanması ve Biyolojik Etkilerinin Canlı-Dışı Ve Canlı-İçi Ortamda Değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 41(4), 307-313.
13. Charoenviriyakul, C., Takahashi, Y., Morishita, M., Matsumoto, A., Nishikawa, M., & Takakura, Y. (2017). Cell Type-Specific And Common Characteristics Of Exosomes Derived From Mouse Cell Lines: Yield, Physicochemical Properties, And Pharmacokinetics. *European Journal Of Pharmaceutical Sciences : Official Journal Of The European Federation For Pharmaceutical Sciences*, 96, 316–322. <https://doi.org/10.1016/J.Ejps.2016.10.009>
14. Chen, S., Tang, Y., Liu, Y., Zhang, P., Lv, L., Zhang, X., Jia, L., & Zhou, Y. (2019). Exosomes Derived From Mir-375-Overexpressing Human Adipose Mesenchymal Stem Cells Promote Bone Regeneration. *Cell Proliferation*, 52(5), E12669. <https://doi.org/10.1111/Cpr.12669>
15. Chien K. R. (2008). Regenerative Medicine And Human Models Of Human Disease. *Nature*, 453(7193), 302–305. <https://doi.org/10.1038/Nature07037>
16. Clayton, A., Court, J., Navabi, H., Adams, M., Mason, M. D., Hobot, J. A., Newman, G. R., & Jasani, B. (2001). Analysis Of Antigen Presenting Cell Derived Exosomes, Based On Immuno-Magnetic Isolation And Flow Cytometry. *Journal Of Immunological Methods*, 247(1-2), 163–174. [https://doi.org/10.1016/S0022-1759\(00\)00321-5](https://doi.org/10.1016/S0022-1759(00)00321-5).
17. Crane, J. L., & Cao, X. (2014). Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells And TGF-B Signaling In Bone Remodeling. *The Journal Of Clinical Investigation*, 124(2), 466–472. <https://doi.org/10.1172/JCI70050>
18. Daley G. Q. (2010). Stem Cells: Roadmap To The Clinic. *The Journal Of Clinical Investigation*, 120(1), 8–10. <https://doi.org/10.1172/JCI41801>
19. Duarte Campos, D. F., Blaeser, A., Buellbach, K., Sen, K. S., Xun, W., Tillmann, W., & Fischer, H. (2016). Bioprinting Organotypic Hydrogels With Improved Mesenchymal Stem Cell Remodeling And Mineralization Properties For Bone Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 5(11), 1336–1345. <https://doi.org/10.1002/Adhm.201501033>
20. Fan, L., Guan, P., Xiao, C., Wen, H., Wang, Q., Liu, C., Luo, Y., Ma, L., Tan, G., Yu, P., Zhou, L., & Ning, C. (2021). Exosome-Functionalized Polyetheretherketone-Based Implant With Immunomodulatory Property

- For Enhancing Osseointegration. *Bioactive Materials*, 6(9), 2754–2766. <https://doi.org/10.1016/J.Bioactmat.2021.02.005>
21. Fisher, J., & Dowson, D. (1991). Tribology Of Total Artificial Joints. Proceedings Of The Institution Of Mechanical Engineers. Part H, Journal Of Engineering In Medicine, 205(2), 73–79. https://doi.org/10.1243/PIME_PROC_1991_205_271_02
 22. Gandolfi, M. G., Gardin, C., Zamparini, F., Ferroni, L., Esposti, M. D., Parchi, G., Ercan, B., Manzoli, L., Fava, F., Fabbri, P., Prati, C., & Zavan, B. (2020). Mineral-Doped Poly(L-Lactide) Acid Scaffolds Enriched With Exosomes Improve Osteogenic Commitment Of Human Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 10(3), 432. <https://doi.org/10.3390/Nano10030432>
 23. Gerhardt, L. C., & Boccaccini, A. R. (2010). Bioactive Glass And Glass-Ceramic Scaffolds For Bone Tissue Engineering. *Materials (Basel, Switzerland)*, 3(7), 3867–3910. <https://doi.org/10.3390/Ma3073867>
 24. Gomez-Florit, M., Pardo, A., Domingues, R. M. A., Graça, A. L., Babo, P. S., Reis, R. L., & Gomes, M. E. (2020). Natural-Based Hydrogels For Tissue Engineering Applications. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5858. <https://doi.org/10.3390/Molecules25245858>
 25. Gönen Z.B. & Özkul, Y. (2021). Kemik-Kartilaj Doku Hasarında Rejeneratif HücreSEL Tedaviler
 26. Grayson, W. L., Bunnell, B. A., Martin, E., Frazier, T., Hung, B. P., & Gimble, J. M. (2015). Stromal Cells And Stem Cells İn Clinical Bone Regeneration. *Nature Reviews. Endocrinology*, 11(3), 140–150. <https://doi.org/10.1038/Nrendo.2014.234>
 27. Guerado, E., & Fuerstenberg, C. H. (2011). What Bone Graft Substitutes Should We Use İn Post-Traumatic Spinal Fusion. *Injury*, 42 Suppl 2, S64–S71. <https://doi.org/10.1016/J.Injury.2011.06.200>
 28. Gurunathan, S., Kang, M. H., Jeyaraj, M., Qasim, M., & Kim, J. H. (2019). Review Of The Isolation, Characterization, Biological Function, And Multifarious Therapeutic Approaches Of Exosomes. *Cells*, 8(4), 307. <https://doi.org/10.3390/Cells8040307>
 29. Hench, L. L., & Polak, J. M. (2002). Third-Generation Biomedical Materials. *Science (New York, N.Y.)*, 295(5557), 1014–1017. <https://doi.org/10.1126/Science.1067404>
 30. Huang, Y., Jin, X., Zhang, X., Sun, H., Tu, J., Tang, T., Chang, J., & Dai, K. (2009). In Vitro And İn Vivo Evaluation Of Akermanite Bioceramics For Bone Regeneration. *Biomaterials*, 30(28), 5041–5048. <https://doi.org/10.1016/J.Biomaterials.2009.05.077>

31. Hwang, N. S., Varghese, S., Lee, H. J., Zhang, Z., & Elisseeff, J. (2013). Biomaterials directed in vivo osteogenic differentiation of mesenchymal cells derived from human embryonic stem cells. *Tissue Eng Part A*, (15-16):1723-1732. doi: 10.1089/ten.TEA.2013.0064.
32. Iaquinta, M. R., Mazzoni, E., Bononi, I., Rotondo, J. C., Mazziotta, C., Montesi, M., Sprio, S., Tampieri, A., Tognon, M., & Martini, F. (2019). Adult Stem Cells For Bone Regeneration And Repair. *Frontiers In Cell And Developmental Biology*, 7, 268. <https://doi.org/10.3389/Fcell.2019.00268>
33. Jeong, J., Kim, J. H., Shim, J. H., Hwang, N. S., & Heo, C. Y. (2019). Bioactive Calcium Phosphate Materials And Applications In Bone Regeneration. *Biomaterials Research*, 23, 4. <https://doi.org/10.1186/S40824-018-0149-3>
34. Kim, H. D., Amirthalingam, S., Kim, S. L., Lee, S. S., Rangasamy, J., & Hwang, N. S. (2017). Biomimetic Materials And Fabrication Approaches For Bone Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials*, 6(23), 10.1002/Adhm.201700612. <https://doi.org/10.1002/Adhm.201700612>
35. Kim, Y. B., Lee, H., Yang, G. H., Choi, C. H., Lee, D., Hwang, H., Jung, W. K., Yoon, H., & Kim, G. H. (2016). Mechanically Reinforced Cell-Laden Scaffolds Formed Using Alginate-Based Bioink Printed Onto The Surface Of A PCL/Alginate Mesh Structure For Regeneration Of Hard Tissue. *Journal Of Colloid And Interface Science*, 461, 359–368. <https://doi.org/10.1016/J.Jcis.2015.09.044>
36. Koga, K., Matsumoto, K., Akiyoshi, T., Kubo, M., Yamanaka, N., Tasaki, A., Nakashima, H., Nakamura, M., Kuroki, S., Tanaka, M., & Katano, M. (2005). Purification, Characterization And Biological Significance Of Tumor-Derived Exosomes. *Anticancer Research*, 25(6A), 3703–3707.
37. Kolios, G., & Moodley, Y. (2013). Introduction To Stem Cells And Regenerative Medicine. *Respiration; International Review Of Thoracic Diseases*, 85(1), 3–10. <https://doi.org/10.1159/000345615>
38. Lee, Y., El Andaloussi, S., & Wood, M. J. (2012). Exosomes And Microvesicles: Extracellular Vesicles For Genetic Information Transfer And Gene Therapy. *Human Molecular Genetics*, 21(R1), R125–R134. <https://doi.org/10.1093/Hmg/Dds317>
39. Liu, A., Lin, D., Zhao, H., Chen, L., Cai, B., Lin, K., & Shen, S. G. (2021). Optimized BMSC-derived osteoinductive exosomes immobilized in hierarchical scaffold via lyophilization for bone repair through Bmpr2/Acvr2b competitive receptor-activated Smad pathway. *Biomaterials*, 272, 120718.

40. Li, S., Liu, Y., Tian, T., Zhang, T., Lin, S., Zhou, M., Zhang, X., Lin, Y., & Cai, X. (2021). Bioswitchable Delivery Of MicroRNA By Framework Nucleic Acids: Application To Bone Regeneration. *Small* (Weinheim An Der Bergstrasse, Germany), 17(47), E2104359. <https://doi.org/10.1002/Sml.202104359>
41. Liu, X., Wang, C., Meng, H., Liao, S., Zhang, J., Guan, Y., Tian, H., & Peng, J. (2022). Research Progress On Exosomes In Osteonecrosis Of The Femoral Head. *Orthopaedic Surgery*, 14(9), 1951–1957. <https://doi.org/10.1111/Os.13393>
42. Ma, L., Wang, X., Zhou, Y., Ji, X., Cheng, S., Bian, D., ... & Zhang, Y. (2021). Biomimetic Ti–6Al–4V Alloy/Gelatin Methacrylate Hybrid Scaffold With Enhanced Osteogenic And Angiogenic Capabilities For Large Bone Defect Restoration. *Bioactive Materials*, 6(10), 3437–3448. <https://doi.org/10.1016/J.Bioactmat.2021.03.010>
43. Majidinia, M., Sadeghpour, A., & Yousefi, B. (2018). The Roles Of Signaling Pathways In Bone Repair And Regeneration. *Journal Of Cellular Physiology*, 233(4), 2937–2948. <https://doi.org/10.1002/Jcp.26042>
44. Matassi, F., Nistri, L., Chicon Paez, D., & Innocenti, M. (2011). New Biomaterials For Bone Regeneration. *Clinical Cases In Mineral And Bone Metabolism : The Official Journal Of The Italian Society Of Osteoporosis, Mineral Metabolism, And Skeletal Diseases*, 8(1), 21–24.
45. Mousaei Ghasroldasht, M., Seok, J., Park, H. S., Liakath Ali, F. B., & Al-Hendy, A. (2022). Stem Cell Therapy: From Idea To Clinical Practice. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(5), 2850. <https://doi.org/10.3390/Ijms23052850>
46. Nauth, A., Schemitsch, E., Norris, B., Nollin, Z., & Watson, J. T. (2018). Critical-Size Bone Defects: Is There A Consensus For Diagnosis And Treatment?. *Journal Of Orthopaedic Trauma*, 32 Suppl 1, S7–S11. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001115>
47. Navarro, M., Michiardi, A., Castaño, O., & Planell, J. A. (2008). Biomaterials In Orthopaedics. *Journal Of The Royal Society, Interface*, 5(27), 1137–1158. <https://doi.org/10.1098/Rsif.2008.0151>
48. Oftadeh, R., Perez-Viloria, M., Villa-Camacho, J. C., Vaziri, A., & Nazarian, A. (2015). Biomechanics And Mechanobiology Of Trabecular Bone: A Review. *Journal Of Biomechanical Engineering*, 137(1), 0108021–01080215. <https://doi.org/10.1115/1.4029176>
49. Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., & Maffulli, N. (2014). Bone Regenerative Medicine: Classic Options, Novel Strategies, And Future

- Directions. *Journal Of Orthopaedic Surgery And Research*, 9(1), 18.
<https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>
50. Oryan, A., Monazzah, S., & Bigham-Sadegh, A. (2015). Bone Injury And Fracture Healing Biology. *Biomedical And Environmental Sciences : BES*, 28(1), 57–71. <https://doi.org/10.3967/Bes2015.006>
 51. Palmer, L. C., Newcomb, C. J., Kaltz, S. R., Spoerke, E. D., & Stupp, S. I. (2008). Biomimetic Systems For Hydroxyapatite Mineralization Inspired By Bone And Enamel. *Chemical Reviews*, 108(11), 4754–4783. <https://doi.org/10.1021/Cr8004422>
 52. Panja, N., Maji, S., Choudhuri, S., Ali, K. A., & Hossain, C. M. (2022). 3D Bioprinting Of Human Hollow Organs. *AAPS Pharmscitech*, 23(5), 139. <https://doi.org/10.1208/S12249-022-02279-9>
 53. Qi, X., Zhang, J., Yuan, H., Xu, Z., Li, Q., Niu, X., Hu, B., Wang, Y., & Li, X. (2016). Exosomes Secreted By Human-Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Mesenchymal Stem Cells Repair Critical-Sized Bone Defects Through Enhanced Angiogenesis And Osteogenesis In Osteoporotic Rats. *International Journal Of Biological Sciences*, 12(7), 836–849. <https://doi.org/10.7150/Ijbs.14809>
 54. Raposo, G., & Stoorvogel, W. (2013). Extracellular Vesicles: Exosomes, Microvesicles, And Friends. *The Journal Of Cell Biology*, 200(4), 373–383. <https://doi.org/10.1083/Jcb.201211138>
 55. Re, F., Gabusi, E., Manferdini, C., Russo, D., & Lisignoli, G. (2021). Bone Regeneration Improves With Mesenchymal Stem Cell Derived Extracellular Vesicles (Evs) Combined With Scaffolds: A Systematic Review. *Biology*, 10(7), 579. <https://doi.org/10.3390/Biology10070579>
 56. Ren, Z., Wang, Y., Ma, S., Duan, S., Yang, X., Gao, P., Zhang, X., & Cai, Q. (2015). Effective Bone Regeneration Using Thermosensitive Poly(N-Isopropylacrylamide) Grafted Gelatin As Injectable Carrier For Bone Mesenchymal Stem Cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(34), 19006–19015. <https://doi.org/10.1021/Acsami.5b02821>
 57. Roseti, L., Parisi, V., Petretta, M., Cavallo, C., Desando, G., Bartolotti, I., & Grigolo, B. (2017). Scaffolds For Bone Tissue Engineering: State Of The Art And New Perspectives. *Materials Science & Engineering. C, Materials For Biological Applications*, 78, 1246–1262. <https://doi.org/10.1016/J.Msec.2017.05.017>
 58. Santos, A., , Sinn Aw, M., , Bariana, M., , Kumeria, T., , Wang, Y., , & Losic, D., (2014). Drug-Releasing Implants: Current Progress, Challenges And Perspectives. *Journal Of Materials Chemistry. B*, 2(37), 6157–6182. <https://doi.org/10.1039/C4tb00548a>

59. Seitz, J. M., Durisin, M., Goldman, J., & Drelich, J. W. (2015). Recent Advances In Biodegradable Metals For Medical Sutures: A Critical Review. *Advanced Healthcare Materials*, 4(13), 1915–1936. <https://doi.org/10.1002/Adhm.201500189>
60. Su, P., Tian, Y., Yang, C., Ma, X., Wang, X., Pei, J., & Qian, A. (2018). Mesenchymal Stem Cell Migration During Bone Formation And Bone Diseases Therapy. *International Journal Of Molecular Sciences*, 19(8), 2343. <https://doi.org/10.3390/Ijms19082343>
61. Sun, B., Peng, J., Wang, S., Liu, X., Zhang, K., Zhang, Z., Wang, C., Jing, X., Zhou, C., & Wang, Y. (2018). Applications Of Stem Cell-Derived Exosomes In Tissue Engineering And Neurological Diseases. *Reviews In The Neurosciences*, 29(5), 531–546. <https://doi.org/10.1515/Revneuro-2017-0059>
62. Sutula, L. C., Collier, J. P., Saum, K. A., Currier, B. H., Currier, J. H., Sanford, W. M., Mayor, M. B., Wooding, R. E., Sperling, D. K., & Williams, I. R. (1995). The Otto Aufranc Award. Impact Of Gamma Sterilization On Clinical Performance Of Polyethylene In The Hip. *Clinical Orthopaedics And Related Research*, (319), 28–40.
63. Swanson, W. B., Zhang, Z., Xiu, K., Gong, T., Eberle, M., Wang, Z., & Ma, P. X. (2020). Scaffolds With Controlled Release Of Pro-Mineralization Exosomes To Promote Craniofacial Bone Healing Without Cell Transplantation. *Acta Biomaterialia*, 118, 215–232. <https://doi.org/10.1016/J.Actbio.2020.09.052>
64. Tadjoedin, E. S., De Lange, G. L., Bronckers, A. L., Lyaruu, D. M., & Burger, E. H. (2003). Deproteinized Cancellous Bovine Bone (Bio-Oss) As Bone Substitute For Sinus Floor Elevation. A Retrospective, Histomorphometrical Study Of Five Cases. *Journal Of Clinical Periodontology*, 30(3), 261–270. <https://doi.org/10.1034/J.1600-051x.2003.01099.X>
65. Tan, S. H. S., Wong, J. R. Y., Sim, S. J. Y., Tjio, C. K. E., Wong, K. L., Chew, J. R. J., Hui, J. H. P., & Toh, W. S. (2020). Mesenchymal Stem Cell Exosomes In Bone Regenerative Strategies-A Systematic Review Of Preclinical Studies. *Materials Today. Bio*, 7, 100067. <https://doi.org/10.1016/J.Mtbio.2020.100067>
66. Thanganathan, U., & Nogami, M. (2015). Investigations On Effects Of The Incorporation Of Various Ionic Liquids On PVA Based Hybrid Membranes For Proton Exchange Membrane Fuel Cells. *International Journal Of Hydrogen Energy*, 40(4), 1935–1944. <https://doi.org/10.1016/J.Ijhydene.2014.11.099>

67. Théry, C., Amigorena, S., Raposo, G., & Clayton, A. (2006). Isolation And Characterization Of Exosomes From Cell Culture Supernatants And Biological Fluids. *Current Protocols In Cell Biology*, Chapter 3, .
<https://doi.org/10.1002/0471143030.Cb0322s30>
68. Tong, H., Wang, X., Song, T., Gao, F., Yin, J., Li, H., Sun, X., Wang, Y., Yin, N., & Zhao, Z. (2015). Trans-Sutural Distraction Osteogenesis For Midfacial Hypoplasia In Growing Patients With Cleft Lip And Palate: Clinical Outcomes And Analysis Of Skeletal Changes. *Plastic And Reconstructive Surgery*, 136(1), 144–155.
<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000001375>
69. Tovar, N., Witek, L., Atria, P., Sobieraj, M., Bowers, M., Lopez, C. D., Cronstein, B. N., & Coelho, P. G. (2018). Form And Functional Repair Of Long Bone Using 3D-Printed Bioactive Scaffolds. *Journal Of Tissue Engineering And Regenerative Medicine*, 12(9), 1986–1999.
<https://doi.org/10.1002/Term.2733>
70. Tripathi, G., & Basu, B. (2012). A Porous Hydroxyapatite Scaffold For Bone Tissue Engineering: Physico-Mechanical And Biological Evaluations. *Ceramics International*, 38(1), 341–349.
<https://doi.org/10.1016/J.Ceramint.2011.07.012>
71. Trohatou, O., & Roubelakis, M. G. (2017). Mesenchymal Stem/Stromal Cells In Regenerative Medicine: Past, Present, And Future. *Cellular Reprogramming*, 19(4), 217–224. <https://doi.org/10.1089/Cell.2016.0062>
72. Tunçay, Ö. E. (2013). Biyomimetik Yöntemle Bor Katkılı Doku İskelelerinin Geliştirilmesi ve Kemik Doku Mühendisliğindeki Etkinliklerinin Araştırılması.
73. Turnbull, G., Clarke, J., Picard, F., Riches, P., Jia, L., Han, F., Li, B., & Shu, W. (2017). 3D Bioactive Composite Scaffolds For Bone Tissue Engineering. *Bioactive Materials*, 3(3), 278–314.
<https://doi.org/10.1016/J.Bioactmat.2017.10.001>
74. Vukajlovic, D., Parker, J., Bretcanu, O., & Novakovic, K. (2019). Chitosan Based Polymer/Bioglass Composites For Tissue Engineering Applications. *Materials Science & Engineering. C, Materials For Biological Applications*, 96, 955–967.
<https://doi.org/10.1016/J.Msec.2018.12.026>
75. Wang, L., Xu, L., Peng, C., Teng, G., Wang, Y., Xie, X., & Wu, D. (2019). The Effect Of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell And Nano-Hydroxyapatite/Collagen I/Poly-L-Lactic Acid Scaffold Implantation On The Treatment Of Avascular Necrosis Of The Femoral Head In Rabbits.

- Experimental And Therapeutic Medicine, 18(3), 2021–2028.
<https://doi.org/10.3892/Etm.2019.7800>
76. Wang, W., & Yeung, K. W. K. (2017). Bone Grafts And Biomaterials Substitutes For Bone Defect Repair: A Review. *Bioactive Materials*, 2(4), 224–247. <https://doi.org/10.1016/J.Bioactmat.2017.05.007>
 77. Watson, D. C., Bayik, D., Srivatsan, A., Bergamaschi, C., Valentin, A., Niu, G., Bear, J., Monninger, M., Sun, M., Morales-Kastresana, A., Jones, J. C., Felber, B. K., Chen, X., Gursel, I., & Pavlakis, G. N. (2016). Efficient Production And Enhanced Tumor Delivery Of Engineered Extracellular Vesicles. *Biomaterials*, 105, 195–205. <https://doi.org/10.1016/J.Biomaterials.2016.07.003>
 78. Williams, J. M., Adewunmi, A., Schek, R. M., Flanagan, C. L., Krebsbach, P. H., Feinberg, S. E., Hollister, S. J., & Das, S. (2005). Bone Tissue Engineering Using Polycaprolactone Scaffolds Fabricated Via Selective Laser Sintering. *Biomaterials*, 26(23), 4817–4827. <https://doi.org/10.1016/J.Biomaterials.2004.11.057>
 79. Xie, R., Hu, J., Hoffmann, O., Zhang, Y., Ng, F., Qin, T., & Guo, X. (2018). Self-Fitting Shape Memory Polymer Foam Inducing Bone Regeneration: A Rabbit Femoral Defect Study. *Biochimica Et Biophysica Acta. General Subjects*, 1862(4), 936–945. <https://doi.org/10.1016/J.Bbagen.2018.01.013>
 80. Yamashita, T., Takahashi, Y., & Takakura, Y. (2018). Possibility Of Exosome-Based Therapeutics And Challenges In Production Of Exosomes Eligible For Therapeutic Application. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 41(6), 835–842. <https://doi.org/10.1248/Bpb.B18-00133>
 81. Yamashita, T., Takahashi, Y., Nishikawa, M., & Takakura, Y. (2016). Effect Of Exosome Isolation Methods On Physicochemical Properties Of Exosomes And Clearance Of Exosomes From The Blood Circulation. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics : Official Journal Of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik E.V*, 98, 1–8. <https://doi.org/10.1016/J.Ejpb.2015.10.017>
 82. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem Cells: Past, Present, And Future. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 68. <https://doi.org/10.1186/S13287-019-1165-5>
 83. Zhai, M., Zhu, Y., Yang, M., & Mao, C. (2020). Human Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Enhance Cell-Free Bone Regeneration By Altering Their Mirnas Profiles. *Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany)*, 7(19), 2001334. <https://doi.org/10.1002/Advs.202001334>

84. Zhang, M., Li, Y., Feng, T., Li, R., Wang, Z., Zhang, L., Yin, P., & Tang, P. (2022). Bone Engineering Scaffolds With Exosomes: A Promising Strategy For Bone Defects Repair. *Frontiers In Bioengineering And Biotechnology*, 10, 920378. <https://doi.org/10.3389/Fbioe.2022.920378>
85. Zhang, T., Tian, T., & Lin, Y. (2022). Functionalizing Framework Nucleic-Acid-Based Nanostructures For Biomedical Application. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla.)*, 34(46), E2107820. <https://doi.org/10.1002/Adma.202107820>
86. Zhang, X., Li, Y., Chen, Y. E., Chen, J., & Ma, P. X. (2016). Cell-Free 3D Scaffold With Two-Stage Delivery Of Mirna-26a To Regenerate Critical-Sized Bone Defects. *Nature Communications*, 7, 10376. <https://doi.org/10.1038/Ncomms10376>
87. Zhu, L., Luo, D., & Liu, Y. (2020). Effect Of The Nano/Microscale Structure Of Biomaterial Scaffolds On Bone Regeneration. *International Journal Of Oral Science*, 12(1), 6. <https://doi.org/10.1038/S41368-020-0073-Y>

Ameliyat Sonrası Bulantı ve Kusma

Zeynep KIZILCIK ÖZKAN¹, Figen DIĞIN²

1 Dr. Öğr. Üyesi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD, Edirne, Türkiye, ORCID: 0000-0003-1892-241X

2 Dr. Öğr. Üyesi Kırklareli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ABD. Kırklareli, Türkiye. ORCID: 0000-0003-1861-0221

Tanım

Bulantı kelimesi Türk Dil Kurumu tarafından midede hissedilen ve insanda kusacakmış hissi uyandıran bir durum olarak tabir edilirken (Türk Dil Kurumu, [TDK] 2022) öğürme; mide içeriği dışarı atılmaksızın mide kaslarının refleksidir (İslam & Jain, 2004). Üst mide içeriğinin güçlü kasılmalar sonucu ağza doğru hareket etmesine kusma denilmektedir. Ameliyat sonrası bulantı ve kusma (ASBK) ameliyat sonrası özellikle volatil ajanlara bağlı olarak ortaya çıkan, yaygın, rahatsızlık verici ve anestezinin en önemli korkutucu yan etkilerinden biridir (Watcha & White, 1992; Gibbison & Spender, 2009).

İnsidans

ASBK cerrahiden sonraki ilk 24 saatte hastaların %20-30'unu etkiler (Gibbison & Spender, 2009). Meta analiz çalışmasında ASBK görülme oranı %27,7, ameliyat sonrası bulantı (ASB) görülme oranı %31,4 ve ameliyat sonrası kusma (ASK) görülme oranı %16,8 olarak bildirilmiştir (Amirshahi, Behnamfar, Badakhsh et al., 2020). Sonuç olarak cerrahi işlem geçiren 4 hastadan 1'i ASBK'dan muzdarip olmaktadır (Apfel, Philip, Cakmakaya, et al., 2012).

Etyoloji ve risk faktörleri

Kusmanın nedenleri; farengeal stimülasyon, abdominal distansiyon, abdominal alan cerrahisi, anestezi ajanlar, ağrı, opiat kullanımı, hipoksi, hipertansiyon, vestibular sisteme ilişkin bozukluklar, psikolojik faktörler vb. olarak belirtilmektedir (İslam & Jain, 2004). ASBK için birçok tetikleyici faktör mevcuttur. Hastaya ait (kadın olmak (Kanıt B1), sigara içmemek (Kanıt B1), araç tutması öyküsü olmak (Kanıt B1), ASBK öyküsü olmak (Kanıt B1), ameliyata ilişkin (oftalmik, jinekolojik, abdominal cerrahi (Kanıt B1), laparoskopik cerrahi (Kanıt B1) vb.) ve anesteziye ait faktörler (volatil anestetikler, anestezi süresi, opiat kullanımı) (Kanıt A1), diğer faktörler (kaygı (Kanıt B1), migren (Kanıt B1), beden kitle indeksi (Kanıt B1)) (Jin, Gan, & Bergese, 2020) olmak üzere sıralanabilir. En güçlü risk faktörü kadın cinsiyetidir (Gibbison & Spender, 2009). Kadınların erkeklere oranla 2-4 kat fazla risk altında olduğu ifade edilmiştir (Gibbison & Spender, 2009). Sigara içenlerde ASBK daha az gözlenmektedir. ASBK riskini sorgulamada en iyi bilinen skorlama sistemleri basitleştirilmiş Apfel skoru ve Koivuranta skorudur (Gan, Belani, Bergese, et al., 2020; Gibbison & Spender, 2009). Apfel skorlaması 4 risk faktörünü sorgulamaktadır. Skorlamada yer alan risk faktörleri; cinsiyet, sigara kullanımı, ameliyat sonrası opiat kullanımı, 1 saatten uzun operasyon süresi ve geçmişte ASBK veya araç tutması öyküsüdür (Apfel, Läärä, & Koivuranta, 1999).

Multimodal analjeziden yararlanarak opioid kullanımını sınırlandırmak, yeterli hidrasyonu (Kanıt A1) sağlamak, volatil anestezi, nitroz oksit (Kanıt A1) ve yüksek

doz neostigmin (Kanıt A2) kullanımından olabildiğince kaçınılmak risk azaltmaya yönelik girişimlerdenir (Gibbison & Spender, 2009; Schaefer, Kranke, Weibel, et al., 2016; Schraag, Pradelli, Alsaleh, et al., 2018; Gan, Belani, Bergese, et al., 2020).

Komplikasyonları

ASBK'nin ciddi sonuçları; pulmoner aspirasyon, yara ayrılması, özefageal rüptür, göz içi ve kafa içi basınçlarında artma elektrolit dengesizliğidir (Aygin, 2016). Ameliyat sonrasında anestezi ve analjezik ilaçlara bağlı olarak hava yolu refleksleri tam olarak dönmediğinden, ASBK pulmoner aspirasyon riskini artırarak hayati açıdan tehlikeye neden olabilmektedir. Kusmalar sıvı ve elektrolit dengesizliğine de yol açabilmektedir (Dağ, & Pamukçu, 2007). Kusma olayının gerçekleşmesi, anestezi sonrası bakım ünitesinden ayrılmada 20 dakika gecikmeye sebep olabilmektedir (Gibbison & Spender, 2009). Diğer yandan ASBK hastanede kalış süresini ve hastane masraflarını artırırken, hasta memnuniyetini ve psikolojik konforu azalttığı gözlenmiştir (Gibbison & Spender, 2009; Kitzler, 2010).

Farmakolojik yönetimi

Farmakolojik girişim olarak antiemetik ilaçlar kullanılır. Bir ya da iki risk faktörü taşıyan hastalarda iki ilaç kombine olarak kullanılabilir. Üç ve daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda ise üç ya da dört farmakolojik ajanın multimodal olarak kullanıldığı bildirilmektedir (Gan, Belani, Bergese, et al., 2020). Genelde 2 ilacın kombine kullanımı daha etkin tedavi sağlamaktadır. Düşük riskli hastalarda 5-Hydroxytryptamine (5-HT)₃ antagonistleri ya da deksametazon, orta riskli hastalarda (5-HT)₃ ve deksametazon birlikte ve yüksek riskli hastalarda (5-HT)₃ antagonistleri, deksametazon ve total intravenöz anestezi kombinasyonu kullanılmaktadır. (5-HT)₃ antagonistleri olarak ondansetron bu sınıfın en etkilisidir (Kanıt A1) (Gan, Belani, Bergese, et al., 2020). Yan etkileri; baş ağrısı, konstipasyon, bradikardi ve kızarma duygusudur. Steroidler; maksimum etki için cerrahi işlemin başında 4-5 mg. verilmelidir. Diabetik hastalarda kan glikoz seviyelerini birkaç gün yükselttiğinden kullanımından kaçınılmalıdır. Antihistamin (H₁ antagonistleri); olarak siklizin bu sınıfta yer almaktadır. Düşük pH sebebiyle ağırlı enjeksiyona neden olmaktadır (Gan, Belani, Bergese, et al., 2020; Gibbison & Spender, 2009). Nörokinin Reseptör (NR)₁ reseptör antagonistleri mide ve beyin cerrahisi gibi ameliyat sonrası kusmanın çok istenmediği durumlarda yararlı profilaktik antiemetik olarak tercih edilmektedir. Kortikosteroidler de ASBK insidansını azaltmada kullanılmaktadır. Ancak tekrarlayan dozlar kortikosteroidlerle ilişkili komplikasyonları (hiperglisemi, kanama, enfeksiyon vb.) gündeme getirmektedir (Gan, Belani, Bergese, et al., 2020).

Nonfarmakolojik yönetimi

Nonfarmakolojik girişimlerin arasında akupunktur ve akupunkturdan türetilmiş teknikler (iğneli akupunktur, akupresür cihazları, sinir stimülatörü, elektriksel stimülasyon iğneleri ve lazer vb.) ASBK'nin önlenmesinde yararlı girişimlerdir (Gibbison & Spender, 2009; Kim, Choi, Eum, et al., 2019). Güncel meta analiz sonuçlarına göre akupunktur tedavisi plasebo ve olağan bakımdan üstün görülmektedir ve ASB ile karşılaştırıldığında, ASK'yı kontrol etmede daha kolaylık sağladığı belirtilmiştir. Akupunktur, ASBK'nin önlenmesinde etkili bir alternatif olarak kabul edilmiştir (Fu, Wu, Shu, et al., 2020; Zheng, Xiong, Liu, et al., 2021).

Bir meta-analizin sonuçları, zencefilin ASB'yi azaltabileceğini ancak ASK, ASBK ve antiemetik ilaç kullanımı insidans oranlarında anlamlı bir fark göstermediğini göstermektedir (Lu, Chen, Yan, et al., 2022). Zencefilin etkinliğini değerlendiren başka bir meta analizde; zencefil ASBK'yı azaltmada etkin bulunmuş ve zencefil alerjisi olmayan hastalar için kullanılabilir onayı almıştır (Zhu, Dai, Huang, et al., 2021). Bununla birlikte nane yağının hoş kokusu ve rahatlatıcı etkisi nedeniyle ASBK yönetiminde tek başına veya başka aromaterapik ajanlarla birlikte uygulanabildiği bilinmektedir (Brown, Danda & Fahey 2018; Joulaeeraad, Ozgoli, Hajimehdipoor et al., 2017). Güncel bir sistematik derlemedeyse; bulantı ve kusmanın tedavisinde inhale izopropil alkol inhalasyonu kullanımını destekleyen güçlü kanıtlar olmadığı bilgisi paylaşılmıştır (Erdogan-Ongel, Heung, Rozman de Moraes et al., 2022). Hines ve ark. (2018) tarafından yapılan sistematik derlemede de düşük kaliteli kanıtlar, aromaterapi alan katılımcıların daha az antiemetik ilaca ihtiyaç duyabileceğini göstermektedir. Scharfenberg ve ark. (2022) çalışmasında nonfarmakolojik olarak boynun arka üst kısmına bir buz paketinin uygulanması anestezi sonrası bakım ünitesi hastalarının çok hafif ila orta derecede ASB'yi azaltmada etkili bulunmuştur. Kanıta dayalı önerilerde yer alamayan yöntemlerin etkinliğinin belirlenmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ameliyat olan hastalarda hipovolemi ASBK açısından risk faktörü olabilmektedir (Jelting, Klein, Harlander et al., 2017). Hastaların ameliyat öncesi, sırası ve sonrası bakım sürecinde vücudunun sıvı ve elektrolit ihtiyacının karşılanması gerekmektedir (Dağıstanlı, Kalaycı ve Kara, 2018). Aç kalma süresinin en aza indirilmesi bu noktada önem taşımaktadır (Kim, Choi, Eum, et al., 2019). Hastalarda hipovolemiye bağlı gelişen hipotansiyon da bulantıyı arttırabilmektedir. Bu durumda hastalara sıvı replasmanının yapılması ve hayati bulguların takip edilmesi hipotansiyonun da önlenmesinde etkili olmaktadır (Dağıstanlı, Kalaycı ve Kara, 2018). Bir meta-analizde, kristalloidlerle sıvı takviyesine kıyasla, kolloidlerin daha uzun ameliyatlarda (>3 saat) daha kısa ameliyatlara (<3 saat) kıyasla ASBK riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir (Kim, Choi, Eum, et al., 2019).

ASBK önlemek için önerilen diğer bir yöntem solunumun kontrolünün sağlanmasıdır. Solunum kontrolü sayesinde hastaların anksiyete yönetimine katkı sağlandığı ve bu sayede de hastanın ASBK'sının azaldığı bilinmektedir (Hodge, McCarthy, & Pierce, 2014). Dolayısıyla hemşireler tarafından ameliyat öncesinde öğretilen solunum egzersizlerinin ASBK kontrolünde etkili olabileceği belirtilmektedir (Özkum, & Dal., 2011). Ameliyat öncesi öğretilen solunum egzersizleri bu noktada önem arz etmektedir (Durmaz ve Burucu, 2019).

Literatürde mobilizasyon sorunu olan hastaların gastrointestinal sistem sorunları yaşama riskinin yüksek olduğu ve ASBK'nin da bu riskler arasında olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle ameliyat öncesi mobilizasyon sorunu olan hastaların ASBK açısından daha yakın izlenmesi önerilmektedir (Dağıstanlı, Kalaycı ve Kara, 2018).

ASBK'ya yönelik önlemler ve girişimlere rağmen yine de bulantı ve kusma gelişmiş ise; kusma başladıktan sonra hastanın destekleyici IV sıvıların kullanıp sıvı kaybını karşılayarak hipotansiyon ve dehidratasyon gelişimi önlenmeli, kusmuğun içeriği, miktarı, rengi ve kokusu kaydedilmeli, aspirasyon olasılığına karşı kontrendike değilse hastanın başı yükseltilmeli veya başı yana çevrilmeli, kusma sırasında insizyon bölgesi desteklenmeli, ağız bakımı ve yüze soğuk kompresyon uygulanması ve ortamın havalandırılmasıyla hasta rahatlatılmalıdır (Aygin, 2016; Dağıstanlı, Kalaycı ve Kara, 2018; Kim, Choi, Eum, et al., 2019).

Sonuç

Bulantı ve kusma, cerrahi hastaları ve sağlık profesyonelleri için büyük bir sorun oluşturmaktadır (Schlesinger, Weibel & Kranke. 2022). ASBK sürecinin yönetimi, hasta sonuçlarının iyileştirilmesinde, sağlık profesyonellerinin başarı sağlamasında ve sağlık maliyetlerinin azalmasında önem arz etmektedir (Tateosian, Champagne, & Gan, 2018). Dolayısıyla ASBK riskinin belirlenmesi ve risk değerlendirme araçlarının kullanılması, risklerin azaltılması, profilaksinin sağlanması, multimodal yaklaşımla tedavi edilmesi ASBK yönetimi için izlenecek stratejilerdendir. Hemşireler ASBK yönetimine ilişkin kanıta dayalı uygulamalara bağlı kalarak gereken girişimleri uygulamalıdır (Schlesinger, Weibel & Kranke. 2022). ASBK önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan modalitelerin riskleri ve yararları da dikkate alınmalıdır (Tateosian, Champagne, & Gan, 2018).

Kaynaklar

1. Amirshahi, M., Behnamfar, N., Badakhsh, M., Rafiemanesh, H., Keikhaie, K. R., Sheyback, M., & Sari, M. (2020). Prevalence of postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 14 (1), 48–56. https://doi.org/10.4103/sja.SJA_401_19
2. Apfel, C. C., Läärä, E., Koivuranta, M., Greim, C. A., & Roewer, N. (1999). A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology*, 91 (3), 693–700. <https://doi.org/10.1097/00000542-199909000-00022>
3. Apfel, C. C., Philip, B. K., Cakmakkaya, O. S., Shilling, A., Shi, Y. Y., Leslie, J. B., Allard, M., Turan, A., Windle, P., Odom-Forren, J., Hooper, V. D., Radke, O. C., Ruiz, J., & Kovac, A. (2012). Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery?. *Anesthesiology*, 117 (3), 475–486. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318267ef31>
4. Aygin, D. (2016). Bulantı ve kusma. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 20(1); 44-56.
5. Brown, L., Danda, I., & Fahey, T. (2018). A quality improvement project to determine the effect of aromatherapy on postoperative nausea and vomiting in a short-stay surgical population. *AORN Journal*, 108 (4). doi: <http://doi.org/10.1002/aorn.12366>
6. Dağ, T. M., & Pamukçu, Z. (2007). *Haloperidolün postoperatif bulantı kusma üzerine etkisi*. (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Trakya Üniversitesi, Edirne.
7. Dağıstanlı, S., Kalaycı, M., & Kara, Y. (2018). Genel cerrahide ERAS protokolünün değerlendirilmesi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 10(Ek sayı), 9-20. doi: 10.5222/iksst.2018.43043
8. Durmaz, M., & Burucu, R. (2019). Ameliyat sonrası bulantı ve kusmayı önlemede kullanılan farmakolojik olmayan yöntemlerin kanıt düzeyleri. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 4 (3): 97-104.
9. Erdogan-Ongel, E., Heung, Y., Rozman de Moraes, A., Geng, Y., & Bruera, E. (2022). Inhalation of isopropyl alcohol for the management of nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of Palliative Medicine*, <https://doi.org/10.1089/jpm.2022.0332>

10. Fu, C., Wu, T., Shu, Q., Song, A., & Jiao, Y. (2020). Acupuncture therapy on postoperative nausea and vomiting in abdominal operation: A Bayesian network meta analysis. *Medicine*, 99 (23), e20301. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020301>
11. Gan, T. J., Belani, K. G., Bergese, S., Chung, F., Diemunsch, P., Habib, A. S., Jin, Z., Kovac, A. L., Meyer, T. A., Urman, R. D., Apfel, C. C., Ayad, S., Beagley, L., Candiotti, K., Englesakis, M., Hedrick, T. L., Kranke, P., Lee, S., Lipman, D., Minkowitz, H. S., ... Philip, B. K. (2020). Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia And Analgesia*, 131(2), 411–448. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004833>
12. Gibbison, B., & Spender, R. (2009). Post-operative nausea and vomiting. *Perioperative Care Anaesthesia And Intensive Care Medicine*, 10 (12): 583-585.
13. Hodge, N., McCarthy, M., & Pierce, R. (2014). A prospective randomized study of the effectiveness of aromatherapy for relief of postoperative nausea and vomiting. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 29 (2), 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2012.12.004>
14. Hines, S., Steels, E., Chang, A., & Gibbons, K. (2018). Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *The Cochrane Database Of Systematic Reviews*, 3 (3), CD007598. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007598.pub3>
15. İslam, S., & Jain, P. (2004). Post-operative nausea and vomiting (PONV) : a review article. *Indian Journal of Anaesthesia*, 2004; 48 (4): 253-258.
16. Jelting, Y., Klein, C., Harlander, T., Eberhart, L., Roewer, N., & Kranke, P. (2017). Preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anesthesia for cesarean section: challenges and solutions. *Local and Regional Anesthesia*, 10, 83-90. <https://doi.org/10.2147/LRA.S111459>
17. Jin, Z., Gan, T. J., & Bergese, S. D. (2020). Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting (PONV): A review of current recommendations and emerging therapies. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 16, 1305-1317. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S256234>
18. Joulaeerad, N., Ozgoli, G., Hajimehdipoor, H., Ghasami, E., & Salehimoghaddam, F. (2017). Effect of aromatherapy with peppermint oil on the severity of nausea and vomiting in pregnancy: a single-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Reproduction & Infertility*, 189 (1), 32-38. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29850445>

- 19.Kitzler, R. (2010). The Role of Aromatherapy in Postoperative Nausea and Vomiting. *Journal of Nursing Perianesthesia Nursing*, 25 (3): 188. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2010.04.016>
- 20.Kim, H. J., Choi, S.H, Eum, D., Kim, S. H. (2018). Is perioperative colloid infusion more effective than crystalloid in preventing postoperative nausea and vomiting?: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 98 (7):e14339. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014339>
- 21.Lu, C., Chen, X., Yan, X., He, J., & Nie, Z. (2022). The preventive and relieving effects of ginger on postoperative nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal Of Nursing Studies*, 125, 104094. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2021.104094>
- 22.Özkum, A. İ., & Dal, Ü. (2011). Abdominal cerrahi girişim uygulanan hastalarda görülen erken dönem sorunları ve bu sorunlara yönelik hemşirelik uygulamaları. *Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 18 (2), 36-46.
- 23.Schaefer, M. S., Kranke, P., Weibel, S., Kreysing, R., & Kienbaum, P. (2016). Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: A systematic review and meta-analysis. *European Journal Of Anaesthesiology*, 33(10), 750–760. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000520>
- 24.Scharfenberg, D. R., Salcido, A., Malone, P., Clark, J., & Steele, M. A. (2022). Managing postoperative nausea with an application of ice pack to the posterior upper neck. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 37 (6), 774–777. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2021.12.010>
- 25.Schlesinger, T., Weibel, S., & Kranke, P. (2022). Postoperative/postdischarge nausea and vomiting: evidence-based prevention and treatment. *Current Opinion in Anaesthesiology*, <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000001200>
- 26.Schraag, S., Pradelli, L., Alsaleh, A. J. O., Bellone, M., Ghetti, G., Chung, T. L., Westphal, M., & Rehberg, S. (2018). Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and in-patient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiology*, 18(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0632-3>
- 27.Tateosian, V. S., Champagne, K., & Gan, T. J. (2018). What is new in the battle against postoperative nausea and vomiting?. Best practice & research. *Clinical Anaesthesiology*, 32 (2), 137–148. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2018.06.005>

28. Türk Dil Kurumu. Güncel Türkçe sözlük. 12.12.2022 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/> adresinden alındı.
29. Watcha, M. F., & White, P. F. (1992). Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, 77 (1): 162–184. <https://doi.org/10.1097/00000542-199207000-00023>
30. Zheng, X. Z., Xiong, Q. J., Liu, D., Wei, K., & Lai, Y. (2021). Effectiveness of acupuncture therapy on postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 36 (5), 564–572. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.12.005>
31. Zhu, W., Dai, Y., Huang, M., & Li, J. (2021). Efficacy of Ginger in Preventing Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal Of Nursing Scholarship : An Official Publication Of Sigma Theta Tau International Honor Society Of Nursing*, 53 (6), 671–679. <https://doi.org/10.1111/jnu.12691>

Emzirme (Lohusalık) Döneminde Beslenme

ZeynepTÜRESİN¹, Burcu Çağla GENÇ²

1 Yüksek Lisans Öğrencisi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
ORCID NUMARASI:0000-0003-1510-0445

2 Yüksek Lisans Öğrencisi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
ORCID NUMARASI:0000-0003-1663-1926

Emzirme döneminde anneden bebeğini besleyebilmesi için süt salgılanır. Bu dönemde annenin yeterli beslenmesi hem kendi sağlığı için hem de bebeğinin sağlığı için önemlidir. Annenin besin öğelerinden yeterli düzeyde alması bebeğin gelişimini etkiler. Anne bebeğini emzirdiği için kendi vücudundaki besin öğelerinden bebek de yararlanıp kullanır. Bu süreçte annenin yetersiz beslenmesi enerji kaybına yol açarak halsizlik ve yorgunluk oluşturur ayrıca süt üretiminde azalmaya da neden olabileceğinden bebeğini yeteri kadar doyuramamaya başlar ve bebekte de (huzursuzluk ağlama sarılık vb.) durumlar görülebilir bebeğin de sorunlarla karşılaşan anne de psikolojikmen yıpranır.

Bebeğin gelişimi ve büyümesini anne sütünün miktarı, içeriği, annenin emzirme sıklığı etkilemektedir. Bu yüzden de annenin yeterli ve dengeli düzeyde beslenmesi gerekmektedir.

Laktasyon Dönemi Beslenmesinin Anne Sütü Miktarı ve İçeriğine Etkisi

Emzirme döneminde annenin tüketmesi gereken besin miktarının artmasına rağmen besin öğeleri ve enerji alımı yönünden çok az beslenilmediği sürece yeterli miktarda süt üretimi gerçekleşir ve sütün kalitesinde bir problem olmaz.

Emzirme döneminde sütteki yağ asidi miktarı çok önemlidir anne yetersiz beslendiği zaman yağ asidi yönünden sütün bileşenlerinde azalma görülür ve bebeğin zihinsel gelişimini olumsuz yönde etkiler.

Laktasyon Dönemindeki Ağırlık Denetimi

Emzirme döneminde süt salgılanması için gerekli olan enerji, annenin yeterli beslenmesinin yanı sıra annenin vücudundaki yağ oranından da etkilenmektedir. Anne yetersiz beslenirse bebeğini emzirdiği zaman vücuttaki yağ oranında azalma ve anne de zayıflama meydana gelir bu durum anne de enerji kaybına da yol açacağından halsizlik oluşur. Bu sebeple annenin yeterli düzeyde beslenmesindeki en önemli Amaç kendi sağlığını koruyup bebeği içinde gerekli süt miktarını ve içeriğini sağlayabilmektir.

Doğumdan sonra ilk 6 ayda 0.5-1 kg/ay kaybı normaldir kendini yorup bilerek kilo kaybetmek vücut sağlığı için iyi değildir ve önerilmemektedir.

Laktasyon Dönemindeki Enerji ve Makro Besin Öğeleri Gereksinimi Enerji

Emzirme döneminde beslenme ile alınan enerjinin 4/5'i süt salgılamak için kullanılır. Bu yüzden anne ek olarak günde 500 kalori daha enerji almalıdır. Totalde günlük 1800 kcal enerji alımı gereklidir.

Besin grupları	Porsiyon	Öğün vakti	Besin miktarı
Süt ve süt ürünleri	4-5	Kahvaltı	1 kupa (240 ml) süt + 1 labrit katısu beyaz peynir
		Kuşluk	-
		Öğle	1 küçük kase yoğurt (200 ml)
		İkinci	1 kupa kefir (240 ml)
		Akşam	1 küçük kase yoğurt (200 ml)
Et, tavuk, balık, yumurta, kuru baklagiller, yağlı tohumlar	4-5	Gece	1 kupa süt (240 ml)
		Kahvaltı	2 adet haşlanmış yumurta
		Kuşluk	-
		Öğle	3-4 kofte büyüklüğü veya 1 el ayası kadar et/tavuk/balık
		İkinci	1 avuç fındık veya badem
Ekmek ve tahıllar	8-10	Akşam	2 küçük kepçe (8-10 yemek kaşığı) kuru baklagiller
		Gece	-
		Kahvaltı	2 dilim tam buğday ekmeği
		Kuşluk	30 gram galeta/grisini (1 porsiyon)
		Öğle	4-5 yemek kaşığı bulgur pilavı
Sebze ve meyveler	En az 5	İkinci	1 adet simit
		Akşam	1 küçük kase çorba
		Gece	1 büyük kase patlanmış mısır (yağsız/ az yağlı)
		Kahvaltı	Mevsim sebzeleri
		Kuşluk	1 orta boy meyve çeşitleri
		Öğle	8-10 yemek kaşığı zeytinyağlı sebze yemeği
		İkinci	-
		Akşam	1 büyük kase salata
		Gece	1 küçük kase taneli meyve çeşitleri

Tablo 1: 19-50 yaş laktasyon döneminde besin gruplarına göre günlük tüketilmesi önerilen porsiyon miktarları. (T.C. Sağlık Bakanlığı. Diyetisyenler İçin Hasta İzlem Rehberi Ağrılık Yönetimi El Kitabı. 2017)

Makro Besin Öğeleri

1. Karbonhidrat ve Diyet Lifi

Bebeğin beyin gelişimi için karbonhidratın içinde yer alan laktoz önem arz eder. Annenin yeterli miktarda süt üretmesi için günlük 210 gr karbonhidrat alınmalıdır.

Diyet lifi; kalın bağırsakta sindirilir. Tahıllarda, meyve ve sebzelerde, kurubaklagillerde bulunur.

2. Protein

Emzirme döneminde ek protein ihtiyacı enerji ihtiyacına göre daha azdır. DRI günde 71 gram protein önerir. Yumurta, peynir, süt ve yoğurt gibi protein yönünden zengin gıdalar tüketmek gerekir. Yapılan bir çalışmada yenidoğan döneminde yetersiz beslenilmesi durumunda yetişkinlik döneminde femur gelişimi düşük çıkmıştır.

3. Yağ

Gebelik dönemindeki kilo alımı ve beslenme anne sütündeki yağ miktarını ve içeriğini etkiler. Annenin son sütü kolostruma göre daha yağlıdır. Emzirme döneminde Omega 3 yönünden zengin gıdalar (balık ürünleri vb.) tüketilmelidir.

Mikro Besin Öğeleri

Emzirme döneminde annenin vitamin ve mineral ihtiyacında artış görülür lakin demir kalsiyum ve çinko da ek gıdaya ihtiyaç yoktur. Yine de gebelikte başlanan D vitamini ve demir desteğine devam edilmelidir.

1. Vitaminler

Anne sütündeki vitaminler bebekteki vitamin oranını da etkilemektedir. Bu sebeple annedeki yetersizlik durumu bebekte de yetersizliğe sebep olarak sekellere yol açabilir.

1.1. Yağda Eriyen Vitaminler

1.1.1. A Vitamini

Emziren kadınlara yapılan A vitamini takviyesinin ek 600 µg olması gerekir. A vitamini sütün yoğunluğunu artırır.

1.1.2. D Vitamini

Anne sütündeki D vitamini oranını annenin aldığı D vitamini ve güneşte kalma süresi etkiler. Obez olan kadınlar, güneş ışığında az kalan kadınlar ve ten rengi açık olmayan kadınlarda D vitamini yetersizliği görülmüştür. EFSA (2017) günlük 600 IU (15 µg) D vitamini önerir.

1.1.3. E Vitamini

E vitamini annenin beslenmesinden etkilenir. Günlük 19 mg α-tokoferol alınmalıdır.

1.2. Suda Eriyen Vitaminler

1.2.1. B1 Vitamini

B1 vitamininin dışarıdan alınımı zorunludur ve eksikliğinde bebekte çeşitli hastalıklara yol açabilir. (örn:beriberi). B1(Tiyamin) ihtiyacı et ve süt ürünleri tüketerek sağlanabilir.

1.2.2. B2 Vitamini

B2 vitamini(riboflavin) vücutta koenzim olarak iş görür. Anne sütündeki içeriği annenin beslenmesinden etkilenir. Et ve süt ürünlerinde, yeşil yapraklı sebzelerde bulunur.

1.2.3. Folik Asit

Folik asit gebeliğin başlangıcından itibaren önerilir. Çünkü erken doğum tehdidi ve düşük tehdidini önler ayrıca fetüste oluşabilecek nöral tüp defektinden

koruyabileceği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Folik asit eksikliği durumunda anne sütünde yetersizliği anlaşılır. Emziren annelerde günlük tüketilecek folik asit miktarı 500 µg' dir.

1.2.4. B12 Vitamini

Günlük B12 vitamin gereksinimi hayvansal gıdalardan sağlanmaktadır. Vegan olan annelerde genel olarak B12 vitamin eksikliği görüldüğünden bebeğin sağlığını olumsuz etkileyerek sinir sisteminde sekellere yol açabilir. Bu yüzden emzirme döneminde B12 vitamin takviyesi önemlidir. Emziren tüm kadınlar ek olarak (0,4 µg) B12 vitamini alımı gereklidir totalde günlük 2.8 µg B12 tüketilmesi önerilir.

1.2.5. C Vitamini

C vitamini tüm sebze ve meyvelerde bulunmaktadır. Emziren kadınlar için günlük c vitamini tüketimi 120 mg'dır. Sigara içen annelerde günlük alım miktarı daha da arttırılmalıdır.

2. Mineraller

2.1. Kalsiyum

Emzirme döneminde günlük tüketiminin yanı sıra ek gıdaya gerek yoktur ve kalsiyum ihtiyacı için süt ve süt ürünleri tüketimi önerilebilir. Günlük alınması gereken miktar 1000-1200 mg'dır. Yeterli düzeyde kalsiyum alınması kemik erimesinden korur.

2.2. Demir

Emzirme döneminde ek demir takviyesine gerek yoktur hatta yetişkin bir birey için önerilen alımdan daha düşüktür. Önerilen demir miktarı emziren kadınlarda günde 9 mg'dır.

2.3. İyot

Emzirme döneminde bebekte de iyot ihtiyacı olduğundan ek olarak iyot tüketilmesi gerekir. Bunun yanı sıra iyot tüketimi anneye ve bebeğe fayda sağlamaktadır. Totalde günde en az 290 µg iyot tüketimi önerilir.

2.4. Çinko

Lohusalık döneminde uterus involüsyonu sebebi ile üretilen çinkodan dolayı annenin ek olarak çinko desteği almasına gerek yoktur. Çinko tüketimi günlük 35-40 mg'ı geçmemelidir.

2.5. Sıvı

Emziren annelerde günlük sıvı alımı 2.5-3 lt arasında olmalıdır. Bu süreçte gazlı ve şekerli içecek tüketilmemelidir.

3. Emzirme döneminde ebeğin rolü

Laktasyon döneminde beslenmeyi annenin yaşı, annenin hastalıkları, fiziksel aktivite, kültürel faktörler, sosyoekonomik faktörler, psikolojik faktörler etkileyebilmektedir. Bu yüzden ebe bu konular hakkında kendine danışan lohusalara eğitim ve danışmanlık vermelidir.

Ebe gebe ve emziklilik dönemindeki kadınların takiplerini yürütebilmeli ve fizyolojik ve metabolik değişimleri yorumlayarak hekim ve uzman diyetisyene yönlendirebilmelidir.

Ebe emzikli dönemdeki kadınların ağırlık takiplerini yapmalıdır.

Emzirmeyi ve anne sütü kullanımını teşvik etmeli anneleri bu konuda özendirilmelidir.

Emzirme döneminde bebeğin daha sonra aşırı kilo veya obezite riskini azaltmak amacıyla diyetlerini değiştirmeye teşvik edilmemeli kilo tutmanın azaltılmasını destekleyen dengeli bir diyet için diyetisyene yönlendirmelidir.

KAYNAKÇA:

1. Babinski, M. S., Ramos, C. F., Fernandes, R. M., Cardoso, G. P., & Babinski, M. A. (2016). Maternal malnutrition diet during lactation period leads to incomplete catch-up growth in femur of the pups at adulthood. *International Journal of Morphology*, 34(1).
2. T.C. Sağlık Bakanlığı (2012). Samur G. *Vitaminler mineraller ve sağlığımız*, Ankara.
3. Baysal, A. (2009). Beslenme, Ankara/Türkiye: Hatiboğlu Yayınları 12. *Baskı*, ss, 529.
4. Baysal, I., & Köşeler, E. (2017). Polikistik over sendromunda d vitamininin rolü. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 2(1).
5. Butte, N. F., & Hopkinson, J. M. (1998). Body composition changes during lactation are highly variable among women. *The Journal of Nutrition*, 128(2), 381S-385S.
6. Corwin, E. J., Murray-Kolb, L. E., & Beard, J. L. (2003). Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *The Journal of nutrition*, 133(12), 4139-4142.
7. Dewey, K. G. (2004). Impact of breastfeeding on maternal nutritional status. *Protecting Infants Through Human Milk*, 91-100.
8. European Food Safety Authority (EFSA). (2017). *Dietary reference values for nutrients summary report* (Vol. 14, No. 12, p. e15121E).
9. Food, N. B., & Board, N. (2000). Institute of Medicine. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids.
10. Fung, E. B., Ritchie, L. D., Woodhouse, L. R., Roehl, R., & King, J. C. (1997). Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 66(1), 80-88.
11. Gahche, J. J., Bailey, R. L., Mirel, L. B., & Dwyer, J. T. (2013). The prevalence of using iodine-containing supplements is low among reproductive-age women, NHANES 1999–2006. *The Journal Of Nutrition*, 143(6), 872-877.
12. Gökmirza, E. (2007). Anne sütü ile beslenme Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*, 42(11), 11-15.
13. Innis, S. M. (2014). Impact of maternal diet on human milk composition and neurological development of infants. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 99(3), 734S-741S.
14. Institute of Medicine, National Research Council. Subcommittee on Nutrition During Lactation, Institute of Medicine (US). Subcommittee on

- Nutrition during Lactation, Institute of Medicine (US). Subcommittee on Lactation, United States. Health Resources, Services Administration, ... & National Academy of Sciences (Estados Unidos). (1991). Nutrition during lactation.
15. Jahan-Mihan, A., Smith, C. E., & Anderson, G. H. (2011). Effect of protein source in diets fed during gestation and lactation on food intake regulation in male offspring of Wistar rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(5), R1175-R1184.
 16. Joint, F. A. O. (2010). Fats and fatty acids in human nutrition. Report of an expert consultation, 10-14 November 2008, Geneva.
 17. Kabaran, S., & Aylin, A. Y. A. Z. (2013). Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 70(2), 103-112.
 18. King, J. C., & Turnlund, J. R. (1989). Human zinc requirements. In *Zinc in Human Biology* (pp. 335-350). Springer, London.
 19. Köksal, G., & Gökmen, H. (2013). *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi (3. bs.)*. Ankara: Hatiboğlu Yayınları (p. 67). ISBN 978-975-8322-05-3.
 20. Lupton, J. R., Brooks, J., Butte, N. F., Caballero, B., Flatt, J. P., & Fried, S. K. (2002). Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. *National Academy Press: Washington, DC, USA*, 5, 589-768.
 21. Mahan, L. K., Raymond, J. L., & Escott-Stump, S. (2011). Nutrition assessment, intake: analysis of the diet. *Krause's Food and The Nutrition Care Process. 13th ed. Philadelphia, PA: Saunders*.
 22. Mecacci, F., Biagioni, S., Ottanelli, S., & Mello, G. (2015). Nutrition in pregnancy and lactation: how a healthy infant is born. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM)*, 4(2), e040236-e040236.
 23. Ministry of Health. (2006). Food and nutrition guidelines for healthy pregnant and breastfeeding women: a background paper. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/food-and-nutrition-guidelines-preg-and-bfeed.pdf>
 24. Qasem, R. J., Cherala, G., & D'mello, A. P. (2010). Maternal protein restriction during pregnancy and lactation in rats imprints long-term reduction in hepatic lipid content selectively in the male offspring. *Nutrition research*, 30(6), 410-417.
 26. Patriota, E. S., Lima, I. C., Nilson, E. A., Franceschini, S. C., Goncalves, V. S., & Pizato, N. (2022). Prevalence of insufficient iodine intake in

- pregnancy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 76(5), 703-715.
27. Picciano, M. F. (2003). Pregnancy and lactation: physiological adjustments, nutritional requirements and the role of dietary supplements. *The Journal Of Nutrition*, 133(6), 1997S-2002S.
28. Ross, A. C. (2011). The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Public Health Nutrition*, 14(5), 938-939.
29. Section on Breastfeeding, Eidelman, A. I., Schanler, R. J., Johnston, M., Landers, S., Noble, L., & Viehmann, L. (2012). Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*, 129(3), e827-e841.
30. Segura, S. A., Ansótegui, J. A., & Díaz-Gómez, N. M. (2016). The importance of maternal nutrition during breastfeeding: do breastfeeding mothers need nutritional supplements?. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 84(6), 347-e1.
31. Selimoğlu, MA (2013). Anne ve bebek sağlığı açısından emziren anne beslenmesinin önemi. *Türk Pediatri Arşivi*, 48 (3), 183-187
32. Sian, L., Krebs, N. F., Westcott, J. E., Fengliang, L., Tong, L., Miller, L. V., & Hambidge, M. (2002). Zinc homeostasis during lactation in a population with a low zinc intake. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 75(1), 99-103.
33. Storde, M. A., Dewey, K. G., & Lönnerdal, B. (1986). Effects of short-term caloric restriction on lactational performance of well-nourished women. *Acta Pædiatrica*, 75(2), 222-229.
34. Tawia, S. (2012). Iron and exclusive breastfeeding. *Breastfeeding Review*, 20(1), 35-47.
35. T.C. Sağlık Bakanlığı. Diyetisyenler için hasta izlem rehberi ağırlık yönetimi el kitabı. 2017
36. T.C. Sağlık Bakanlığı, T. S. (2016). Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER 2015. *T.C. Sağlık Bakanlığı Yayın*, 1031, 172-217.
37. T.C. Sağlık Bakanlığı (2012). Samur G. Vitaminler mineraller ve sağlığımız, Ankara.

E-Sağlık

Zülfiye Bıkmaz¹

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kırklareli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Sağlık Yönetimi Bölümü
ORCID: 0000-0003-3785-968X

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization [WHO]), e-sağlığı, “sağlık hizmetleri, sağlık gözetimi, sağlık literatürü ve sağlık eğitimi, bilgi ve araştırma dahil olmak üzere sağlık ve sağlıkla ilgili alanları desteklemek için bilgi ve iletişim teknolojilerinin maliyet etkin ve güvenli kullanımı” olarak tanımlamaktadır (WHO, 2022).

Dijital sağlık veya sağlık için dijital teknolojilerin kullanımı, sağlık ihtiyaçlarını karşılamak için rutin ve yenilikçi bilgi ve iletişim teknolojisi (BİT) biçimlerinin kullanılması adına öne çıkan bir uygulama alanı haline geldi. Dijital sağlık terimi, sağlık ve sağlıkla ilgili alanları desteklemek için BİT’in kullanımı olarak tanımlanan e-Sağlığa dayanmaktadır. Mobil sağlık (m-Sağlık), e-Sağlığın bir alt kümesidir ve “sağlık için mobil kablosuz teknolojilerin kullanımı” olarak tanımlanmaktadır. Daha yakın zamanlarda, dijital sağlık terimi, "e-Sağlığı (m-Sağlığı içeren) ve "büyük veri", genomik ve yapay zekada gelişmiş bilgisayar bilimlerinin kullanımı gibi gelişmekte olan alanları kapsayan geniş bir şemsiye terim" olarak tanımlanmıştır (WHO, 2019).

Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, “Tele sağlık, geleneksel sağlık tesislerinin dışında sağlık hizmeti sunmak için telekomünikasyon ve sanal teknolojinin kullanılmasını içerir”. Bu, uzun mesafeli klinik sağlık hizmetlerini, hasta ve profesyonel sağlıkla ilgili eğitimi, halk sağlığını ve sağlık yönetimini desteklemek için kullanılmaktadır. Tele sağlık, önleyici, teşvik edici ve iyileştirici bakım sunumunu içerir (Telehealth Services Australia, 2020).

Mobil Sağlık (m-Sağlık)

m-Sağlık, mobil kablosuz teknolojilerin sağlık için kullanılmasıdır. Bu her zaman olmamakla birlikte genellikle bir akıllı telefon kullanımını içerir. m-Sağlık’ın basit bir kullanımı, sağlık bilgilerine ve hizmetlerine uzaktan erişimi kapsamaktadır (Singhal & Cowie, 2020).

Sensörler

Sensörler, m-Sağlık’ın ayrılmaz bir parçasıdır. Bir sensör bir sinyali ölçer ve daha fazla analiz için iletilen veya kaydedilebilen verileri toplar. Bu süreçte Bluetooth özellikli bir cihaz kadar basit veya çok parametrelili bir izleme cihazı kadar karmaşık olabilir. Genel olarak, sensörler invaziv veya non-invaziv olarak ayrılabilirler ve ikincisi hem giyilebilir hem de giyilemez teknolojileri içermektedir (Singhal & Cowie, 2020).

Biyosensörler ise enfeksiyonları, proteinleri ve diğer analitleri hızlı bir şekilde tespit etmek için uygun, düşük maliyetli, taşınabilir araçlardır şeklinde tanımlanmaktadır (Andreescu & Sadik, 2004; Verma vd., 2022).

Non-invaziv sensörler

Bluetooth özellikli "akıllı" cihazlar, sensörlerin verileri izlemek ve trendler sağlamak için akıllı telefonlara veya bilgisayarlara bağlanmasına olanak tanır. Okumalara yanıt olarak antihipertansif ilaç titrasyonu ile birleştirildiğinde, kendi kendine kan basıncı izleme, olağan bakıma kıyasla sistolik kan basıncını başarılı bir şekilde düşürdükleri belirtilmektedir (Tucker vd., 2017). KardiaMobile TM gibi hasta tarafından etkinleştirilen lead-I EKG kaydedici cihazı (AliveCor, Mountain View, CA, ABD) atriyal fibrilasyon (AF) ve paroksizmal aritmi tanısını dönüştürmüştür (AliveCor, 2022). Daha önce tanı genellikle kullanılabilirlik, teknisyen analiz süresi ve bunların ne kadar süreyle takılabileceği ile sınırlı olan Holter monitörleri kullanılarak yapılırken, kişisel lead-I EKG monitörleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kardia cihazının AF'nin tanısında %98,5 duyarlılığa ve %91,4 duyarlılığa sahip olduğu (ve maliyet etkin olduğu) bildirilmiştir (Lowres vd., 2014).

Giyilebilir teknolojiler

Günümüzde Nesnelerin İnterneti (IoT), sağlık hizmetlerine erişimde ortaya çıkan bazı sınırlılıklara çeşitli şekillerde çözümler sunmaktadır. IoT, hastalıkların tespiti, tedavisi ve izlenmesini içeren çeşitli sağlık hizmetleri uygulamalarında kullanılmaktadır. Giyilebilir cihazlar, hastaların doğru tedaviyi almasına yardımcı olmak için önerilen IoT'nin bir parçasıdır (Verma, vd., 2022). Bu günlerde, sağlık hizmetlerinde Nesnelerin İnterneti (IoT), en son trend olan konulardan biri haline geldi ve sağlık hizmetlerinin her alanında maliyetini düşüren mevcut teknolojileri geliştirmek için umut verici bir özellik olarak görülmektedir (Khan, vd., 2018). Giyilebilir cihazlar, insanların doğru tedaviyi almasına yardımcı olmak için geliştirilmiş IoT'nin bir parçasıdır. IoT tabanlı giyilebilir ürünler, harici aksesuarlarla giyilebilen, cilde dövme yapılabilen ve hatta yapıştırılabilen, vücuda implante edilebilen veya giysilere ve giysilere gömülebilen akıllı cihazlardır. Bu akıllı cihazlar, akıllı kararlar almak için bilgi toplamak, veri göndermek ve almak için internete bağlıdır (Singh, vd., 2021).

Giyilebilir cihazlar (vücuda dışarıdan uygulanan sensörler) giderek daha popüler hale gelen tüketici ürünleridir. Farklı kullanımlar için geliştirilen giyilebilir ürünlere örnek olarak akıllı takılar, el ve bileğe takılan cihazlar, vücut kemerleri, kulak içi kulaklıklar, kulaklıklar, gözlükler, bileklikler ve akıllı saatler örnek olarak verilebilir (Hwang, vd., 2018; Yao, vd., 2011).

Elektro fizyolojik sinyalleri, onlardan çıkarılan zengin bilgiler nedeniyle, büyük araştırmalara ilham vermiş ve sağlık hizmeti izleme ve insan-makine arayüzlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Wu, 2021). Geleneksel tip cilt yapıştırıcılarının ötesinde, yapışkan yamalar artık elektroensefalogram (EEG),

elektrokardiyogram (EKG) ve elektromiyogram (EMG) gibi farklı hayati sinyallerin izleme işlevlerine sahip metal veya elektrolit jel elektrotları ile entegre edilmiştir (Lee, vd., 2016; Lee, vd., 2017). Bu, mühendislik teknolojisini cilt yapıştırıcılarına dahil ederek, geleneksel tıbbi cilt yapıştırıcı yamalarının entegre işlevselliklere sahip gelişmiş biyomedikal cihazlara dönüştürülebileceğini göstermektedir. Nanofabrikasyon, nanomalzemeler ve esnek elektronikteki son gelişmelerle birlikte, cilt yapışkanlı yama, toplu tıbbi aletlerin temel işlevlerini ince bir esnek yapışkan yama içinde birleştirerek akıllı çok işlevli bir cihaza dönüştürebilmektedir. Örnekler arasında insan vücudundan gelen çeşitli fiziksel ve biyokimyasal sinyallerin mekânsal-zamansal olarak algılanması, (Kim, vd., 2012; Kim, vd., 2017) geri besleme kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler, (Choi, vd., 2016; Lee, vd., 2018) ve kablosuz iletişim (Lee, Kim, Joo vd., 2017) gibi benzersiz işlevselliklere sahip cilt yapışkan yamaları sayılabilir.

Giyilebilir cihazların en yaygın özellikleri aktivite izleme ve kalp atış hızı izlemedir ve bunlar genellikle uygunluğu izlemek için kullanılırken, adım sayaçları kardiyak rehabilitasyonda yararlı yardımcıları olabilir (Thorup vd., 2016) ve kalp yetmezliğinin (KY) prognozu için veri sağlayabilir (Thorup vd., 2016; Izawa vd., 2013). Giyilebilir, sürekli EKG kaydı, standart Holter monitörlerinden daha rahat, daha az hantal ve daha uzun süre izlenebilen yamalar veya yelekler (Vardas vd., 2020) aracılığıyla da yapılabilir. Apple TM Watch (Apple, Cupertino, CA, ABD) gibi bazı "akıllı" saatler de düzensiz nabız algılama algoritmalarına ve lead-I EKG kayıt özelliklerine sahiptir. Apple TMKalp Çalışması, düzensiz nabız algoritmasının Atrial fibrilasyonun (AF) toplum taraması için potansiyele sahip olduğunu göstermiştir 400.000'den fazla hastanın alındığı bir çalışmada, hastaların %0,5'inde düzensiz nabız bildirimi mevcuttu ve düzensiz nabız bildirimi olan hastaların yedi günlük EKG yama kaydedici gönderenlerin %34'ünde EKG ile AF tanısı konmuştur (Perez vd., 2019). Bu ve benzeri çalışmalar dijital teknolojinin araştırmayı nasıl dönüştürdüğünü vurgulamaktadır. Çalışma merkezleri olmadan ve çok sayıda çalışma katılımcısının çalışmaya hızlı ve nispeten düşük maliyetle katılımı sağlanması açısından dönüşüm sağlandığı söylenebilir (Rosa vd., 2015). Bu açıdan da önemli katkıları bulunmaktadır.

Elektrokimyasal sensörler, yüksek performansları, doğal minyatürleştirmeleri ve düşük maliyetleri sayesinde çeşitli uygulamalar için uygun olan giyilebilir kimyasal sensörler olarak önemli bir umut vaat etmektedir. Bir kullanıcının sağlık durumunun göstergeleri olarak ter, gözyaşı veya tükürükteki elektrolitlerin ve metabolitlerin gerçek zamanlı invaziv olmayan izlenmesi için çok çeşitli giyilebilir elektrokimyasal sensörler ve biyosensörler geliştirilmiştir (Bandodkar & Wang, 2014). On yıllardır, bu cihazlardan birçoğu optik, piezoelektrik ve

elektrokimyasal dönüştürücüler kullanılarak hayati analitleri tespit etmek için geliştirilmiştir. Bunlardan elektrokimyasal sensörler, yüksek performansları, taşınabilirlikleri, basitlikleri ve düşük maliyetleri nedeniyle klinik teşhiste baskın bir rol kazanmıştır (Ronkainen, 2010). Örneğin, vücuttaki kan şekeri konsantrasyonunu belirlemek için ter, tükürük veya gözyaşından glikoz konsantrasyonunu tespit etmek için giyilebilir sensörler kullanılır. Bunun dışında, ter veya diğer vücut sıvılarında bulunan K^+ , Na^+ , Cl^- , vb. diğer iyonların pH'ı ve konsantrasyonu da iç ortamımızın durumunu ve homeostazını izlemeye yardımcı olur, tüm bu çalışmalar hastaların sağlık durumları ile ilgili doğru ve basit sonuçlara ulaşmayı ve “Point-of-Care”i (bakım noktası) günlük hayatımıza taşımayı hedeflemektedir (Singh vd., 2021). Sürekli kişiselleştirilmiş sağlık izleme için invazif olmayan yeni elektrokimyasal sensörlerin, yaşlıların evde veya bakımevlerinde uzaktan izlenmesi ve kronik hastalıkların kendi kendine yönetimi için düşük maliyetli çözümler sağlaması beklenmektedir. Bu tür uzaktan sağlık izleme cihazları böylece maliyetleri büyük ölçüde azaltırken hasta izleme ve bakımında büyük gelişmelere yol açacağı beklenilmektedir (Bandodkar & Wang, 2014).

İnvaziv sensörler

Kalp pilleri ve implante edilebilir döngü kaydediciler gibi kardiyak implante edilebilir elektronik cihazlar invaziv sensörlere bir örnektir ve verileri gerçek zamanlı olarak bilgisayar tabanlı bir algoritma aracılığı ile analiz ederler. Daha gelişmiş implante edilebilir cihazlar, kardiyak elektrogramların yanı sıra intratorasik empedans, solunum hızı ve uyku apnesi gibi diğer bazı fizyolojik değişkenleri de izleyebilir. Bu tür verileri kullanan tescilli algoritmalar, kalp yetmezliği (KY) dekompanseasyonu riski taşıyan hastaların belirlenmesinde umut vadetmektedir (Boehmer vd., 2017). Pulmoner arter basıncında önemli bir artış genellikle KY dekompanseasyonundan önce gelir ve bu nedenle implante edilebilir pulmoner arter basıncı monitörleri, KY tedavilerinin yönetiminde katkı sağlamaktadır ve yakın zamanda hastaneye yatmış KY hastalarında tekrar hastaneye yatışları önemli ölçüde azalttığı belirtilmektedir (Abraham vd., 2011). İnvaziv sensör kullanılan sağlık teknolojileri arasında LC göz içi basınç sensörü tabanlı sistemler, Semismed'in triggerfish göz içi basınç kontakt lensi, implante edilmiş kılcal tüp sensörü, kablosuz göz içi basınç dönüştürücü (wireless intraocular pressure transducer (WIT)) halka şeklinde göz içi cihazı, (Melki, vd., 2014; Carrasco vd., 2016), implante edilebilir pulmoner arter basıncı izleme sistemi (Abraham vd., 2011), mikroiğne tabanlı transdermal sensörler (Teymourian vd., 2021), diyabet yönetiminde kullanılan implante edilebilir insülin salınım teknolojileri (Zhang vd., 2021), immünoterapötiklerin verilmesi

ve tümör empedansı ölçümü için implante edilebilir optik fiber (Chin vd., 2021), etkili kilo kontrolü için kendi kendine çalışan vagus siniri stimülasyon cihazı (Yao vd., 2018), kablosuz beyin-bilgisayar arayüzü protezleri için esnek 3 boyutlu elektrot ağı (Xiang vd., 2016) vb. birçok çözümler olduğu söylenebilir ve bu alanda hızlı gelişmeler sürmektedir.

Tele-sağlık, öz-bakım ve kişiselleştirilmiş bakım

Tele-sağlık, sağlık hizmetlerini doğrudan kullanıcılara, genellikle kendi evlerinde, bilgi ve iletişim teknolojisi ile desteklenen hizmetleri sunmayı ifade eder (Audit Commission, 2004). Yaşam tarzı izlemeyi, teşhis için hayati belirtilerin uzaktan izlenmesini ve uzun mesafeli değerlendirme ve eğitimi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Akıllı telefonlar, ses veya video ekipmanı veya tabletler gibi telekomünikasyon araçlarının yardımıyla tele-sağlık, video konferans, telefon görüşmeleri ve SMS metin mesajları gibi kişi merkezli sanal iletişim bağlamlarını sunarak sağlık hizmetlerinin sunumunu değiştirmektedir (Oudshoorn, 2011; Vega, 2012). Tele-sağlık ayaktan tedavi hizmeti sunan departmanlar üzerindeki artan baskılar sebebi ile kullanımını hızlanacağı düşünülmektedir. Ayaktan hasta randevularının sayısı istikrarlı bir şekilde artmaktadır. Birleşik Krallık'ta ayaktan hasta randevuları pandemi öncesinde görülen seviyeden %20'lik bir artış ve koronavirüs (COVID-19) görüldüğü döneme göre (2019-20'de 124,9 milyon randevu) %2,1'lik bir düşüş göstermiştir (NHS Digital, 2022). Bu nedenle, yalnızca sınırlı kapasiteyi ele almak için değil, aynı zamanda hasta rahatlığı için de yüz yüze konsültasyonlara alternatifler gerekmektedir. Görüntülü konsültasyonlar, azalan bekleme süreleri ve seyahat maliyeti nedeniyle şimdiye kadar hastalar tarafından memnun edici olarak karşılanmakla birlikte (Thiyagarajan vd., 2020) uzun vadeli sağlık durumları için uzman randevularının sonuçları hakkında çok az veri mevcuttur. Tele-sağlık aynı zamanda farklı uzmanlıklardan klinisyenleri veya birinci ve ikinci basamak sağlık hizmetlerini birbirine bağlama ve potansiyel olarak gereksiz randevuları azaltma ve daha bütünsel bakımı destekleme potansiyeline sahiptir (Singhal & Cowie, 2020). Tele-sağlık kronik hastalıkların yönetimini iyileştirmenin yanı sıra mesleki ve fizik tedavi programlarını kolaylaştırdığı ve hasta memnuniyetini artırma potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (Lee, Greenfield, & Pappas, 2018; Tenforde, vd., 2017). Aynı şekilde araştırmalar, yenilikçi bilgi ve iletişim teknolojisinin yaşlı hastalara kendi evlerinde bakım sağlanmasında önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Changizi, & Kaveh, 2017). Sıklıkla uzaktan hasta izlemeyi içeren tele-sağlık bakım modelleri, hastaların sağlık hizmeti hedeflerine ulaşmasını sağlama ve sürdürmede ve bazı durumlarda kronik rahatsızlıkları olan hastalar için önlenebilir hastaneye yatış ve yeniden hastaneye yatış oranlarını

azaltmada umut vaat etmektedir (Sorknaes vd., 2013; Polisena vd., 2010). Benzer şekilde, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kalp yetmezliği ve felçli hastalar arasındaki tele-sağlık çalışmalarının yakın tarihli kapsamlı bir incelemesinde, hastaneye yatışlarda/tekrar yatışlarda, hastanede kalış süresinde, acil servis ziyaretlerinde ve mortalite oranlarında azalma olduğu belirtilmiştir (Bashshur vd., 2014).

Dijital sağlık ayrıca, resmi bir kararla veya resmi bir karar olmadan daha iyi kişisel karar vermeyi (kalp yetmezliğinde diüretik dozu veya antihipertansif ilaçlara veya egzersiz rehabilitasyon programlarına uyumu iyileştirme gibi) bilgilendirmek için gerçek hayatta toplanan verileri kullanarak daha profesyonel şekilde hasta öz-yönetimini kolaylaştırabilir. Bu durum doğrulanmış tıbbi ekipmandan alınan verilerin kullanıldığı daha geleneksel yaklaşımdan çok farklıdır (Singhal & Cowie, 2020).

Hassas tıbbın vaadi, genomik, proteomik, metabolomik ve biyolojik değişkenliğin diğer yönlerinde bireyleri tanımlayarak hastaları daha iyi karakterize etmek için yeni teknolojilerin kullanımına dayanmaktadır. Modern teknolojinin akıllıca uygulanması, hastanın bireysel yaşam koşullarının geleneksel bir muayenehane ziyaretinden daha iyi karakterize edilmesini sağlayabilir. Tele-tıp kullanımı ve deneyimi, COVID-19 salgını sırasında önemli ölçüde artış göstermiştir (Record vd., 2021). Tele-tıp, “telekomünikasyon teknolojisi aracılığıyla hastaların uzaktan teşhis ve tedavisi” olarak tanımlanmaktadır (The New England Journal of Medicine (NEJM) Catalyst, 2018). Hastalar ve klinisyenler tele-tıptan yüksek memnuniyet bildirmekte (Nguyen vd., 2020; Orlando vd., 2019; Mojdehbakhsh vd., 2021; Harkey vd., 2020; Kirby vd., 2021) ayrıca tele-tıp ziyaretlerinde yaşanan iletişim kalitesi ve hasta merkezliliği yüksek olarak değerlendirmiştir (Orlando vd., 2019; Elliott vd., 2020). Hastalar soru sormak için zamana sahip olmaktan, karar vermeye dahil olmaktan ve endişelerinin ele alındığını hissetmekten yüksek düzeyde memnuniyet bildirmişlerdir (Orlando vd., 2019). Bazı hastalar, yüz yüze bir ziyaretin aksine, zor veya kişisel konuları bir video konferans platformu üzerinden tartışmayı daha kolay bulduğunu belirtmektedir (Simpson vd., 2005; Grindlay vd., 2013). Çalışmaya katılan hastaların, tele-tıp ziyaretleri yoluyla kronik durumların yönetiminde öz-yeterlilik düzeyinde iyileşme olduğu bildirilmiştir (Simpson vd., 2005, Siminerio vd., 2013).

Sensörler hem hasta hem de hekim karar verme sürecini giderek daha fazla desteklemektedir. İmplant edilebilir pulmoner arter basıncı izleme sistemi (CardioMEMS TM cihaz; Abbott Vascular, Santa Clara, CA, ABD) (Abraham vd., 2011) hastaların kendi pulmoner arter basınçlarını kaydetmelerini sağlamaktadır. Elde edilen veriler ışığında hekimler tedaviyi daha kolay

yönetebilmekte ve hastanın tedaviye uyumu pekiştirebilme fırsatı sunmaktadır. Gelecekte, bu tür veriler, fizyolojileri stabil olduğunda hastaya güvence veren ve onlara tedaviyi değiştirmeleri için erken bir uyarı veren karar destek yazılımı ile sağlık ekibini bypass etmek için kullanılabilir. Ancak düzenleyicilerin bu tür m-Sağlık girişimlerini desteklemesinden önce güvenli olduğunun kanıtlanması gerekmektedir (Singhal & Cowie, 2020).

Dijital teknolojilerin bakımdaki değişimi nasıl desteklediğine dair iyi bir örnek, tip 1 diyabette kan şekeri sensörlerinden gelir. Freestyle Libre TM (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD) gibi daha yeni cihazlar, diyabetli kişiler tarafından yönetilen doz ayarlamaları ile kan şekerinin sürekli olarak izlenmesine olanak tanıyarak daha az hipoglisemi vakasının rapor edilmesini (Bolinder vd., 2016) ve daha az sağlık hizmeti almayı sağlamaktadır (Singhal & Cowie, 2020).

e-Sağlık uygulamasındaki engeller ve kolaylaştırıcı faktörler

e-Sağlık uygulamalarının sayılan faydaları söz konusu olmasına rağmen kullanımının yaygınlaşmasına ilişkin bazı engeller mevcuttur. Yapılan sistematik derlemede e-Sağlık hizmetlerini benimseyen ve uygulayan kuruluşlardaki e-Sağlık uygulamalarına yönelik en sık karşılaşılan 10 engel; e-Sağlık ile ilgili sınırlı bilgiye sahip olmak/zayıf dijital sağlık okur-yazarlığı, gerekli cihazların olmaması, e-Sağlık çözümlerinin finansmanı ile ilgili sorunlar, farkındalık eksikliği, güvenlik sorunları, motivasyon eksikliği, ulaşılabilirlik sorunları, kullanıcıların ihtiyaçlarına uygun olmayan tasarım ya da uygun olmayan hizmetler, gizlilik, örgütsel yapılara uyum eksikliği ve teşviklerdeki yetersizlikler ve ek iş yükü olarak sıralanabilir (Schreiweis vd., 2019).

Avrupa Birliği'nin 2012-2020 için bir e-sağlık eylem planı oluşturmuş ve bu eylem planında e-Sağlığın yaygın olarak benimsenmesinin önündeki bazı engeller tanımlanmıştır. Bu engeller;

- E-sağlık çözümlerine ilişkin farkındalık ve güven eksikliği
- Birlikte çalışabilirlik eksikliği
- Maliyet etkinliğine ilişkin sınırlı miktarda büyük ölçekli kanıt olması
- Sağlık ve esenlik mobil uygulamaları için yasal netlik eksikliği ve uluslararası sınırları aşan veriler dahil olmak üzere toplanan verilerin kullanımına ilişkin şeffaflık eksikliği
- Yetersiz veya parçalanmış yasal çerçeveler
- Geri ödeme eksikliği
- Yoksun alanlarda sınırlı erişim ile BİT hizmetlerine erişimde bölgesel farklılıklar (Avrupa Komisyonu, 2012).

Bu engellerle birlikte e-Sağlık uygulamalarına yönelik kolaylaştırıcı faktörler de mevcuttur. Schreiweis ve arkadaşlarının (2019) çalışmasında e-Sağlık hizmetlerini benimseyen ve uygulayan kuruluşlardaki e-Sağlık uygulamalarına yönelik kolaylaştırıcılar; kullanım kolaylığı, iletişimi geliştirme, motivasyon, bakıma entegre olması, ilgili tüm paydaşların katılımı, kaynakların mevcudiyeti, kullanıcı dostu olması şeklinde belirtilmiştir.

e-Sağlık uygulamaları hızlı bir gelişim göstermekte ve giderek sağlık teknolojileri daha minimal, daha fonksiyonel, kullanıcı dostu olma yolunda ilerlemektedir. Bu durum önleyici sağlık hizmetleri yanı sıra ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmetlerinin ev ortamında sunulmasını kolaylaştırması yönünde ilerleme fırsatları sunmaktadır. Gelişen teknolojilerin geçerlik, güvenilirlik, doğrulanabilirlik, izlenebilirlik, denetlenebilirlik, güvenlik, kullanıcı dostu aynı zamanda geri ödeme sistemleri açısından uygun çözümler üretmesi durumunda kullanımının yaygınlaşacağı düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Abraham, W.T., Adamson, P.B., Bourge, R.C., Aaron, M.F., Costanzo, M.R., Stevenson, L.W., CHAMPION Trial Study Group. (2011). Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 377:658-66.
2. AliveCor (2022). Three new studies confirm clinical utility of AliveCor's KardiaMobile device and AI algorithms. https://www.alivecor.com/press/press_release/three-new-studies-confirm-clinical-utility-of-alivecors-kardiamobile-device-and-ai-algorithms/ ET: 11.12.2022.
3. Andreescu, S., & Sadik O.A. (2004). Trends and challenges in biochemical sensors for clinical and environmental monitoring. *Pure Appl. Chem.*, 76, 861-878, 10.1351/pac200476040861.
4. Audit Commission (2004). Implementing telecare- Strategic analysis and guidelines for policy makers, commissioners and providers. London, UK: Audit Commission.
5. Avrupa Komisyonu (European Commission) (2012). eHealth Action Plan 2012-2020 – innovative healthcare for the 21st Century. Communication from the Commission of the European Parliament, The Council, The European Economic and Social Committee, and the Committee of the Regions; Brussels, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012DC0736&from=EN> Erişim Tarihi: 13.12.2022.
6. Bandodkar, Amay J.; Wang, Joseph (2014). Non-invasive wearable electrochemical sensors: a review. *Trends in Biotechnology*, 32(7), 363–371. doi:10.1016/j.tibtech.2014.04.005.
7. Bashshur, R.L., Shannon, G.W., Smith, B.R., Alverson, D.C., Antoniotti, N., Barsan, W.G., ... Yellowlees, P. (2014). The empirical foundations of telemedicine interventions for chronic disease management. *Telemed J E Health*, 20(9):769-800 doi: 10.1089/tmj.2014.9981.
8. Boehmer, J.P., Hariharan, R., Devecchi, F.G., Smith, A.L., Molon, G., Capucci, A., Singh, J.P. (2017). A Multisensor algorithm predicts heart failure events in patients with implanted devices: results from the MultiSENSE study. *JACC Heart Fail*. 5:216-25.
9. Bolinder, J., Antuna, R., Geelhoed-Duijvestijn, P., Kröger, J., & Weitgasser, R. (2016). Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 388:2254-63.

10. Bolinder, J., Antuna, R., Geelhoed-Duijvestijn, P., Kröger, J., & Weitgasser, R. (2016). Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet*. 388:2254-63.
11. Carrasco, F. G., Alonso, D. D., & Niño-de-Rivera, L. (2016). Biocompatibility and implant of a less invasive intraocular pressure sensor. *Microelectronic Engineering*, 159, 32–37. doi:10.1016/j.mee.2016.02.004.
12. Changizi, M., & Kaveh, M. H. (2017). Effectiveness of the mHealth technology in improvement of healthy behaviors in an elderly population—A systematic review. *mHealth*, 3, 51. doi:10.21037/mhealth.2017.08.06.
13. Chin, A. L., Jiang, S., Jang, E., Niu, L., Jia, X., & Tong, R. (2021). Implantable optical fibers for immunotherapeutics delivery and tumor impedance measurement, *Nat. Commun.*, 12(1), 5138.
14. Choi, S. Lee, H., Ghaffari, R., Hyeon, T., & Kim, D.H. (2016). Recent advances in flexible and stretchable bio-electronic devices integrated with nanomaterials. *Advanced Materials* 28 (22), 4203-4218.
15. Elliott T., Tong I., Sheridan A., & Lown B.A. (2020). Beyond convenience: patients’ perceptions of physician interactional skills and compassion via telemedicine. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes*. 4:305–314. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.009.
16. Grindlay, K., Lane, K., & Grossman, D. (2013). Women’s and providers’ experiences with medical abortion provided through telemedicine: A qualitative study. *Womens Health Issues*. 23:117. doi: 10.1016/j.whi.2012.12.002.
17. Harkey, L.C., Jung, S.M., Newton, E.R., & Patterson, A. (2020). Patient satisfaction with telehealth in rural settings: a systematic review. *Int. J. Telerehabilitation*. 12:53–64. doi: 10.5195/ijt.2020.6303.
18. Hwang, I., Kim H.N., Seong, M., Lee, S.-H., Kang, M., Yi, H., Jeong, H.E. (2018). Multifunctional smart skin adhesive patches for advanced health care *Adv. Healthc. Mater.*, 7, 1800275, 10.1002/adhm.201800275.
19. Izawa, K.P., Watanabe, S., Oka, K., Hiraki, K., Morio, Y., Kasahara, Y., Shimizu H. (2013). Usefulness of step counts to predict mortality in Japanese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 111:1767-71.
20. Khan, M., Han, K., Karthik, S. (2018). Designing smart control systems based on internet of things and big data analytics *Wireless Pers. Commun.*, 99, 1683-1697, 10.1007/s11277-018-5336-y
21. Kim, D.H., Ghaffari, R., Lu, N.S., Wang, S.D., Lee, S.P. Keum, H. D’Angelo, R., Rogers, J.A. (2012). Electronic sensor and actuator

- webs for large-area complex geometry cardiac mapping and therapy Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 109 (49), 19910-19915.
22. Kim, J., Ghaffari, R., & Kim, D. H. (2017). The quest for miniaturized soft bioelectronic devices. *Nat. Biomed. Eng.* 1, 0049.
 23. Kirby, D.J., Fried, J.W., Buchalter, D.B., Moses, M.J., Hurly, E.T., Cardone, D.A., Cambell K.A. (2021). Patient and physician satisfaction with telehealth during the COVID-19 pandemic: sports medicine perspective. *Telemed. e-Health.* doi: 10.1089/tmj.2020.0387.
 24. Lee, B.K., Ryu, J.H., Baek, I.B., Kim, Y., Jang, W.I., Kim, S.H.,Yu, H.Y. (2017). Self-Adhesive and capacitive carbon nanotube-based electrode to record electroencephalograph signals from the hairy scalp. *Adv. Healthcare Mater.* 6, 1700621.
 25. Lee, P.A., Greenfield, G., & Pappas, Y. (2018). Patients' perception of using telehealth for type 2 diabetes management: A phenomenological study. *BMC Health Services Research*, 18(1), 549. doi:10.1186/s12913-018-3353-x
 26. Lee, S.M., Kim, J.H., Park, C., Hwang, J.Y., Hong, J.S., Lee, K.H., Lee, S.H. (2016). Self-adhesive and capacitive carbon nanotube-based electrode to record electroencephalograph signals from the hairy scalp. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* 63 (1), 138-147. DOI: 10.1109/TBME.2015.2478406.
 27. Lee, Y., Kim, J., Joo, H., Raj, M.S. Ghaffari, R., & Kim, D.H. (2017). Wearable sensing systems with mechanically soft assemblies of nanoscale materials. *Adv. Mater. Technol.* 2, 1700053.
 28. Lowres, N., Neubeck, L., Salkeld, G., Krass, I., McLachlan, A.J., Redfern, J., Freedman S.B. (2014). Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. *Thromb Haemost.* 111:1167-76.
 29. Melki, S., Todani, A., & Cherfan, G. (2014). An implantable intraocular pressure transducer. *JAMA Ophthalmology*, 132(10), 1221-. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.1739.
 30. Mojdehbakhsh, R.P., Rose, S., Peterson, M., Rice, L., & Spencer, R. (2021). A quality improvement pathway to rapidly increase telemedicine services in a gynecologic oncology clinic during the COVID-19 pandemic with patient satisfaction scores and environmental impact. *Gynecol. Oncol. Rep.* 36:100708. doi: 10.1016/j.gore.2021.100708.
 31. Nguyen, M., Waller, M., Pandya, A., & Portnoy, J. (2020). A review of patient and provider satisfaction with telemedicine. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 20:1–7. doi: 10.1007/s11882-020-00969-7.

- 32.NHS Digital (2022). Hospital outpatient activity, 2021-22. National statistics. 2022. <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/hospital-outpatient-activity/2021-22> Erişim tarihi: 11.12.2022.
- 33.Orlando, J.F., Beard, M., & Kumar, S. (2019). Systematic review of patient and caregivers' satisfaction with telehealth videoconferencing as a mode of service delivery in managing patients' health. *PLoS ONE*. 14:e0221848. doi: 10.1371/journal.pone.0221848.
- 34.Oudshoorn N. (2011). *Telecare technologies and the transformation of healthcare*. London, UK: Palgrave Macmillan.
- 35.Perez, M.V., Mahaffey, K.W., Hedlin, H., Rumsfeld, J.S., Garcia, A., Ferris, T., Turakhia, M.P. (2019). Apple heart study investigators. Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 381:1909-17.
- 36.Polisena, J., Tran, K., Cimon, K., Hutton, B., McGill, S., Palmer K, & Scott, R.E. (2010). Home telehealth for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 16(3):120-127. doi: 10.1258/jtt.2009.090812.
- 37.Record, J., Ziegelstein, R., Christmas, C., Rand, C., & Hanyok, L. (2021). Delivering personalized care at a distance: how telemedicine can foster getting to know the patient as a person. *Journal of Personalized Medicine*, 11(2), 137. doi:10.3390/jpm11020137
- 38.Ronkainen, N.J., Halsall, H.B., & Heineman, W.R. (2010) Electrochemical biosensors. *Chem. Soc. Rev*. 39,1747–1763.
- 39.Rosa C., Campbell, A. N.C., Milele, G. M., Brunner, M., & Winstanley, E. L. (2015). Using e-technologies in clinical trials. *Contemporary Clinical Trials*, S1551714415300446–. doi:10.1016/j.cct.2015.07.007.
- 40.Schreiweis, B., Pobiruchin, M., Strotbaum, V., Suleder, J., Wiesner, M., & Bergh, B. (2019). Barriers and facilitators to the implementation of eHealth services: systematic literature analysis. *J Med Internet Res*. 21(11), e14197.
- 41.Siminerio, L., Ruppert, K., Huber, K., Toledo, F.G.S. (2014). Telemedicine for reach, education, access, and treatment (TREAT): Linking telemedicine with diabetes self-management education to improve care in rural communities. *Diabetes Educ*. 40:797–805. doi: 10.1177/0145721714551993.
- 42.Simpson S., Bell L., Knox J., & Mitchell D. (2005). Therapy via videoconferencing: A route to client empowerment? *Clin. Psychol. Psychother*. 12:156–165. doi: 10.1002/cpp.436.

43. Singh, K.R., Nayak, V., Singh J., Singh R.P. (2021). Nano-enabled wearable sensors for the internet of things (IoT). *Mater. Lett.*, 130614, 10.1016/j.matlet.2021.130614.
44. Singhal, A. & Cowie, M. (2020). What is e-Health?. *E-Journal of Cardiology Practice*. 18(24) <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-18/what-is-e-health> Erişim tarih: 13.11.2022.
45. Sorknaes, A.D., Bech, M., Madsen, H., Titlestad, I.L., Hounsgaard L, Hansen-Nord M, Østergaard, B. (2013). The effect of real-time teleconsultations between hospital-based nurses and patients with severe COPD discharged after an exacerbation. *J Telemed Telecare* 19(8):466-474. [doi: 10.1177/1357633X13512067.
46. Telehealth Services Australia (2020). What is telehealth?. <https://telehealthservices.com.au/about/what-is-telehealth/> Erişim tarihi: 14.11.2022
47. Tenforde, A.S., Hefner, J.E., Kodish-Wachs, J.E., Iaccarino, M.A., & Paganoni, S. (2017). Telehealth in physical medicine and rehabilitation: A narrative review. *PM & R*, 9(5s), S51–s58. doi:10.1016/j.pmrj.2017.02.013
48. Teymourian, H., Tehrani, F., Mahato, K., & Wang, J. (2021). Lab under the skin: microneedle based wearable devices. *Advanced Healthcare Materials*, 10(17),1-19 doi:10.1002/adhm.202002255
49. The New England Journal of Medicine (NEJM) Catalyst, (2018). What is Telehealth? <https://catalyst.nejm.org/doi/full/10.1056/CAT.18.0268> ET: 11.12.2022.
50. Thiyagarajan, A., Grant, C., Griffiths, F., & Atherton, H. (2020). Exploring patients' and clinicians' experiences of video consultations in primary care: a systematic scoping review. *BJGP Open*. 17;bjgpopen20X101020.
51. Thorup, C., Hansen, J., Grønkjær, M., Andreasen, J.J., Nielsen, G., Sørensen, E.E., Dinesen, B.I. (2016). Cardiac patients' walking activity determined by a step counter in cardiac telerehabilitation: data from the intervention arm of a randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 18:e69.
52. Tucker, K.L., Sheppard, J.P., Stevens, R., Bosworth, H.B., Bove, A., Bray, E.P., Earle, K., McManus, R.J. (2017). Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*, 14:e1002389.

53. Vardas, P., Cowie, M., Dagres, N., Asvestas, D., Tzeis, S., Vardas, E.P., Hindricks, G., Camm, J. (2020). The electrocardiogram endeavour: from the Holter single-lead recordings to multilead wearable devices supported by computational machine learning algorithms. *Europace*. 1;22:19-23.
54. Vega D. E. (2012). Automated interoperability testing of healthcare information systems. *Advances in Computers*, 85, 213–276. doi:10.1016/B978-0-12-396526-4.00005-9, 213–276.
55. Verma, D., Singh, K.R.B., Yadav, A.K., Nayak, V., Singh, J., Solanki, P.R., Singh, R.P. (2022). Internet of things (IoT) in nano-integrated wearable biosensor devices for healthcare applications. *Biosensor and Bioelectronics*: X, 11, 100153. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100153>
56. World Health Organization [WHO] (2019). WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311941/9789241550505-eng.pdf?ua=1> Erişim Tarihi: 13.11.2022.
57. World Health Organization [WHO] (2022). eHealth. <https://www.emro.who.int/health-topics/ehealth/#:~:text=WHO%20defines%20eHealth%20as%20the,health%20education%2C%20knowledge%20and%20research>. Erişim Tarihi: 13.11.2022.
58. Wu H., Yang, G., Zhu, K., Liu, S., Guo, W., Jiang, Z. & Li, Z. (2021). Materials, devices, and systems of on-skin electrodes for electrophysiological monitoring and human–machine interfaces. *Advanced Science*. 2001938 (1-30). DOI: 10.1002/advs.202001938.
59. Xiang, Z., Liu, J., & Lee, C. (2016). A flexible three-dimensional electrode mesh: An enabling technology for wireless brain–computer interface prostheses. *Microsyst. Nanoeng.*, 2(1) 16012; doi:10.1038/micronano.2016.12.
60. Yao, G., Kang, L., Li, J., Long, Y., Wei, H., Ferreira, C.A., Wang, X. (2018). Effective weight control via an implanted self-powered vagus nerve stimulation device, *Nat. Commun.*, 9, (1), 5349.
61. Yao, H., Shum, A.J., Cowan, M., Lähdesmäki, I., Parviz B.A. (2011). A contact lens with embedded sensor for monitoring tear glucose level *Biosens. Bioelectron.*, 26, 3290-3296, 10.1016/j.bios.2010.12.042.

