

SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAMSAL VE UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR

Editörler:

Prof. Dr. Eray YURTSEVEN - Dr. Latife UZUN



**SAĞLIK BİLİMLERİNDE
KURAMSAL VE UYGULAMALI
YAKLAŞIMLAR**

Editörler:

Prof. Dr. Eray YURTSEVEN

Dr. Latife UZUN



SAĞLIK BİLİMLERİNDE KURAMSAL VE UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR

Editörler: Prof. Dr. Eray YURTSEVEN- Dr. Latife UZUN

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Mayıs 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-5885-33-3

© Duvar Yayınları

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

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir. Yayınevi ve editörler sorumlu tutulamaz.

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm1

Klinik Çalışmalarda Bağlamsal Etki Faktörü

Eray YURTSEVEN

2. Bölüm16

Çocuk-Ergen Zorunlu Göçmenlerde
Psikososyal İyilik Halini Güçlendirmek

Ahmed TAHA ARİFOĞLU

3. Bölüm30

Cortex Cerebri Anatomisi

Berna DOĞAN

4. Bölüm47

Hippocampus Anatomisi

Berna DOĞAN

5. Bölüm64

Suda Çözünen Vitaminlerin
Depresyonun Önlenmesi ve Tedavisindeki Rolü

Büşra Nur AYDIN KAYA, Ebru BAYRAK

6. Bölüm104

Diş Hekimliğinde 3B Yazıcı Teknolojileri
Hilal UÇAK, Zeynep BAŞAĞAOĞLU DEMİREKİN

7. Bölüm124

İnfertilite Sorunu Yaşayan Sığırlarda
Alternatif Uygulamalar
Mehmet Emin ALABIÇAK, Gökhan KOÇAK

8. Bölüm136

Periodontolojide
Hücre Kültüründe Kullanılan Hücre Hatları
İzzet Melih GÜRKAN, Hakan ÖZDEMİR

9. Bölüm155

Yoğun Bakım Ünitelerinde Güncel Etik Sorunlar:
Karar Verme Süreçleri, Prognostik Belirsizlik ve Hasta Hakları
Kadir KABAHASANOĞLU

10. Bölüm173

Mitokondriyal DNA'nın Bilimsel Rolü
MEHMET SARAÇOĞLU

11. Bölüm186

Anatomi Eğitiminin Gelişimsel Süreci ve
Dijital Yaklaşımlar
Ozan Alper ALKOÇ, Ayşe YİĞİT

12. Bölüm195

T-Friedman Testi: Ayarlanabilir Bir Muhafazakârlık Ölçüsüyle
Çoklu Karşılaştırma İçin Yeni Bir İstatistiksel Test
Eray YURTSEVEN

13. Bölüm212

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan

Erişkin Hastalarda Ağrı Yönetimi

Sıdıka YETİMOĞLU, Ahmet ÇAKIR

14. Bölüm234

Paylaşılan Ebeveynlik (Sharenting): Sistematiik Derleme

Burcu DEMİR GÖKMEN, Mine CENGİZ, Yonca SALMAN

15.Bölüm259

Düşme Rehabilitasyonu

Yasemin SALKIN

16.Bölüm273

Yağlı Karaciğer Sendromu

Ali Fırat ÖZBEY , Betül APAYDIN YILDIRIM

1. Bölüm

Klinik Çalışmalarda Bağlamsal Etki Faktörü

Eray YURTSEVEN ¹

1. GİRİŞ

Bağlamsal etkilerin önemi ve klinik bakımdaki rolleri tartışmalıdır. 2010 yılında yayınlanan bir Cochrane incelemesi, plasebo müdahalelerinin genel olarak önemli klinik etkilere sahip olmadığı, ancak plasebo müdahalelerinin ağrı ve mide bulantısı gibi hasta tarafından bildirilen sonuçları etkileyebileceği sonucuna varmıştır. Ancak, 2010'dan sonra yayınlanan sistematik incelemeler, bağlamsal etkileri ölçmek için kullanılan uygunsuz yöntemlerden kaynaklanan Cochrane incelemesinden daha büyük bağlamsal etkiler tahmin etmiştir. Tıbbi müdahalelerin etkileri (yani, toplam tedavi etkisi) üç bileşene ayrılabilir: özgül, bağlamsal ve özgül olmayan. Bağlamsal etkilerin büyüklüğünü ölçmek için en etkili yöntemin, plasebo ile tedavi edilen bir grup ile tedavi edilmeyen bir kontrol grubu arasındaki sonuç ölçümlerindeki farkı hesaplamak olduğunu öneriyoruz. Burada, yalnızca plasebo kontrol kolunu kullanma veya 'orantılı bağlamsal etki' hesaplaması gibi diğer yöntemlerin sınırlı olduğunu ve uygulanmaması gerektiğini gösteriyoruz. Bu çalışmanın amacı, klinik araştırmalarda bağlamsal etkileri tahmin etmek için en iyi uygulamalar hakkında net bir rehberlik sağlamaktır.

Klinik bakımda bağlamsal etkilerin önemi tartışmalı olmaya devam etmektedir (1, 2). 'Bağlamsal etkiyi', bağlamsal unsurların klinik sonuç üzerindeki etkisi olarak tanımlanmaktadır. 2010 yılında yayınlanan bir Cochrane incelemesi, plasebo müdahalelerinin genel olarak önemli klinik etkilere ulaşmadığı, ancak plasebo müdahalelerinin ağrı ve mide bulantısı gibi hasta tarafından bildirilen sonuçları etkileyebileceği sonucuna varmıştır (3). Ağrı ikili bir "evet-hayır" sonucu kullanılarak değerlendirildiğinde, 1207 katılımcıyı içeren altı denemeden elde edilen verilere göre fark edilebilir bir plasebo etkisi görülmemiştir (risk oranı: 0,92, %95 güven aralığı (GA): 0,77,1,11). Ancak, ağrı sürekli bir ölçekte değerlendirildiğinde, yazarlar 4154 katılımcıyla yapılan 60 denemeden toplanan verilerde mütevazı bir etki (standardize ortalama fark (SMD): -0,28, %95 GA: -0,36, -0,19) bulmuşlardır (3). Pratik açıdan, bu küçük etki sıfırdan 100'e kadar değişen bir ağrı ölçeğinde yaklaşık beş birimlik bir değişime karşılık gelir. Bu dönüşüm, -0,28'lik SMD'nin 20 puanlık varsayılan bir standart sapma ile 0-100 ağrı ölçeğinde yeniden ifade edilmesiyle sonuca

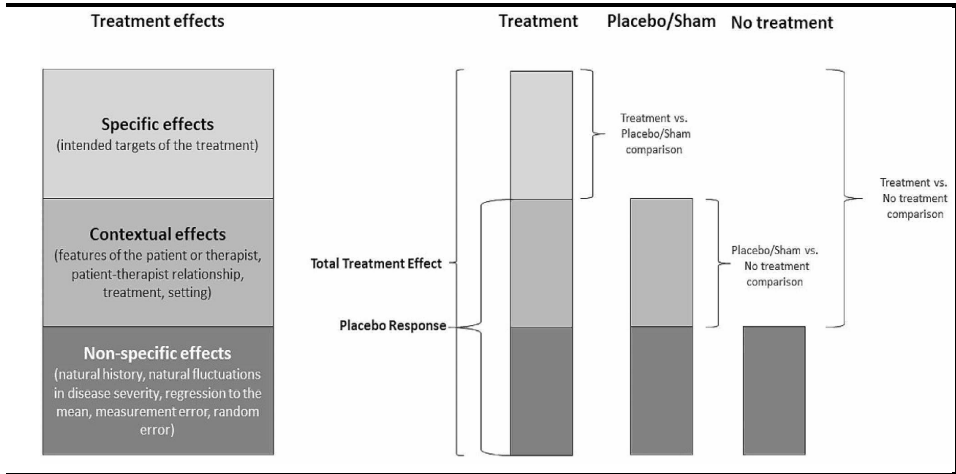
¹ Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.
ORCID: 0000-0003-0565-6407

varılmıştır (1 , 4). Bu etki istatistiksel olarak anlamlı olsa da ve birden fazla hasta için anlamlı olabilse de, etkinin büyüklüğü ortalama bir hasta tarafından fark edilebilir olması pek olası değildir (1).

Özellikle, hasta tarafından bildirilen sonuçlara güvenildiğinde, plasebonun hasta tarafından bildirilen etkileri ile yanıt yanlılığı arasında ayırım yapmak giderek zorlaşmaktadır (3). Yanıt yanlılığı, insanların bazı nedenlerden dolayı (örneğin, sosyal arzu edirlilik yanlılığı, rıza yanlılığı, talep özellikleri, yargılanma veya damgalanma korkusu, hatırlama yanlılığı, kültürel yanlılık, bilişsel yanlılık) soruları doğru veya gerçek olmayan bir şekilde yanıtlama eğilimi bulunmaktadır (5). Önceki bir Cochrane incelemesiyle (3) karşılaştırıldığında, daha yeni sistematik incelemeler (6 , 7 , 8 , 9 , 10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15 , 16 , 17), toplam tedavi etkisinin %50 ila %75'i arasında değişen ağırlık için daha büyük orantılı bağlamsal etkiler tahmin etmiştir. Doğal olarak, bu tutarsızlığın nasıl açıklanabileceği sorusunu gündeme getirmektedir.

Bu tahmin farklılıklarının, bağlamsal etkileri ölçmek için kullanılan uygunsuz meta-analitik yöntemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bağlamsal etkileri açıklamak ve genel tedavi etkisine kıyasla sağlam tahmin için en iyi uygulamaları sunmak önem göstermektedir. Ayrıca, belirli metodolojilerin bağlamsal etkileri değerlendirmek için neden uygun olmayabileceği konusunda içgörüler sağlanmalıdır. Klinik uygulamada bağlamsal etkileri ayırt etmek, bunların büyüklüğünü ve nedensel yollarını anlamak için önem taşımaktadır.

Tıbbi müdahalelerin etkileri (yani toplam tedavi etkisi) genellikle üç bileşene ayrılır (Şekil 1): spesifik, bağlamsal ve spesifik olmayan şeklindedir (3 , 18 , 19).



Şekil 1. Tıbbi müdahalelerin etkileri

Toplam tedavi etkisi, tedavinin belirli etkilerini, bağlamsal etkileri ve spesifik olmayan etkileri kapsar. Bağlamsal ve spesifik olmayan etkilerin eklenmesine plasebo tepkisi denir. Tedaviye karşı plasebo/sahte karşılaştırması, belirli tedavi etkisini izole etmek için bağlamsal ve spesifik olmayan etkileri kontrol eder. Plaseboya karşı tedavi yok karşılaştırması, bağlamsal etkileri izole etmek için spesifik olmayan etkileri kontrol eder. Tedaviye karşı tedavi yok karşılaştırması, bağlamsal ve spesifik tedavi etkilerini izole etmek için spesifik olmayan etkileri kontrol eder (18).

Belirli etki

Belirli etki, tedavinin kendisinden kaynaklanır ve fizyolojik etki mekanizmasından (örneğin, bir ilacın vücuttaki belirli bir reseptör üzerindeki etkisi) kaynaklanır. Bağlamsal ve belirli olmayan etkilerin toplam tedavi etkisinden çıkarılmasıyla hesaplanır (19).

Bağlamsal etki

Bağlamsal etkiler, sağlık hizmeti ortamının bağlamıyla ilgili faktörlere maruz kalmanın sonucu olarak klinik sonuçta meydana gelen değişikliklerdir. Bu faktörler arasında hasta ile ilgili yönler (örneğin, tedavi beklentileri), terapist ile ilgili faktörler (örneğin, samimiyet) (20), hasta-terapist ilişkileri (21) ve müdahale ortamları (22) yer alır. Bağlamsal etkiler, müdahalenin belirli etkilerinden bağımsız bir tedavi etkisi üretir ve etkisiz tedavinin yokluğunda bile meydana gelen "plasebo ile ilgili etkiler" ile eş anlamlıdır (23).

Bağlamsal etkilerin altında yatan mekanizmaların derinlemesine incelenmesi önem taşımaktadır (24).

Spesifik olmayan etki

Spesifik olmayan etkiler, hastalığın doğal seyriyle ilişkilidir ve hastalığın şiddetindeki doğal dalgalanmalar (25), ortalamaya gerileme (26), ölçüm hatası (27) , rastgele hata (27), kendiliğinden remisyon (28 , 29 , 30 , 31 , 32 , 33] ve Hawthorne etkisi [34] dahildir. Spesifik etkilerin aksine, spesifik olmayan etkiler tedaviye özgü değildir ve zamanla doğal olarak ortaya çıkar.

Plasebo

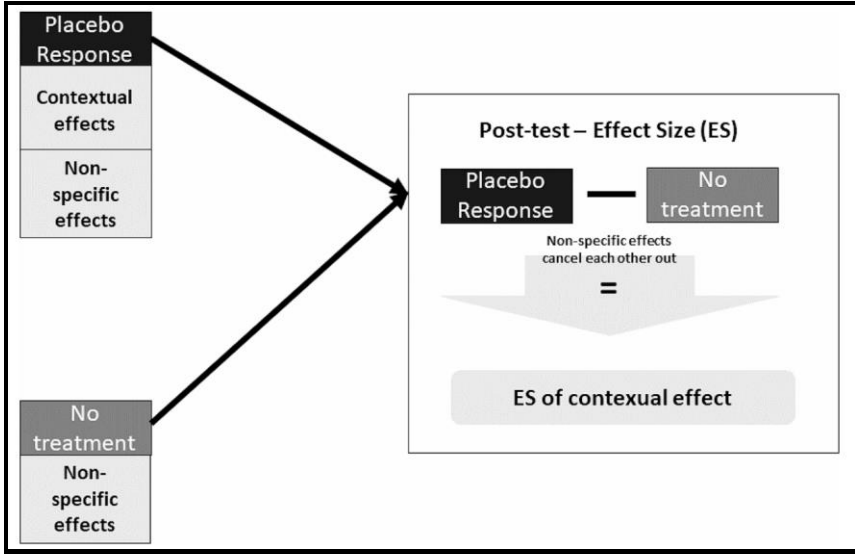
Plasebo, belirli bir etkiye sahip olmadığı varsayılan, yani etki mekanizmasına ilişkin deneysel olarak desteklenen bir teoremin olduğu, ancak müdahale olmamasından daha üstün olduğu gösterilen bir müdahaledir (35).

Plasebo yanıtı

Plasebo tepkisi, "[...] etkisiz bir tedavinin uygulanmasından sonra ortaya çıkan sağlık değişiklikleri (yani, tedaviden önce ve sonra semptomlardaki

farklılıklar) olarak tanımlanır ve doğal seyir ve ortalamaya gerilemeyi kapsar ” (36). Bu nedenle, plasebo tepkisi bağlamsal ve spesifik olmayan etkilere atıfta bulunur. Bazı yazarlar, plasebo tepkisini bağlamsal etkilerle eşitler (7); bu, bağlamsal etkilerin yalnızca bağlamsal faktörlere (örneğin, beklentiler ve müdahalenin ortamı) maruz kalma yoluyla üretildiği düşünüldüğünde yanıltıcıdır. Bu nedenle, spesifik olmayan etkiler, sağlanan tedaviden bağımsız olarak ortaya çıktıkları için bağlamsal etkilerden ayırt edilmelidir. Bağlamsal etkiler, sağlanan spesifik tedaviye karmaşık bir şekilde bağlıdır; bu, müdahalenin benzersiz özellikleri ve bileşenlerinden etkilendikleri anlamına gelir (37). Götzsche (35) bağlamsal etkiyi " tarafsız bir deneyde plasebo ile tedavi edilen bir grup ile tedavi edilmeyen bir kontrol grubu arasındaki sonuç farkı " olarak tanımlamıştır. Özellikle, bu tanım bireylere değil gruplara dayanmaktadır, çünkü karşıt olguyu bireysel düzeyde gözlemlemek genellikle mümkün değildir (yani, tedavi edilmeyen bireyin sonuçları).

Bu durumda, birey analiz birimi olduğundan, randomize çapraz geçişli bir tasarım bir istisna olacaktır. Götzsche, bağlamsal etkileri ölçerken tedavi edilmeyen bir kontrol grubunun spesifik olmayan etkileri ayarlaması gerektiğini belirtmiştir. Plasebo grubunun sonuçlarının tedavi edilmeyen kontrol grubundan çıkarılmasıyla spesifik olmayan etkilerin ortadan kaldırıldığı varsayılmaktadır; bu nedenle, yalnızca plasebo grubuyla ilişkili bağlamsal etkiler kalmaktadır (bkz. Şekil 2). Gerdesmeyer ve ark. (38), tedavi edilmemiş bir kontrol grubunun sonuç ölçümlerini değerlendirirken önyargı riskini artırabileceği (örn. kayıp önyargısı, tepki önyargısı, telafi edici rekabet, kızgınlık demoralizasyonu) için bu tasarımın önyargılı tahminlere yol açtığını ileri sürmektedir (38). Bu sorunu hafifletmenin bir yolu, yukarıda açıklanan üç kollu deneme tasarımının bir modifikasyonu olan (değiştirilmiş) Zelen Tasarımını kullanmaktır (24, 39, 40). Bu tasarım, gözlemsel bir çalışma için hasta alımını, müdahaleci bir deneme için hasta alımından ayırır ve katılımcıları tedavisiz bir kontrol grubuna rastgele atamadan hastalığın doğal seyrinin izlenmesine olanak tanır (24). (Değiştirilmiş) Zelen Tasarımının, üç kollu bir deneme tasarımının kullanımıyla ilişkili bazı içsel önyargıları (örn. kayıp önyargısı, tepki önyargısı, telafi edici rekabet ve kızgınlık demoralizasyonu) hafifletirken, bunları tamamen ortadan kaldırmadığı bilinmektedir.



Şekil 2. Plasebo grubuyla ilişkili bağlamsal etkiler

Plasebo ve tedavi görmeyen kontrol grupları arasındaki farkı hesaplayarak bağlamsal etkilerin doğru tahmini yapmak önemlidir. Spesifik olmayan etkiler birbirini iptal eder ve etki büyüklüğü bağlamsal etkinin büyüklüğünü gösterir

Alternatif olarak, iki plasebo kontrollü grubun incelenmesi, bağlamsal etkilerin niceliklendirilmesine izin verilebilir. Bu örnekte, bir gruptaki katılımcılara "gerçek" tedaviyi aldıkları söylenirken, diğer gruba hiçbir etkisi olmayan bir plasebo tedavisi aldıkları söylenir (38). Gerdemeyer ve arkadaşları [38], tedavi edilmeyen bir kontrol grubunun sonuç ölçümlerini ölçerken önyargı riskini (örneğin, kayıp önyargısı, yanıt önyargısı, telafi edici rekabet, kızgınlık dolu demoralizasyon) artırabileceği için, bunun gerçek plasebo etkisini incelemek için daha iyi bir tasarım olduğunu iddia etmektedir [38]. Bu önyargı riskinin Gerdemeyer ve arkadaşları tarafından önerilen randomize kontrollü deneme tasarımına da uygulandığı bilinmektedir (38). Kendilerine hiçbir etkisi olmayan gerçek bir plasebo tedavisi uygulanacakları söylenen hastalar da telafi edici rekabet (yani, deneysel tedaviyi almayan gruptaki katılımcılar dezavantajlı, hayal kırıklığına uğramış veya dışlanmış hisseder ve bu nedenle kendi başlarına benzer veya alternatif tedaviler ararlar) (41) ve/veya kızgınlık dolu bir moral bozukluğu (yani, kontrol grubundaki katılımcılar deneysel tedaviyi almadıkları için kızgınlık duyarlar) (42) geliştirebilirler. Toplu olarak, bu faktörler, tedavileri hakkında gerçeğin söylendiği plasebo grubunda buna karşılık gelen bir ayrılma ile birlikte, yıpranma yanlılığı riskini artırabilir. Bu örnekte, bir gruptaki katılımcılara "gerçek" tedaviyi aldıkları söylenirken (plasebo aktif grubu), diğer gruba hiçbir etkisi olmayan bir plasebo tedavisi aldıkları söylenir (plasebo kontrol grubu) (34). Bu tasarımın bir diğer sınırlaması, spesifik olmayan

etkilerin dışlanması izin vermemesidir. Bu etkiler birbirini götürse de, bağlamsal etki tamamen izole değildir.

Bağlamsal etkilerin kapsamlı bir değerlendirmesini sağlayan alternatif bir tasarım, literatürde açıklandığı gibi üç kollu bir çalışmadır (43, 44). Bu tasarım, Gerdemeyer ve meslektaşları tarafından önerildiği gibi iki plasebo grubu içerir (38) bunlar: katılımcıların gerçek tedaviyi aldıklarına inandıkları bir plasebo aktif grubu ve katılımcıların hiçbir terapötik etkisi olmayan bir plasebo aldıklarının bilgilendirildiği bir plasebo kontrol grubudur.

Bu grupları karşılaştırmak, etkisiz bir kremin sakinleştirici etkisi gibi sahte tedaviyle ilgili kalan fizyolojik etkilerin dikkate alınmasını sağlar. Ek olarak, hiçbir tedavi almayan üçüncü bir grup (doğal tarih grubu), spesifik olmayan etkileri kontrol etmek için dahil edilebilir. Bu üçlü yaklaşım, spesifik olmayan etkileri de dikkate alırken, plasebo etkisini sahte tedaviyle bağlantılı diğer karıştırıcı faktörlerden ayırarak bağlamsal etkilerin ayrıntılı bir analizini sağlar. Ancak, bu tasarım diğer çalışma tasarımlarında bulunan önyargılara karşı bağışık değildir. Çalışma tasarımlarına genel bir bakış Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Çalışma tasarımları

Olası çalışma tasarımı	Ne işe yarar?	Potansiyel sınırlamalar
Üç kollu çalışma: (1) müdahale (2) plasebo/sahte (3) tedavi edilmemiş kontrol.	• Bağlamsal etkileri ölçerken, işlenmemiş kontrol yoluyla, spesifik olmayan etkiler için ayarlama yapar.	• Tedavi edilmeyen kontrol grubu, sonuçları ölçerken önyargı riskini artırabilir (örneğin, yıpranma önyargısı, tepki önyargısı, telafi edici rekabet, kızgınlık kaynaklı moral bozukluğu). • Tedavi etkilerinin katkısız modelinin doğru olduğunu veya en azından bu varsayımın istatistiksel analizi etkilemediğini varsayar.
(Değiştirilmiş) Zelen Tasarımı – üç kollu çalışma, bilgilendirilmiş onam öncesi randomizasyon: (1) müdahale (2) plasebo/sahte (3) tedavi edilmemiş kontrol.	• Üç kollu tasarımla aynıdır ve yıpranma yanlılığı, tepki yanlılığı, telafi edici rekabet ve öfkeli moral bozukluğu yoluyla önyargı riskini azaltır. • Katılımcıları tedavi uygulanmayan bir kontrol grubuna rastgele atamadan doğal hastalık seyrinin izlenmesine olanak tanır.	• Bu tasarım için daha az araştırma sorusu etik açıdan uygundur. • Sonuçları ölçerken hala önyargı riski olabilir (örneğin, yıpranma önyargısı, tepki önyargısı, telafi edici rekabet, kızgınlık kaynaklı moral bozukluğu). • Tedavi etkilerinin katkısız modelinin doğru olduğunu veya en azından bu varsayımın istatistiksel analizi etkilemediğini varsayar.

Olası çalışma tasarımı	Ne işe yarar?	Potansiyel sınırlamalar
İki kollu çalışma: (1) plasebo/sahte: katılımcılara "gerçek" bir tedavi gördükleri bilgisi verildi (2) plasebo kontrol grubu: kendilerine hiçbir etkisi olmayan bir plasebo tedavisi uygulandığı bildirildi.	- Plasebo kontrol grubu, tedavi bağlamıyla ilgili olası karıştırıcı faktörleri kontrol etmek için kullanılır. - Her iki grup da "tedavi" gördüğünden önyargı riski azalabilir.	- Hastalara hiçbir etkisi olmayan gerçek bir plasebo tedavisi uygulandığı söylendiğinde, telafi edici rekabet ve/veya öfke dolu bir moral bozukluğu da gelişebilir. - Tedavi etkilerinin katkısız modelinin doğru olduğunu veya en azından bu varsayımın istatistiksel analizi etkilemediğini varsayar.
Üç kollu çalışma (1) plasebo/sahte: yukarıya bakın (2) plasebo kontrol grubu: yukarıya bakın (3) tedavi edilmemiş kontrol.	- İki kollu çalışmayla (yukarıdaki satır) karşılaştırıldığında, spesifik olmayan etkileri kontrol etmek için tedavi edilmemiş bir kontrol grubunun dahil edilmesi. - Her iki grup da "tedavi" gördüğünden önyargı riski azalabilir.	- Hastalara hiçbir etkisi olmayan gerçek bir plasebo tedavisi uygulandığı söylendiğinde, telafi edici rekabet ve/veya öfke dolu bir moral bozukluğu da gelişebilir. - Tedavi edilmeyen kontrol grubu, sonuç ölçümleri sırasında önyargı riskini artırabilir (örneğin, yıpranma önyargısı, tepki önyargısı, telafi edici rekabet, kızgınlık kaynaklı moral bozukluğu). - Tedavi etkilerinin katkısız modelinin doğru olduğunu veya en azından bu varsayımın istatistiksel analizi etkilemediğini varsayar.

Şimdiye kadar sunulan modele dayanarak, spesifik olmayan etkilerin, plasebo etkisinin ve tedavi etkisinin katkısız olduğunu, bunların birbirlerine bağlı olmadığını veya birbirleriyle etkileşime girmediğini varsayıyoruz (45). Bazı çalışmalar (46 , 47 , 48 , 49), (tedavinin) etkilerinin katkısız olduğu fikrine karşı, Plasebo etkisinin ve spesifik olmayan etkilerin birbirini etkileyebileceği üzerinde durmaktadır. Bu, plasebonun vücudun doğal iyileşmesi gibi diğer faktörlerin etkilerini artırabileceği veya azaltabileceği anlamına gelmektedir (45).

Genel olarak, bağlamsal etkileri ölçmek için tedavi uygulanmayan bir grup veya 'plasebo kontrol grubu' (yani, plasebo/sahte müdahale aldıklarının farkında olan körleştirilmemiş bir grup) kullanılması gerektiği düşünülmekte; ancak, bu deneysel tasarımla ilişkili olası önyargı riskinin dikkate alınması gerekmektedir. Bağlamsal etkileri ölçmek için kullanılan farklı çalışma tasarımları yukarıdaki tabloda gösterilmektedir.

Yalnızca plasebo kolunu uygunsuz bir şekilde değerlendiren dört meta-analiz belirlenebilir. (10 , 11 , 15 , 16). Başlangıç ve takip arasındaki plasebo kolundaki grup içi değişiklikleri ölçmek, ölçümün spesifik olmayan etkiler (örneğin

istatistiksel faktörler, hastalığın biyolojik özellikleri ve klinik personel tarafından ilgi görmenin psikolojik yönleri) içermesi nedeniyle bağlamsal etkileri ölçmez (51). Bazı araştırmacılar, plasebo müdahalesine yanıt verenleri ve yanıt vermeyenleri belirlemek için keyfi bir yanıt eşiği kullanarak sürekli sonuçlarını daha da ikiye ayırmaktadır (10 , 11), bu bazı istatistikçiler tarafından sorunlu olarak görülmektedir. Bunun nedeni ise, etki tahminlerini etkileyen keyfi eşiklerin kullanılmasına yol açmaktadır (52 , 53). Bununla birlikte, benzer sonuçlar ortaya koyan analizler bazı araştırmacılar tarafından özellikle ağrı araştırmaları alanında geçerli bir analiz yöntemi olarak kabul edilmektedir (54 , 55). Ayrıca plasebo grubunda ikili yanıt ile yanıtızlık arasında net bir biyolojik/klinik gerekçe belirlemenin zor olduğunu ileri sürüyoruz.

Plasebo grubundaki grup içi değişiklikleri bir plasebo tepkisi olarak değerlendirme kavramı reddedilmektedir. Özellikle, bağlamsal etkilerin büyüklüğü açısından sınırlı bir alaka düzeyine sahip olduğundan, plasebo tepkisini ölçmeye gerek yoktur.

Aksine, bu tepkiyi ölçmek yanlış anlaşılma potansiyeli yaratır, böylece araştırma bağlamsal etkilerin toplam tedavi etkisinin büyük bir bileşeni olduğuna yanlışlıkla inanabilir ve daha sonra kanıtlanmış etkililiğe sahip kanıta dayalı tedavilerle etkileşimden sapabilirler.

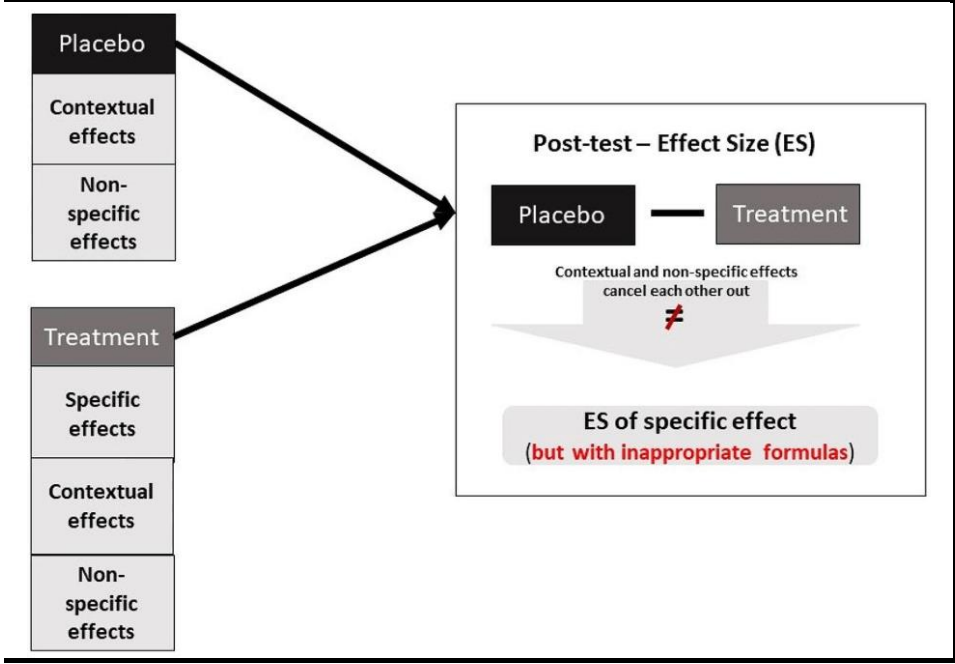
Sekiz meta-analiz ile (6 , 7 , 8 , 9 , 12 , 13 , 14 , 17), orantılı bağlamsal etki (PCE) yoluyla bağlamsal etkileri ölçmeye çalışılmaktadır. Bağlamsal etkileri ölçmenin bu yöntemi ilk olarak Zhang ve arkadaşları (9 , 56) tarafından önerilmiş ve aktif bir tedavi grubu ile plasebo kontrol grubunun karşılaştırılmasıyla elde edilmiştir. Toplam tedavi etkisi, aktif tedavi grubu tarafından etki büyüklüğü olarak ölçülmüş ve bağlamsal etki, plasebo grubu tarafından etki büyüklüğü olarak ölçülmüştür. Etki büyüklüğü olarak, her grup için başlangıç değerinden standart sapma (SD) birimlerindeki ortalama değişim hesaplanmıştır. PCE daha sonra plasebo grubunun etki büyüklüğünün aktif tedavi grubunun etki büyüklüğüne bölünmesiyle hesaplanır (PCE). Standart hata (SE) SE karşılık gelen güven aralığı, yanıt oranının etki büyüklüğüne göre hesaplanması yapılır (57). Bazı çalışmalar (9), teorik olarak, PCE'nin 0 (%0 bağlamsal etki katkısı) ile 1 (%100 bağlamsal etki katkısı) arasında değişmesi gerektiğini belirtmişlerdir; ancak, etki büyüklüğü zaman zaman 1'i aşmaktadır ve bu da bağlamsal etki katkısının %100 olduğu şeklinde yorumlanmaktadır. Özellikle, bu yöntem, tedavi veya plasebo grubundaki hastaların analizden itibaren başlangıç seviyesine göre kötüleştiği denemeleri hariç tutar (9), bu da daha sonra doğal bir önyargı riski getirir. PCE her çalışma için logaritmik dönüştürülür ve SE'ler Hedges ve diğerlerine göre hesaplanır (57). Logaritmik dönüştürülmüş PCE ve logaritmik SE daha sonra meta-analiz yoluyla bir araya getirilir ve özet etki daha sonra üs alma yoluyla geri dönüştürülür.

PCE'nin toplam tedavi etkisinin bağlamsal etkilere atfedilen oranını ölçmediğini iddia etmemizin nedenini açıklamak için, tedavi etkilerinin tahmininin anlaşılması gerekir. Tedavi etkileri çoğunlukla istatistiksel olarak katkısız bir ölçekte modellenir (58 , 59). Bu, yaşam kalitesi ölçeğinde (0-100 puan) 50'den 70 puana bir iyileşmenin ek 20 puan olduğu ve sürekli bir iyileşmeyi temsil ettiği anlamına gelir. Buna karşılık, çarpımsal veya orantılı bir tedavi etkileri modeli, yaşam kalitesi ölçeğinin %15 oranında iyileştiği sonucuna varabilir. Yüzdelik değişim, temel değerlere güvenilmesiyle doğası gereği sınırlıdır; buna göre 50'den 57,5 puana veya 70'ten 80,5 puana bir değişim, ham değişimlerdeki 7,5 ile 10,5 puanlık farklara rağmen, %15'lik bir iyileşmeyi temsil eder. Özellikle, çarpımsal modelleme, temeldeki veriler logaritmik dönüşüm gerektirdiğinde veya çarpımsal bir model kullanmak için başka makul biyolojik nedenler olduğunda sıklıkla kullanılır (örneğin, çeşitli alanların bir araya getirilmesiyle oluşan bir yaşam kalitesi ölçeği; eğer tedavinin birden fazla ölçek üzerinde etkisi varsa, o zaman genel etki çarpımsal olacaktır) (58). PCE, ortalamaların oranı olarak da bilinen yanıt oranına dayalı çarpımsal bir model kullanır (57 , 60 , 61). Burada, PCE'nin toplam tedavi etkisine göre bağlamsal etki yerine yalnızca bir tedavi etkisini (yüzde/oran olarak) hesapladığı bilinmektedir.

Bir plasebo grubu ile bir tedavi grubu arasındaki tedavi etkisini hesaplarken, tedavi grubunun tarafsız bir tedavi etkisi tahmini elde etmek için tedavi grubunun spesifik olmayan ve bağlamsal etkilerini hassas bir şekilde kontrol etmek için plasebo grubu kullanılır (62). Elde edilen sonuçlar, müdahalenin bağlamsal etkisinin bir oranı değil, çarpımsal bir ölçekte ifade edilen belirli tedavi etkileridir. Bu hesaplamalarla ilgili bir diğer sorun, yanıt oranının başlangıç ölçümlerinden değişime uygun olmamasıdır çünkü negatif olabilirler (yani, negatif bir sayının logaritması tanımlanmamıştır) (4).

Bu nedenle, başlangıç seviyesinden negatif değişimler PCE hesaplamasından hariç tutulur, bu da çalışma dışlanması kaynaklı önyargı riskini artırır ve genel olarak istatistiksel gücü azaltır. Özellikle, başlangıç puanlarından değişimle bir yanıt oranı/ortalama oranı hesaplamak mümkündür; ancak bu, uygun standart hatalarla ortalamaların oranını kullanarak farklı hesaplamalar gerektirir (58). Ayrıca, yanıt oranı/ortalamaların oranı birimsiz olduğundan (60) ve standardizasyon yöntemi ve (standardize eden) SD'yi tahmin etmek için kullanılan yöntemin doğruluğu tarafından karıştırıldığından, ortalama değişikliklerin SD birimleriyle standardizasyonu da sorgulanabilir. Bu durumda herhangi bir standardizasyon gereksizdir. PCE ayrıca (doğal olarak) bir yüzde değerine göre normlandırılmamıştır, bu da onu bu şekilde yorumlamayı anlamsız kılar. Bunu görmek için şu örneği yapabiliriz: iki grubumuz var: (standardize edilmiş) ortalama değişimi $\frac{4 - 1.5}{1} = 2.5$ olan aktif bir grup ve ortalama değişimi $\frac{4.1 - 3}{1.1} = 1$ olan bir plasebo grubu. $PCE \exp[(\ln(2.5/1))] = 2.50$ 'dir,

bu da toplam tedavi etkisinin %150'sinin bağlamsal etkiyle açıklandığı anlamına gelir. Bu, ölçümün ölçmeyi amaçladığı şeyi ölçmemesi bakımından sınırlı olduğunu gösterir. Özetle, PCE bağlamsal etkileri ölçmez ve bağlamsal etkileri ölçmeye çalışan gelecekteki araştırmalarda kullanılması tercih edilmemelidir.



Şekil 3. Bağlamsal etkiler: bunların nasıl ve nasıl ölçüleceği

Orantılı bağlamsal etki yöntemini kullanarak bağlamsal etkileri ölçmek için uygun olmayan bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda, spesifik bir tedavi etkisi (çarpansal bir ölçekte) hesaplanır ve "orantılı bağlamsal etki" hesaplanmaz çünkü tedavi ile plasebo grubu kontrollerinin spesifik olmayan ve bağlamsal etkiler açısından karşılaştırılması yapılması önerilmemektedir.

Çözüm

Bir plasebo grubu ile tedavi uygulanmayan bir grup veya bir 'plasebo kontrol grubu' arasındaki fark, bağlamsal etkileri ölçmek için kullanılabilir; ancak, bu tasarımlarla ilişkili içsel önyargılar dikkate alınmalıdır. Yalnızca plasebo kolunu kullanmak veya PCE'yi hesaplamak, bağlamsal etkiyi ölçmek için yetersiz ve dolayısıyla uygunsuz yöntemlerdir ve gelecekteki çalışmalarda kullanımdan kaldırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Maher CG, Traeger AC, Shaheed CA, O’Keeffe M. Placebos in clinical care: a suggestion beyond the evidence. *Med J Aust.* 2021;215.
2. Kaptchuk TJ, Hemond CC, Miller FG. Placebos in chronic pain: evidence, theory, ethics, and use in clinical practice. *BMJ.* 2020;370:m1668.
3. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003974.pub3>.
4. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* John Wiley & Sons; 2019.
5. Smith PB. Response Bias(es). In: Michalos AC, editor. *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research.* Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. pp. 5539–40.
6. Chen X, Zou K, Abdullah N, Whiteside N, Sarmanova A, Doherty M, et al. The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1623–30.
7. Hafliðadóttir SH, Juhl CB, Nielsen SM, Henriksen M, Harris IA, Bliddal H, et al. Placebo response and effect in randomized clinical trials: meta-research with focus on contextual effects. *Trials.* 2021;22:493.
8. Whiteside N, Sarmanova A, Chen X, Zou K, Abdullah N, Doherty M, et al. Proportion of contextual effects in the treatment of fibromyalgia—a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol.* 2018;37:1375–82.
9. Zou K, Wong J, Abdullah N, Chen X, Smith T, Doherty M, et al. Examination of overall treatment effect and the proportion attributable to contextual effect in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1964–70.
10. Jamjoom AM, Saeedi RJ, Jamjoom AB. Placebo effect of Sham Spine procedures in Chronic Low Back Pain: a systematic review. *JPR.* 2021;14:3057–65.
11. Duarte GS, Mainoli B, Rodrigues FB, Rato F, Machado T, Ferreira JJ, et al. Placebo response in chronic peripheral neuropathic pain trials: systematic review and meta-analysis. preprint. *Neurology*; 2022.
12. Huang Z, Chen J, Hu QS, Huang Q, Ma J, Pei FX, et al. Meta-analysis of pain and function placebo responses in pharmacological osteoarthritis trials. *Arthritis Res Therapy.* 2019;21:173.
13. Chen AT, Shrestha S, Collins JE, Sullivan JK, Losina E, Katz JN. Estimating contextual effect in nonpharmacological therapies for pain in

- knee osteoarthritis: a systematic analytic review. *Osteoarthr Cartil.* 2020;28:1154–69.
14. Chen J, Liu X, Bai T, Hou X. Impact of clinical outcome measures on Placebo Response Rates in clinical trials for chronic constipation: a systematic review and Meta-analysis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11:e00255.
 15. Wartolowska KA, Feakins BG, Collins GS, Cook J, Judge A, Rombach I, et al. The magnitude and temporal changes of response in the placebo arm of surgical randomized controlled trials: a systematic review and meta-analysis. *Trials.* 2016;17:589.
 16. Wartolowska KA, Gerry S, Feakins BG, Collins GS, Cook J, Judge A, et al. A meta-analysis of temporal changes of response in the placebo arm of surgical randomized controlled trials: an update. *Trials.* 2017;18:323.
 17. Gu AP, Gu CN, Ahmed AT, Murad MH, Wang Z, Kallmes DF, et al. Sham surgical procedures for pain intervention result in significant improvements in pain: systematic review and meta-analysis. *J Clin Epidemiol.* 2017;83:18–23.
 18. Cashin AG, McAuley JH, Lamb SE, Lee H. Disentangling contextual effects from musculoskeletal treatments. *Osteoarthr Cartil.* 2021;:S1063458420312280.
 19. Ernst E, Resch KL. Concept of true and perceived placebo effects. *BMJ: Br Med J.* 1995;311:551.
 20. Sherriff B, Clark C, Killingback C, Newell D. Impact of contextual factors on patient outcomes following conservative low back pain treatment: systematic review. *Chiropr Man Therap.* 2022;30:20.
 21. Kinney M, Seider J, Beaty AF, Coughlin K, Dyal M, Clewley D. The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: a systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract.* 2020;36:886–98.
 22. Sandal LF, Thorlund JB, Moore AJ, Ulrich RS, Dieppe PA, Roos EM. Room for improvement: a randomised controlled trial with nested qualitative interviews on space, place and treatment delivery. *Br J Sports Med.* 2019;53:359–67.
 23. Benedetti F. Mechanisms of Placebo and Placebo-Related effects Across diseases and treatments. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:33–60.
 24. Enck P, Bingel U, Schedlowski M, Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12:191–204.

25. Herbert R, Jamtvedt G, Hagen KB, Mead J, Chalmers I. Practical evidence-based physiotherapy-E-Book. Elsevier Health Sciences; 2011.
26. Barnett AG, Pols JCVD, Dobson AJ. Regression to the mean: what it is and how to deal with it. *Int J Epidemiol*. 2005;34:215–20.
27. Streiner DL, Norman GR, Cairney J. Health Measurement scales: a practical guide to their development and use. Oxford University Press; 2015.
28. Zhong M, Liu J-T, Jiang H, Mo W, Yu P-F, Li X-C, et al. Incidence of spontaneous resorption of lumbar disc herniation: a Meta-analysis. *Pain Physician*. 2017;20:E45–52.
29. Chiu C-C, Chuang T-Y, Chang K-H, Wu C-H, Lin P-W, Hsu W-Y. The probability of spontaneous regression of lumbar herniated disc: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29:184–95.
30. Horino T, Takao T, Yamamoto M, Geshi T, Hashimoto K. Spontaneous remission of small cell lung cancer: a case report and review in the literature. *Lung Cancer*. 2006;53:249–52.
31. Hopton Cann SA, van Netten JP. Spontaneous remission of Crohn's disease following a febrile infection: case report and literature review. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:57.
32. Mainka T, Erro R, Rothwell J, Kühn AA, Bhatia KP, Ganos C. Remission in dystonia - systematic review of the literature and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;66:9–15.
33. Whiteford HA, Harris MG, McKeon G, Baxter A, Pennell C, Barendregt JJ, et al. Estimating remission from untreated major depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43:1569–85.
34. McCambridge J, Witton J, Elbourne DR. Systematic review of the Hawthorne effect: New concepts are needed to study research participation effects. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:267–77.
35. Gotzsche PC. Is There Logic in the Placebo? *eweb*:144421. 1994. <https://repository.library.georgetown.edu/handle/10822/877810>. Accessed 8 Feb 2022.
36. Evers AWM, Colloca L, Blease C, Annoni M, Atlas LY, Benedetti F, et al. Implications of Placebo and Nocebo effects for clinical practice: Expert Consensus. *PPS*. 2018;87:204–10.
37. Testa M, Rossetini G. Enhance placebo, avoid nocebo: how contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Man Ther*. 2016;24:65–74.
38. Gerdesmeyer L, Klueter T, Rahlfs VW, Muderis MA, Saxena A, Gollwitzer H, et al. Randomized Placebo-Controlled Placebo Trial to determine the placebo effect size. *Pain Physician*. 2017;20:387–96.

39. Hinman R, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley K et al. Acupuncture for Chronic Knee Pain A Randomized Clinical Trial. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*. 2014;312:1313–22.
40. Simon GE, Shortreed SM, DeBar LL. Zelen design clinical trials: why, when, and how. *Trials*. 2021;22:541.
41. Conrad KM, Conrad KJ. Compensatory rivalry. *Encyclopedia of statistics in behavioral science*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
42. Onghena P. Resentful demoralization. *Encyclopedia of statistics in behavioral science*. John Wiley & Sons, Ltd; 2005.
43. Camerone EM, Piedimonte A, Testa M, Wiech K, Vase L, Zamfira DA, et al. The effect of temporal information on Placebo Analgesia and Nocebo Hyperalgesia. *Psychosom Med*. 2021;83:43.
44. Colloca L, Benedetti F. How prior experience shapes placebo analgesia. *Pain*. 2006;124:126–33.
45. Nikolakopoulou A, Chaimani A, Furukawa TA, Papakonstantinou T, Rücker G, Schwarzer G. When does the placebo effect have an impact on network meta-analysis results? *BMJ evidence-based medicine*. 2023. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2022-112197>.
46. Kirsch I. Are drug and placebo effects in depression additive? *Biol Psychiatry*. 2000;47:733–5.
47. Kessels R, Mozer R, Bloemers J. Methods for assessing and controlling placebo effects. *Stat Methods Med Res*. 2019;28:1141–56.
48. Kube T, Rief W. Are placebo and drug-specific effects additive? Questioning basic assumptions of double-blinded randomized clinical trials and presenting novel study designs. *Drug Discovery Today*. 2017;22:729–35.
49. Coleshill MJ, Sharpe L, Colloca L, Zachariae R, Colagiuri B. Chapter sixteen - placebo and active treatment additivity in Placebo Analgesia: research to date and future directions. In: Colloca L, editor. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2018. pp. 407–41.
50. Senn SS. *Statistical issues in drug development*. John Wiley & Sons; 2008.
51. Jones CM, Maher CG. To the editor of the *Journal of Pain Research*. *J Pain Res*. 2021;14:3649.
52. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*. 2006;332:1080.
53. Senn S. Three things that every medical writer should know about statistics. 2009;18:5.

54. Dworkin RH, Evans SR, Mbowe O, McDermott MP. Essential statistical principles of clinical trials of pain treatments. *Pain Rep.* 2020;6:e863.
55. Aslaksen PM. Cutoff criteria for the placebo response: a cluster and machine learning analysis of placebo analgesia. *Sci Rep.* 2021;11:19205.
56. Zhang W, Zou K, Doherty M. Placebos for knee osteoarthritis: reaffirmation of needle is Better Than Pill. *Ann Intern Med.* 2015;163:392–3.
57. Hedges LV, Gurevitch J, Curtis PS. THE META-ANALYSIS OF RESPONSE RATIOS IN EXPERIMENTAL ECOLOGY. 1999;80:7.
58. Daly C, Dias S, Welton NJ, Anwer S, Ades A. Guideline Methodology Document.:39.
59. Senn S. Controversies concerning randomization and additivity in clinical trials. *Stat Med.* 2004;23:3729–53.
60. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. The ratio of means method as an alternative to mean differences for analyzing continuous outcome variables in meta-analysis: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2008;8:1–15.
61. Friedrich JO, Adhikari NK, Beyene J. Ratio of means for analyzing continuous outcomes in meta-analysis performed as well as mean difference methods. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:556–64.
62. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. Fundamentals of clinical trials. Cham: Springer International Publishing; 2015.

2. Bölüm

Çocuk-Ergen Zorunlu Göçmenlerde Psikososyal İyilik Halini Güçlendirmek

Ahmed TAHA ARİFOĞLU¹

Öz

Zorunlu göç, çocukluk ve ergenlik döneminde yaşanan gelişimsel süreçleri kesintiye uğratan çok yönlü bir kriz deneyimidir. Göç sürecinin her aşamasında maruz kalınan bireysel ve kolektif travmalar, çocuk ve ergenlerin psikososyal uyumunu sekteye uğratarak depresyon, anksiyete, travma sonrası stres bozukluğu ve davranışsal riskler gibi sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlar. Bununla birlikte, güçlü aile ilişkileri, destekleyici okul ortamları, kültürel aidiyetin sürdürülebilirliği ve sosyal hizmet sistemlerine erişim gibi koruyucu faktörler, bu bireylerin dayanıklılığını artırarak psikososyal iyilik hallerini güçlendirebilir. Bu bölümde, zorunlu göçmen çocuk ve ergenlerin ruh sağlığını etkileyen başlıca risk ve koruyucu faktörler çok düzeyli bir bakış açısıyla ele alınmakta; psikososyal destek sistemlerinin nasıl yapılandırılması gerektiğine ilişkin güncel ve uygulamaya dönük öneriler sunulmaktadır. Ayrıca, kültürel stres kuramı, yaşam boyu epidemioloji yaklaşımı ve toplumsal dışlanma bağlamında göçmen çocukların özgün deneyimleri tartışılmaktadır.

Anahtar Kelime: Psikososyal iyilik hali, çocuk-ergen zorunlu göçmen, sosyal hizmet, klinik sosyal hizmet

¹ Uzman Sosyal Çalışmacı, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sosyal Hizmet ABD Doktora Öğrencisi
Orcid ID: 0000-0002-2857-3148
ataharifoglu@gmail.com

1. Giriş

Zorunlu göç, bireylerin rızaları dışında; savaş, iç çatışma, doğal afet, siyasal baskı ve insan hakları ihlalleri gibi nedenlerle yerlerinden edilmesini ifade eder. Bu süreç, özellikle çocuklar ve ergenler gibi gelişimsel açıdan kırılgan gruplar üzerinde derin ve kalıcı etkiler yaratmaktadır (Fazel vd., 2012). Göç öncesi dönemde yaşanan travmalar, göç sırasındaki güvensizlik ortamı ve göç sonrası maruz kalınan toplumsal dışlanma, psikososyal iyilik hali üzerinde yıkıcı sonuçlar doğurabilir (Bronstein & Montgomery, 2011; Frounfelker et vd., 2020). Özellikle çocukluk çağına gelen bu kırılmalar, bireyin öz saygısı, aidiyet duygusu, sosyal ilişkileri ve benlik gelişimini olumsuz etkilemektedir.

Göç süreci çoğu zaman tek yönlü bir kriz değil; aksine çok aşamalı, katmanlı ve sürekli bir yeniden uyumlanma süreci olarak yaşanır. Bu nedenle zorunlu göçmen çocukların psikolojik iyilik halleri, yalnızca yaşadıkları travmalara değil; aynı zamanda sosyal çevreleriyle kurdukları ilişkiler, aile bağları ve içinde bulundukları okul ve topluluk ortamlarının destekleyici olup olmamasına göre değişkenlik gösterir (Fazel vd., 2012; Salas-Wright & Schwartz, 2018). Araştırmalar, aile birliğinin korunması, ebeveyn ruh sağlığının iyi olması ve okulda kapsayıcı politikaların uygulanmasının çocukların travmatik deneyimlerle başa çıkmasında önemli koruyucu faktörler olduğunu ortaya koymaktadır (Baak, 2019; Ellis vd., 2010).

Bununla birlikte, zorunlu göçmen çocukların yalnızca travma geçmişleri ile değil, aynı zamanda göç sonrası dönemde maruz kaldıkları ayrımcılık, etiketlenme ve hizmetlere erişimdeki eşitsizliklerle de mücadele ettikleri görülmektedir. Özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika gibi yüksek gelirli ülkelerde yerleşen mülteci ve sığınmacı çocuklar, dil bariyerleri, kültürel farklılıklar ve sistemik dışlanma gibi yapısal sorunlarla karşı karşıya kalmaktadır (Fazel vd., 2012; Derluyn & Broekaert, 2008). Kültürel stres kuramı bu noktada önemli bir açıklayıcı çerçeve sunmaktadır: bu kurama göre bireyin köken kültürü ile yeni toplumun değerleri arasında sıkışması, kimlik çatışmasına, anomiye ve psikolojik uyumsuzluklara ve psikososyal iyilik halinin düşmesine yol açabilir (Salas-Wright & Schwartz, 2018).

Bir diğer önemli yaklaşım ise yaşam boyu epidemioloji modelidir. Bu modele göre erken çocukluk döneminde karşılaşılan kronik stresörler ve travmalar, ileriki yaşlarda hem fiziksel hem de zihinsel sağlık sorunlarının ortaya çıkma riskini artırmaktadır (Frounfelker vd., 2020). Nitekim yapılan epidemiyolojik çalışmalar, mülteci çocuklarda travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) oranlarının %19 ile %54 arasında değiştiğini göstermektedir (Bronstein & Montgomery, 2011). Ayrıca, depresyon, anksiyete, davranış problemleri ve

akademik başarısızlık da bu grupta sıklıkla görülen psikososyal sonuçlar arasındadır (Fazel vd., 2005; Campisi vd., 2017).

Bu bağlamda çocuk-ergenlerin göç sonrasında eğitim süreci önem kazanmaktadır. Özellikle okul ortamı, göçmen çocukların topluma uyum süreçlerinde ve psikososyal iyilik hallerini güçlendirmede merkezi bir role sahiptir. Okul yalnızca akademik değil, aynı zamanda sosyal ve duygusal gelişim için de bir bağlam sunar. Bu nedenle eğitim ortamında sunulan psikososyal destekler, kültürel olarak duyarlı öğretmen yaklaşımları ve akran etkileşimleri göçmen çocukların aidiyet hissini güçlendirir (Baak, 2019; Roxas, 2011). Ancak birçok çalışmada, göçmen çocukların okulda etiketlenme, dışlanma ya da ayrımcılığa maruz kaldıkları da bildirilmektedir (Taylor & Sidhu, 2012). Bu bağlamda okul ortamına özgü müdahale stratejilerinin de geliştirilmesi önem kazanmaktadır.

Bu kitap bölümü, zorunlu göçmen çocuk ve ergenlerin psikososyal iyilik halini çok boyutlu bir yaklaşımla ele almayı amaçlamaktadır. Göç sürecinin çocukların ruh sağlığı üzerindeki etkileri, bu etkileri artıran ya da azaltan faktörler ve uygulamaya dönük müdahale modelleri detaylı şekilde tartışılacaktır. Bu çerçevede hem bireysel hem ailevi hem de kurumsal düzeyde geliştirilebilecek psikososyal destek stratejileri değerlendirilecek; sosyal hizmet, psikoloji, eğitim ve sağlık alanlarında çalışan profesyonellere yönelik öneriler sunulacaktır.

2. Literatür

Zorunlu göçmen çocuk ve ergenlerin psikososyal iyilik halleri, göçün üç temel evresi olan göç öncesi, göç süreci ve göç sonrası dönemlerde karşılaşılan çok boyutlu risk etkenleri ile bu riskleri dengeleyebilecek koruyucu unsurların karmaşık etkileşimi sonucunda şekillenir. Bu evrelerde maruz kalınan travmatik deneyimler, duygusal istikrarsızlık, güvenlik kaygısı, sosyal dışlanma ve kültürel uyumsuzluk gibi olgular, bireylerin ruhsal dayanıklılığını zorlayan ciddi tehditler oluşturur. Güncel alanyazın, bu çocukların maruz kaldığı stresörlere verdikleri psikolojik ve davranışsal tepkilerin yalnızca bireysel düzeyde değil; aynı zamanda aile yapısı, ebeveyn işlevselliği, okul ortamındaki kapsayıcılık düzeyi ve içinde bulundukları toplumun sosyal hizmet altyapısı gibi bağlamsal değişkenler çerçevesinde ele alınması gerektiğine işaret etmektedir (Fazel vd., 2012; Bronstein & Montgomery, 2011). Bu nedenle zorunlu göçmen çocukların iyilik halini değerlendirmek, çok düzeyli ve çok aktörlü bir perspektifle mümkün olabilmektedir.

2.1. Göç öncesi ve göç sırasındaki travmalar

Zorunlu göçmen çocukların psikososyal iyilik halleri üzerinde en belirleyici etmenlerden biri, göç öncesi ve göç sırasındaki yaşantılarda karşılaşılan travmatik olaylardır. Göç öncesi dönemde bu çocukların büyük bir kısmı savaş, silahlı çatışmalar, etnik ya da dinsel temelli şiddet, siyasi baskı, kitlesel zorla yerinden edilme ve aile üyelerinin kaybı gibi yıkıcı deneyimlere tanıklık etmiş ya da doğrudan maruz kalmıştır. Bu tür yüksek şiddet içerikli olaylar, çocukların temel güvenlik duygusunu zedeleyerek kalıcı psikolojik etkiler yaratmaktadır (Fazel vd., 2005; Bronstein & Montgomery, 2011). Göç sırasındaki deneyimler ise genellikle belirsizlik, kaçak geçişler, yetersiz beslenme, fiziksel tehditler, insan kaçakçılığına maruz kalma ve aile bireylerinden ayrılma gibi ek stresörlerle doludur.

Özellikle refakatsiz göçmen çocuklar, bu süreçte daha yüksek risk altındadır. Derluyn ve Broekaert'in (2008) Avrupa'da gerçekleştirdiği araştırmaya göre, refakatsiz göçmen çocukların önemli bir bölümü travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ve depresyon belirtileri göstermektedir. Travmaların sıklığı, şiddeti ve süresi arttıkça bu ruhsal bozuklukların görülme olasılığı da artmaktadır (Fazel vd., 2012). Göç sırasında yaşanan travmalar yalnızca geçmişin bir yansıması değil, aynı zamanda çocukların geleceğe dair umutlarını ve güven duygusunu da zayıflatan sürekli bir tehdit kaynağına dönüşmektedir. Bu bağlamda, göçmen çocukların psikososyal destek gereksinimlerinin yalnızca yerleşim sürecine özgü değil, aynı zamanda travma öyküsünü içeren çok yönlü bir müdahale planına dayalı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Ayrıca, göç öncesi ve sırasındaki yaşantıların ruhsal etkileri, çoğu zaman "donukluk", "uyku sorunları", "öfke patlamaları", "ilişki kurmada güçlük" gibi dışavurumcu ya da içe dönük davranışlarla kendini göstermektedir. Bu belirtiler sıklıkla yanlış yorumlanmakta ve çocuğun "problemlili" olduğu varsayılmaktadır. Oysa bu davranışsal tepkiler, travmaya karşı geliştirilen uyumlayıcı tepkiler olabilir ve psikolojik bir koruma mekanizması olarak değerlendirilmelidir (Bronstein & Montgomery, 2011; Frounfelker vd., 2020). Bu nedenle, göçmen çocuklarla çalışan uzmanların bu belirtileri travma bağlamında okuyabilmeleri, müdahaleyi doğru biçimde planlayabilmeleri açısından kritik önemdedir.

2.2. Göç sonrası yaşam: psikososyal zorluklar ve ayrımcılık

Zorunlu göçmen çocuk ve ergenler için göç sonrası dönem, yeni bir topluma ve yaşam koşullarına uyum sağlamaya çalıştıkları; ancak aynı zamanda marjinalleşme, dışlanma ve sistemsel eşitsizliklerle karşılaştıkları karmaşık bir süreçtir. Her ne kadar göçmen çocukların fiziksel olarak güvenli bir ülkeye ulaşmaları sağlanmış olsa da, psikolojik güvenlik, sosyal kabul görme ve aidiyet

hissi bu çocuklar için hâlâ kırılğan alanlardır. Göç sonrası dönemde en sık karşılaşılan zorluklar arasında dil bariyerleri, eğitim sistemine entegrasyonda yaşanan sorunlar, sosyoekonomik yoksunluklar, belirsiz oturum statüleri ve sağlık ile sosyal hizmetlere erişimdeki engeller yer almaktadır (Fazel vd., 2012; Ellis vd., 2010)

Göçmen çocukların birçoğu, gittikleri ülkelerde ötekileştirilme, ayrımcılık ve dışlanma deneyimleriyle karşı karşıya kalmakta; bu durum onların sosyal uyumlarını, öz saygılarını ve ruhsal sağlıklarını olumsuz yönde etkilemektedir. Özellikle etnik, dinsel veya dilsel azınlık gruplarına mensup olan çocuklar, ayrımcılığı daha yoğun biçimde deneyimlemektedir (Salas-Wright & Schwartz, 2018). Okullarda yaşanan ırk temelli zorbalık, öğretmen önyargıları, kültürel stereotiplere dayalı etiketlemeler gibi uygulamalar çocukların okul aidiyetini azaltmakta, sosyal izolasyonu artırmakta ve depresyon ile anksiyete riskini yükseltmektedir (Baak, 2019; Roxas, 2011). Taylor ve Sidhu (2012) tarafından yürütülen çalışmada, Avustralya'daki mülteci öğrencilerin okul ortamında sıklıkla dışlandıkları, akran gruplarına dahil olamadıkları ve akademik başarılarının bu dışlanmadan olumsuz etkilendiği ortaya konulmuştur.

Ayrımcılığa maruz kalma deneyimi, çocuk ve ergen göçmenlerin içselleştirilmiş damgalanma, kimlik çatışması ve toplumsal yabancılaşma hislerini derinleştirmektedir. Bu süreçte bireyler, hem geldikleri kültüre ait olmamaya başlamış hem de yeni kültür tarafından tam anlamıyla kabul edilmemiş hissettikleri ikili bir kimlik bunalımı yaşayabilirler. Kültürel stres kuramına göre bu çatışma hali, bireylerin psikolojik uyumunu tehdit eder ve uzun vadede ruhsal bozukluklara yol açabilir (Salas-Wright & Schwartz, 2018). Aynı zamanda sosyal dışlanmanın kronik hâle gelmesi, özellikle ergenlik dönemindeki bireylerde öfke patlamaları, akademik motivasyon kaybı, içe kapanma veya riskli davranışlara yönelim gibi sonuçlar doğurabilir.

Bununla birlikte, göç sonrası yaşama uyum sürecinde koruyucu bazı faktörlerin varlığı, bu olumsuz etkileri önemli ölçüde hafifletebilir. Bu faktörler arasında akran desteği, öğretmenlerin kültürel duyarlılığı, aile içi dayanışma, toplumsal kabul ortamı ve göçmen dostu sosyal politikalar yer almaktadır (Fazel vd., 2012; Frounfelker vd., 2020). Destekleyici okul ortamları ve toplumsal kapsayıcılığı önceleyen hizmet ağları, göçmen çocukların yeniden aidiyet hissi geliştirmesine, öz yeterliklerini pekiştirmesine ve psikososyal açıdan güçlenmelerine katkı sunmaktadır.

Dolayısıyla göç sonrası yaşam, yalnızca bir yerleşim süreci değil; aynı zamanda toplumsal kabulün, adaletli hizmet dağılımının ve kültürel geçişin başarıyla sağlanıp sağlanamayacağına bağlı olarak çocukların iyilik hali üzerinde

uzun vadeli etkiler yaratan belirleyici bir dönemdir. Bu nedenle uygulayıcıların ve politika yapımcıların göçmen çocukların yaşadığı sistematik ayrımcılığı tanıması ve bu duruma karşı kapsayıcı yaklaşımlar geliştirmesi hayati önemdedir.

2.3. Aile ve sosyal destek sistemlerinin koruyucu rolü

Zorunlu göç deneyimi, bireysel bir süreç olmanın ötesinde, aile sistemini derinden etkileyen kolektif bir kırılmadır. Bu bağlamda, aile yapısının göç sürecinde ne ölçüde korunduğu ve aile bireylerinin birbirlerine nasıl destek verdikleri, çocukların ve ergenlerin psikososyal uyumları açısından belirleyici önemdedir. Aile birliğinin korunması, ebeveynlerin psikolojik sağlamlığı ve çocukla kurdukları sıcak ilişki, göçmen çocukların travmatik yaşantılarla başa çıkma kapasitelerini doğrudan etkileyen başlıca koruyucu faktörler arasında yer alır (Betancourt vd., 2015; Weine vd., 2004).

Zorunlu göç süreçlerinde birçok çocuk ya ailesinden ayrılarak refakatsiz göç etmekte ya da ebeveynlerin göç sürecinde yaşadığı travmalar, ekonomik baskılar ve kültürel uyum sorunları nedeniyle yeterli düzeyde duygusal destekten yoksun kalmaktadır. Bu durum, çocukların stresle baş etme becerilerini zayıflatmakta ve psikolojik dayanıklılıklarını olumsuz etkilemektedir (Montgomery, 2010). Araştırmalar, ebeveynleriyle güvenli bağlanma ilişkisine sahip olan göçmen çocukların TSSB, anksiyete ve depresyon düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermektedir (Sirin & Rogers-Sirin, 2015). Özellikle annelerin travma sonrası iyilik hali, çocukların ruh sağlığı üzerinde doğrudan yansımalar yaratmaktadır (Geltman vd., 2005).

Sosyal destek sistemleri yalnızca aile ile sınırlı değildir; içinde bulunulan topluluğun sunduğu duygusal, bilgilendirici ve pratik destek türleri de göçmen çocukların uyum sürecini kolaylaştırıcı bir işlev görür. Özellikle göçmenlere hizmet sunan sivil toplum kuruluşları, okul rehberlik hizmetleri, komşuluk ilişkileri ve etnik topluluk ağları, çocukların hem psikososyal dayanıklılığını artırmakta hem de topluma aidiyet hislerini güçlendirmektedir (Goodman vd., 2017; Beiser vd., 2015). Örneğin, Kanada'da yapılan bir araştırmada, topluluk temelli destek programlarına aktif olarak katılan göçmen çocukların, destek almayan akranlarına kıyasla daha düşük kaygı düzeylerine ve daha yüksek akademik motivasyona sahip oldukları bulunmuştur (Miller vd., 2018).

Ayrıca, sosyal hizmet kurumlarının ve okulların ailelerle kurduğu iş birliği düzeyi, çocukların psikososyal sağlığı açısından kritik bir rol oynar. Aile-okul etkileşimi, öğretmenlerin ebeveynlerle açık iletişim kurması ve kültürel farklılıkları gözeten destekleyici uygulamalar, çocukların okul ortamına entegrasyonunu kolaylaştırır (Souto-Manning, 2019). Özellikle travma bilgili okul uygulamaları ile sosyal hizmet birimlerinin koordineli çalışması, hem

ebeveynlere rehberlik sunmakta hem de çocuklara yönelik çok düzeyli destek sağlamaktadır (Kia-Keating & Ellis, 2007).

Toplumsal bağlamda ise yerel yönetimlerin ve merkezi otoritelerin geliştirdiği sosyal politikaların, göçmen ailelerin istikrarlı bir yaşam kurmasına olanak tanıyan barınma, sağlık, eğitim ve gelir desteği gibi hizmetlerle bütüncül biçimde yürütülmesi, çocukların psikolojik iyilik hali için temel altyapıyı oluşturur (Gifford vd., 2009). Sosyal destek mekanizmalarının yalnızca kriz anlarında değil, göç sonrası yeniden yapılanma süreci boyunca sürdürülebilir biçimde sunulması, çocukların gelişimsel ihtiyaçlarının kesintisiz biçimde karşılanmasını sağlar.

Özetle, zorunlu göçmen çocukların psikososyal sağlığı; yalnızca bireysel dirençlerine değil, aynı zamanda bulundukları aile yapısına, sosyal destek sistemlerine ve toplumun göçmenlere sunduğu yapısal olanaklara bağlı olarak şekillenmektedir. Bu nedenle, çocuk odaklı göç politikalarının aile birliğini korumaya öncelik vermesi, travma bilgili sosyal hizmet uygulamalarını yaygınlaştırması ve kültürel olarak duyarlı destek ağlarını güçlendirmesi gerekmektedir.

2.4 Okul ortamı ve kapsayıcılık

Okul ortamı, zorunlu göçmen çocuk ve ergenlerin göç sonrası yeniden yapılandırma süreçlerinde kritik bir bağlam sunar. Okul yalnızca akademik bilgi edinme alanı değil, aynı zamanda sosyal aidiyet geliştirme, güvenli ilişkiler kurma, duygusal iyileşme ve psikolojik denge kazanma açısından da çok işlevli bir mekândır. Bu bağlamda, eğitim ortamlarının ne denli kapsayıcı, destekleyici ve kültürel olarak duyarlı olduğu; göçmen çocukların uyum süreçlerinin niteliğini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Göç sürecinde yaşanmış olan çok yönlü travmaların ardından, çocukların dahil oldukları okullarda buldukları karşılık, onların yalnızca eğitimsel değil, aynı zamanda psikososyal gelişimlerini de doğrudan etkilemektedir (Baak, 2019; Roxas, 2011).

Zorunlu göçmen çocuklar, yeni eğitim sistemine entegre olmaya çalışırken genellikle dil bariyerleri, pedagojik uyumsuzluk, farklı öğrenme geçmişleri, kültürel kod çatışmaları ve ayrımcılıkla karşılaşmaktadır. Bu durum çocuklarda sıklıkla okul reddi, akademik motivasyon kaybı, özgüven düşüklüğü ve sosyal izolasyon gibi sonuçlara yol açmaktadır. Taylor ve Sidhu'nun (2012) çalışmasında, mülteci kökenli öğrencilerin birçok okulda “problematik”, “pasif” ya da “tehditkâr” gibi damgalayıcı etiketlerle karşılaştıkları ve bu nedenle eğitim sürecine aktif olarak katılamadıkları ortaya konmuştur. Bu etiketleme pratikleri,

göçmen öğrencilerin öznel deneyimlerini yok saymakta; bunun yerine onları norm dışı ve uyumsuz olarak tanımlayan bir yaklaşıma evrilmektedir.

Baak (2019) ise İskoçya'daki Suriyeli öğrencilerle yaptığı çalışmada, okul ortamında yer alan bazı bireylerin —örneğin EAL (English as an Additional Language) öğretmenleri, müdür yardımcıları ya da akran grupları— bu çocuklar için kapsayıcı birer “ajan” rolü üstlenebildiklerini ortaya koymuştur. Bu tür olumlu müdahaleler, göçmen çocukların yalnızlık, değersizlik ve yabancılık duygularını azaltmakta; bunun yerine aidiyet, katılım ve anlamlı bağ kurma duygularını güçlendirmektedir. Roxas (2011) da benzer şekilde, okul ikliminin destekleyici olduğu durumlarda göçmen çocukların toplumsal katılım düzeylerinin, özgüvenlerinin ve ruhsal dengelerinin ciddi biçimde iyileştiğini belirtmektedir.

Ancak kapsayıcı okul politikaları yalnızca bireysel öğretmen çabalarıyla sürdürülemez. Kapsayıcılık, sistematik ve kurumsal düzeyde tasarlanmış uygulamaları gerekli kılar. Öğretmen eğitimi programlarının kültürel yeterlik perspektifiyle yeniden yapılandırılması, okul yönetimlerinin ayrımcılık karşıtı politikalar benimsemesi ve müfredatların göçmen deneyimlerini görünür kılması bu bağlamda önem arz eder. Taylor ve Sidhu (2012), sadece göçmen öğrencileri okula entegre etmenin yeterli olmadığını; aynı zamanda okulun da göçmenleri kapsayacak biçimde dönüşmesinin zorunlu olduğunu vurgular. Bu dönüşüm sağlanmadığı sürece, göçmen çocukların eğitime katılımı “uyum sorunu”na indirgenmiş biçimde ele alınır ve yapısal eşitsizlikler göz ardı edilir.

Kapsayıcılığın bir diğer bileşeni de akran ilişkileridir. Akran grupları, göçmen çocukların sosyal kimliklerini yeniden inşa etmeleri ve dilsel-kültürel bariyerleri aşmaları açısından bir geçiş köprüsü işlevi görebilir. Ancak akran zorbalığı, dışlanma ya da etnik temelli ayrımcılık gibi olumsuz deneyimler, bu potansiyeli baltalayabilir. Dolayısıyla, okul ortamlarının yalnızca öğretimsel değil, sosyal ilişkiler açısından da güvenli, kapsayıcı ve destekleyici bir yapıya sahip olması gerekir. Öğrenciler arası ilişkilerde empati, işbirliği ve kültürel farkındalık geliştiren uygulamaların teşvik edilmesi, bu noktada etkili bir strateji olabilir.

Sonuç olarak, okul ortamları göçmen çocuklar için ya koruyucu bir siper ya da yeniden travmatize eden bir alan hâline gelebilir. Bu nedenle eğitim kurumlarının yapısal düzeyde dönüşümü, kültürel yeterlik temelli öğretim anlayışlarının geliştirilmesi ve göçmen öğrencilerin deneyimlerine duyarlı politikaların yaygınlaştırılması hayati önemdedir. Kapsayıcılık, yalnızca retorik bir hedef değil; öğrencilerin ruhsal, sosyal ve bilişsel gelişimlerinin desteklenmesinde stratejik bir zorunluluktur.

2.5. Kültürel uyum, kimlik ve psikolojik dayanıklılık

Zorunlu göçmen çocuk ve ergenlerin göç sonrası yaşamlarındaki en belirgin zorluklardan biri, köken kültürleri ile içinde bulundukları yeni toplumun değer sistemleri arasında sıkışmalarıdır. Bu durum çoğu zaman “çift kültürlülük baskısı” veya “kimlik bunalımı” olarak tanımlanır. Özellikle ergenlik dönemi gibi kimlik gelişiminin merkezde olduğu bir dönemde, çocukların bu iki kültürel sistem arasında anlamlı bir benlik inşası gerçekleştirmeye çalışması; ciddi psikolojik, sosyal ve davranışsal gerilimleri beraberinde getirebilir (Berry, 2005). Bu bağlamda, kültürel uyum süreçleri yalnızca sosyolojik değil, aynı zamanda ruh sağlığı ve psikolojik dayanıklılık açısından da belirleyici bir değişkendir.

Salas-Wright ve Schwartz (2018) tarafından geliştirilen kültürel stres kuramı, göçmenlerin yaşadığı kültürel uyum sürecinde karşılaştıkları ayrımcılık, dil baskısı, statü belirsizliği ve sosyal dışlanma gibi faktörlerin ruh sağlığı üzerinde doğrudan olumsuz etkileri olduğunu savunur. Bu kurama göre, göçmen bireyler yalnızca dış çevreyle değil, aynı zamanda içsel bir kültürel kimlik çatışmasıyla da baş etmek zorundadır. Özellikle toplumun çoğunluk kültürü tarafından kabul edilmediklerinde ya da asimilasyon baskısı ile karşılaştıklarında, bu bireylerde düşük benlik saygısı, aidiyet eksikliği, kaygı ve depresif belirtiler gözlemlenebilir. Bu durum çocuklarda öğrenilmiş çaresizlik, kültürel geri çekilme ve pasif direnç biçiminde tezahür edebilir.

Öte yandan, bazı çocuklar bu kültürel geçiş sürecini daha sağlıklı ve işlevsel biçimde deneyimleyebilmektedir. Bu bağlamda psikolojik dayanıklılık (resilience), çocukların karşılaştıkları stresörlere rağmen olumlu gelişim gösterebilmelerini ifade eder. Araştırmalar, sosyal destek kaynaklarının çeşitliliği, öz yeterlik inancı, ebeveynle güvenli bağlanma, okul aidiyeti ve anlamlı akran ilişkilerinin, göçmen çocukların psikolojik dayanıklılıklarını artırdığını ortaya koymaktadır (Panter-Brick & Leckman, 2013; Ellis vd., 2010). Bu çocuklar, çift kültürlü bir kimlik geliştirebilmekte; hem köken kültürlerine bağlılıklarını sürdürebilmekte hem de içinde bulundukları toplumla sağlıklı ilişkiler kurabilmektedir.

Berry (1997) tarafından geliştirilen “dört modellenli kültürel uyum” yaklaşımı (asimilasyon, entegrasyon, ayrışma, marjinalleşme), göçmen bireylerin kültürel stratejilerini açıklamada sık kullanılan bir çerçevedir. Bu modele göre entegrasyon — yani hem köken kültürünü koruyup hem de ev sahibi toplumla ilişki kurma becerisi — göçmenlerin en sağlıklı uyum biçimidir. Bu stratejiyi geliştirebilen çocuklar, sosyal olarak daha aktif, akademik olarak daha başarılı ve psikolojik olarak daha dayanıklıdır. Buna karşın marjinalleşme — yani her iki kültürden de dışlanmışlık hissi — en riskli uyum biçimidir ve sıklıkla içe kapanma, davranışsal bozukluklar ve sosyal çekilme ile sonuçlanır (Berry, 1997).

Kültürel kimliğin sağlıklı biçimde gelişebilmesi için çocukların hem kendi kültürlerini tanıyıp yaşatabilecekleri hem de içinde bulundukları toplum tarafından kabul görecekları güvenli sosyal alanlara ihtiyaçları vardır. Bu noktada okullar, kültürel kutlamalara alan açan, göçmen öğrencilere temsil hakkı tanıyan ve çokdilli eğitimi teşvik eden bir politika benimsediklerinde kültürel uyum sürecini kolaylaştırabilirler. Aynı şekilde ailelerin kendi kültürlerini yaşatmalarına olanak tanıyan sosyal çevreler, çocukların kültürel kimliklerini utanmadan ve baskılanmadan inşa etmelerine katkı sunar.

Sonuç olarak, zorunlu göçmen çocukların kültürel uyum süreçleri, kimlik inşası ve psikolojik dayanıklılık düzeyleri birbiriyle güçlü etkileşim halindedir. Kimliğini tehdit altında hisseden bir çocuk için entegrasyon süreci, yüksek düzeyde psikolojik risk anlamına gelebilirken; kapsayıcı çevresel faktörlerle desteklenen bir çocuk için aynı süreç güçlenmeye, yeniden yapılanmaya ve sağlıklı gelişime katkı sağlayan bir fırsata dönüşebilir.

3. Sonuç ve öneriler

Zorunlu göç, çocuk ve ergen bireyler için yalnızca bir mekânsal yer değiştirme değil; aynı zamanda kimlik, aidiyet, güvenlik ve gelişim alanlarında derin yarılmalar ve yeniden yapılanmalarla karakterize edilen çok boyutlu bir yaşam deneyimidir. Göçün her aşaması — göç öncesi, göç süreci ve göç sonrası — çocukların psikososyal iyilik hallerini doğrudan etkileyen kritik dönemlerdir. Göç öncesinde maruz kalınan şiddet, savaş ve travmalar; göç sürecinde yaşanan güvensizlik, belirsizlik ve ayrılmalar; göç sonrasında ise sosyal dışlanma, ayrımcılık, dil bariyerleri ve sistemsel eşitsizlikler çocukların ruhsal dünyasında ağır yükler oluşturur.

Ancak bu zorluklar, yalnızca risk unsurlarıyla değil, aynı zamanda etkili destek sistemleri ve koruyucu faktörlerle birlikte düşünüldüğünde anlam kazanır. Aile içi bağlanma ilişkileri, okul ortamının kapsayıcılığı, sosyal hizmet altyapısının etkinliği ve toplumun genel göçmen politikaları; göçmen çocukların bu yüklerle nasıl başa çıkacaklarını, kimliklerini nasıl inşa edeceklerini ve psikolojik olarak nasıl dayanacaklarını belirleyen temel unsurlardır. Psikolojik dayanıklılığın gelişebilmesi, bu çocukların hem içsel kaynaklarının hem de çevresel destek sistemlerinin birlikte işlerlik kazanmasıyla mümkündür.

Bu bağlamda, zorunlu göçmen çocukların psikososyal iyilik hallerini desteklemeye yönelik aşağıdaki çok düzeyli öneriler geliştirilebilir:

Aile düzeyinde öneriler

- Aile birliğin korunması ve desteklenmesi öncelikli sosyal politika hedefi olmalıdır. Özellikle refakatsiz göçmen çocuklar için uzun vadeli koruyucu bakım modelleri geliştirilmelidir.
- Göçmen ebeveynlerin psikolojik sağlığını destekleyen programlar (psiko-eğitim, danışmanlık, ebeveynlik becerileri eğitimi) yaygınlaştırılmalıdır.

Okul ve eğitim düzeyinde öneriler

- Öğretmenlere yönelik kültürel yeterlik, travma bilgisi ve çokdilli pedagojik yaklaşımlar içeren hizmet içi eğitimler zorunlu hale getirilmelidir.
- Göçmen öğrenciler için ayrımcılık karşıtı, temsil hakkı tanıyan ve kültürel kimliği görünür kılan okul politikaları oluşturulmalıdır.
- EAL destekleri, akran mentorluğu ve okul sosyal hizmetleri birimleri güçlendirilmelidir.

Toplumsal ve yapısal düzeyde öneriler

- Sağlık, eğitim ve sosyal hizmet alanlarında göçmen çocukların hak temelli erişimini önceleyen sistematik politikalar uygulanmalıdır.
- Göçmenlerin yaşadığı yerleşim bölgelerinde topluluk temelli psikososyal destek merkezleri kurulmalı ve bu merkezlerde çocuklara yönelik bireysel ve grup temelli müdahaleler sunulmalıdır.
- Medya, sivil toplum ve kamu kurumları işbirliğiyle göçmen karşıtı söylemleri dönüştürmeye yönelik kamusal bilinç kampanyaları düzenlenmelidir.

Kaynakça

- Baak, M. (2019). Schooling displaced Syrian students in Glasgow: Agents of inclusion. In A. Peterson, & H. Biseth (Eds.), *Educational policies and practices of English-speaking refugee resettlement countries* (pp. 267–292). Brill.
- Beiser, M., Hou, F., Hyman, I., & Tousignant, M. (2015). Poverty, family process, and the mental health of immigrant children in Canada. *American Journal of Public Health*, 102(3), 480–488. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300539>
- Berry, J. W. (1997). Immigration, acculturation, and adaptation. *Applied Psychology*, 46(1), 5–34. <https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.1997.tb01087.x>
- Berry, J. W. (2005). Acculturation: Living successfully in two cultures. *International Journal of Intercultural Relations*, 29(6), 697–712. <https://doi.org/10.1016/j.ijintrel.2005.07.013>
- Betancourt, T. S., Meyers-Ohki, S. E., Charrow, A., & Hansen, N. (2015). Annual research review: Mental health and resilience in children and adolescents living in areas of armed conflict—a systematic review of findings in low- and middle-income countries. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(4), 445–460. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12053>
- Bronstein, I., & Montgomery, P. (2011). Psychological distress in refugee children: A systematic review. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(1), 44–56. <https://doi.org/10.1007/s10567-010-0081-0>
- Campisi, L., Berchtold, A., Barrense-Dias, Y., Akre, C., Gehri, M., & Surís, J.-C. (2017). Risk behaviours among native and immigrant youths in Switzerland: A cross-sectional study. *Swiss Medical Weekly*, 147, w14531. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2017.14531>
- Derluyn, I., & Broekaert, E. (2008). Unaccompanied refugee children and adolescents: The glaring contrast between a legal and a psychological perspective. *International Journal of Law and Psychiatry*, 31(4), 319–330. <https://doi.org/10.1016/j.ijlp.2008.06.006>
- Ellis, B. H., Miller, A. B., Baldwin, H., & Abdi, S. (2010). New directions in refugee youth mental health services: Overcoming barriers to engagement. *Journal of Child & Adolescent Trauma*, 3(4), 229–238. <https://doi.org/10.1080/19361521.2010.522240>
- Fazel, M., Reed, R. V., Panter-Brick, C., & Stein, A. (2012). Mental health of displaced and refugee children resettled in high-income countries: Risk and protective factors. *The Lancet*, 379(9812), 266–282. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60051-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60051-2)

- Fazel, M., Wheeler, J., & Danesh, J. (2005). Prevalence of serious mental disorder in 7000 refugees resettled in western countries: A systematic review. *The Lancet*, 365(9467), 1309–1314. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)61027-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)61027-6)
- Frounfelker, R. L., Miconi, D., Farrar, J., Brooks, M. A., Rousseau, C., & Betancourt, T. S. (2020). Mental health of refugee children and youth: Epidemiology, interventions, and future directions. *Annual Review of Public Health*, 41, 159–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-040119-094230>
- Geltman, P. L., Grant-Knight, W., Mehta, S. D., Lloyd-Travaglini, C., Lustig, S., Landgraf, J. M., & Wise, P. H. (2005). The “lost boys of Sudan”: Functional and behavioral health of unaccompanied refugee minors resettled in the United States. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 159(6), 585–591. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.6.585>
- Gifford, S. M., Correa-Velez, I., & Sampson, R. (2009). Good starts for recently arrived youth with refugee backgrounds: Promoting well-being in the first three years of settlement in Melbourne, Australia. *Refuge: Canada's Journal on Refugees*, 26(2), 13–22.
- Goodman, S. W., Sirin, S. R., & Chou, V. (2017). The Syrian refugee crisis: A comparison of responses by Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. *Journal on Migration and Human Security*, 5(3), 307–328. <https://doi.org/10.1177/233150241700500302>
- Kia-Keating, M., & Ellis, B. H. (2007). Belonging and connection to school in resettlement: Young refugees, school support, and psychosocial adjustment. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 12(1), 29–43. <https://doi.org/10.1177/1359104507071052>
- Miller, A. B., Barlas, J., Roe, K., & Martino, A. (2018). Supporting refugee children in Canadian schools: Student and educator perspectives on promoting resilience and belonging. *Child and Adolescent Social Work Journal*, 35(6), 567–576. <https://doi.org/10.1007/s10560-018-0552-1>
- Montgomery, E. (2010). Trauma and resilience in young refugees: A 9-year follow-up study. *Development and Psychopathology*, 22(2), 477–489. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000180>
- Panther-Brick, C., & Leckman, J. F. (2013). Resilience in child development—Interconnected pathways to wellbeing. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(4), 333–336. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12057>
- Roxas, K. (2011). Creating communities: Working with refugee students in classrooms. *Democracy & Education*, 19(2), 1–8.

- Salas-Wright, C. P., & Schwartz, S. J. (2018). The study and prevention of alcohol and other drug misuse among migrants: Toward a transnational theory of cultural stress. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 16(2), 452–467. <https://doi.org/10.1007/s11469-018-0023-5>
- Sirin, S. R., & Rogers-Sirin, L. (2015). The educational and mental health needs of Syrian refugee children. *Washington, DC: Migration Policy Institute*. <https://www.migrationpolicy.org/research/educational-and-mental-health-needs-syrian-refugee-children>
- Souto-Manning, M. (2019). *In the pursuit of justice: Reflections on equity and inclusion in early childhood education*. NAEYC.
- Taylor, S., & Sidhu, R. K. (2012). Supporting refugee students in schools: What constitutes inclusive education? *International Journal of Inclusive Education*, 16(1), 39–56. <https://doi.org/10.1080/13603110903560085>
- Weine, S., Muzurović, N., Kulauzović, Y., Besić, S., Lezić, A., Mujagić, A., Muzurović, J., Spahović, D., Feetham, S., Knafl, K., & Pavković, I. (2004). Family consequences of refugee trauma. *Family Process*, 43(2), 147–160. <https://doi.org/10.1111/j.1545-5300.2004.04302002.x>

3. Bölüm

Cortex Cerebri Anatomisi

Berna DOĞAN¹

Dış Özellikler

Her bir hemisferium cerebri; üç kenar (margo), üç yüzey (facies), üç polus ve altı lobdan oluşur. Cerebrum'un dış yüzeyinde, çıkıntılar olarak adlandırılan gyri ile çöküntüler anlamına gelen sulci yer alır (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006).

Kutup Noktaları (Poluslar)

Her bir hemisferium cerebri'de, kutup noktaları olarak bilinen üç polus yer alır: polus frontalis, polus temporalis ve polus occipitalis (Bui & Das, 2025). En ön uçta yer alan polus frontalis, arcus superciliaris ile ilişkili konumda bulunur (Bui & Das, 2025). En arka uç polus occipitalis olarak adlandırılırken, lobus temporalis'in en ön ucu polus temporalis olarak tanımlanır. Polus temporalis, fossa cranii media'nın ön bölümünü doldurur (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006).

Yüzeyler (Facies)

Her bir hemispherium cerebri'de üç yüzey bulunur: facies superolateralis, facies medialis ve facies inferior.

Facies superolateralis konveks yapıdadır ve cavitas cranii, yani kafatası kubbesine bakar; üç yüzey arasında en geniş olanıdır. Facies medialis düz bir yapı sergiler ve karşı hemisferin medial yüzeyiyle karşı karşıya yer alır. İki hemisferin medial yüzeyleri arasındaki boşluk fissura longitudinalis cerebri olarak adlandırılır; bu boşluk falx cerebri ile doldurulmuştur. Corpus callosum'un C şeklindeki kesiti, medial yüzeyin ayırt edici özelliklerinden biridir. Facies inferior, cavitas cranii tabanına bakar. Sulcus lateralis'in gövdesi bu yüzeyi iki bölüme ayırır: pars orbitalis ve pars tentorialis. Yüzeyin ön kısmı, lamina orbitalis ve fossa cranii anterior üzerinde yer alır ve pars orbitalis olarak adlandırılır. Arka büyük kısmı ise tentorium cerebelli

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, 60030 Merkez/Tokat, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9232-359X
E-mail: berna.dogan@gop.edu.tr

üzerinde konumlanır ve pars tentorialis olarak bilinir (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006).

Kenarlıklar (Margines)

Margines (kenarlıklar), hemispherium cerebri üzerindeki yüzeyleri birbirinden ayıran anatomik sınırlardır.

- Margo superomedialis, polus frontalis'ten polus occipitalis'e kadar uzanır ve facies superolateralis ile facies medialis'i birbirinden ayırır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010).
- Margo inferolateralis, facies superolateralis ile facies inferior arasında yer alır. Sulcus lateralis'in gövdesinin ön bölümünde yer alan kısmı, margo superciliaris olarak adlandırılır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006).
- Margo inferomedialis, facies medialis ile facies inferior'u birbirinden ayırır. Bu kenar; önde medial orbital kenarda, arkada ise medial oksipital kenarda truncus encephali (beyin sapı) ve diencephalon tarafından kesintiye uğratılır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006).

Sulci ve Gyri

Fonksiyonel alanın genişliğini artırmak amacıyla cerebrum, farklı kıvrımlar oluşturacak şekilde katlanmıştır. Bu kıvrımlar gyri olarak adlandırılır. Bu kıvrımlar arasındaki yarıklar ise sulci olarak bilinir. Yetişkin bir insan beyninin ortalama kortikal yüzey alanı yaklaşık 2000 cm² olup, bunun üçte ikilik kısmı sulci'lerin içinde gizlenmiştir (Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010). Kıvrımlı beyinler gyrencephalic, kıvrımsız beyinler ise lissencephalic olarak adlandırılır (Jin, Sim, & Kim, 2016). Sulci'lerin derinliği yüzeydeki sığ oluklardan, ventriculus lateralis'e doğru invajinasyon oluşturacak kadar derin oluklara kadar değişiklik gösterebilir. Gyri'lerin iç kısmı substantia alba (beyaz cevher), dış kısmı ise substantia grisea (gri cevher) içerir (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Morfolojik yapılarına göre *sulci*, çeşitli alt gruplara ayrılır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010):

1. **Geniş birincil sulci:** *Sulcus centralis*, *sulcus precentralis* ve *sulcus postcentralis* bu gruba örnektir.
2. **Kısa birincil sulci:** *Sulcus rhinalis*, *sulcus olfactorius*, *sulcus occipitalis* ve *sulcus lateralis* bu grupta yer alır.
3. **Birden fazla dala sahip kısa sulci:** *Sulcus subparietalis* ve *sulcus orbitalis*, bu kategoriye örnek olarak verilebilir.

4. **Serbest kısa yardımcı sulci:** *Sulcus lunatus* ve *sulcus frontalis medialis* bu gruptadır. Bazı *sulci*, iki komşu paralel *sulcus* arasında bağlantı kuran yan dallardan oluşur.

Sulcus lateralis cerebri (Sylvii), *sulcus centralis* (Rolandi), *sulcus calcarinus* ve *sulcus parietooccipitalis*, her bireyde sabit şekilde bulunan ve hemispherium cerebri'yi beş loba ayıran dört ana sulcustur (Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Sulcus lateralis (Sylvii), hemispherium cerebri'nin inferior yüzeyinde, substantia perforata anterior'un hemen önünden başlar ve superolateral yüzeye doğru derin bir yarık olarak uzanır. Facies orbitalis ile lobus temporalis arasındaki sınırı oluşturur (Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010). *Sulcus lateralis*, truncus (gövde) ve üç dala ayrılır: ramus anterior horizontalis, ramus anterior ascendens, ve ramus posterior (Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Sulcus centralis (Rolandi), margo superomedialis üzerinde, polus frontalis ile polus occipitalis arasındaki orta noktanın yaklaşık 1 cm arkasından başlar ve *sulcus lateralis*'in hemen üstünde sonlanır (Jin, Sim, & Kim, 2016). Facies medialis üzerinde lobulus paracentralis ile sınırlanır (Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010). Fonksiyonel olarak, *sulcus centralis*'in önünde kalan alan primer motor korteks, arkasında kalan alan ise primer somatosensoriyel kortekstir (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Sulcus calcarinus, hemispherium cerebri'nin medial yüzeyinde yer alır (Jin, Sim, & Kim, 2016). Corpus callosum'un arka ucu olan splenium'un biraz altından başlar ve polus occipitalis'e kadar uzanır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Sulcus parietooccipitalis, *sulcus calcarinus*'un medial yüzeydeki orta noktasından bir dal olarak başlar ve polus occipitalis'e doğru yönelerek superolateral yüzeye uzanır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Lobuslar (Lobi Cerebri)

Hemispherium cerebri, beş loba ayrılır: lobus frontalis, lobus parietalis, lobus temporalis, lobus occipitalis ve insula (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010). Bu ayrımı yapabilmek için iki hayali çizgi kullanılır. Birincisi, *sulcus parietooccipitalis*'ten başlayıp incisura preoccipitalis'e kadar uzanan dikey bir çizgidir (Bui & Das, 2025). İkincisi ise *sulcus lateralis*'in ramus posterior'undan başlayan ve birinci dikey çizgiyle kesişen yatay bir hayali çizgidir (Bui & Das, 2025). Bu iki hayali çizgi ile üç ana

sulcus (sulcus centralis, sulcus lateralis, sulcus parietooccipitalis) birlikte, hemispherium cerebri'yi beş loba ayırır (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Lobus frontalis, sulcus centralis'in önünde ve sulcus lateralis'in üstünde yer alır (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Lobus parietalis, anterior sınırını sulcus centralis, posterior sınırını sulcus parietooccipitalis ile incisura preoccipitalis arasında uzanan dikey hayali çizgi, inferior sınırını ise sulcus lateralis'in ramus posterior'undan başlayarak birinci dikey çizgiye ulaşan yatay hayali çizgi belirler (Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Lobus temporalis, üst sınırı sulcus lateralis'in ramus posterior'u ve ikinci hayali çizgiyle, alt sınırı ise margo inferolateralis ile sınırlıdır (Javed et al., 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Nishikuni & Ribas, 2013; Ribas, 2010).

Lobus occipitalis, sulcus parietooccipitalis ile incisura preoccipitalis arasında çizilen ilk dikey hayali çizginin arkasında yer alır (Javed et al., 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010).

Insula (Lobus centralis / Reil adası), sulcus lateralis'in tabanında yer alan ve dışarıdan görünmeyen cortex cerebri bölümüdür (Jin, Sim, & Kim, 2016). Bu yapı, lobus frontalis, lobus parietalis ve lobus temporalis'in aşırı gelişmiş kortikal bölgeleri tarafından örtülmüştür; bu örtücü yapılar sırasıyla operculum frontale, operculum parietale ve operculum temporale olarak adlandırılır (Javed et al., 2025). Insula'nın tepe noktasına limen insulae denir ve bu yapı substantia perforata anterior ile süreklilik gösterir (Morriss-Kay & Wilkie, 2005). Sulcus circularis insulae, insula'yı her yönden çevreler; yalnızca apeks bölgesi açıktır (Javed et al., 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Rehman & Al Khalili, 2025). Sulcus centralis insulae, insula'yı ön ve arka olmak üzere iki bölüme ayırır. Pars anterior insulae, 3–4 adet kısa gyrus (gyri breves) içerir. Pars posterior insulae, 1–2 adet uzun gyrus (gyri longi) içerir (Jin, Sim, & Kim, 2016; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995).

Insula'nın başlıca işlevleri arasında; hareket farkındalığı, sempatik ve parasempatik sistemler aracılığıyla otonom fonksiyonların düzenlenmesi, limbik sistemle bütünleşerek duygu, sevgi ve bilinç süreçlerine katılımı ile artikülatuar konuşma hareketlerinin koordinasyonu yer alır (Jin, Sim, & Kim, 2016; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995).

Facies Superolateralis Üzerindeki Sulci ve Gyri

Sulcus centralis, lobus frontalis ile lobus parietalis arasındaki sınırı oluşturur (Bui & Das, 2025; Jin, Sim, & Kim, 2016; Ribas, 2010; Uddin, Haq, & Rafique, 2006). Sulcus centralis'in önünde gyrus precentralis bulunur. Bu gyrus, ön sınırdaki sulcus precentralis ile sınırlıdır. Sulcus precentralis'in önünde, birbirine paralel iki yatay sulcus yer alır ve bu yapılar, lobus frontalis'i üç ayrı gyrusa ayırır: gyrus frontalis superior, gyrus frontalis medius ve gyrus frontalis inferior (Ekinci et al., 2008; Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010). Gyrus frontalis inferior, sulcus lateralis'in iki dalı olan ramus anterior horizontalis ve ramus anterior ascendens tarafından üç parçaya ayrılır. Bu parçalar sırasıyla:

- Ramus anterior horizontalis'in altında kalan *pars orbitalis*,
- İki ramus arasında kalan *pars triangularis*,
- Ramus ascendens'in arkasında kalan *pars opercularis* olarak adlandırılır (Ekinci et al., 2008; Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010).

Sulcus centralis'in posteriorunda yer alan gyrus, gyrus postcentralis olarak adlandırılır. Bu yapı, arka sınırdaki sulcus postcentralis ile sınırlıdır (Ribas, 2010). Lobus parietalis, sulcus intraparietalis tarafından ikiye ayrılır: lobulus parietalis superior ve lobulus parietalis inferior (Javed et al., 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Lobulus parietalis inferior, üç anatomik bölgeye ayrılır.

- Sulcus lateralis'in posterior ramus'unun yukarı kıvrılan ucunu çevreleyen bölüm *gyrus supramarginalis*,
- Sulcus temporalis superior'u çevreleyen bölüm *gyrus angularis*,
- Sulcus temporalis inferior'un arka ucunu çevreleyen bölüm ise *pars temporooccipitalis* olarak adlandırılır (Javed et al., 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025).

Lobus temporalis üzerinde yer alan birbirine paralel sulcus temporalis superior ve sulcus temporalis inferior, bu lobu üç gyrusa ayırır: gyrus temporalis superior, gyrus temporalis medius ve gyrus temporalis inferior (Javed et al., 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005). Ayrıca, gyrus temporalis superior'un üst yüzeyinde iki adet transvers sulcus bulunur. Bu sulci arasında yer alan gyrus temporalis transversus anterior (ya da Heschl gyrusu), korteksin birincil işitsel alanını içerir (Javed et al., 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010).

Facies Medialis Üzerindeki Sulci ve Gyri

Her bir hemispherium cerebri'nin düz medial yüzeyinde, beyaz cevherden oluşan C şeklindeki bir yapı olan corpus callosum yer alır. Bu yapı önden arkaya doğru sırasıyla rostrum, genu, truncus (gövde) ve splenium bölümlerine ayrılır (Ribas, 2010). Genu, corpus callosum'un öne doğru yaptığı keskin kıvrımı oluşturur ve polus frontalis'in yaklaşık 4 cm gerisinde yer alır (Nishikuni & Ribas, 2013). Splenium, daha büyük yapısıyla polus occipitalis'in yaklaşık 6 cm önünde konumlanır (Ribas, 2010). Rostrum, aşağıya doğru lamina terminalis olarak devam eder ve bu yapı ventriculus tertius'un ön duvarını oluşturur (Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010).

Lamina terminalis, rostrum ile chiasma opticum'un üst yüzeyi arasında uzanan, ince ve gri cevherden oluşmuş bir tabakadır; ayrıca ilkel nöral tüpün kranial ucunu temsil eder (Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025). Corpus callosum'un konveks superior yüzeyi, fissura longitudinalis cerebri'nin tabanını oluşturur ve bu yüzey, ince bir gri cevher tabakası olan indusium griseum ile örtülüdür (Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Indusium griseum, öne doğru gyrus paraterminalis ile devam eder; arkaya doğru ise gyrus fasciolaris olarak splenium'un üzerinden geçer ve daha sonra lobus temporalis'te yer alan gyrus dentatus olarak devam eder (Nishikuni & Ribas, 2013; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Lamina terminalis'in önünde yer alan gri cevher tabakası gyrus paraterminalis olarak adlandırılır ve bu yapı fascia diagonalis Brocae ile stria olfactoria medialis aracılığıyla facies inferior cerebri'ye bağlanır. Gyrus parolfactorius (aynı zamanda area subcallosa), gyrus paraterminalis'in önünde yer alır ve sulcus parolfactorius anterior ile sulcus parolfactorius posterior arasında sınırlanır (Javed et al., 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Corpus callosum ile gyrus cinguli arasında yer alan oluk, sulcus callosus olarak adlandırılır. Bu oluk, gyrus cinguli'yi sınırlayan ve corpus callosum'un eğimini takip ederek uzanan sulcus cinguli ile birleşir. Bu sulcus, önde corpus callosum'un genu bölgesinin altında sonlanırken, arkada yukarı kıvrılarak margo superomedialis'e ulaşır ve lobulus paracentralis'in posterior sınırını oluşturur. Sulcus cinguli, medial yüzeyi iç ve dış olmak üzere iki bölgeye ayırır. İç bölgede yer alan gyrus cinguli, isthmus aracılığıyla facies tentorialis'te gyrus parahippocampalis ile devam eder (Javed et al., 2025; Ribas, 2010).

Medial yüzeyin dış bölgesi, dikey bir sulcus ile ikiye ayrılır. Bu sulcusun önünde kalan yapı gyrus frontalis medialis, arkasında kalan ise lobulus paracentralis olarak adlandırılır (Javed et al., 2025). Lobulus paracentralis, sulcus centralis'in medial uzantısı ile ikiye ayrılır. Ön bölüm, gyrus precentralis ile devam eder ve karşı bacağın ve ayağın hareketlerinin kontrolünde, ayrıca

defekasyon ve miksiyonun istemli kontrolünde görev alır (Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Rehman & Al Khalili, 2025). Arka bölüm ise gyrus postcentralis ile devam eder; bu alan, karşı alt ekstremiteden gelen somatik duyu, mesane ve rektumdan gelen doluluk hissini alır (Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Corpus callosum'un arka kısmının (splenium) arkasında, sulcus parietooccipitalis ve sulcus calcarinus yer alır. Sulcus parietooccipitalis, margo superomedialis'ten başlayarak aşağı ve öne doğru uzanır ve sulcus calcarinus'un anterior kısmı ile birleşir. Bu iki sulcus arasında yer alan bölge, anteriorda sulcus parietooccipitalis, posteriorda sulcus cinguli'nin yukarı kıvrılan ucu ile sınırlanır ve bu alana precuneus adı verilir. Precuneus, inferiorde kesintili bir yapı olan sulcus subparietalis (veya sulcus suprasplenialis) ile sınırlanır (Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010).

Sulcus calcarinus, corpus callosum'un splenium'unun hemen altından başlar ve polus occipitalis'e kadar uzanır. Orta kısmında sulcus parietooccipitalis ile birleşir. Bu iki sulcus arasında kalan üçgen biçimli kortikal alan cuneus olarak adlandırılır. Sulcus calcarinus'un posterior ucu, sulcus lunatus ile birleşir. Ön ucu ise ventriculus lateralis'in cornu posterius bölümüne invagine olur ve burada calcar avis oluşumunu meydana getirir (Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Sulcus calcarinus'un altındaki kortikal alan gyrus lingualis olarak bilinir (Morriss-Kay & Wilkie, 2005); bu gyrus anteriorda lobus temporalis içinde gyrus parahippocampalis ile devam eder (Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Ribas, 2010).

Facies Inferior Üzerindeki Sulci ve Gyri

Sulcus lateralis'in gövdesi, facies inferior'u anterior ve posterior olmak üzere iki bölüme ayırır: önde facies orbitalis, arkada ise facies tentorialis yer alır (Kier, Fulbright, & Bronen, 1995). Substantia perforata anterior, sulcus lateralis'in başlangıç noktasında, önde trigonum olfactorium ile sınırlanmış olarak yer alır (Kier, Fulbright, & Bronen, 1995). Bu alan, arteria cerebri media'nın central dalları tarafından delinir (Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010). Trigonum olfactorium, önde striae olfactoriae medialis et lateralis'in ayrıldığı noktada, medialde chiasma opticum, posterolateralde ise lobus temporalis'in uncus yapısı ile sınırlıdır (Javed et al., 2025; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000). Facies orbitalis, inferomedial kenarına yakın bir konumda sulcus olfactorius'u barındırır (Ribas, 2010). Bu oluk, bulbus olfactorius ve tractus olfactorius için yer sağlar. Tractus

olfactorius, önde iki dala ayrılır: stria olfactoria medialis ve stria olfactoria lateralis. Sulcus olfactorius'un medialinde yer alan kortikal alan gyrus rectus olarak adlandırılır (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Rehman & Al Khalili, 2025; Tamraz & Comair, 2000). Bu bölge, H harfi biçimindeki bir sulcus ile dört parçaya ayrılır: gyrus olfactorius anterior, posterior, medialis ve lateralis (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000).

Facies tentorialis'in ön kısmı fossa cranii media'ya yerleşmiştir; arka kısmı ise tentorium cerebelli üzerinde konumlanır (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000). Bu yüzeyde yer alan sulcus occipitotemporalis ve sulcus collateralis, yüzeyi üç gyrusa ayırır: gyrus occipitotemporalis lateralis, gyrus occipitotemporalis medialis ve gyrus parahippocampalis (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000). Sulcus collateralis, ventriculus lateralis'in cornu inferius bölümüne doğru çıkıntı yapan eminentia collateralis'i oluşturur (5, 8–12). Anterior yönde bu oluk, sulcus rhinalis olarak devam eder ve uncus'un lateral sınırını oluşturur. Uncus, koku duyusunun primer kortikal alımı ile ilişkilidir. Posteriora doğru uncus, gyrus parahippocampalis ile devam eder (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000).

Gyrus dentatus, gyrus parahippocampalis'in superomedialinde yer alan, tırtıklı (krenat) görünümlü bir banttır ve sulcus hippocampalis ile ondan ayrılır (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Tamraz & Comair, 2000). Bu yapının posterior devamı gyrus fasciolaris olarak adlandırılırken, anterior kısmı içe kıvrılarak Giacomini bandını oluşturur. Gyrus dentatus, fimbria hippocampi'nin serbest kenarı tarafından örtülüdür; bu iki yapı arasındaki oluk, sulcus fimbrio-dentatus olarak adlandırılır. Fimbria hippocampi'nin üst kısmında yer alan fissura choroidea, plexus choroideus'un ventriculus lateralis'in cornu inferius bölümüne giriş yaptığı noktadır (Guérit, 2000; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000).

Cortex Cerebri'nin Histolojik Yapısı

Cortex cerebri'de bulunan nöronlar başlıca şu hücre tiplerinden oluşur: hücre piramidales, hücre stellata (granüler hücreler), Cajal'in horizontal hücreleri, fusiform hücreler ve Martinotti hücreleri (Amunts & Zilles, 2015; García-Cabezas, Hacker, & Zikopoulos, 2020; Garcia-Lopez, Garcia-Marin, & Freire, 2010; Morphologia, 2019). Hücre piramidales, apikal uzantılarını yüzeye doğru yöneltmiş yapıdadır. Bu hücrelerin aksonları, bazal kısmın merkezinden çıkarak

beyaz cevhere geçer ve projeksiyon liflerini oluşturur. Dendritleri ise hücrenin köşelerinden çıkar. Bu hücreler küçük, orta ve büyük olmak üzere boyutlarına göre sınıflandırılır (Amunts & Zilles, 2015; Broca; García-Cabezas, Hacker, & Zikopoulos, 2020; Morphologia, 2019). Hücre stellata (ya da granüler hücreler), yaklaşık 8 µm çapında, yıldız şeklinde hücrelerdir. Nissl boyamasıyla granüler bir görünüme sahip oldukları için bu isimle anılırlar. Küçük aksonlara ve çok sayıda dendrite sahiptirler. Bazı cortex cerebri bölgelerinde bu hücrelerin kümelenmesi görülür; bu bölgeler koniokorteks (konio = bulutsu) olarak adlandırılır. Cajal'ın horizontal hücreleri, fusiform şekilli olup korteksin en yüzeyel katmanında yatay olarak yerleşmiştir. Fusiform hücreler de aynı şekli taşır ancak derin katmanlarda dikey olarak konumlanır (Amunts & Zilles, 2015; Broca; Morphologia, 2019). Martinotti hücreleri, küçük ve multipolar hücreler olup cortex cerebri'nin tüm katmanlarında bulunabilir (Amunts & Zilles, 2015; Broca; García-Cabezas, Hacker, & Zikopoulos, 2020; Garcia-Lopez, Garcia-Marin, & Freire, 2010; Morphologia, 2019).

Cortex Cerebri'deki Laminar Organizasyon

Mikroskobik olarak cortex cerebri, altı yatay hücre tabakasından (laminae) oluşur (Amunts & Zilles, 2015; Broca; García-Cabezas, Hacker, & Zikopoulos, 2020; Garcia-Lopez, Garcia-Marin, & Freire, 2010; Morphologia, 2019; Ribas, 2010):

1. ***Lamina molecularis (Plexiform katman, I):*** Bu en yüzeyel katman, piramidal nöronların apikal dendrit dallarını, yatay düzenlenmiş aksonları, Cajal-Retzius hücrelerini ve glia hücrelerini içerir.
2. ***Lamina granularis externa (II):*** Ağırlıklı olarak granüler hücreler ve küçük piramidal hücrelerden oluşur.
3. ***Lamina pyramidalis externa (III):*** Küçük ve orta boy piramidal hücreler içerir. Bu tabaka, IIIa (yüzeyel), IIIb (orta) ve IIIc (derin) olarak alt katmanlara ayrılabilir. IIIc ile IV arasındaki sınırdaki yer alan yatay miyelinli lifler, stria externa Baillarger (Baillarger dış şeridi) olarak tanımlanır ve bazı isokortikal bölgelerde belirgindir.
4. ***Lamina granularis interna (IV):*** Küçük yuvarlak granüler hücreler (spiny stellate hücreler, spiny interneuronlar) ve küçük piramidal hücreler içerir. Özellikle görme korteksinde belirgin olan stria of Gennari (veya Vicq d'Azyr şeridi) bu katmanda dış kenarda görülür.
5. ***Lamina pyramidalis interna (V):*** En büyük piramidal hücreleri içerir. Bu hücrelerin aksonları korteksi terk ederek subkortikal yapılara ulaşır. Katman, Va, Vb ve Vc olmak üzere üç alt katmana ayrılır. Bu katmanda

stria interna Baillarger (iç Baillarger şeridi), miyelin boyalarında görülebilir.

6. **Lamina multiformis (Polimorf katman, VI):** Excitatör hücreler (spiny stellate hücreler, piramidal hücreler, ters piramidal nöronlar, bipolar/fusiform hücreler) ve inhibitör interneuronlar içerir. VI. lamina, VIa ve VIb olmak üzere iki alt katmana ayrılır.

Kortikal Tipler: Homotipik ve Heterotipik

Homotipik korteks, yukarıda tanımlanan altı lamina tabakasının tamamının iyi tanımlanmış olduğu kortikal bölgeleri ifade eder.

Heterotipik korteks, altı tabakanın tam olarak belirgin olmadığı alanlardır. Bu korteks, ikiye ayrılır:

- **Granüler korteks:** Granüler tabakalar belirgin, piramidal tabakalar belirsizdir; bu yapı çoğunlukla duyu alanlarında görülür.
- **Agranüler korteks:** Granüler tabakalar zayıf gelişmiştir, buna karşılık piramidal tabakalar belirgindir; bu yapı genellikle motor alanlarda bulunur.

Cortex Cerebri'nin Filogenetik Sınıflandırması

Filogenetik açıdan cortex cerebri, iki ana gruba ayrılır: isocortex (homojenetik korteks) ve allocortex (heterojenetik korteks) (Amunts & Zilles, 2015; Broca; García-Cabezas, Hacker, & Zikopoulos, 2020; Morphologia, 2019). Allocortex, kendi içinde archicortex ve paleocortex olmak üzere ikiye ayrılır. Isocortex (veya neocortex), evrimsel olarak en geç gelişen kortikal yapıdır ve ilk memeli türlerinin ortaya çıkışıyla birlikte evrimsel sahnede yer almıştır. Isocortex'in tüm alanlarında, klasik anlamda tanımlanan altı histolojik lamina mevcuttur. Erişkin insanda isocortex, yapısal olarak ikiye ayrılır:

- Eulaminat isocortex (homotipik): Altı lamina tabakası da net biçimde tanımlanabilir. Bu yapı, lobus frontalis'in büyük kısmı ile lobus parietalis, lobus temporalis ve lobus occipitalis'in çoğunda görülür.
- Koniokortikal (heterotipik/agranüler) isocortex: Burada lamina IV'teki granüler hücreler yüzeyel tabakalarda belirginleşmiştir. Bu yapıya örnek olarak primer somatosensoriyel korteks, primer görsel korteks ve primer işitsel korteks verilebilir.

Paleocortex, evrimsel açıdan ara düzeyde yer alır. İnsan beynindeki gyrus cinguli, paleokortikal bir örnektir. Archicortex, filogenetik olarak en eski kortikal yapıdır ve yalnızca üç histolojik tabaka içerir. Bu yapı, özellikle hipokampal formasyon gibi limbik sistem bölgelerinde bulunur. Ayrıca, agranüler korteks, lamina IV'te granüler hücrelerin belirgin olmadığı, buna karşın lamina III ve V'te

piramidal hücrelerin baskın olduğu kortikal alanlardır. Bu yapıya örnek olarak motor korteks, prefrontal korteksin BA8 alanı ve Broca alanının arka kısmı (BA4) verilebilir.

Cortex Cerebri'nin Fonksiyonel Alanları

Cortex cerebri, Brodmann tarafından yapısal ve işlevsel özelliklerine göre 47 alana ayrılmıştır (Brodmann alanları, BA) (El-Baba & Schury, 2025). Fonksiyonel olarak cortex cerebri, üç ana bölgeye ayrılır: motor alanlar, duyuusal alanlar ve asosiasyon alanları. Motor alanlar istemli hareketleri başlatır; duyuusal alanlar, thalamus'un çekirdeklerinden gelen afferent liflerle duyuusal bilgileri alır; asosiasyon alanları ise bilişsel, entegre edici ve öğrenmeye ilişkin işlevleri yürütür (Bui & Das, 2025; Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Tamraz & Comair, 2000).

Motor Alanlar

Primer motor alan (BA4), sulcus centralis'in ön duvarında yer alır ve büyük piramidal hücreler (Betz hücreleri) içerir. Bu hücrelerin aksonları tractus corticospinalis ve tractus corticonuclearis'i oluşturur (Bui & Das, 2025; Ribas, 2010). Bu alanda vücut, kontralateral ve baş aşağı biçimde temsil edilir; bu organizasyon motor homunculus olarak adlandırılır. Yüz, el ve dil gibi beceri gerektiren yapılar geniş alanlar kaplarken, kalça ve bacak gibi yapılar daha küçük alanlarda temsil edilir (Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Morriss-Kay & Wilkie, 2005; Tamraz & Comair, 2000). Premotor alan (BA6), BA4'ün önünde yer alır; gyrus frontalis superior, medius ve inferior'un posterior bölümlerine yayılır ve facies medialis'e uzanır (Tamraz & Comair, 2000). Betz hücreleri içermez; ekstrapiramidal yolların başlıca kortikal kaynağıdır. Geçmiş deneyimlere dayalı motor programlama yapar ve karmaşık hareketlerin planlanmasında görev alır (Bui & Das, 2025; Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Tamraz & Comair, 2000). Yardımcı motor alan, lobulus paracentralis'in önünde, facies medialis üzerinde yer alır. Bu alan, karmaşık, ardışık ve bellekle ilişkili hareketleri düzenler (Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Ribas, 2010; Tamraz & Comair, 2000). Frontal göz alanı (BA8), sulcus frontalis medius ile sulcus precentralis'in birleşim bölgesinde bulunur. Gözlerin istemli hareketlerini başlatır ve kontralateral yöne doğru hareket ettirir (Bui & Das, 2025; Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Ribas, 2010; Vernet et al., 2014). Colliculus superior, substantia nigra ve nucleus dentatus cerebelli ile bağlantı kurar (Catani, 2017; El-Baba & Schury, 2025; Vernet et al., 2014). Broca motor konuşma alanı (BA44 – pars triangularis, BA45 – pars opercularis), dominant hemisferin gyrus frontalis inferior'unda yer alır. İşitsel asosiasyon alanlarından, gyrus temporalis

superior ve posterior parietal korteksten girdi alır; Yardımcı motor alan, BA8 ve premotor alana lif gönderir (Catani, 2017; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015; Vernet et al., 2014). Bu alan, sözel ifadeyi kontrol eder; lezyonu motor afazi ile sonuçlanır (Corballis, 2014; Javed et al., 2025).

Asosiasyon Alanları

Prefrontal korteks (BA8, BA9, BA10, BA46, BA47), motor ve premotor alanların önünde yer alır. Karar verme, kişilik, ahlaki ve sosyal farkındalık, duygusal derinlik gibi yüksek bilişsel işlevlerle ilgilidir (Bui & Das, 2025; Corballis, 2014; Flinker et al., 2015; Javed et al., 2025). Gyrus parahippocampalis'in anterior kısmı ile uncus, olfaktör alan (BA28) olarak görev yapar. Lezyonu, olfaktör halüsinasyonlar ile sonuçlanabilir (Bui & Das, 2025; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025).

Duyusal Alanlar

Primer somatosensoriyel alan (BA3, BA1, BA2), gyrus postcentralis üzerinde yer alır ve lobulus paracentralis'in arka kısmına uzanır. BA3a, sulcus centralis'in derinliğinde, BA3b ise arka duvarında yer alır (Bui & Das, 2025; Corballis, 2014; Flinker et al., 2015; Kier, Fulbright, & Bronen, 1995; Vernet et al., 2014). Vücut, kontralateral ve baş aşağı biçimde temsil edilir. Bazı bölgeler (pharynx, larynx, perineum) bilateral temsil gösterir (Catani, 2017; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015; Vernet et al., 2014). U-şekilli liflerle BA4 ve parietal loblardaki komşu alanlarla bağlantılıdır (Bui & Das, 2025; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010). Sekonder somatosensoriyel alan (SII), sulcus lateralis'in ramus posterior'unun üst kenarında, operculum parietale'nin OP1, OP3 ve OP4 alanlarını içerir. OP2 ise olası vestibüler korteks'i temsil eder. Bu bölge tüm duyuşal girdileri alır, ancak özellikle ağrı temsili baskındır (Bui & Das, 2025; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015). Superior parietal lobül (BA5, BA7), duyuşal asosiasyon alanıdır. Alt alanları: 5L, 5M, 5Ci, 7A, 7P, 7M ve 7PC. Burada stereognozis (nesneleri dokunarak tanıma) gerçekleşir (Catani, 2017; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015; Vernet et al., 2014).

İşitsel alanlar, gyrus temporalis superior'un üst yüzeyinde yer alan BA41 (primer işitsel alan), gyrus temporalis transversus (Heschl girusu)'ta bulunur; çevresinde BA42 (sekonder işitsel alan) yer alır (Bui & Das, 2025; El-Baba & Schury, 2025). BA41, koniokortikal yapıdadır ve cochlea'dan gelen ses bilgilerini corpus geniculatum mediale aracılığıyla alır. "Yağmur damlası modeli" şeklinde radyal kolonlar gösterir (Bui & Das, 2025; Catani, 2017; El-

Baba & Schury, 2025; Vernet et al., 2014). BA42 ise işitsel hafıza ile ilişkilidir; lezyonu kelime sağırılığına neden olur (El-Baba & Schury, 2025; Vernet et al., 2014).

Görsel alanlardan primer görsel alan (BA17), sulcus calcarinus çevresinde, lobus occipitalis'in medial yüzeyinde yer alır. Görme korteksine ait stria of Gennari burada gözlenir. Görme lifleri, corpus geniculatum laterale'den radiatio optica aracılığıyla gelir (Catani, 2017; Corballis, 2014; Flinker et al., 2015; Ribas, 2010; Vernet et al., 2014). Bu bölgede kontralateral hemianopsi, kuadranopsi gibi klinik belirtiler gözlenebilir. Makula temsil bölgesi genellikle korunur, çünkü çift damar kaynağı vardır (a. cerebri posterior + a. cerebri media) (Bui & Das, 2025; Rehman & Al Khalili, 2025; Ribas, 2010; Vernet et al., 2014). Sekonder görsel alanlar (BA18 – area parastriata, BA19 – area peristriata), primer görsel alanı çevreler. Görsel deneyimlerle nesneleri tanımada görev alır ve motor yapılarla bağlantı kurar. Lezyonunda görsel agnozi (nesneleri tanıyamama) gelişebilir (Corballis, 2014; Flinker et al., 2015; Rehman & Al Khalili, 2025; Vernet et al., 2014). BA39 (angular gyrus), görsel işlemeyi üst düzeye çıkaran bir asosiasyon alanıdır. Dil sembollerinin anlamlandırılmasında görev alır; lezyonunda Alexia (okuma bozukluğu), agraphia (yazma bozukluğu), acalculia (hesaplama bozukluğu) ve anomia (adlandırma bozukluğu) gibi sendromlar görülebilir.

Dominant Hemisferium Cerebri

Her ne kadar sağ ve sol *hemispherium cerebri* şekil, boyut ve hacim açısından birbirine benzer görünse de, nöronal aktiviteleri ve fonksiyonel alanları bakımından belirgin farklılıklar gösterir (Bui & Das, 2025; Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015). Yapılan çalışmalar, sağ ve sol serebral hemisferler arasında bazı işlevsel farklılıkların varlığını ortaya koymuştur (21–23). Dil işlevlerinin baskın olarak yürütüldüğü hemisfer, fonksiyonel açıdan dominant hemisfer olarak adlandırılır (Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015). Tüm sağ elini kullanan bireylerde ve solak bireylerin yaklaşık yarısında dil işlevleri sol hemisferde yer alır; bu nedenle toplumun yaklaşık %90–95'inde sol hemisfer, dominant hemisferdir (Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; Flinker et al., 2015). Dominant hemisfer; dil, sağ el kullanımı (dominant el), matematiksel işlem, analitik düşünme ve mantıksal akıl yürütme işlevlerinde daha etkindir. Buna karşılık nondominant hemisfer, müzik ve yaratıcı sanatlar, mekânsal algı, geometrik şekilleri ve yüzleri tanıma gibi işlevlerde daha yetkindir (Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; Flinker et al., 2015).

Cortex Cerebri'nin Kanlanması

Cortex cerebri, temel olarak dört arter ile beslenir: çift arteria vertebralis ve çift arteria carotis interna. İki arteria vertebralis, pons'un ventral yüzeyinde birleşerek arteria basilaris'i oluşturur; bu arter daha sonra arteriae cerebri posteriores'a ayrılır. Arteria carotis interna ise arteria cerebri anterior ve arteria cerebri media olmak üzere iki terminal dala ayrılır. Bu üç ana serebral arter, circulus arteriosus cerebri (Willis halkası) olarak bilinen damar halkasını oluşturmak üzere birbirleriyle bağlantı kurar (Avcı et al., 2003; Burlakoti et al., 2019).

Arteria Carotis Interna'nın Seyri ve Dalları

Arteria carotis interna, foramen lacerum yoluyla fossa cranii media'ya girer ve dorsum sellae'nin yanından geçerek sinus cavernosus tabanında yatay olarak öne uzanır. Ardından yukarı doğru yönelerek processus clinoideus medius'a ulaşır ve nervus opticus'un altından geçerek posteriora döner (Avcı et al., 2003; Bui & Das, 2025; Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; Ribas, 2010). Daha sonra lateral yöne kıvrılarak substantia perforata anterior'a ulaşır ve burada arteria cerebri anterior ile arteria cerebri media'ya ayrılır (Avcı et al., 2003; Burlakoti et al., 2019). Bu yön değişiklikleri, kranial kavitede siphon carotis (U-şekilli kıvrım) olarak tanımlanır. Kavernöz segment'i boyunca rami hypophysiales superior et inferior, hypophysis cerebri'ye dallar verir. Diğer dalları: arteria ophthalmica, a. communicans posterior, a. choroidea anterior, a. cerebri anterior ve a. cerebri media'dır (Avcı et al., 2003; Burlakoti et al., 2019).

Arteria Cerebri Anterior

Arteria cerebri anterior, nervus opticus'un üstünden geçerek medial yöne ilerler ve fissura longitudinalis cerebri içine girer. Karşı tarafın aynı isimli arteri ile arteria communicans anterior aracılığıyla birleşir. Bu arter, corpus callosum'un eğimine uygun biçimde arkaya doğru ilerler ve sulcus parietooccipitalis'in önünde yukarı döner. Kortikal dalları şunlardır (Avcı et al., 2003; Burlakoti et al., 2019):

- Ramus orbitalis: lobus frontalis'in orbital yüzeyini besler.
- Ramus frontopolaris: medial frontal alanı besler.
- Ramus callosomarginalis: gyrus cinguli ve lobulus paracentralis'i besler.
- Ramus pericallosus: medial parietal yüzey ve precuneus'a dallar verir.

Arteria Cerebri Media

Arteria cerebri media, a. carotis interna'nın en büyük terminal dalıdır. Sulcus lateralis cerebri'nin gövdesi boyunca lateral yöne ilerler ve lobus frontalis ile

lobus temporalis arasında seyreder. Daha sonra ramus posterior sulci lateralis boyunca insula'nın üstünde uzanır. Bu arter, facies superolateralis üzerinde lobus frontalis, parietalis, temporalis ve occipitalis'in lateral yüzeylerini besler. Kortikal dalları şunlardır (Avci et al., 2003):

- Arteria lenticulostriata,
- Arteriae temporales anteriores,
- Arteria orbitofrontalis,
- Arteriae prae-Rolandica et Rolandica,
- Arteriae parietales anteriores et posteriores,
- Arteria temporalis posterior,
- Arteria angularis.

Fonksiyonel olarak, primer motor ve somatosensoriyel alanlar (özellikle el, yüz) ile işitsel, motor konuşma ve duyuşsal konuşma alanlarını kanlandırır. Ancak alt ekstremité alanları bu arterin dışındadır (Avci et al., 2003; Burlakoti et al., 2019; Corballis, 2014; El-Baba & Schury, 2025; Flinker et al., 2015; Vernet et al., 2014).

Arteriae Cerebri Posteriores

Arteriae cerebri posteriores, arteria basilaris'in çift terminal dalıdır. Arteria communicans posterior ile birleşerek Willis halkası'nı tamamlar, ardından crus cerebri çevresinde medial yüzeye döner ve corpus callosum'un splenium'unun altına ulaşır. Dalları şunlardır (Avci et al., 2003; Burlakoti et al., 2019):

- Rami corticales: lobus temporalis'in inferior yüzeyi (özellikle gyrus temporalis inferior ve gyrus lingualis hariç) ve lobus occipitalis'in iç yüzeyini besler.
- Ramus occipitalis internus → ramus parietooccipitalis ve ramus calcarinus olarak ikiye ayrılır.
 - Ramus calcarinus, primer görsel alanı (BA17) besler; tıkanması kontralateral homonim hemianopsi ile sonuçlanabilir.
- Rami striati posterolaterales: thalamus'un pulvinar kısmı, corpora geniculata, nuclei thalamici laterales'i besler.
- Arteria choroidea posterior: ventriculus lateralis'in pars centralis'ine ve ventriculus tertius'teki plexus choroideus'a dallar verir.

Kaynaklar

- Amunts, K., & Zilles, K. (2015). Architectonic Mapping of the Human Brain beyond Brodmann. *Neuron*, 88(6), 1086-1107. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.12.001>
- Avci, E., Fossett, D., Aslan, M., Attar, A., & Egemen, N. (2003). Branches of the anterior cerebral artery near the anterior communicating artery complex: an anatomic study and surgical perspective. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 43(7), 329-333; discussion 333. <https://doi.org/10.2176/nmc.43.329>
- Broca, P. Anatomie comparée des circonvolutions cérébrales : le grand lobe limbique et la scissure limbique dans la série des mammifères.
- Bui, T., & Das, J. M. (2025). Neuroanatomy, Cerebral Hemisphere. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Burlakoti, A., Kumaratilake, J., Taylor, J., & Henneberg, M. (2019). Asymmetries of total arterial supply of cerebral hemispheres do not exist. *Heliyon*, 5(1), e01086. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01086>
- Catani, M. (2017). The clinical anatomy of the temporal and parietal lobes. *Cortex: A Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 97, 160-163. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.11.006>
- Corballis, M. C. (2014). Left brain, right brain: facts and fantasies. *PLoS Biol*, 12(1), e1001767. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001767>
- Ekinci, N., Acer, N., Akkaya, A., Sankur, S., Kabadayi, T., & Sahin, B. (2008). Volumetric evaluation of the relations among the cerebrum, cerebellum and brain stem in young subjects: a combination of stereology and magnetic resonance imaging. *Surg Radiol Anat*, 30(6), 489-494. <https://doi.org/10.1007/s00276-008-0356-z>
- El-Baba, R. M., & Schury, M. P. (2025). Neuroanatomy, Frontal Cortex. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A. Y., Franaszczuk, P. J., Dronkers, N. F., Knight, R. T., & Crone, N. E. (2015). Redefining the role of Broca's area in speech. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(9), 2871-2875. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414491112>
- García-Cabezas, M., Hacker, J. L., & Zikopoulos, B. (2020). A Protocol for Cortical Type Analysis of the Human Neocortex Applied on Histological Samples, the Atlas of Von Economo and Koskinas, and Magnetic Resonance Imaging. *Front Neuroanat*, 14, 576015. <https://doi.org/10.3389/fnana.2020.576015>
- Garcia-Lopez, P., Garcia-Marin, V., & Freire, M. (2010). The histological slides and drawings of cajal. *Front Neuroanat*, 4, 9. <https://doi.org/10.3389/neuro.05.009.2010>

- Guérit, J.-M. (2000). Fundamental Neuroscience, Zigmond, Bloom, Landis, Roberts, Squire (Eds.). Academic Press (1999), 1600. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 30, 58. [https://doi.org/10.1016/s0987-7053\(00\)88872-3](https://doi.org/10.1016/s0987-7053(00)88872-3)
- Javed, K., Reddy, V., Das, J. M., & Wroten, M. (2025). Neuroanatomy, Wernicke Area. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Jin, S. W., Sim, K. B., & Kim, S. D. (2016). Development and Growth of the Normal Cranial Vault : An Embryologic Review. *J Korean Neurosurg Soc*, 59(3), 192-196. <https://doi.org/10.3340/jkns.2016.59.3.192>
- Kier, E. L., Fulbright, R. K., & Bronen, R. A. (1995). Limbic lobe embryology and anatomy: dissection and MR of the medial surface of the fetal cerebral hemisphere. *AJNR Am J Neuroradiol*, 16(9), 1847-1853.
- Morphologia, E. (2019). Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology. Eighth Edition, 2018 Authors: Wojciech Pawlina; Michael H. Ross. *Morphologia*, 13, 76-89. <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.76-89>
- Morriss-Kay, G. M., & Wilkie, A. O. (2005). Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat*, 207(5), 637-653. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00475.x>
- Nishikuni, K., & Ribas, G. C. (2013). Study of fetal and postnatal morphological development of the brain sulci. *J Neurosurg Pediatr*, 11(1), 1-11. <https://doi.org/10.3171/2012.9.Peds12122>
- Rehman, A., & Al Khalili, Y. (2025). Neuroanatomy, Occipital Lobe. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Ribas, G. C. (2010). The cerebral sulci and gyri. *Neurosurg Focus*, 28(2), E2. <https://doi.org/10.3171/2009.11.Focus09245>
- Tamraz, J., & Comair, Y. (2000). *Atlas of Regional Anatomy of the Brain Using MRI: With Functional Correlations*. <https://doi.org/10.1007/3-540-30672-2>
- Uddin, M. A., Haq, T. U., & Rafique, M. Z. (2006). Cerebral venous system anatomy. *J Pak Med Assoc*, 56(11), 516-519.
- Vernet, M., Quentin, R., Chanes, L., Mitsumasu, A., & Valero-Cabré, A. (2014). Frontal eye field, where art thou? Anatomy, function, and non-invasive manipulation of frontal regions involved in eye movements and associated cognitive operations. *Front Integr Neurosci*, 8, 66. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00066>

4. Bölüm

Hippocampus Anatomisi

Berna DOĞAN¹

Özet

Hippocampal formasyon, bellek işleme, öğrenme, mekânsal yön bulma ve duyguların düzenlenmesinden sorumludur. Yapısında indusium griseum, striae longitudinales, gyrus fasciolaris, hippocampus proper (cornu ammonis, gyrus dentatus ve subiculum) ile uncus'un bir bölümü yer alır. Hippocampus, archipallial kortekse ait olup gyrus dentatus, cornu ammonis ve subiculum'un kıvrımlarıyla oluşur. Gyrus dentatus, üç katmandan oluşan dar ve tırtıklı bir gri cevher şerididir. Granüler nöronlar, gyrus parahippocampalis'ten (entorhinal korteks) perforant yol aracılığıyla girdi alır ve mossy fiber'lar aracılığıyla cornu ammonis'teki piramidal hücrelere sinaps yapar. Bu piramidal hücrelerin aksonları, alveus adı verilen beyaz cevher lif tabakasını oluşturur ve bu yapı fimbria ve fornix olarak devam eder. Fornix, septal alan'a projekte olur; buradan bazı lifler gyrus cinguli'ye geçer ve tekrar hippocampus'a döner. Bu intrinsik devre, yani hippocampus'un Papez devresi, bellek işlevlerinde kritik rol oynar.

¹ Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, 60030 Merkez/Tokat, Türkiye
ORCID ID: 0000-0002-9232-359X
E-mail: berna.dogan@gop.edu.tr

Giriş

Hippocampus, lobus temporalis'in medialinde yer alan ve limbik lobun bir parçası olan yapıdır; bellek işleme, öğrenme, mekânsal yön bulma ve duyguların düzenlenmesi gibi işlevlerde görev alır (Tatu & Vuillier, 2014). Hippocampal formasyon; indusium griseum, striae longitudinales, gyrus fasciolaris, hippocampus proper (cornu ammonis, gyrus dentatus ve subiculum) ile uncus'un bir bölümünü içerir (Knierim, 2015; Tatu & Vuillier, 2014; Ten Donkelaar, Tzourio-Mazoyer, & Mai, 2018). Hippocampal formasyon, archipallial korteks kökenlidir ve hemispherium cerebri'nin inferomedial yüzeyinde gelişir. Embriyolojik süreçte, C şeklindeki fissura choroidea'nın dış sınırı boyunca kıvrılarak şekillenir (Dekeyser et al., 2017). Hippocampus; kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürme, mekânsal hafıza çözümleme ve geçmiş mekân deneyimlerini hatırlama işlevlerini yerine getirir. Aynı zamanda, bireyin duygusal tepkileri ve davranışlarının oluşmasında temel rol oynar.

Indusium Griseum ve Striae Longitudinales

Indusium griseum ve striae longitudinales, hippocampal formasyon'un vestijiyel (evrimsel kalıntı) yapılarıdır (Di Ieva et al., 2015). Indusium griseum, corpus callosum'un üstünde yer alan ince bir gri cevher tabakasıdır ve orta hattın her iki yanında yer alan medial ve lateral longitudinal stria çiftleri tarafından çaprazlanır (Di Ieva et al., 2015; Pavlovic et al., 2009). Anterior yönde indusium griseum, corpus callosum'un genu ve rostrum bölümlerini sararak gyrus paraterminalis ile devam eder (Di Ieva et al., 2015; Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007; Pavlovic et al., 2009). Posterior yönde ise corpus callosum'un splenium kısmı etrafından dolanarak gyrus fasciolaris ile devam eder ve daha sonra gyrus dentatus'a geçiş yapar (Di Ieva et al., 2015; Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007; Pavlovic et al., 2009). Ayrıca indusium griseum, lateral yönde sulcus callosus aracılığıyla gyrus cinguli ile süreklilik gösterir (Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007).

Gyrus Dentatus

Gyrus dentatus, gyrus parahippocampalis'in üst yüzeyi boyunca uzanan, ince ve tırtıklı yapıdaki bir gri cevher şerididir ve gyrus fasciolaris'in devamı niteliğindedir (Laplane, Mnje-Filali, & Sullivan, 2013). Gyrus dentatus, fascia dentata olarak bilinen arktitektonik yapıya sahiptir ve üç histolojik katmandan oluşur: Yüzeyelden derine doğru bu katmanlar şunlardır:

1. Lamina molecularis
2. Lamina granularis (orta katman)

3. Lamina multiformis (derin katman) (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Laplante, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Patra et al., 2018).

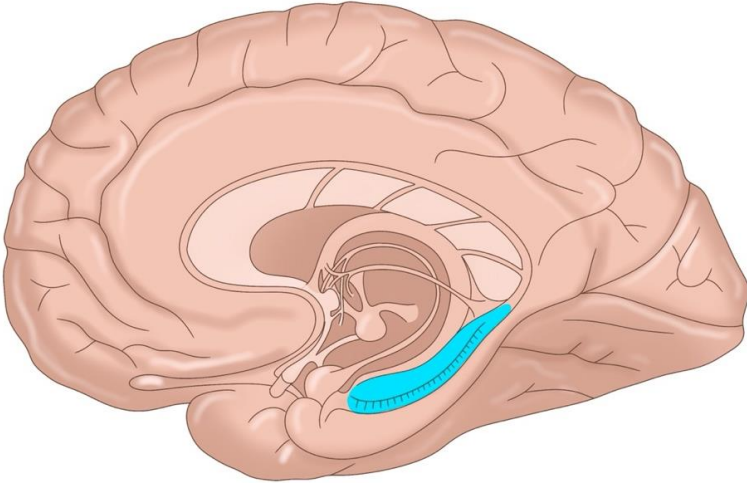
Lamina multiformis, cornu ammonis'in CA4 bölgesi (hilus) ile devamlılık gösterir. Bu hilus ve fascia dentata birlikte gyrus dentatus'u oluşturur. Gyrus dentatus, posteriora ve medially doğru uzanarak Giacomini bandı (cauda gyrus dentati) olarak adlandırılan yapı hâlinde devam eder (Laplante, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Patra et al., 2018). Bu bant, uncus'u ikiye ayırır:

- Önünde kalan kısım gyrus uncinatus,
- Arkasında kalan kısım ise gyrus intralimbicus olarak adlandırılır.

Gyrus dentatus, gyrus parahippocampalis'ten sulcus hippocampalis ile ayrılır. Üzerini örten fornix'in uzantısı olan fimbria hippocampi, gyrus dentatus'tan sulcus fimbrio-dentatus ile ayrılır (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Laplante, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Parmar et al., 2018; Patra et al., 2018).

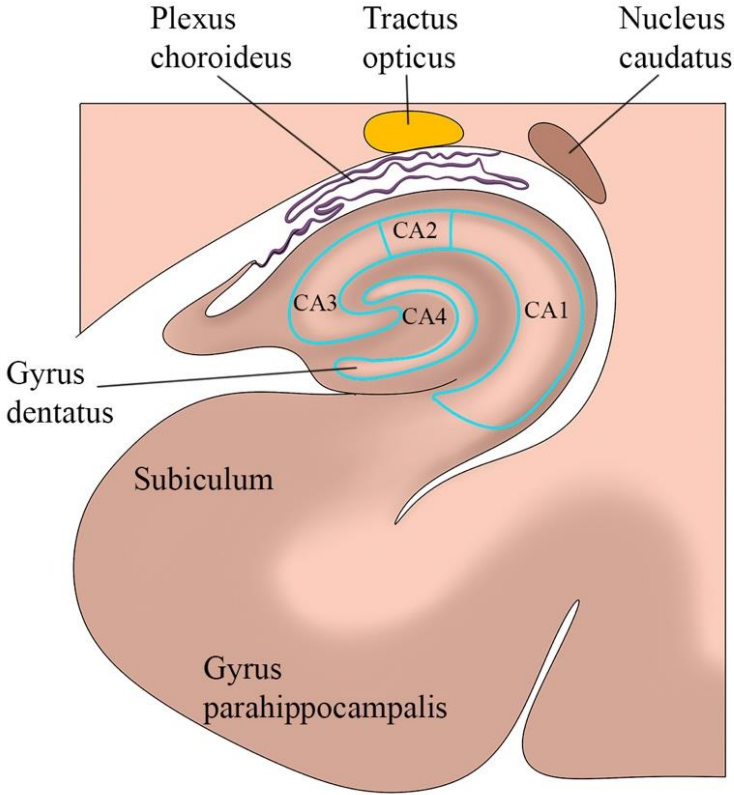
Hippocampus

Hippocampus, lobus temporalis'in medialinde derin yerleşimli, uzun ve konveks bir yapıdır. Ventriculus lateralis'in cornu inferius tabanında bir çıkıntı olarak izlenir (Şekil 1) (Dekeyzer et al., 2017; Knierim, 2015; Tatu & Vuillier, 2014).



Şekil 1. Hemisphaerium cerebri'nin medial yüzeyinde hippocampus'un konumu

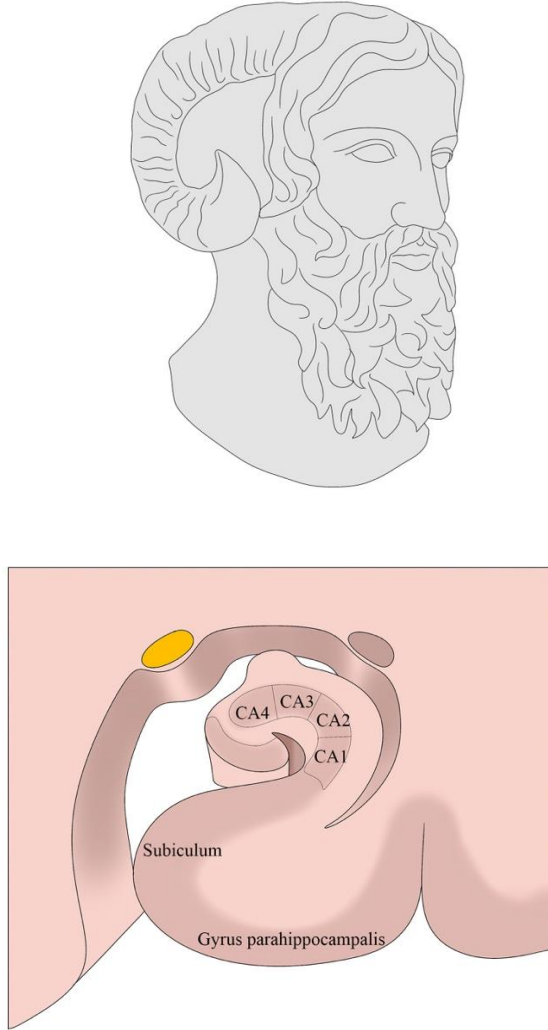
Yapı olarak archipallial cortex'e aittir ve gyrus dentatus, cornu ammonis ve subiculum kıvrımlarının birleşmesiyle oluşur (Şekil 2) (Dekeyzer et al., 2017; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Parmar et al., 2018; Patra et al., 2018; Tatu & Vuillier, 2014).



Şekil 2. Hippocampus'un horizontal kesitte bölümleri

Subiculum, altı tabakalı neokorteks olan gyrus parahippocampalis ile devam eder. Embriyolojik gelişim sırasında, cornu ammonis ve gyrus dentatus, sulcus hippocampalis boyunca içe doğru kıvrılır; bu süreç, gyrus dentatus ile subiculum'un dıştaki lamina molecularis katmanlarını birbirine yaklaştırır (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Fu et al., 2021; Laplante, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Patra et al., 2018). Brüt diseksiyonda hippocampus, şekil olarak denizatına (Latince: hippocampus) benzetilir; bu morfolojik özellik nedeniyle yapı bu isimle anılır. Aynı zamanda "Ammon boynuzu (cornu Ammonis)" olarak da bilinir; çünkü koronal kesitteki C şeklindeki yapısı, bir koç boynuzunu andırır.

Bu adlandırma, başı koç biçiminde tasvir edilen Mısır tanrısı Amon'dan (Ammon) türetilmiştir (Şekil 3) (Knierim, 2015).



Şekil 3. Antik Mısır Tanrısı Ammon'un başı ve hippocampus'un koronal kesitte bölümleri

Ayrıca hippocampus, ön uçtaki kabarık bölgesinde yer alan oluklar nedeniyle pes hippocampi olarak da adlandırılır; bu yapı görünüm olarak hayvan pençesine benzetilir (Dekeyser et al., 2017; Parmar et al., 2018). Alveus, hippocampus'un ventriküler yüzeyini örten ince bir beyaz cevher tabakasıdır (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Parmar et al., 2018). Bu yapı, hippocampus'taki piramidal hücrelerin aksonlarının birleşmesiyle oluşur. Alveus'un lifleri, mediale doğru

birleşerek fimbria hippocampi'yi oluşturur (Dekeyzer et al., 2017; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Parmar et al., 2018). Fimbria hippocampi, posteriora doğru uzanarak gyrus dentatus'u örter ve corpus callosum'un splenium'una ulaşır; buradan itibaren fornix ile devam eder (Dekeyzer et al., 2017; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Knierim, 2015; Parmar et al., 2018). Sulcus fimbriodentatus, fimbria ile gyrus dentatus arasında yer alır ve bu iki yapıyı birbirinden ayırır. Fimbria hippocampi, choroidea fissura boyunca ilerleyerek thalamus etrafında kıvrılır ve burada bulunan plexus choroideus ile ilişkili olarak fornix'e devam eder (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Parmar et al., 2018; Patra et al., 2018).

Mikroskobik Yapı

Gyrus dentatus, formatio hippocampi'nin giriş bölümüdür. Histolojik olarak bu yapı üç katmandan oluşur: dıştan içe doğru sırasıyla lamina molecularis, lamina granularis ve lamina polymorpha (Ho et al., 2013; Wilczyńska et al., 2018). Gyrus dentatus, yarımay şeklindedir; konveks yüzü lamina molecularis'e, konkav yüzü ise cornu ammonis'e bakar (Dekeyzer et al., 2017; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Fu et al., 2021; Ho et al., 2013; Knierim, 2015; Parmar et al., 2018; Wilczyńska et al., 2018). Granüler nöronların dendritleri, gyrus parahippocampalis'ten (entorhinal korteks) gelen liflerle perforant yol aracılığıyla girdi alır (Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Ho et al., 2013; Tatu & Vuillier, 2014). Bu granüler hücrelerin aksonları ise mossy fiber'lar yoluyla cornu ammonis'teki piramidal hücrelerin apikal dendritleriyle sinaps yapar.

Cornu Ammonis'in Katmanları

Cornu ammonis'in histolojik yapısı da üç ana katmandan oluşur ve her biri aşağıdaki alt katmanlara ayrılır (Ho et al., 2013; Lacaille & Schwartzkroin, 1988; Mazher & Hassan, 2021; Mercer & Thomson, 2017; Parmar et al., 2018; Patra et al., 2018).

1. Alveus

- Cornu ammonis'teki piramidal hücrelerin aksonları tarafından oluşturulan efferent (çıkıcı) bir beyaz cevher tabakasıdır.
- Bazı akson kollateralleri tekrar hippocampus'a girer.

2. Stratum oriens

- Basket hücreleri adı verilen inhibitör interneuronlar içerir.
- Bu tabakadan piramidal hücrelerin bazal dendritleri, rekürrent kollateraller ve kommissural lifler geçer.

3. Stratum pyramidale

- Cornu ammonis'in ana hücresel bileşenidir.

- 10–30 sıra piramidal hücre içerir.
- Hücrelerin tabanı alveus’a, tepesi ise lamina molecularis’e yöneliktir.
- Aksonlar tabandan çıkarak alveus ve fimbria hippocampi’yi oluşturur.
- Bazal dendritler stratum oriens’te dallanır ve karşı hemisferin aynı alanlarından gelen kommissural lifleri alır.
- Apikal dendritler yukarı doğru dallanır; karşı hemisferin farklı bölgelerinden gelen lifleri, ayrıca entorhinal korteksten gelen afferentleri ve gyrus dentatus’tan gelen mossy fiber’ları alır.
- Komşu piramidal hücrelerden gelen rekürrent kollateraller de apikal dendritlerle sinaps yapar.

4. *Stratum radiatum*

- Piramidal hücrelerin apikal dendritlerini ve bazı yıldız biçimli (stellat) hücreleri içerir.

5. *Stratum lacunosum-moleculare*

- Aksonlar ve inhibitör interneuronlar içerir.
- Bu tabakadan çıkan bazı inhibitör hücreler cortex retrosplenialis’e projeksiyon yapar.

Hippocampus'taki Piramidal Hücre Organizasyonu

Cornu ammonis, histolojik olarak dört bölgeye ayrılır: CA1, CA2, CA3 ve CA4 (Ho et al., 2013; Lacaille & Schwartzkroin, 1988; Mazher & Hassan, 2021; Mercer & Thomson, 2017; Wilczyńska et al., 2018). CA1, en geniş bölgedir; lateralinde presubiculum, medialinde ise CA2 yer alır. CA1'deki nöronların yaklaşık %90'ını glutamaterjik projeksiyon yapan piramidal hücreler, geri kalan %10'unu ise internöronlar oluşturur. CA2 bölgesi, gyrus dentatus'a komşu konumda yer alır; lateralinden CA1, medialden ise CA3 ile sınırlıdır. CA2, hipotalamus'un regio supramammillaris bölgesinden girdi alır; ancak gyrus dentatus'tan gelen mossy fiber'ları almaz. CA3, gyrus dentatus'un hilus bölgesine yönelmiş durumdadır ve medialde CA2 ile sınırlanır. Bazı kaynaklar, CA3'ün en yüzeyel hücrelerini CA4 olarak tanımlar. CA3'ün apikal dendritleri, gyrus dentatus'taki granüler hücrelerden gelen mossy fiber'ları alır. Bu bölgedeki piramidal hücrelerin aksonları alveus, fimbria hippocampi ve fornix yapılarına katkı sağlar. Ayrıca CA3 aksonları, Schaffer kollateralleri olarak bilinen yan dallar verir; bu kollateraller CA1 bölgesindeki piramidal hücrelerin dendritleriyle sinaps yapar. CA1'deki piramidal hücrelerin aksonları, subiculum nöronlarına bağlanır. Subiculum'dan çıkan bu aksonlar, alveolar yol (via alveolaris) üzerinden geçerek fimbria hippocampi ve fornix'in liflerine katkı sağlar.

Hippocampus'un Bağlantıları

Hippocampus, aşağıdaki yapılardan afferent (gelen) lifler aracılığıyla girdi alır (Ballotta et al., 2021; Carlson et al., 2021; Cascella & Al Khalili, 2025; Di Ieva et al., 2015; Lacaille & Schwartzkroin, 1988; Li et al., 2021; Martens et al., 2021; Vorkapic et al., 2021; Yu et al., 2021):

1. Gyrus cinguli'den → cingulum üzerinden
2. Indusium griseum ve nuclei septales'ten → fornix aracılığıyla
3. Kontralateral hippocampus'tan → commissura hippocampi aracılığıyla
4. Area entorhinalis'in dış kısmından → perforant yol üzerinden
5. Area entorhinalis'in iç kısmı ve subiculum'dan → alveolar yol (via alveolaris) aracılığıyla alveus'a

Fornix

Fornix, hippocampus'un başlıca efferent projeksiyon liflerini oluşturur ve ayrıca iki hemisferdeki hippocampus'ları birbirine bağlayan kommissural lifleri de içerir (Ballotta et al., 2021; Carlson et al., 2021; Cascella & Al Khalili, 2025; Di Ieva et al., 2015; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Lacaille & Schwartzkroin, 1988; Li et al., 2021; Martens et al., 2021; Vorkapic et al., 2021; Yu et al., 2021).

Fornix'in Oluşumu

Cornu ammonis'teki piramidal hücrelerin, özellikle subicular kompleks'ten gelen aksonları, önce alveus'u oluşturur. Alveus, gyrus dentatus'tan sulcus fimbrio-dentatus ile ayrılan fimbria hippocampi olarak devam eder. Bu fimbria'nın devamı ise fornix olarak adlandırılır.

Fornix'in Seyri

Fornix, corpus callosum'un splenium düzeyinde fornix dorsalis ve fornix ventralis olarak ikiye ayrılır. Fornix dorsalis, corpus callosum'un dış yüzeyini çevreleyerek gyrus fasciolaris ve indusium griseum ile birlikte seyrederek. Fornix ventralis, corpus callosum'un splenium'unun altından öne doğru ilerler ve thalamus'un pulvinar bölgesi çevresinde kıvrılır. Bu bölüm, öne doğru uzanan ve birleşerek corpus fornicis (fornix gövdesi)'ni oluşturan bir çift crus fornicis şeklindedir. İki crus fornicis'in medial kenarları arasında yer alan commissura fornicis (commissura hippocampi), bu yapılara ait kommissural lifleri içerir. Commissura hippocampi ve crura fornicis, corpus callosum'un gövdesinden, ventriculus fornicis adı verilen boşlukla ayrılır.

Fornix'in Gövdesi (Corpus Fornicis)

Corpus fornicis, iki simetrik yarımdan oluşan üçgen biçiminde bir yapıdır; tepesi öne bakar.

Üst yüzeyi, septum pellucidum'un çift katmanlı yapısıyla corpus callosum'un gövdesine bağlanır.

Alt yüzeyi ise, ventriculus tertius'un endymal tavanı ile ilişkilidir ve arada tela choroidea (pia mater'in plexus choroideus içeren katlanımı) ile bir çift vena cerebri interna yer alır.

Lateralde, fissura choroidea aracılığıyla thalamus'tan ayrılır.

Fornix'in Sütunları (Columnae Fornicis)

Corpus fornicis, foramen interventriculare (Monro deliği) düzeyinde ikiye ayrılarak columnae fornicis'i oluşturur. Bu sütunları commissura anterior ikiye ayırır:

- Fornix precommissuralis: Özellikle CA3 piramidal hücrelerinden gelen lifleri içerir ve gyrus paraterminalis ile devam eder.
- Fornix postcommissuralis: Foramen interventriculare'nin ön sınırını oluşturur, ardından ventriculus tertius'un endymal tabanı altından aşağı ve arkaya kıvrılarak corpus mamillare'ye ulaşır.

Nuclei Habenulares

Nuclei habenulares, habenular trigone içerisinde yer alan çift taraflı çekirdeklerdir. Trigonum habenulare, corpus pineale'in sapının her iki yanında bulunan, hafif çökük bir alandır; sınırları şu şekildedir:

- Craniomedialde: stria medullaris thalami
- Kaudalde: colliculus superior
- Lateralde: thalamus'un pulvinar bölgesi (Dekeyzer et al., 2017; Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007; Dillingham et al., 2015; Dillingham et al., 2021; Taghipour & Derakhshan, 2018; Vann & Nelson, 2015)

Nuclei habenulares, aşağıdaki yapılar aracılığıyla afferent lifler alır:

1. Area septalis (özellikle area subcallosa) ve nuclei preoptici → stria medullaris thalami üzerinden
2. Corpus amygdaloideum → stria terminalis aracılığıyla
3. Hippocampus → fornix yoluyla (Dekeyzer et al., 2017; Di Ieva et al., 2015; Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007; Dillingham et al., 2015; Dillingham et al., 2021; Laplante, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Pavlovic et al., 2009; Taghipour & Derakhshan, 2018; Tatu & Vuillier, 2014; Vann & Nelson, 2015)

Bazı stria medullaris thalami lifleri, corpus pineale'in dorsal laminasından geçerek sağ ve sol nucleus habenularis'i birbirine bağlar. Bu kommissural lifler, commissura habenularis olarak adlandırılır. Nuclei habenulares, fasciculus retroflexus (Meynert demeti) aracılığıyla nucleus interpeduncularis'e efferent projeksiyon yapar. Nucleus interpeduncularis, bilgiyi nucleus tegmentalis dorsalis'e aktarır. Bu çekirdek ise fasciculus longitudinalis dorsalis yoluyla beyin sapının otonomik ve retiküler çekirdekleri ile bağlantı kurar (Di Ieva et al., 2015; Tatu & Vuillier, 2014; Vann & Nelson, 2015).

Tractus Mammillothalamicus

Tractus mammillothalamicus, corpus mamillare ile nucleus anterior thalami arasında bağlantı kurar (Dillingham et al., 2015; Dillingham et al., 2021; Taghipour & Derakhshan, 2018; Vann & Nelson, 2015). Nucleus anterior thalami'den çıkan efferent lifler gyrus cinguli'ye ulaşır. Gyrus cinguli'den çıkan bazı lifler ise hippocampus'a geri projekte olur.

Tractus Mammillotegmentalis

Tractus mammillotegmentalis, beyin sapı ve medulla spinalis üzerinde etkili olarak bütüncül motor yanıtların koordinasyonunda rol alır (Vann & Nelson, 2015). Bu tractus, corpus mamillare'den çıkan efferent liflerin mesencephalon'daki nuclei tegmentales'e uzanmasıyla oluşur. Tegmentum çekirdeklerinden çıkan lifler ise nuclei reticulares'e ulaşır ve buradan tractus reticulobulbaris ile tractus reticulospinalis olarak yollarına devam eder (Dillingham et al., 2015; Dillingham et al., 2021; Taghipour & Derakhshan, 2018).

Formatio Hippocampi ve Bellek

Hippocampus'un başlıca işlevlerinden biri, kısa süreli belleği uzun süreli belleğe dönüştürmektir. Uzun süreli belleğin korunması, hippocampus içindeki intrinsik sinaptik bağlantılar boyunca gerçekleşen tek yönlü sinaptik iletim ile sağlanır.

Papez Devresi

Papez devresi, hippocampus etrafında tanımlanan ve bellek devresi olarak işlev gören sinirsel bağlantılar bütünüdür. Bu devre ilk olarak James Papez tarafından tanımlanmış ve daha sonra özellikle duyguların bütünleşmesi ile yakın geçmişe ait bellek izlerinin oluşumunda rol aldığı ileri sürülmüştür (Dekeyser et al., 2017; Di Ieva, Tschabitscher, & Baena, 2007; Dillingham et al., 2015; Dillingham et al., 2021; Fogwe, Reddy, & Mesfin, 2025; Laplante, Mnie-Filali,

& Sullivan, 2013; Patra et al., 2018; Taghipour & Derakhshan, 2018; Tatu & Vuillier, 2014; Vann & Nelson, 2015). Papez devresi, şu yapıların birbiriyle olan bağlantılarını içerir:

- Hippocampus
- Fimbria hippocampi
- Fornix
- Corpus mamillare
- Nucleus anterior thalami
- Gyrus cinguli

Area entorhinalis, lobus frontalis, lobus parietalis ve lobus temporalis'teki asosiasyon alanlarından gelen duysal bilgileri alır. Bu bilgiler, Papez devresi yoluyla belleğe dönüştürölür. Episodik (kısa süreli) bellekte sinaptik devrimin ilerleyişi:

1. Neokorteks ve sistem limbicum'dan gelen uyarılar, gyrus parahippocampalis'te yer alan area entorhinalis'i aktive eder.
2. Uyarılar, area entorhinalis'ten gyrus dentatus'a perforant yol üzerinden geçer ve ardından CA3 bölgesine ulaşır.
3. CA3'ten çıkan Schaffer kollateralleri, uyarıları CA1 bölgesine iletir; buradan çıkan efferentler subiculum'da sinaps yapar.
4. Subiculum'dan çıkan efferent lifler tekrar area entorhinalis'e projekte olur.

CA3 ile gyrus dentatus arasındaki ve CA1 ile CA3 arasındaki bağlantılar geri besleme (feedback) döngüsü içermez. CA3 piramidal hücreleri ile subiculum nöronlarının aksonları tarafından oluşturulan alveus, fimbria ve fornix, hippocampus'un ana çıkış yollarını (output) oluşturur.

- Fornix precommissuralis (CA3 kökenli): nucleus septalis lateralis ile bağlantı kurar.
- Fornix postcommissuralis (subiculum kökenli): corpora mamillaria ve nuclei hypothalamici ile bağlantılıdır.

Yeni Belleğin Hızlı Oluşumu

Uzun süreli potansiyasyon, yeni belleğin hızlı biçimde oluşmasını sağlayan temel sinaptik mekanizmadır. Uzun süreli potansiyasyon, presinaptik terminalin yüksek frekanslı uyarılması sonrasında sinaptik etkinliği artırır. Bu mekanizmada hippocampus'a ait Schaffer kollateralleri ve mossy fiber'lar önemli rol oynar. Uzun süreli potansiyasyon'nun etkisi günlerce sürebilir ve bu durum postsinaptik nöronların aktivitesini artırır. Yüksek frekanslı aktivite, postsinaptik nöronlarda kalsiyum iyonlarının birikmesine yol açar ve bu birikim uzun süreli

potansiyasyon'u tetikler. Başlangıçtaki dışsal uyaran sona erse bile, hippocampal formasyon içindeki sinaplardan gelen uyarılar, uzun süreli potansiyasyon süresince sık şekilde iletmeye devam eder.

Uzamsal Bellek (Spatial Memory)

Hippocampus, uzamsal belleği kodlayan hücreler içerir. Bu hücreler, bir yerin hatırlanmasını ve o yere ulaşmak için gerekli rotanın zihinde canlandırılmasını sağlar. Bu hücreler genellikle yer hücreleri olarak adlandırılır ve çevresel haritalama ile yön bulma süreçlerinde aktiftir.

Sommer Bölgesi (CA1) ve İskemik Duyarlılık

CA1 bölgesi'ndeki büyük piramidal hücreler, yani Sommer bölgesi, hipoksiye karşı son derece hassastır. Kan akımının bozulduğu durumlarda bu hücreler birkaç dakika içinde nekroza uğrayabilir.

Bu nedenle serebral iske mi gibi bir durumda birey, olaydan hemen önceki birkaç saati kapsayan geriye dönük bellek kaybı (retrograd amnezi) yaşayabilir.

Hippocampus'un Kanlanması ve Drenajı

Hippocampus, bellek oluşumunda kritik rol oynar; bu yapının işlev bozuklukları, Alzheimer hastalığı ve epilepsi gibi nörolojik bozukluklara yol açabilir (Laplan te, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Rusinek et al., 2011; Tatu & Vuillier, 2014). Kanlanması, temel olarak arteria cerebri posterior ve arteria choroidea anterior'un dallarıyla sağlanır (Isolan et al., 2020; Laplan te, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Tatu & Vuillier, 2014).

Arteria Cerebri Posterior

Arteria cerebri posterior, arteria basilaris'in terminal dalıdır. Arteria communicans posterior ile birleşerek Circulus arteriosus cerebri (Willis halkası)'nı tamamlar (Laplan te, Mnie-Filali, & Sullivan, 2013; Tatu & Vuillier, 2014). Bu arterin dört segmenti bulunur ve üç temel dal verir:

1. Rami corticales
2. Rami striati posterolaterales
3. Arteria choroidea posterior (Isolan et al., 2020; Rusinek et al., 2011)

İkinci segment, yani arteria communicans posterior ile mesencephalon'un arka sınırı arasındaki bölüm, arteria temporalis inferior anterior ve arteria hippocampalis-parahippocampalis anterior gibi dallar verir. Bu damarlar başlıca area entorhinalis'i besler (Isolan et al., 2020; Rusinek et al., 2011; Tatu & Vuillier, 2014). Ayrıca, arteria parahippocampalis posterior, arteria temporalis

inferior posterior'dan çıkar; bu damar da arteria cerebri posterior'un bir dalıdır. Dördüncü segmentten çıkan truncus parietooccipitalis ise gyrus parahippocampalis ve hippocampus'u besleyen önemli arterlerden biridir.

Arteria Choroidea Anterior

Arteria choroidea anterior, arteria carotis interna'nın distal parçasından, a. communicans posterior'un hemen ardından çıkar. Subaraknoid aralıkta seyrederek ve ventriculus lateralis'in cornu inferius bölgesine kadar uzanan kısmı, segmentum cisternale olarak adlandırılır. Başlıca dalları:

- Plexus choroideus için damarlar (cornu inferius)
- Ayrıca: tractus opticus, uncus, globus pallidus, corpus geniculatum laterale ve capsula interna'yı da besler.
- Rami perforantes aracılığıyla corpus amygdaloideum ve hippocampus'a ulaşır (Isolan et al., 2020; Tatu & Vuillier, 2014).

Arteriae hippocampales anteriores, uncus ve hippocampus caput'unu besler. Bu damarlar, arteria temporalis inferior anterior'dan çıkarak sulcus uncalis içerisine girer. Daha sonra lobus piriformis'in yüzeyine çıkar ve area entorhinalis'in komşu bölgelerine dallar gönderir.

Buna karşılık, arteriae hippocampales posteriores, hippocampus corpus ve cauda'sını besleyen damarlardır. Bu arterler sulcus hippocampalis boyunca seyrederek ve terminal segmentte boyuna doğrultuda büyük ve küçük dallara ayrılır. Büyük dallar doğrudan hippocampus içine penetre olurken, küçük dallar margo denticulatus ve sulcus fimbrio-dentatus'u besler. Boyuna dallar, sulcus hippocampalis boyunca zengin bir anastomoz ağı oluşturur (Isolan et al., 2020; Rusinek et al., 2011; Tatu & Vuillier, 2014). Derin hipokampal dallar olan arteriae intrahippocampales, dört gruba ayrılır. Ventralis magna grubu, stratum lacunosum, stratum pyramidale ve gyrus dentatus'un lamina molecularis'ini; ayrıca cornu ammonis'in CA1 ve CA2 bölgelerini besler. Dorsalis magna grubu ise gyrus dentatus'un lamina granularis'ini ve cornu ammonis'in CA3 ve CA4 bölgelerini vaskülarize eder. Ventralis parva, gyrus dentatus'un proksimal kısmına dallar gönderirken, dorsalis parva ya da arteriae rectae, sulcus fimbrio-dentatus içine girerek komşu anatomik yapıları besler.

Hippocampus'un Venöz Drenajı

Derin hipokampal venler, yani venae hippocampi profundae, iki gruba ayrılır: venae intrahippocampales sulcales ve venae intrahippocampales subependymales. Sulcal venler, CA1 ve CA2 bölgelerinden başlar; sulcus hippocampalis superficialis'e ulaşarak stratum moleculare'den gelen dalları

toplar. Subependimal venler ise hippocampus'un ventriküler yüzeyinde izlenebilir. CA2 ve subiculum bölgelerinden gelen derin venöz drenaj, bu subependimal venöz sisteme boşalır (Isolan et al., 2020; Rusinek et al., 2011; Tatu & Vuillier, 2014).

Yüzeyel drenaj, venae hippocampi superficiales tarafından sağlanır. Bu venler, iki adet uzunlamasına yüzeyel venöz arcus oluşturur: arcuata venosa sulci fimbrio-dentati ve arcuata venosa sulci hippocampalis superficialis. Sulcus fimbrio-dentatus'a yerleşen venöz arcus, vena intrahippocampalis subependymalis'i alırken; sulcus hippocampalis superficialis üzerinde uzanan venöz arcus, derin hipokampal venleri toplar (29, 30). Bu iki venöz arcusun ön ve arka uçları birleşerek sırasıyla anterior uçta vena ventriculi inferioris'e, posterior uçta ise vena atrialis medialis'e drene olur. Nihayetinde her iki ana venöz yol, vena basalis'e açılır.

Kaynaklar

- Ballotta, D., Talami, F., Pizza, F., Vaudano, A. E., Benuzzi, F., Plazzi, G., & Meletti, S. (2021). Hypothalamus and amygdala functional connectivity at rest in narcolepsy type 1. *Neuroimage Clin*, 31, 102748. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102748>
- Carlson, M. L., Toueg, T. N., Khalighi, M. M., Castillo, J., Shen, B., Azevedo, E. C., DiGiacomo, P., Mouchawar, N., Chau, G., Zaharchuk, G., James, M. L., Mormino, E. C., & Zeineh, M. M. (2021). Hippocampal subfield imaging and fractional anisotropy show parallel changes in Alzheimer's disease tau progression using simultaneous tau-PET/MRI at 3T. *Alzheimers Dement (Amst)*, 13(1), e12218. <https://doi.org/10.1002/dad2.12218>
- Cascella, M., & Al Khalili, Y. (2025). Short-Term Memory Impairment. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Dekeyser, S., De Kock, I., Nikoubashman, O., Vanden Bossche, S., Van Eetvelde, R., De Groote, J., Acou, M., Wiesmann, M., Deblaere, K., & Achten, E. (2017). "Unforgettable" - a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus. *Insights Imaging*, 8(2), 199-212. <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0541-2>
- Di Ieva, A., Fathalla, H., Cusimano, M. D., & Tschabitscher, M. (2015). The indusium griseum and the longitudinal striae of the corpus callosum. *Cortex*, 62, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.016>
- Di Ieva, A., Tschabitscher, M., & Baena, R. (2007). Lancisi's Nerves and the seat of the soul. *Neurosurgery*, 60, 563-568; discussion 568. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000249283.46514.93>
- Dillingham, C. M., Frizzati, A., Nelson, A. J., & Vann, S. D. (2015). How do mammillary body inputs contribute to anterior thalamic function? *Neurosci Biobehav Rev*, 54, 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.07.025>
- Dillingham, C. M., Milczarek, M. M., Perry, J. C., & Vann, S. D. (2021). Time to put the mammillothalamic pathway into context. *Neurosci Biobehav Rev*, 121, 60-74. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.11.031>
- Fogwe, L. A., Reddy, V., & Mesfin, F. B. (2025). Neuroanatomy, Hippocampus. In *StatPearls*. StatPearls Publishing
- Fu, T. Y., Ho, C. R., Lin, C. H., Lu, Y. T., Lin, W. C., & Tsai, M. H. (2021). Hippocampal Malrotation: A Genetic Developmental Anomaly Related to Epilepsy? *Brain Sci*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/brainsci11040463>
- Ho, N. F., Hooker, J. M., Sahay, A., Holt, D. J., & Roffman, J. L. (2013). In vivo imaging of adult human hippocampal neurogenesis: progress, pitfalls and

- promise. *Mol Psychiatry*, 18(4), 404-416.
<https://doi.org/10.1038/mp.2013.8>
- Isolan, G. R., Stefani, M. A., Schneider, F. L., Claudino, H. A., Yu, Y. H., Choi, G. G., Telles, J. P. M., Rabelo, N. N., & Figueiredo, E. G. (2020). Hippocampal vascularization: Proposal for a new classification. *Surg Neurol Int*, 11, 378. https://doi.org/10.25259/sni_708_2020
- Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Curr Biol*, 25(23), R1116-1121. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>
- Lacaille, J. C., & Schwartzkroin, P. A. (1988). Stratum lacunosum-moleculare interneurons of hippocampal CA1 region. I. Intracellular response characteristics, synaptic responses, and morphology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 8(4), 1400-1410. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.08-04-01400.1988>
- Laplante, F., Mnie-Filali, O., & Sullivan, R. M. (2013). A neuroanatomical and neurochemical study of the indusium griseum and anterior hippocampal continuation: comparison with dentate gyrus. *J Chem Neuroanat*, 50-51, 39-47. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2013.03.004>
- Li, M. M., Fan, J. T., Cheng, S. G., Yang, L. F., Yang, L., Wang, L. F., Shang, Z. G., & Wan, H. (2021). Enhanced Hippocampus-Nidopallium Caudolaterale Connectivity during Route Formation in Goal-Directed Spatial Learning of Pigeons. *Animals (Basel)*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/ani11072003>
- Martens, M., Filippini, N., Masaki, C., & Godlewska, B. R. (2021). Functional Connectivity between Task-Positive Networks and the Left Precuneus as a Biomarker of Response to Lamotrigine in Bipolar Depression: A Pilot Study. *Pharmaceuticals (Basel)*, 14(6). <https://doi.org/10.3390/ph14060534>
- Mazher, K. M., & Hassan, R. M. (2021). Histological, histochemical, and immunohistochemical studies of hippocampus in male New Zealand rabbits. *Anat Rec (Hoboken)*, 304(2), 393-399. <https://doi.org/10.1002/ar.24418>
- Mercer, A., & Thomson, A. M. (2017). Cornu Ammonis Regions-Antecedents of Cortical Layers? *Front Neuroanat*, 11, 83. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00083>
- Parmar, S. K., Pruthi, N., Ravindranath, R., Ravindranath, Y., Somanna, S., & Philip, M. (2018). Anatomical Variations of the Temporomesial Structures in Normal Adult Brain - A Cadaveric Study. *J Neurosci Rural Pract*, 9(3), 317-325. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_73_18

- Patra, D. P., Tewari, M. K., Sahni, D., & Mathuriya, S. N. (2018). Microsurgical Anatomy of Medial Temporal Lobe in North-West Indian Population: Cadaveric Brain Dissection. *Asian J Neurosurg*, 13(3), 674-680. <https://doi.org/10.4103/1793-5482.238077>
- Pavlovic, S., Stefanovic, N., Malobabic, S., Babic, Z., Kostić, A., & Pavlovic, M. (2009). Longitudinal striae of the human fornix: shape, relations and variations. *Surg Radiol Anat*, 31(7), 501-506. <https://doi.org/10.1007/s00276-009-0471-5>
- Rusinek, H., Brys, M., Glodzik, L., Switalski, R., Tsui, W. H., Haas, F., McGorty, K., Chen, Q., & de Leon, M. J. (2011). Hippocampal blood flow in normal aging measured with arterial spin labeling at 3T. *Magn Reson Med*, 65(1), 128-137. <https://doi.org/10.1002/mrm.22611>
- Taghipour, M., & Derakhshan, N. (2018). Joy of Learning: Mammilotegmental Tract Connecting 2 Circuits of Memory and Pleasure in Brain. *World Neurosurg*, 118, 387-388. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.06.069>
- Tatu, L., & Vuillier, F. (2014). Structure and vascularization of the human hippocampus. *Front Neurol Neurosci*, 34, 18-25. <https://doi.org/10.1159/000356440>
- Ten Donkelaar, H. J., Tzourio-Mazoyer, N., & Mai, J. K. (2018). Toward a Common Terminology for the Gyri and Sulci of the Human Cerebral Cortex. *Front Neuroanat*, 12, 93. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00093>
- Vann, S. D., & Nelson, A. J. (2015). The mammillary bodies and memory: more than a hippocampal relay. *Prog Brain Res*, 219, 163-185. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.03.006>
- Vorkapic, C., Leal, S., Alves, H., Douglas, M., Britto, A., & Dantas, E. H. M. (2021). Born to move: a review on the impact of physical exercise on brain health and the evidence from human controlled trials. *Arq Neuropsiquiatr*, 79(6), 536-550. <https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2020-0166>
- Wilczyńska, K., Simonienko, K., Konarzewska, B., Szajda, S. D., & Waszkiewicz, N. (2018). Morphological changes of the brain in mood disorders. *Psychiatr Pol*, 52(5), 797-805. <https://doi.org/10.12740/pp/89553> (Zmiany morfologiczne mózgu w zaburzeniach nastroju.)
- Yu, W., Wu, X., Chen, Y., Liang, Z., Jiang, J., Misrani, A., Su, Y., Peng, Y., Chen, J., Tang, B., Sun, M., Long, C., Shen, J., & Yang, L. (2021). Pelvic Pain Alters Functional Connectivity Between Anterior Cingulate Cortex and Hippocampus in Both Humans and a Rat Model. *Front Syst Neurosci*, 15, 642349. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.642349>

5. Bölüm

Suda Çözünen Vitaminlerin Depresyonun Önlenmesi ve Tedavisindeki Rolü

Büşra Nur AYDIN KAYA¹, Ebru BAYRAK²

Depresyon, bireylerin hislerini, düşüncelerini ve davranışlarını olumsuz etkileyen yaygın ve ciddi bir tıbbi hastalıktır. Depresyon, zevk alınan etkinliklere olan ilginin kaybolmasına neden olmakla beraber çeşitli duygusal ve fiziksel sorunlara yol açabilmektedir. (American Psychiatric Association [APA], 2017). Etkileri ve yaygın prevalansı nedeniyle, depresif belirtiler giderek artan bir halk sağlığı sorunudur (Huang ve ark, 2016).

Genetik faktörler, stres, beslenme ve çevresel faktörler depresyon oluşumunu etkileyen faktörlerdir. Beslenme faktörü içerisinde ele alınabilecek bir konu da vitaminlerin depresyondaki yeridir. Özellikle B kompleks vitaminlerinin depresyondaki rolünü araştıran birçok çalışma mevcuttur. Yine literatüre bakıldığında antioksidan özelliği ile bilinen C vitamininin depresyon ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

1. DEPRESYONLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1.1. Depresyon Tanımı

Depresyon, bireylerin hislerini, düşüncelerini ve davranışlarını olumsuz etkileyen yaygın ve ciddi bir tıbbi hastalıktır. Depresyonda, üzgün veya depresif bir ruh hali, zevk alınan aktivitelerde ilgi veya zevk kaybı, iştahta değişiklikler, vücut ağırlığı kaybı veya kazanımı, uyku problemleri, enerji kaybı veya artan yorgunluk, değersizlik hissi, düşünme, konsantre olma veya karar verme güçlüğü, ölüm veya intihar düşünceleri gibi semptomlar görülebilmektedir (APA, 2017).

Depresyon dünya çapında 264 milyondan fazla insanı etkilemektedir (WHO, 2019). Türkiye Ruh Sağlığı Profili araştırmasının sonuçlarına göre, depresyon erkeklerde %2,3, kadınlarda %5,4 genelde ise %4 olarak rapor edilmiştir (Kafes, 2021). 2030 yılında, depresyonun dünya genelinde hastalık bakımından ikinci önde gelen nedeni olacağı ön görülmektedir (Solem ve ark, 2017). Etkileri ve

¹ Selçuk Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
<https://orcid.org/0009-0004-1904-9856>

² Dr. Öğr. Üyesi. Selçuk Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü
<https://orcid.org/0000-0001-7279-3255>

yaygın prevalansı nedeniyle, depresif belirtiler giderek artan bir halk sağlığı sorunudur (Huang ve ark, 2016).

1.2. Depresyon Tanı Ölçütleri

Depresyon bozuklukları DSM-V sınıflandırılmasına göre major depresyon için; aşağıda belirtilen dokuz belirtiden en az beşinin olması ve en az birinin 1. ya da 2. madde olması gereklidir.

Bu dokuz madde şu şekilde sıralanmıştır:

- 1- Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren depresif duygudurum
- 2- Hemen her gün, yaklaşık gün boyu süren, tüm etkinliklere karşı (ya da çoğuna) ilgide belirgin azalma ya da artık bunlardan eskisi gibi zevk alamama,
- 3- Ağırlık artışı ya da ağırlık kaybı, hemen her gün iştahının artmış ya da azalmış olması
- 4- Hemen her gün, uykusuzluk ya da aşırı uyku olması
- 5- Hemen her gün, psikomotorajitasyon ya da retardasyonun olması
- 6- Hemen her gün, yorgunluk-bitkinlik ya da enerji kaybının olması
- 7- Hemen her gün, değersizlik, aşırı ya da uygun olmayan suçluluk duygularının olması
- 8- Hemen her gün, düşünme ya da düşüncelerini belirli bir konu üzerinde yoğunlaştırma yetisinin azalması ya da kararsızlık
- 9- Yineleyen ölüm düşünceleri, yineleyen özkıyım düşünceleri ve özkıyıma yönelik tasarılarının olması (Öztürk ve Uluşahin, 2011; Köroğlu, 2013).

1.3. Depresyonun Klinik Alt Tipleri

Evrensel olarak en fazla kabul gören sınıflandırma sistemi Amerikan Psikoloji Derneği'nin sınıflandırma sistemi olan Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM V]'dir (Bozdemir ve ark, 2017).

Bu sınıflandırma yöntemine göre depresyonun klinik alt tipleri;

Psikotik Özellikli Major Depresyon,

Kronik Major Depresyon,

Katatolik Özellikler Gösteren Major Depresyon,

Melankolik Özellikler Gösteren Major Depresyon,

Atipik Özellikler Gösteren Major Depresyon,

Postpartum Başlangıçlı Depresyon,

Mevsimsel Özellik Gösteren Depresyon'dur (Tamam ve ark, 2012).

1.4. Depresyon Risk Faktörleri

Depresyonun meydana gelmesinde genetik, biyolojik, çevresel ve psikolojik faktörlerin etkisi vardır. Kadın olmak, kişilik özellikleri, genetik yatkınlık, stresli yaşam, güvenli sosyal iletişim eksikliği, eğitim seviyesinin yetersizliği ve düşük sosyoekonomik düzey depresyon risk faktörlerinden bazılarıdır (Çelik ve Hocaoglu, 2016).

Cinsiyet: Kadınlarda erkeklere göre depresyon yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda ve erkeklerde depresyon tetikleyicilerinin farklılıkları bu farkın sebeplerinden biridir. Kadınlarda depresyon daha çok içselleştirilmiş semptomlarla ortaya çıkarken, erkeklerde ise daha çok dışsallaştırılmış semptomlarla ortaya çıktığı belirtilmiştir (Kendler ve Gardner, 2014). Kadınlarda adet öncesi disforik bozukluk, postpartum depresyon ve postmenopozal depresyon gibi ovaryum hormonlarındaki değişikliklerle ilgili durum farkın nedenlerinden bir diğeridir (Albert, 2015).

Kadınlarda depresyon prevalansının erkeklere göre yüksek olmasında, biyolojik farklılıkların yanı sıra cinsiyet rollerinin oluşmasında etkili olan ekonomik, sosyal ve kültürel etmenlerin de etkisinin olduğu belirtilmektedir. Kadınların temel sorumluluklarının aile yaşamı olarak görülmesi, yüksek gelirli ve yüksek vasıflı bazı işlerin kadınlar için uygun görülmemesi, kadınların çalışma ortamında ikincil konuma düşürülmesi kadınların depresyondan daha fazla etkilenmesine yol açabilmektedir (Ulutaş, 2009).

Yaş: Depresyon her yaşta görülebilen ruhsal bir bozukluktur. Başlangıç yaşı yirmili yaşların sonları olarak belirtilmektedir. İlerleyen yaşlarda kadınlarda menopoz nedeniyle erkeklere göre depresif semptomlar daha fazla görülmektedir (Yıldırım ve Tan, 2017). Ancak 75 yaş üstü kadın ve erkeklerde bu fark belirgin değildir (Patten ve ark, 2016).

Medeni durum: Depresyonu etkileyen sosyal faktörlerden biri de medeni durumdur. Yapılan çalışmalarda bekar veya ayrılmış bireylerde depresyon riskinin evlilere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Lapierre, 2009). Ancak evlilikte yaşanabilecek problemlerin bu durumu çift yönlü olarak etkileyebileceği de belirtilmiştir (Bullock ve ark, 2017).

Aile öyküsü: Depresyonun görülmesinde etkili olabilecek faktörlerden biri de ailede depresyon geçmişinin olmasıdır. Birinci dereceden aile üyelerinde depresyon görülen bireylerde depresyon görülme riski 2,8-10 kat daha fazladır (Monroe, 2014).

Sosyoekonomik düzey: Sosyoekonomik durum, gelir seviyesi, iş durumu, eğitim düzeyi, sosyal sınıf gibi birtakım faktörlere dayanarak tanımlanmakta ve “alt, orta ve üst sosyoekonomik düzey” olmak üzere kendi içinde sınıflandırılmaktadır (Karayiğit, 2017). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar,

düşük eğitim seviyesine sahip bireylerde psikiyatrik morbiditenin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ek olarak depresyonun düşük gelir seviyesine sahip olan toplumsal gruplarda yaygın olduğu ve bu grubun tedaviye ulaşma olanaklarının daha kısıtlı olduğu belirtilmiştir (Rojas-Garcia, 2015).

Stresli yaşam: Günümüzde ekonomik krizler, düzensiz kentleşme, teknolojik yeniliklerin yaşamımızdaki etkileri, kuşak çatışmaları gibi birçok stres kaynağı olmasına karşın çalışma ortamı, stresin en önemli kaynaklarından (Savaş ve Erol, 2017). Çalışma hayatında strese neden olan aşırı iş yükü, işini kaybetme korkusu, iş ortamı ve iş arkadaşları, ast-üst ilişkisi, iş tanımındaki belirsizlikler, terfi mekanizmaları gibi durumlar depresyona sebep olabilmektedir (Uzuner ve Akman, 2017). Stres, vücutta kortizol ve kortikotropin salıcı hormon (CRH) salınımının artmasına neden olarak endokrin, davranışsal, otonomik, immünolojik bileşenleri içeren karmaşık bir yanıt oluşturur. Bu da depresif semptomları ortaya çıkarabilmektedir (Van Praag, 2005). Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek stres düzeylerinin artmış depresyon semptomları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Park ve ark, 2019; Slavich ve Irwin, 2014).

1.5. Depresyon Etiyolojisi

Depresyonun etiyolojisinde; biyolojik, genetik ve psikososyal etkenler rol almaktadır.

1.5.1. Biyolojik etkenler

Majör depresif bozukluğunun (MDB) daha önceleri esas olarak nörotransmitterlerdeki, özellikle de serotonin, norepinefrin ve dopamindeki anormalliklerden kaynaklandığı ileri sürülmekteydi. Bu durum, depresyon tedavisinde seçici serotonin reseptör inhibitörleri, serotonin-norepinefrin reseptör inhibitörleri, dopamin-norepinefrin reseptör inhibitörleri gibi farklı antidepresanların kullanımıyla kanıtlanmıştır. İntihar düşünceleri olan kişilerin düşük seviyelerde serotonin metabolitlerine sahip olduğu bulunmuştur (Albayrak ve Ceylan, 2004). Bununla birlikte son teoriler, daha karmaşık nöro-düzenleyici sistemler ve sinir devreleri ile ilişkili olduğunu ve nörotransmitter sistemlerinde ikincil rahatsızlıklara neden olduğunu göstermektedir. Bir inhibitör nörotransmitter olan gamma aminobütirik asit (GABA) ile majör uyarıcı nörotransmitter olan glutamat ve glisin de depresyon etiyolojisinde rol oynadığı belirlenmiştir. Depresif hastaların daha düşük plazma, beyin omurilik sıvısı ve beyin GABA seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur. GABA'nın antidepresan etkisini, mezokortikal ve mezolimbik sistemler de dahil olmak üzere yükselen monoamin yollarını inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir. Tiroid ve büyüme

hormonu anormallikleri de duygudurum bozukluklarının etiyolojisinde yer almıştır (Bains ve Abdijadid, 2021).

Biyojenik Amin Teorisi: Depresyonda monoamin hipotezi, antidepresan ilaçların keşfinden sonra ortaya atılmıştır. Santral sinir sistemindeki monoamin düzeylerindeki dengesizlikler depresyonla ilişkilendirilmiştir. Bu klinik gözlemler depresif bireylerin beyinlerinde meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin aydınlatılmasına katkı sağlamıştır (Fekadu ve ark, 2017).

Farmakolojik ajanlar, bir monoamin parçalayıcı enzim olan monoamin oksidazın inhibitörünün aktivasyonunu azaltması sonucunda nörotransmitterlerin presinaptik nörona geri alımını bloke ederek sinaptik aralıkta daha fazla kalmasını sağlamaktadır (Nutt ve ark, 2006). Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklarında bu nörotransmitterlerin sinaptik aralıkta kalmamasının bir sonucu olarak beyin omurilik sıvısı, kan ve idrarda metabolitlerin konsantrasyonları daha yüksek olmaktadır (Saldanha ve ark, 2009). Örneğin intihar olgularının beyin örnekleri incelendiğinde, serotoninin metaboliti olan 5-hidroksi-indol-asetik-asit (5-OH-IAA) konsantrasyonunda azalma görülmektedir.

Depresyonda izlenen bu biyokimyasal bozukluklar ya beyin işlevlerinde ortaya çıkan değişikliklerden etkilenerek oluşmakta ya da doğrudan depresyon bu değişimlerin nedeni olmaktadır. Yani depresyonun sebep mi sonuç mu olduğu halen tartışılmaktadır (Azmitia, 2020).

Serotonin: Serotonerjik sistem uyku regülasyonu, normal davranış kalıbının sürdürülmesi, sıcaklık ve kan basıncının düzenlenmesi, beslenme davranışının düzenlenmesi, hormonal düzenleme gibi fizyolojik süreçlerde ve depresyon, anksiyete ve migren patogeneğinde rol oynamaktadır. Ağrı duyusunun santral iletiminde de rolü vardır (Albayrak ve Ceylan, 2004).

Katekolaminler (adrenalin, norepinefrin ve dopamin): Dopamin zevk alma yetisini düzenleyen ana nörotransmitterdir. Psikomotor hız, konsantrasyon, biliş ve motivasyon üzerinde etkileri mevcuttur. Beyindeki dopamin düzeyinin düştüğü Parkinson hastalarında depresyon sık görülür. Depresyon hastalarının beyin görüntüleme ve ölüm ardı çalışmalarında dopamin taşınımının azaldığını gösteren bulgular, da dopamin metabolit düzeyinin düşüklüğü ve dopamin taşınımını artıran ilaçların beyin omurilik sıvısında antidepresan etkilerinin olması dopamin yolağının depresyon sırasında etkilendiğini göstermiştir (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Glutamat: Glutamat; öğrenme ve bellek, uyarıcı iletişim, aşırı uyarılma tepkisi (eksitotoksisite), hipoksi, iskemi ve epilepsi gibi birçok durumda rol alır. Hayvan deneylerinde glutamaterjik sistemde stresle ilişkili değişiklikler gözlenmesi ve bunun nöron kaybı (eksitotoksisite) ile ilişkisi, depresyonlu hastalarda glutamaterjik sistem bozukluklarının gösterilmesi, antidepresan ve duygudurum

dengeleyici ilaçların glutamaterjik etkileri, depresyon tedavisinde glutamati etkileyen ajanların etkinliği, tedaviye direçli bazı depresyon hastalarına verilen tek doz N-Metil-D-Aspartat reseptör antagonisti olan ketaminin hızlı ve geniş bir antidepresan etki oluşturmaları, glutamat salınımını engelleyen ilaçların antidepresan özellikler sergilemesi gibi sonuçlar glutamatın depresyon etyolojisindeki yerine yönelik kanıtlar sunar (Kendell, 2005).

Nöroendokrin Sistem: Adrenal, tiroid ve büyüme hormonu eksenleri depresyonda rol oynayan başlıca nöroendokrin mekanizmalardır (Karamustafalıoğlu ve Yumrukçal, 2011).

Cushing hastalığı veya ekzojen glikokortikoid nedeniyle kortizol düzeyleri yükselmiş hastaların yarısından fazlasında geri dönüşlü duygudurum bozuklukları, yaklaşık %10'unda ise intihar düşünceleri ve psikoz gelişmektedir. Hiperkortizolemide enerji yitimi, depresif duygudurum gibi psikiyatrik belirtiler görülmekte, antiglikokortikoid ajanlarla tedavi sonrası düzelebilmektedir. Kronik stresin HPA'yı sürekli uyarması ile GKT salınımı artmakta, hipokampus HPA'yı baskılayamaz hale gelmekte sonuç olarak hipokampal toksik atrofi oluşmakta ve bu da depresyon gelişimine zemin hazırlamaktadır. Kortizol ve diğer hormonlarının aşırı salgılanması depresyonun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Saveanu ve Nemeroff, 2012).

Hipertiroidizmde genellikle anksiyete, yorgunluk, depresyon, emosyonel labilite ve agitasyon, hatta nadiren psikoz semptomları gözlenmektedir. Hipotiroidizmde ise psikomotor yavaşlama, yorgunluk, azalmış libido, depresif mizaç, intihar eylemi, demans benzeri durum ve sekonder psikotik semptomlar gözlenmektedir (Albayrak ve Ceylan, 2004).

İmmün Sistem: İmmün sistem, pek çok hücre ve salgısal faktör içeren ve tüm dokularda inflamasyonu düzenleyen karmaşık bir yapıdır (Medina-Rodriguez ve ark, 2018). İnflamasyonun major depresyonun etiyopatogeneğinde önemli olduğu ve inflamasyon belirteçlerinin depresyonun tanısında ve tedaviye yanıtta belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Major depresyonda immün yanıt elemanlarında değişiklikler birçok çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen sitokin seviyelerindeki değişimle ilgili bir uzlaşa sağlanabilmiş değildir (Mora ve ark, 2018, Hacimusalar ve Eşel 2018). Pek çok çalışmada tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) düzeyleri depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla hem kanda hem de beyin omurilik sıvısında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (Medina-Rodriguez ve ark, 2018). Ayrıca, birçok proinflamatuvar sitokin periferik kan düzeylerinin depresyon hastalarında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu ve antidepresan tedavi ile sitokin düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (Mora ve ark, 2018). Bir meta-analizin sonuçlarına göre; major depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere

göre IL-6, TNF- α , interlökin-10 (IL-10) ve CC kemokin ligand 2 (CCL-2) seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu, antidepresan tedavi sonrasında IL-6, TNF- α , IL-10 ve CCL2 seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma olduğu gösterilmiştir (Köhler ve ark, 2018).

Oksidatif Stres: Oksidatif stres, antioksidanlar ile pro-oksidanlar arasındaki dengenin pro-oksidanlar lehine bozulmasıyla ilişkili bir durumdur ve depresyonun patofizyolojisinde oksidatif stresin rol oynadığı ileri sürülmektedir (Lopresti ve ark, 2014; Liu ve ark, 2015). Depresyon hastalarında malondialdehid (MDA) gibi lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeylerinin artmış olduğunu, antidepresan tedavi ile MDA düzeylerinin azaldığını ve normale döndüğünü bildiren çalışmalar vardır (Hacımusalar ve Eşel 2018). Bir çalışmada ilk atak depresyon hastalarında sağlıklı kontrollere göre artmış MDA ve azalmış süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri gösterilmiştir (Köhler ve ark, 2018). Bir meta-analizin sonuçlarına göre, depresyon hastalarında lipid peroksidasyon belirteçlerinin yükselmiş olduğu, bu ürünlerin düzeyleri ile depresyon şiddeti arasında da bir ilişki olduğu ve antidepresan tedavi ile bu belirteçlerin düzeylerinin azaldığı bulunmuştur (Mazereeuw ve ark, 2015).

1.5.2. Genetik etkenler

Depresyonun sebeplerinden birisi de kalıtsal faktörlerdir. İkiz araştırmalarını ele alan metaanalizlerde depresyonda genetik geçişin olduğu belirtilmiştir (Ersan ve Abay, 2001). Tek yumurta ikizlerinde major depresyon riski %50 oranında iken, çift yumurta ikizlerinde bu riskin %10-25 oranında olduğu belirtilmiştir. Oranlar arasındaki bu fark genetiğin rolü olduğunu desteklemektedir.

Yapılan aile ve evlat edinme çalışmalarında MDB hastalarının birinci derece akrabalarında depresyon riskinin arttığı ve biyolojik anne babasında depresyon olan evlat edinilmiş çocuklarda depresyona yakalanma riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (Homans ve ark, 2007; Elder ve Mosack, 2011).

Hayvan modellerinde epigenetik mekanizmaların depresyon benzeri durumlara neden olabileceğinin gösterilmesinin ardından insanlarla yapılan çalışmaların sonuçları da depresyon gelişiminde epigenetik mekanizmaların rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (Haddad ve ark, 2008).

1.5.3. Psikososyal Etkenler

Çoklu olumsuz çocukluk deneyimleri ve travmalar, yaşamın ilerleyen dönemlerinde depresyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Stres ve travmalar, nöroendokrin ve davranışsal tepkilerde şiddetli değişikliklere, serebral kortekste yapısal değişikliklere neden olabilmekte ve bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde şiddetli depresyona yol açabilmektedir. Öğrenilmiş çaresizlik

teorisi, depresyonun ortaya çıkmasını kontrol edilemeyen olayların deneyimiyle ilişkilendirmiştir. Bilişsel teoriye göre, depresyon, depresyona yatkın kişilerde bilişsel çarpıtmaların bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Bains ve Abdijadid, 2021).

1.6. Depresyon Ölçme ve Değerlendirme Araçları

Klinik çalışmalarda olduğu kadar günlük klinik uygulamalarda da izlenen hastanın ilaçlara verdiği yanıtın değerlendirebilmesi gerekir. Bu amaçla geliştirilen ve en yaygın olarak kullanılan ölçme araçları şu şekilde sıralanabilir;

Beck Depresyon Envanteri (BDE) (Beck ve Ward, 1961): Depresif belirti ve tutumu değerlendiren 21 maddeden oluşur. Depresyonun şiddeti ile ilgili bilgi verir. Epidemiyolojik araştırmalarda ve tedavilerin değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılır. Formun Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Hisli tarafından yapılmış olup, ölçeğin Cronbach alfa katsayısı 0.80 olarak bulunmuştur. Ölçeğin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik makalesinde kesme puanının 17 olarak kabul edildiği belirtilmiştir. Ölçekten alınacak toplam puan 0-63 arasında değişmektedir. Envanterden alınacak 0- 9 puan minimal, 10-16 puan hafif, 17-29 puan orta, 30-63 puan ise ciddi depresyon olarak değerlendirilmiştir (Beck ve Ward, 1961; Hisli, 1989).

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (Hamilton, 1960): Görüşmeye dayanan gözlemlerin sistematik olarak kayıt edildiği bir ölçektir. Suçluluk duyguları, intihar, anksiyete gibi 17 maddeden oluşan 5’li likert bir ölçekle değerlendirilerek toplam puan elde edilir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Akdemir ve ark, 1996).

Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği (Montgomery ve Asberg, 1979): Depresyonun çekirdek belirtilerinin düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için kullanılan, görüşmeci tarafından doldurulan bir ölçektir. 0 ile 6 arasında derecelendirilen 10 maddeden oluşur. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Özer ve ark, 2001).

Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (Zigmond ve Snaith 1983): Bedensel hastalık nedeniyle hastanede yatmakta olan ya da birinci basamak sağlık hizmetine başvuran hastalarda anksiyete ve depresyon riskini belirlemek, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek için geliştirilen hastanın kendisinin doldurduğu bir ölçektir. Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmıştır (Aydemir ve ark, 1997).

2. BESLENME VE DEPRESYON

Günümüzde beslenmenin ruh sağlığındaki rolü psikiyatrik araştırmalarda ön plana çıkmaktadır. Son on yılda depresif bozukluklardaki artış, daha düşük diyet kalitesi de dahil olmak üzere sağlıklı yaşam tarzı davranışlarındaki azalışla ilişkilendirilmiştir (Kris-Etherton ve ark, 2021).

2.1. Diyet Modeli ve Depresyon

Bireyin batılı tarzda bir diyeti veya çok işlenmiş besinleri fazla tükettiğinde, depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik semptomlar geliştirme riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. (Owen ve Corfe, 2017). Buna karşılık olarak, meyve ve sebzeler, sağlıklı yağlar, kabuklu yemişler ve balıklar açısından zengin ve işlenmiş gıdalardan düşük Akdeniz tarzı bir diyeti ne kadar hayatına dahil ederse, kişinin zihinsel bir bozukluk geliştirmekten o kadar fazla korunduğu bildirilmiştir (Rucklidge ve Kaplan, 2016). Araştırmalarda çeşitli besin öğeleri veya besin alımları ile depresyon riski arasında ilişki saptanmıştır. Artan folat alımı, azalan n-6/n-3 yağ asitleri oranı, artmış zeytinyağı tüketimi, düşük oranda trans yağ asitleri, fast-food ve hamur işleri tüketimi ile düşük depresyon riski ilişkilendirilmiştir (Husted ve Bouzinova, 2016; Mikkelsen ve ark, 2016; Bender ve ark, 2017; Sousa ve ark, 2019).

Kardioprotektif diyet kalıpları majör depresyona karşı koruyucudur ve bu etki, artmış insülin duyarlılığı ve azalmış metabolik sendrom riski, B grubu vitaminlerin alımına bağlı olarak yeterli monoamin sentezi, hücre membranındaki lipit fraksiyonların iyileştirilmesi (düşük oranda doymuş yağ ve yüksek oranda n-3 yağ asitlerin katılımı) sonucunda nörotransmitterlerin geçirgenliğinin artması, anti-inflamatuvar etkiler, nöron membran, sitoplazma ve organellerinin radikallere karşı korucu etkinliği ile bilinen yüksek antioksidanların yer alması gibi mekanizmalar ile açıklanabilmektedir (Cabout ve ark, 2017; Opie ve ark, 2017; McNamara ve ark, 2019).

Literatürde diyet müdahalelerinin depresyon üzerinde terapötik etkinliğini inceleyen klinik araştırmalar mevcuttur (Jacka ve ark, 2017; Firth ve ark, 2019). Onaltı randomize kontrollü araştırmanın dahil edildiği klinik depresyonu olmayan 45826 katılımcıya ilişkin verileri içeren meta analiz çalışmasında tüm sağlıklı diyet modellerine yönelik yapılan müdahalelerin kontrol grubuna kıyasla depresif semptomları azalttığı bildirilmiştir (Firth ve ark, 2019).

Epidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı veya Akdeniz diyet modellerine bağlılığın; yüksek düzeyde sebze, meyve, baklagil ve kabuklu yemiş tüketimi; orta düzeyde yumurta, süt ürünleri ve kümes hayvanları tüketimi; ve nadiren kırmızı et tüketiminin depresyon riskinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Firth ve ark, 2020).

Majör depresif dönemdeki bireylerin yüksek diyet kalitesinin hastalık semptomlarına etkisini araştıran randomize kontrollü çalışmada, modifiye bir Akdeniz diyeti uygulanan katılımcılarda 12 haftalık müdahale sonunda depresif semptomlarda önemli düzeyde düşüşler görülmüştür. Bu etkinin, fiziksel aktivite veya vücut ağırlığındaki değişikliklerden bağımsız olduğu saptanmıştır (Jacka ve ark 2017). Benzer bir şekilde depresyon belirtisi olan yetişkinlerden oluşan randomize kontrollü bir araştırmada Akdeniz diyetine uyumu arttırmak için diyet müdahalesi yapılmış ve balık yağı takviyesi (900 mg/gün dokosaheksaenoik asit (DHA) ve 200 mg/gün eikosapentaenoik asit (EPA) verilmiştir. Çalışma sonucunda müdahale grubunda kontrole kıyasla Akdeniz diyetine ait uyum skorlarında artış görülmüştür ve buna paralel olarak depresyon, anksiyete ve stres belirtilerinin azaldığı ve yaşam kalitesi puanının arttığı bulunmuştur (Parletta ve ark, 2019). Prospektif kohort araştırmalarının dahil edildiği meta analiz çalışmasında Akdeniz diyeti, sağlıklı yeme indeksi, pro-vejetaryen diyet kalıplarına daha iyi uyum gösteren bireylerde depresyon görülme olasılığı %23 daha düşük bulunmuştur. Molendijk ve ark (2018) tarafından 25 araştırmanın dahil edildiği sistematik inceleme ve meta analiz çalışmasında Akdeniz diyetine yüksek ve orta düzeyde uyumun depresyon insidansında %32 ve %23'lük bir azalma sağladığı saptanmıştır (Molendijk ve ark, 2018). Benzer bir meta analiz derlemesinde 13 prospektif kohort araştırması dahil edilmiş ve yüksek miktarda meyve, sebze, balık ve tam tahıl alımından oluşan sağlıklı diyet kalıpları uygulayan bireylerde depresyon riskinde %16'lık bir azalma gözlemlenmiştir (Psaltopoulou ve ark, 2013). Yakın zamanda yürütülmüş boylamsal kohort çalışmasında depresyon riskinin; deniz ürünleri, zeytinyağı, sebzeler, meyveler ve yağlı tohumları daha fazla içeren diyet örüntüleri ile azaltılabileceği gösterilmiştir (Kris-Etherton ve ark, 2021).

Klinik çalışmalardan ve epidemiyolojik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, sağlıklı bir beslenme düzeninin depresyonda olmayan bireylerde insidansları azaltılabileceğini ve depresif semptomlar görülen bireylerde bu semptomların hafifletebileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte depresif semptomların daha kötü beslenmeye neden olabileceği belirtilmiştir ki bu durum neden-sonuç ilişkisini belirleyememe konusunda önemli bir sınırlama olarak karşımıza çıkmaktadır (McGuire, 2016; Opie ve ark, 2017)

2.2. Makrobesin Öğeleri ve Depresyon

Basit şeker içeren yiyecek ve içecek alımının daha yüksek depresyon riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Knüppel ve ark, 2017; Sanchez-Villegas ve ark, 2018a). Ayrıca dört prospektif kohort araştırmasının dahil edildiği meta analiz araştırması basit şeker alımı ile depresyon arasındaki ilişkiyi

desteklemektedir (Hu ve ark, 2019). Ayrıca bu meta analiz çalışmasında günlük iki kupa eklenmiş şeker içeren içecek tüketenlerde depresyon riski %5 daha fazla bulunurken, bu miktar üç kupaya çıktığında depresyon görülme riskinin %25 daha fazla olduğu bulunmuştur. Eklenmiş şeker ile tam tersi fizyolojik etkilere sahip olan yüksek posa içeren besinlerin tüketimi ile azalan depresyon arasında ilişki kurulmuştur (Hu ve ark, 2019). Bütün bu veriler doğrultusunda toplam karbonhidrat miktarından ziyade karbonhidratın kalitesinin depresyon riski ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

İtalya’da yapılan bir prospektif araştırmada dokuz yıllık takipten sonra balık ve kabuklu deniz ürünleri alımı yüksek olan bireylerde depresif semptomlarda azalma görülürken; süt ve süt ürünleri, kırmızı et ve işlenmiş et, baklagiller ve kuruyemiş tüketimi ile depresyon arasında hiçbir ilişki saptanmamıştır (Elstgeest ve ark, 2019).

Bir araştırmada yaklaşık 10 yıllık bir takip sonrasında günde bir defadan az süt tüketen erkeklerde depresyon riski iki katına çıkmıştır. Ayrıca günlük yumurta tüketen erkekler haftada bir kereden daha az yumurta tüketenlerle karşılaştırıldığında depresyon riski %60 daha düşük bulunmuştur. Erkeklerde ayran, peynir tüketimi depresyon ile ilişkilendirilirken et, tavuk, balık ve deniz ürünleri tüketimi ile herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Kadınlarda depresyonla ilişkili tek protein kaynağı kurubaklagiller olarak saptanmıştır. Buna karşılık Kadın Sağlığı Girişimi’nden elde edilen verilerin prospektif analizinde kadınlarda kurubaklagil ile depresyon arasında ilişki yoktur (Wolfe ve ark, 2011).

2.3. Mikrobesein Ögeleri ve Depresyon

Mikrobesein ögeleri sinir sisteminin gelişimini ve optimal işleyişini etkileyen metabolik yollarda yer aldığı için bu besin öğelerinin eksikliği depresif bozukluk riskini arttırabilir (Blampied ve ark, 2020). Yapılan araştırmalarda antidepresan tedaviye ek olarak mikro besin takviyelerinin depresyonu daha hızlı bir şekilde iyileştirdiği ayrıca nüks etme oranlarının daha düşük bulunduğu saptanmıştır (Sanchez-Villegas ve ark, 2018b).

Mental sağlık ile ilişkili başlıca mikro besinler; B6 vitamini, folik asit, B12 ve D vitamini. Ayrıca magnezyum, çinko ve selenyum gibi antioksidan veya antiinflatuar özelliğe sahip minerallerde depresyon üzerinde kritik bir öneme sahiptir (Wang ve ark, 2018).

B vitamini kompleksi, hücresel işlevlerde temel görevleri yerine getiren, yapısal olarak birbirine benzemeyen, suda çözünen sekiz vitaminden oluşan bir gruptur. Bunlar tiamin (B1 vitamini), riboflavin (B2 vitamini), niasin (B3 vitamini), pantotenik asit (B5 vitamini), piridoksin (B6 vitamini), biotin (B7 vitamini), folat (B9 vitamini) ve kobalamin (B12 vitamini)’dir. Giderek artan

sayıda araştırma, B vitaminlerinin depresyonda bir rol oynadığını belirtmektedir. Özellikle B1, B3, B6, B9 ve B12 vitaminleri nöral fonksiyon için gereklidir ve eksiklikleri depresyonla ilişkilendirilmiştir (Mahdavifar ve ark, 2021).

Bu vitamin grubunda oluşacak eksiklikler sonucunda tek karbon metabolizması etkilenecek homosistein düzeyinde artışa ve S-adenozil metiyonin (SAM) düzeylerinde azalmaya neden olur (Almeida ve ark, 2015). SAM; serotonin, dopamin ve norepinefrin sentezinde hız sınırlayıcı adımdaki bir metil vericisidir. S-adenozil metiyonindeki düşüşler doğal olarak bu nörotransmitter düzeylerini de olumsuz yönde etkileyecektir. Ayrıca aşırı homosistein düzeyi glutamaterjik reseptörünü NMDA aşırı düzeyde aktive ederek nörotoksik ajanların üretimine yol açmaktadır. Sonuçta bu durum depresyon gelişimine katkıda bulunur (Sugden, 2006). Epidemiyolojik araştırmalarda daha yüksek B12 vitamini ve folat alımı, daha düşük depresyon riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Almeida ve ark, 2015)

Depresyonlu hastalar için vitamin takviyesi, vitamin yollarını ve bunların depresyonla ilişkisini anlamak ve tanımlamak birçok araştırmanın konusu olmuştur. Son zamanlarda yapılan bir meta-analiz incelemesi, besin takviyelerinin depresyon için uygun yardımcı tedavileri temsil edebileceğini göstermiştir (Firth ve ark, 2019). Yapılan bir başka meta-analiz çalışması ise depresif semptomlar için antidepresan tedaviye ek olarak folat, vitamin B6 veya B12 takviyesinin hiçbir klinik faydası olmadığını göstermiştir (Schefft ve ark, 2017).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda, depresyon ile D vitamini arasında bir ilişki olduğunu bulunmuştur; ancak ilişki tam olarak anlaşılmamıştır. Düşük D vitamini düzeyinin depresyona mı yoksa depresyonun düşük D vitamini düzeyine mi neden olduğunu kanıtlanamamıştır. Kesin olan belirlenen düşük serum D vitamini düzeyi ile depresyon riskinin daha da artabileceğidir (Geng ve ark, 2019).

Çinko, magnezyum, demir ve kalsiyum ve alımları ile depresif semptomlar arasında negatif bir ilişki bulunmuştur (Miki ve ark, 2015). İki prospektif kohort çalışmada, diyet çinko alımının yüksek olması kadınlarda ve erkeklerde depresyon görülme sıklığının azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yüksek çinko alımına sahip bireyler, düşük çinko alan bireylere göre yaklaşık %30-50 daha az depresyon geliştirme olasılığına sahiptir (Vashum ve ark, 2014). Yapılan bir çalışmada, genç kadınlarda çinko supplementinin ruh hali durumlarını iyileştirip iyileştirmediğini incelenmiştir ve çinko supplementinin öfke ve depresyonu azaltmada etkili olabileceği gösterilmiştir (Sawada ve Yokoi, 2010). Randomize bir çalışmada, magnezyumun antidepresan bir ilaç olan imipramin ile kıyaslanabilecek etki sağladığı ve depresif semptomları azalttığı bulunmuştur. Bu

sebeple, magnezyum alımının antidepresanların etkisini arttırabileceği ileri sürülmüştür (Lang ve ark, 2015).

Beyin, özellikle nöronal membranda lipid açısından zengin bir alana sahip olduğu ve metabolik olarak aktif olduğu için oksidatif strese karşı savunmasızdır. Beynin yapısal bütünlüğünü ve optimal işlevlerini sürdürmek için oksidatif stres ve antioksidan sistem arasında iyi bir denge gereklidir (Lim ve ark, 2016). Antioksidanlar, serbest radikal oluşumunu baskılamak, hidroperoksitleri azaltmak, serbest radikalleri temizlemek, antioksidan enzimlerin aktivitesini uyarmak ve oksidatif hasarı onarmak gibi çeşitli şekillerde hareket ederler (Parletta ve ark, 2013). A, C ve E vitaminleri gıdalardaki başlıca enzimatik olmayan antioksidanlardır ve bu antioksidan vitaminlerin bilişsel gerileme ve anksiyete bozuklukları, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu, otizm, bipolar bozukluk, depresyon gibi zihinsel bozukluklara karşı koruyucu olduğuna dair ortaya çıkan kanıtlar mevcuttur (Lim ve ark, 2016). Diyet alışkanlıkları, bağışıklık sisteminin işleyişini düzenler ve bu da depresyon riskini azaltabilmektedir (Sarris ve ark, 2015).

2.4. B grubu Vitaminler ve Depresyon

2.4.1. B1 Vitamini (Tiamin)

Tiamin, beyin ve karbonhidrat metabolizmasında rol oynayan, nörotransmitter üretimi, özellikle asetilkolin ve gama-amino bütirik asit (GABA) gibi hücrel fonksiyonlar için önemli bileşenlerin üretilmesinde rol oynayan temel bir vitamindir (Koh ve ark, 2015).

Tiamin, karbonhidrat metabolizmasında kritik bir rol oynayan koenzim, tiamin pirofosfatın bir parçasıdır. Bu sayede hem pirüvik hem de α -ketoglutarat asitlerin dekarboksilasyonuna ve heksoz monofosfat yolunda pentozun kullanımına katılır (Abdou ve Hazell, 2014). Tiamin pirofosfat ayrıca piruvat dehidrojenaz kompleksinde piruvatın asetil CoA'ya dönüşümüne yardımcı olur ve ayrıca Krebs döngüsünde α -ketoglutarat-dehidrojenaz kompleksinde 5 karbonlu bir bileşiği 4 karbonlu bir bileşiğe dönüştürür. Diyetle tiamin eksikliği piruvatın asetil CoA'ya dönüşmemesine neden olabilir. Bu da kandaki piruvat ve laktat düzeylerinde artışa neden olur (Zhang ve ark, 2013).

Tiamin en çok mayalarda ve karaciğerde bulunur. Ancak diyetteki en önemli kaynağı tahıllardır. Tiamin, karbonhidrat metabolizması ve sinir fonksiyonu için hayati öneme sahiptir. Eksiklik, esas olarak merkezi sinir sistemini etkileyen bir hastalık olan Beriberi'ye ve çoğunlukla kronik alkolizmle ilişkili bir hastalık olan Wernicke ensefalopatisine yol açabilmektedir (Abdou ve Hazell, 2014).

Çok sayıda çalışma, diyetle yeterli tiamin alımının önemini vurgulamıştır. 1.587 yaşlı Çinli yetişkinde, düşük tiamin seviyeleri depresyonla

ilişkilendirilmiştir (Zhang ve ark, 2013). Doğum sonrası depresyonu olan hayvan modellerinde çinko, magnezyum ve tiamin kombinasyonu depresif semptomları ve anksiyete benzeri davranışları iyileştirmiştir. Bu nedenle tiamin eksikliğinin depresyonda rol oynadığı ve takviyesinin depresif belirtileri iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (Nikseresht ve ark, 2012). Koreli yetişkinlerde besin alımı ile depreyon arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; tiamin, riboflavin, niasin ve C vitamini alımları depresyon grubunda normal gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Riboflavin, tiamin ve C vitamininin yetişkinlerde depresif bozukluğu önlemek için önemli besin öğeleri olduğu vurgulanmıştır (Park ve ark, 2018).

2.4.2. B3 Vitamini (Niasin)

Niasin ve nikotinamidin her ikisi de nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ve nktotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) koenzimlerinin öncüleridir. NAD⁺ kinaz enzimi, NAD'ı NADPH'ye fosforile eder; her ikisi de hidrojen transfer işlemlerine katılan birçok dehidrojenaz için koenzim görevi görür. NAD, karbonhidrat, protein, yağ ve alkol katabolizmasına önemli rol oynarken, NADPH çoğunlukla yağ asidi ve kolesterol sentezi gibi anabolitik reaksiyonlarda ortaya çıkar. NAD aynı zamanda hücre sinyali ve DNA onarımı için de gereklidir (Cox, 2013).

Bira mayası, niasinin en önemli besin kaynağıdır ve et ve tam tahıllar da dahil olmak üzere çok çeşitli besinlerde bulunmaktadır. Niasin, Na⁺ bağımlı taşıyıcı aracılı kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla midede ve ince bağırsakta nikotinamid ve nikotinik asit formunda emilir, ağırlıklı olarak karaciğerde NAD⁺, NADH ve NADPH olarak depolanır ve idrarla N1-metil-nikotinamid olarak atılır (Cox, 2013).

1950'lerde niasin şizofreni, manik depresyon, iyi huylu depresyon ve gerilim anksiyetesi durumlarının tedavisinde rol oynamıştır. Birçok çalışma, niasin takviyesinin ardından depresif ve anksiyete reaksiyonlarında iyileşme olduğunu göstermiştir (Thompson ve Proctor, 1953).

Son yıllarda, niasinle ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan bir çalışmaya göre depresif bozukluğu olan 30 hastada, niasin depresyon, anksiyete ve somatik semptomları önemli ölçüde iyileştirmiştir (Smesny ve ark, 2010). Metabolik sendromlu yetişkinler arasında diyet alımı ile depresyon arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması 2014 verilerine göre metabolik sendromlu ve bir doktor tarafından depresyon tanısı konan, yaşları 20 ila 60 arasında olan 1.334 hasta dahil edilmiş ve 24 saatlik hatırlatma yöntemi kullanılarak hastaların besin alımları incelenmiş ve sonuçta depresyonla yalnızca yetersiz niasin alımı ilişkilendirilmiştir (Kim ve ark, 2017).

2.4.3. B6 Vitamini (Pridoksin)

B6 vitamini, beyindeki serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterleri etkileyerek depresyonu etkileyebilen bir kofaktördür (Mesripour ve ark, 2017). B6 vitamini birbiriyle ilişkili üç izoformdan oluşur; piridoksin, piridoksal ve piridoksamin. Her üç pirimidin türevi de doğal olarak oluşur ve endojen olarak piridoksin-piridoksal-piridoksamin-5'-fosfata dönüştürülür (Huang ve ark, 2013). B6 vitamininin aktif formu olan piridoksal fosfat vitamini, plazma homosistein konsantrasyonunda, dekarboksilasyon reaksiyonlarında ve transaminasyon reaksiyonlarında aktif rol oynamaktadır (Baradia ve ark, 2018).

B6 vitamini, çoğunlukla etler, tam tahıllar, sebzeler ve kuruyemişler olmak üzere çok çeşitli gıdalarda bulunmaktadır. B6'nın gıdadaki biyoyararlanımı yaklaşık %70-80 aralığındadır ve emilimi jejunum ve ileumda pasif difüzyon yoluyla gerçekleşmektedir (Middleton, 1986).

Pridoksin vitamini zihinsel işlevin ve ruh halinin düzenlenmesinde rol oynar. Depresyonu, ağrı algısını ve kaygıyı kontrol eden nörotransmitterleri etkileyebilir. Eksikliği yüksek homosistein seviyelerine neden olabilir ve nöbetler, migren ve depresyonla ilişkilendirilmiştir. İncelenen 140 kişide, depresyon ile düşük plazma piridoksal seviyeleri arasında açık bir ilişki olduğu kaydedilmiştir (Hvas ve ark, 2004). B6 vitamini takviyesi kandaki homosistein seviyelerini azaltmış ve ruh halini, şizofrenide psikotik semptomları, yorgunluğu, bilişsel işlevi ve depresyonu iyileştirmiştir (Malouf ve Grimley 2003).

Bir araştırmada anksiyete ve depresyon sorunu yaşayan bireylerin sağlıklı bireylere göre B6 vitamini alımının daha düşük olduğu gözlenmiştir. Yetersiz B6 vitamini alımının depresyon gelişme olasılığını artırabileceği sonucuna varılmıştır (Kafeshani ve ark, 2019). Diyetle alınan folat, riboflavin, B6 ve B12 vitamininin depresif belirtilerle ilişkisinin incelendiği 3.067 erkek ve 3.450 kız çocuğunun katıldığı bir çalışmada folat ve B6 vitaminlerinin yüksek alımının erken ergenlik döneminde depresif belirtilerin daha düşük prevalansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. B12 vitamini alımı ile depresif belirtiler arasında net bir ilişki bulunamamıştır (Murakami ve ark, 2010). Farelere 7 gün boyunca deksametazon ve 100 mg/kg B6 vitamini verilerek yapılan çalışmada B6 vitamininin antidepresan etki göstererek depresyonu önlediği bulunmuştur (Mesripour ve ark, 2019).

Oral kontraseptif kullanan kadınların B6 vitamini düzeylerinin düşük olduğu bilinmektedir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda 4 hafta boyunca günlük 100 mg B6 dozunda Beck Depresyon Ölçeği puanlarında %20,0 azalma bulunmuştur (Curtin ve Johnston, 2022). Yaşlılarda depresyon ve besin ögesi eksikliği ilişkisi incelenen bir çalışma depresyonla yalnızca B6 vitamininin anlamlı ilişki saptanmıştır (Park ve ark, 2017).

B6 vitamini ve glutamaterjik sistem: B6 vitamini glutamaterjik nörotransmisyon için önem taşımaktadır. Glutamat, beyin dokusunda ve omurilikte yüksek konsantrasyonlarda bulunan inhibitör bir nörotransmitter olan gama amino bütirik asidin (GABA) metabolik bir öncüsü olarak görev yapmaktadır. Bu vitamin glutamati GABA'ya dönüştüren enzim glutamat dekarboksilaz için önemli bir kofaktör görevi görür. B6 eksikliğinin, glutamat düzeylerinin yükselmesine ve GABA inhibisyonlarının seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. İnsanlarda yüksek glutamat düzeyleri ve GABA'nın azalması, depresyon ve kaygı ile ilişkilendirilmiştir (Modi ve ark, 2014).

Glutamaterjenik sinapsları modüle eden ilaçlar, antidepresan benzeri aktiviteler üretir ve sıklıkla depresyon ve intihar eğilimi ile bağlantılı olan glutamat metabolizması reseptörlerine müdahale eder (Paul ve Skolnick, 2003).

B6 vitamini ve serotonerjik sistem: Serotonin kan damarlarında, bağırsakta ve vücudun diğer kısımlarında bulunan bir sinyal molekülüdür. Esas olarak beyinde, beyin ve omurilik boyunca bağlantıları olan raphe çekirdeklerinde üretilir. Serotonin, ruh hali, kaygı, günlük ritimler, bağırsak sorunları, migren, hafıza, mide bulantısı ve damar daralması/genişlemesi dahil olmak üzere birçok durum üzerinde etkili olabilen modülatör bir kimyasaldır. Serotonin (5-HT), L-triptofandan oluşur. Kan beyin bariyeri nedeniyle diyetle alınan serotonine vücut tarafından erişilemez. Ancak triptofan kan beyin bariyerini geçebilir ve L-triptofanın serotonine dönüşümünü kolaylaştıran B6 vitamini açısından yetersiz beslenme depresyona neden olabilir. Ayrıca düşük monoamin seviyeleri, özellikle de serotonin, depresyon semptomlarına yol açabilir. Bu teori ilk olarak 1960'larda öne sürülmüştür (Mulinari, 2012).

Sonraki çalışmalar, serotonin reseptörleri üzerinde çalışarak diğer monoaminleri etkilemeden sinaptik serotonin seviyelerini yükselten ilaçlar geliştirmiştir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri depresyon tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlar arasındadır (Olfson ve Marcus, 2009).

B6 vitamini ve triptofan açısından zengin diyetler, çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda görülen depresyonda serotonerjik nörotransmisyonun artmasına yardımcı olmaktadır (Shabbir ve ark, 2013). Depresyon semptomları olan 140 kişinin, B6 vitamininin fosfat türevi olan plazma piridoksal fosfat düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir (Hvas ve ark, 2004). Ayrıca, depresyonlu hastalarda plazma homosistein düzeyleri yüksek bulunmuş ve bu da düşük B6 vitamini ve folat düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (Ebesunun ve ark, 2012).

2.4.4. B9 Vitamini (Folat)

Tetrahidrofolat (THF) formundaki folat ve diğer folat türevleri, bir dizi tek karbon transfer reaksiyonunda önemlidir. B12 ve B6 ile birlikte metilasyonda, homosisteinin metiyonine dönüştürülmesinde, DNA sentezinde ve hücre bölünmesi sürecinde önemlidir. 5-MTHF formundaki folat, monoaminlerin nörotransmisyonunu düzenlemeye yardımcı olur ve DNA metilasyonuna ve NO2 sentezine yardımcı olur (Bottiglieri, 2005).

Folik asit; vücutta S-adenosilmetiyonin olarak metabolize edilir (Bender ve ark, 2017). S-adenosilmetiyonin ve folik asit, serotonin, dopamin, epinefrin ve monoamin nörotransmitterlerinin sentezinde rol oynar (Bender ve ark, 2017; Zheng ve ark, 2020). Folik asit eksikliği serotonin, dopamin ve norepinefrin düzeylerinde azalma ile ilişkilidir. Azalan norepinefrin, dopamin ve serotonin seviyeleri nörokimyasal bozulmaya neden olur ve depresyona neden olur (Abdelmaksoud ve ark, 2019; Halaris ve ark, 2021).

B9 vitamini (folat, folik asit) bitkisel gıdalarda (özellikle yeşil yapraklı sebzelerde) bol miktarda bulunmaktadır. Normal metabolik süreçlerin sürdürülmesinde B12 vitamini ve B6 vitamini ile yakından ilişkilidir. Yiyeceklerle alındığında poliglutamat formundadır. Folat redüktaz, jejunum mukozasında poliglutamatları enzimatik olarak folat monoglutamatlara dönüştürmektedir (Bottiglieri, 2005).

Folik asit eksikliğinde sinirlilik, anemi ve davranış bozuklukları görülür. Folik asidin antidepresan ilaçların etkinliğini artırarak depresyonun iyileşmesine katkı sağladığı bilinmektedir (Abdelmaksoud ve ark, 2019).

Kronik öngörülemeyen hafif stresli farelerde folik asidin, monoamin nörotransmitterlerini içeren çeşitli yollarla antidepresan benzeri rol oynadığı gösterilmiştir. Üreme çağındaki genç kadınlarda diyetle folat alımının depresif belirtilerle ilişkisinin incelendiği bir çalışmada diyetle düşük folat ve B6 vitamini alımı artan depresif belirtilerle ilişkilendirilmiştir (Hiroko Watanabe ve ark, 2012). Japonya’da yetişkinlerle yapılan başka bir çalışmada; diyetle daha yüksek folat alımı yalnızca erkeklerde depresif belirtilerin daha düşük prevalansı ile ilişkilendirilirken diğer B grubu vitaminlerle ilişki saptanmamıştır (Murakami ve ark, 2008).

Toplam 15.315 katılımcıyla yapılan 11 farklı araştırmada düşük folat düzeyleri depresyonla ilişkilendirilmiştir (Gilbody ve ark, 2007). Depresyonda folat ve B12 üzerine daha yeni bir Avustralya incelemesi ve meta analizleri, diyetle bu iki vitaminin artırılmasının, kısa vadede depresif belirtilerin şiddetini azaltmadığını, ancak seçilmiş popülasyonlarda devam eden depresyon yönetimine yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (Almeida ve ark, 2015). Türkiye’de depresif ve depresif olmayan menopoz sonrası kadınların dahil

edildiği bir çalışmada serum folat ve B12 düzeyleri arasında fark bulunmamış ve folik asit ve B12 takviyesinin depresif belirtileri azaltmadığı sonucu bulunmuştur (Şengül ve ark, 2014).

2.4.5. B12 Vitamini (Kobalamin)

B12 vitamini yapısında bir adet korin halkası, baz (5,6-dimetilbenzimidazol), şeker ve aminopropanol grup içeren kompleks yapıda bir vitamindir (Stabler, 2020). kobalt içerdiğinden kırmızı kristal bir yapıya sahiptir. B12 vitamini yerine hematolojik bir terim olarak kobalamin kullanılabilmektedir. Molekül yapısında bulunan merkez Co atomuna bağlı R grubunun farklılaşması ile çeşitli vitamin B12 türevleri oluşmaktadır. Başlıca siyanokobalamin, hidroksikobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin diye bilinen dört metaboliti mevcuttur. Siyanokobalamin ve hidroksikobalamin stabil bileşiklerdir (Jhonson, 2017). Deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin ise vitamin B12'nin dokulardaki aktif metabolitleri olup vücutta başlıca iki enzim sistemi yolağında kofaktör olarak görev alırlar. Birincisi metiyonin sentaz enzimi ile homosisteinden metiyonin dönüşümünü sağlayan remetilasyon yolu, ikincisi ise metilmalonil koenzimA mutaz enzimi ile metil malonil koenzimA'nın süksinil koenzimA'ya dönüşümünü sağlayan deoksiasyon yoludur (Murray ve ark, 2009).

B12 vitamini hayvanların gastrointestinal sistemlerinde bulunan bazı bakteriler tarafından sentezlenir. Bitkiler tarafından sentezlenemediği için sadece hayvansal kaynaklarda bulunur (Rizzo ve ark, 2020). B12 vitaminini yüksek oranda içeren gıdalar karaciğer (133.5 mcg/100 g), böbrek (25.2 mcg/100 g), sığır ve kuzu eti (1-3 mcg/100 g), yumurta (0.7 mcg/100 g) ve süt ürünleri (0,3-1,4 mcg/100 g) dir (TÜRKOMP, 2023).

Diyetteki B12, gıdadaki proteine bağlanır ve midede hidroklorik asit ve gastrik proteazlar tarafından salınır. Proteinler, gıdaya bağlanmaktan kurtulduktan sonra B12'ye bağlanarak onu mide asidine ve bağırsak bakterileri tarafından katabolizmaya karşı korur ve taşır. Midedeki parietal hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör, B12 ile kompleks oluşturur ve ince bağırsakta emilir. Emilimini takiben B12 dolaşıma geçer ve bir plazma taşıyıcısı olan transkobalamin II yoluyla bir hücreye aktarılır. Hücre içine girdikten sonra lizozomal aktivite, transkobalamin II-B12 kompleksini bozar ve serbest B12, sitoplazmaya salınır (Marks, 2009). Bariatrik cerrahi geçiren kişiler mide rezeksiyonu nedeniyle B12 vitamini eksikliği riski altındadır (Majumder ve ark, 2013). Aynı şekilde vegan diyeti uygulayan kişiler de yetersiz alım nedeniyle B12 eksikliği riski altındadır. B12 eksikliğinden kaynaklanan yaygın klinik semptomlar arasında yorgunluk ve halsizlik, kabızlık, iştahsızlık ve kilo kaybı,

denge sorunları, depresyon ve bilişsel bozukluklar, ağızda ve dilde periferik karıncalanma ve ağrı yer alır (Pawlak ve Lester, 2014).

Vitamin B12, beyin ve sinir sisteminin olağan işleyişinin devam etmesi açısından oldukça önemlidir. Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların hücrel metabolizmasında görev alan B12 vitamini, ayrıca miyelin oluşumunda ve sinir sistemi fizyolojisinin işlevlerini yerine getirebilmesinde de rol oynamaktadır (İnan, 2021).

B12 vitamini eksikliği, adrenerjik sistem, glutaminerjik sistem, serotonin sistemi ve dopamin sistemi üzerindeki etkileriyle depresyon oluşumunda rol oynamaktadır. B12 eksikliği olan kişiler oksidatif stres ve mitokondri tropik desteği, kalsiyum tamponlaması ve enerji tedarikinde değişiklikler yaşarlar. Bu değişiklikler atrofi, nöron ölümü ve azalmış nörotransmitter sinyali üreterek depresyona neden olur (Sangle ve ark, 2020).

B12 vitamini ve noradrenerjik sistem: Noradrenerjik sistem, noradrenalinin (norepinefrin) sentezi, depolanması ve salınımında rol alır. Noradrenalin, tek bir amin grubu ve 2 hidroksil grubuna sahip bir benzen halkasından oluşan bir monoamindir. Sempatik sinir sistemi tarafından salınır. Kardiyovasküler fonksiyonu, gastrointestinal motiliteyi ve glukoz metabolizmasını etkiler ve vücudu harekete hazırlayarak “kaç ya da savaş” tepkisine aracılık eder. Merkezi sinir sistemi içinde ise uyku, hafıza, öğrenme ve duygu ile ilişkilidir (Stegeren, 2008).

Çoğunlukla bu sistemin aşırı aktivasyonu ile ilişkili olan noradrenerjik işlevin düzensizliği, birçok anksiyete ve depresyon belirtisine yol açabilmektedir. Folat ve B12 vitamini, noradrenalin gibi monoamin nörotransmitterlerinin metabolizmasına yardımcı olur. Majör depresif bozukluğu olan hastalarda noradrenerjik salınımın inhibisyonu vardır (Kuffel ve ark, 2014).

Vitamin eksiklikleri ile depresyon ilişkisinin incelendiği sistematik bir derlemede; B6 veya B12 vitamini eksikliğinden kaynaklanan birikmiş homosisteinin, N-metil-D-aspartat reseptörlerini aktive ederek nörotoksik hale gelebileceği ve böylece depresyon gelişme riskini artırabileceği açıklanmıştır (Wu, 2022).

Omnivor gençlerde serum B12 konsantrasyonunun daha düşük olduğu ve depresyon görülme sıklığının vejetaryen grupta %31,0, omnivor gruba %12,0 kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Kapoor ve ark, 2017). Yetişkinlerinde serum vitamin düzeyleri ile depresyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek serum B12 konsantrasyonunun depresyon riskini arttırdığı gözlemlenmiştir (Huang ve ark, 2018).

Yapılan 16 randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında B12 vitamini takviyesinin depresyon üzerinde etkisine dair kanıt

bulunamamıştır (Markun ve ark, 2021). Yaşlılarda 6 yıl süren başka bir çalışmada serum B12 vitamini düzeyleri ile depresif belirtiler arasında bir ilişki bulunamamıştır (Elstgeest ve ark, 2017). Bununla birlikte yapılan başka bir çalışma ise başlangıçta B12 eksikliği olan yaşlı yetişkinlerin 4 yıl sonra depresyona girme olasılığının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir (Laird ve ark, 2021).

B12 vitamini, beynin ve sinir sisteminin normal işleyişinde önemli bir rol oynar. DNA'nın sentezinde ve düzenlenmesinde ve amino asitlerin ve yağ asitlerinin metabolizmasında rol oynar. B12 vitamini eksikliği ciddi depresyon belirtilerine, intihara meyilli davranışlara, bilişsel gerilemeye, sinirliliğe, mani ve psikoza neden olmaktadır. Depresyonlu hastaların üçte birinde B12 vitamini eksikliği bulunur ve daha yüksek B12 vitamini düzeyleri daha iyi tedavi sonuçlarıyla ilişkilidir. Ayrıca düşük B12 vitamini bilişsel gerileme, demans ve Alzheimer hastalığı riskini artırır ve beyin atrofisi oranında beş kat artışla bağlantılıdır (Vogiatzoglou ve ark, 2008).

Beslenme ve yaşlanma üzerine yapılan ve 1.792 katılımcıyı kapsayan Quebec boylamsal araştırması, düşük B12 düzeylerinin erkeklerde depresyonla, düşük B6 düzeylerinin ise kadınlarda depresyonla ilişkili olduğunu göstermiştir (Gougeon, 2014).

Depresyon şikayeti ile başvuran hastalarda B12 vitamini eksikliği oldukça sık görülmektedir ve daha yüksek B12 vitamini seviyeleri, iyileştirilmiş tedavi sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir. B12 eksikliği ile depresyon arasında bir bağlantı olduğu düşünüldüğünde, B12 takviyesi teorik olarak depresif belirtileri iyileştirmelidir. Antidepresan kullanan depresyonlu 199 hastayı kapsayan bir çalışmada B12 enjeksiyonları depresif belirtileri önemli ölçüde iyileştirmiştir (Syed ve ark, 2013). 60-74 yaşlarındaki 900 depresif yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, 24 ay boyunca uzun süreli B12 takviyesi bilişsel işlevleri ve depresif semptomları iyileştirmiştir (Walker ve ark, 2012). Başka bir çalışmada 18900 yaşlı bireyde 2 yıl süreyle B12 vitamini takviyesi depresif semptomlarda iyileştirme sağlamıştır (Mikkelsen ve ark, 2016).

2.5. C Vitamini ve Depresyon

C vitamini (askorbik asit), optimalin altındaki durumu depresyonla ilişkilendirilen, suda çözünebilen bir antioksidandır. C vitamini gibi antioksidanların diyetle yüksek alımı da daha iyi ruh hali ile ilişkilendirilmiştir (Zhang ve Meaney, 2010; Blaschke ve ark, 2013; Lindblad, 2013).

C vitamininin potansiyel antidepresan özellikleri α -Tokoferol (E Vitamini) ile etkileşimi ile açıklanabilir, C vitamini tokoferol radikalının geri dönüşümünde rol oynamaktadır (Hornig, 1975). Ek olarak, C vitamininin antidepresan etkileri,

monoaminerjik sistemle etkileşimi (Delgado, 2000), anti-N-metil-D-aspartat (NMDA) modüle edici etkileri (Gariballa, 2014) ve ayrıca potansiyel olarak glutamaterjik reseptör antagonist aktivitesi yoluyla üretilebilir (Cheraskin ve ark, 1976). C vitamininin depresif semptomları etkileyebileceği diğer bir olası mekanizma ise inflamatuvar süreçlerin hafifletilmesidir (Prohan, 2014). 'İnflamatuvar hipoteze' dayanarak, aktif T hücreleri ve monositler, depresif semptomlarla ilişkili olduğu gösterilen interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmaktadır (De Oliveira ve ark, 2015).

Yorgunluk ve depresyonun, C vitamini eksikliğinin neden olduğu bir hastalık olan skorbut hastalığının fiziksel semptomlarından hemen önce geldiği bilinmektedir, bu da C vitamininin aynı zamanda ruh halinin düzenleyicisi olabileceğini düşündürmektedir (Levine ve ark, 1996). Antioksidan özellikleriyle bilinmesinin yanında C vitamini, vücutta önemli işlevlere sahip bir biyosentetik ve düzenleyici enzim ailesi için de kofaktördür. Kritik olarak, monoamin nörotransmitterleri dopamin, noradrenalin ve serotoninin sentezi için gereklidir; bunların eksiklikleri ve düzensizliklerinin depresyona katkısı bulunmaktadır (Delgado, 2000). C vitamini aynı zamanda metabolik enerji üretimi için gerekli olan ve skorbutle ilişkili yorgunluk ve uyuşuklukta rol oynayan karnitin sentezinde yer alan enzimler için de bir kofaktördür (Du ve ark, 2012). Ayrıca C vitamini epigenomu düzenlemektedir. Hem DNA hem de histon demetilasyonunda yer alan enzimler için bir kofaktördür (Minor ve ark, 2013). Epigenetik modifikasyonlar, stres gibi çevresel sinyallerin gen ekspresyonunu ve sinir fonksiyonunu değiştirebilmekle birlikte davranışı, bilişi ve zihinsel sağlığı etkileyebilmektedir (Zhang ve Meaney, 2010).

C vitamini seviyeleri vücutta sıkı bir şekilde düzenlenmekte ve dağılımının genellikle fonksiyonel bir gereksinimi yansıttığı düşünülmektedir. Konsantrasyonlar beyin ile hipofiz ve adrenal bezler gibi diğer nöroendokrin dokularda en yüksektir (Lindblad, 2013). Hayvan modelleri, uzun süreli eksiklik sırasında C vitamini tükenen son organın beyin olduğunu göstermiştir. Bu da bu dokuda hayati bir rolü olduğunu düşündürmektedir (Vissers, 2011; Hughes, 1971).

Gariballa (2014) tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada düşük C vitamini durumunun yaşlı insanlarda akut hastalık sonrasında artan depresyon belirtileriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. C vitamini eksikliği olan hastalarda, yüksek olanlara kıyasla depresyon semptomları önemli ölçüde fazla gözlenmiştir (Gariballa, 2014). Yine çalışmalar depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrollere göre önemli ölçüde daha düşük serum C Vitamini düzeyi olduğunu raporlamıştır (Gautam ve ark, 2012; Bajpai ve ark, 2014). 60 erkek

üniversite öğrencisi üzerinde gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışması, depresyon tanısı alan deneklerin C vitamini alımının sağlıklı olanlara göre önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir (Prohan ve ark, 2014). Benzer şekilde, depresif belirtilere sahip olduğu belirlenen 116 kızın yer aldığı başka bir vaka kontrol çalışmasında, depresyon, C vitamini alımıyla negatif ilişkili bulunmuştur (Kim ve ark, 2015). 6-9 yaşları arasındaki 710 Valensiya'lı okul çocuğunun dahil olduğu bir çalışmada besin alımı ile depresif belirtiler arasındaki ilişki incelenmiş ve depresif belirtileri olan çocuklarda C vitamini alımının önemli ölçüde daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Rubio-López, 2016).

Bu çalışmalar katılımcılara oral C vitamini takviyesi verilen bir dizi müdahale çalışmasıyla da desteklenmiştir (Carr, 2013; Wang ve ark, 2013; De Oliveira ve ark, 2015).

Yapılan bir çalışmada C vitamini (günde iki kez 500 mg) tedavisinin, akut olarak hastaneye yatırılan hastalarda ruh hali bozukluklarında %71'lik bir azalma (Ruh Hali Durumları Profili ile değerlendirildi) ve psikolojik sıkıntıda (Tehlike Termometresi ile değerlendirilen) %51'lik bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Wang ve ark, 2013). Benzer şekilde, günde 500 mg C vitamini verilen lise öğrencilerinde plaseboya kıyasla kaygıda azalma gözlenmiştir (De Oliveira ve ark, 2015). Bir çalışmada C vitamini açısından yüksek bir besin kaynağı olan günde iki kivi ile desteklenen bir grup erkek yükseköğrenim öğrencisinin ruh halinde bir iyileşme olduğu gösterilmiştir. Toplam duygudurum bozukluğundaki azalmaya ek olarak yorgunlukta azalma, dinçlikte artış ve depresyonda azalmaya doğru bir eğilim gösterilmiştir (Carr, 2013).

C vitamininin en iyi bilinen işlevlerinden biri, katekolaminler, dopamin, norepinefrin ve epinefrin dahil olmak üzere nörotransmitter biyosentezinin düzenlenmesidir. C vitamini, dopamini norepinefrine dönüştüren dopamin β -hidroksilaz enzimi için kofaktör görevi görmektedir (Diliberto, 1991). C vitamini eksikliğinin olduğu hayvan modelleri, norepinefrin konsantrasyonlarının azaldığını göstermiştir (Hoehn ve Kanfer, 1980; Bornstein ve ark, 2003). Ayrıca C vitamini, dopamin öncüsü L-3,4-dihidroksifenilalanin'i (L-DOPA) sentezleyen katekolamin sentezinde hız sınırlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın aktivasyonu için gerekli olan tetrahidrobiopterini de geri dönüştürebilir (May ve ark, 2012). Benzer şekilde, tetrahidrobiopterin, nörotransmitter serotoninin sentezinde başlangıç ve hız sınırlayıcı enzim olan triptofan hidroksilaz için bir kofaktördür (Kuzkaya ve ark, 2003).

Depresyonun altında yatan patofizyoloji henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, C vitamininin nörokimya üzerindeki bu etkileri, bu bozukluğu etkileyebilecek bir mekanizma sağlayabilir. İlk hipotezlerden biri, dopamin, noradrenalin ve serotonin eksikliklerinin depresif belirtilerden sorumlu olduğunu ileri

sürmektedir, bazı antidepresanlar merkezi sinir sistemindeki bu nörotransmitterlerin düzeylerini yükseltmektedir. Ancak depresyonun moleküler temelinin çok daha karmaşık olduğu artık açıkça görülmektedir. Dopamin, noradrenalin ve serotonin nörotransmisyonundaki bozuklukların kendisi de bozukluğa yol açabilmektedir (May ve ark, 2012).

Daha yeni bir hipotez, muhtemelen psikososyal stresörlerin bir sonucu olarak düşük dereceli inflamasyon ve immün düzensizliğin, depresyonun gelişimini ve kalıcılığını tetikleyebileceğini öne sürmektedir (Berk ve ark, 2013). Örneğin, sitokinlerin depresif tipte davranışları indüklediği bilinmektedir ve depresyonlu hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin anormal ekspresyonları gösterilmiştir (Jeon ve Kim, 2018; Zou ve ark, 2018). Depresyonlu hastalarda oksidatif stres belirteçleri de yükselmiştir (Liu ve ark, 2015). C vitamini, mükemmel bir antioksidan ve indirgeyici ajan olmanın yanı sıra bir dizi anti-inflamatuvar aktiviteye sahiptir ve bu yanıtların bazılarını modüle etmektedir (Carr ve Maggini, 2017).

İnsan vücudu C vitamininin sentezleyemediği için günlük olarak beslenme ile almak zorundadır. Yetersiz C vitamini alımında görülen hipovitaminoz C, plazma konsantrasyonu $\leq 23 \mu\text{mol} / \text{L}$ olarak tanımlanmaktadır (Hansen ve ark, 2014).

Literatürde C vitamini ve depresyon ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Yakın tarihli birkaç çalışmaya göre;

ABD’li yaşları 42-52 arasında değişen toplam 3088 kadının dahil edildiği çalışmada depresif semptomları olan kadınların askorbik asit alımı, depresif semptomları olmayan kadınlara göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Li ve ark, 2022). Yine ABD’de yapılan, 25.895 kişinin dahil edildiği bir çalışmada diyetle alınan C vitamini ve depresif belirtiler arasında negatif ilişki olduğu saptanmıştır (Wang, 2021).

Depresyon ile antioksidan ve B vitamini kompleksi alımı arasındaki ilişkinin incelendiği 14737 katılımcılı bir çalışmada; depresyon ile selenyum, çinko, B6 ve B12 vitaminlerinin alımı arasında anlamlı bir negatif korelasyon gözlemlenmiştir. Kadınlar arasında daha yüksek A ve C vitamini alımı, erkekler arasında B12 ve B6 vitaminleri alımı depresyonla ilişkilendirilmiştir (Ferriani ve ark, 2022).

Kız ergenlerde diyetle C, E vitamini ve β -karoten alımı ve depresyon, anksiyete ve stres arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya göre yüksek β -Karoten alımı, daha düşük depresyon, anksiyete ve stres prevalansı ile ilişkilendirilmiş ayrıca E vitamini ve stres arasında ters ilişki bulunmuştur. C vitamini ile herhangi bir ilişki bulunmamıştır (Farhadnejad ve ark, 2020).

Brezilyada menapozlu kadınlarda depresyona karşı koruyucu bir faktör olarak diyetin toplam antioksidan kapasitesini araştıran bir makale kadınlarda depresyon

görölme sıklığı %44 olarak raporlamış ve depresyonlu kadınların polifenol, B6 vitamini, A vitamini ve C vitamini alım düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmiştir (Oliveira, 2019).

Yine Brezilya’da menopozlu kadınlarda besin alımı ve depresyon ilişkisini inceleyen 400 kadının dahil olduğu başka bir çalışmada magnezyum, çinko ve C vitamini tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler gözlenirken D vitamini, B12 vitamini ve omega 3 tüketimi ile depresyon arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Oldra ve ark, 2020).

İran’da yapılan diyetle antioksidan ve lif alımı ile depresif belirtiler arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmaya 12-18 yaşları arasında 988 ergen kız dahil edilmiştir. Katılımcıların %26 sında depresyon belirtileri görülmüştür. Sonuçta hafif ve şiddetli depresyon semptomları olan kişilerin diyetle antioksidan alımlarının önemli ölçüde daha düşük olduğu ve daha yüksek diyet C vitamini alımının (E vitamininin değil) daha düşük depresyon belirtileriyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Khayatzadeh ve ark, 2020).

Koreli kız üniversite öğrencilerinde diyetle taurin alımı, besin alımı, diyet tutumları, diyet davranışları ve depresyonla yaşam stresi arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan bir çalışma sonucunda depresyon ile diyetle alınan A vitamini, folik asit, C vitamini ve kalsiyum arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Park ve ark, 2019).

Yaşlı Avustralyalı erkeklerde antioksidan alımı, beslenme düzeni ve depresif belirtiler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada diyetle antioksidan, A, E, C vitamini ve çinko alımları değerlendirilmiş ve depresif belirtilerin E vitamini ve çinko yetersizliğinde arttığı, diğerlerinin depresif belirtilerle anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Das ve ark, 2020).

Omega-3 ve askorbik asit takviyesinin oksidatif stresi ve depresyonu azaltmadaki etkisini inceleyen randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada 136 erkek katılımcı 4 gruba (omega3 + AA, sadece omega 3, sadece AA, çift plasebo) ayrılmıştır. Çalışma sonucunda ölçek skorunun her 4 grupta da anlamlı düzeyde azaldığı ancak yalnızca omega-3 yağ asidi takviyesi grubunda azalma düzeyinin daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (Khajehnasiri ve ark, 2016).

Diabetik hastalarda iki antioksidan vitaminin (C vitamini ve E vitamini) stres, depresyon ve anksiyete düzeyleri üzerindeki etkileri değerlendiren altı haftalık randomize tek-kör çalışmada, hastalar rastgele olarak E vitamini (400 IU gün⁻¹), C vitamini (1000 mg gün⁻¹) ve plasebodan oluşan üç gruba ayrılmıştır. C vitamini grubunda diğer gruplara göre kaygı düzeyinde anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir ancak stres ve depresyon puanlarındaki değişiklikler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu çalışmada, kısa süreli C vitamini takviyesinin, oksidatif hasarı hafifleterek diyabetik hastalarda kaygı

düzeylerini azaltmada güvenli ve faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (Mazloom ve ark, 2013).

Fritz ve ark (2014); yardımcı bir kanser tedavisi olarak intravenöz C vitamini etkinliğini değerlendiren insan müdahale ve gözlem çalışmalarının sistematik bir incelemesini gerçekleştirmiş ve sonuçta intravenöz C vitamininin yaşam kalitesini ve fiziksel işlevi iyileştirebileceğini ayrıca mide bulantısı, uykusuzluk, halsizlik, kabızlık ve depresyon gibi kemoterapinin bazı yan etkilerini önleyebileceğini bildirmiştir (Fritz ve ark, 2014).

Sağlıklı genç yetişkinlere uygulanan sürekli salımlı askorbik asit (3000 mg/gün) ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, 14 günlük bir çalışma, bu bileşiğin cinsel ilişki sıklığını artırdığını ve ruh halini iyileştirdiğini göstermiştir (Brody, 2002).

Yaşları 65-75 arasında değişen 133 erkek ve 146 kadının katıldığı kesitsel bir çalışmada, askorbik asit alımı ile depresif belirtiler arasında negatif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Depresif belirtiler, C vitamini alımının en yüksek diliminde en düşük dilime göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Oishi ve ark, 2009).

Çift kör, plasebo kontrollü bir pilot çalışma, depresif pediatrik hastalarda fluoksetin ile kombinasyon halinde uygulanan askorbik asidin etkinliğini araştırmış, 6 ay boyunca askorbik asit (1 g/gün) ve fluoksetin ile birlikte tedavi edilen hastalarda, fluoksetin ve plasebo alanlara kıyasla depresif semptomlarda önemli bir azalma görülmüştür (Amr ve ark, 2013). Bu sonuçlarla uyumlu olarak, askorbik asitin zihinsel depresyon ilaç tedavisine etkisini inceleyen klinik bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış ve 8 hafta boyunca bir gruba antidepresanla birlikte askorbik asit tableti, diğerine antidepresanlarla birlikte plasebo tableti verilmiş, askorbik asidin depresyon tedavisinde antidepresanla birlikte terapötik açıdan faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Aburawi, 2014). Sonuçlardan farklı olarak; majör depresif bozukluğu olan yetişkin hastaların tedavisinde C vitamininin etkinliğini araştıran, 8 haftalık randomize, çift-kör, plasebo kontrollü başka bir klinik çalışmada ise tedavi grubundaki 21 hastaya sitalopram ve C vitamini, kontrol grubundaki 22 hastaya sitalopram ve plasebo verilmiştir. Her iki grupta da depresyon semptomlarının azaldığı, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna varılmıştır (Sahraian ve ark, 2015).

3. SONUÇ

B grubu vitaminlerin depresyonda önemli bir rol oynadığını bildiren çalışma sayısı giderek artmaktadır. Özellikle tiamin, niasin, pridoksin, folat ve kobalamin vitaminleri nöral fonksiyon için gereklidir ve eksiklikleri depresyonla ilişkilendirilmiştir. B6 vitamini serotonin üretiminde rol oynamaktadır. Dolayısıyla depresyona yakalanma riskiyle ters orantılıdır. Düşük B12 vitamini

seviyeleri depresyonun ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Folat antidepresan ilaçların etkinliğini artırarak depresyonun iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Mevcut literatür verileri, depresif bozukluğu olan hastalarda C vitamini eksikliğinin çok yaygın olduğunu göstermektedir. Yapılan birçok çalışma C vitamini gibi antioksidanların diyetle yüksek alımının da daha iyi ruh hali ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu vitaminlerin depresyonla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar dışında depresyonla ilişkilendirmeyen çalışmalar da mevcuttur. Bu nedenle B grubu ve C vitaminlerinin depresyondaki etkilerini anlayabilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Abdou E, Hazell AS, 2014. Thiamine Deficiency: An Update of Pathophysiologic Mechanisms and Future Therapeutic Considerations. *Neurochemical research*.
- Aburawi SM, Ghambirlou FA, Attumi AA, Altubuly RA, Kara AA, 2014. Effect of Ascorbic Acid on Mental Depression Drug Therapy: Clinical Study. *J Psychol Psychother* 4, 131.
- Adan RAH, Beek EM, Buitelaar JK, Cryan JF, 2019. Nutritional Psychiatry: Towards Improving Mental Health By What You Eat. *European Neuropsychopharmacology*, 29, 12, 1321-1332.
- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ, Türkçapar H, İşcan N, Özbay H, 1996. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ)'nin Geçerliği, Güvenirliliği ve Klinikte Kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4(4), 251-9.
- Albayrak EÖ, Ceylan M E, 2004. Depresyon Etiyolojisinde Nörobiyolojik Etkenler. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 17(1):27-33.
- Albert PR, 2015. Why is depression more prevalent in women?. *Journal of Psychiatry and Neuroscience: Japon*, 40(4), 219.
- Almeida OP, Ford AH, Flicker L, 2015. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *International psychogeriatrics*, 27, 727-737.
- Almeida OP, Ford AH, Flicker L, 2015. Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of folate and vitamin B12 for depression. *International psychogeriatrics / IPA*, 27, (5), 727-737.
- American Psychiatric Association, 2017. What Is Depression?. Web:<https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>.
- Amr M, Mogy A, Shams T, Vieira K, Lakhan SE, 2013. Efficacy of vitamin C as an adjunct to fluoxetine therapy in pediatric major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr. J*, 12, 31.
- Aydemir Ö, Güvenir T, Küey L, Kültür S, 1997. Hastane anksiyete ve depresyon ölçeği türkçe formunun geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 8(4), 280-7.
- Azmitia EC, 2020. Evolution of serotonin: sunlight to suicide. In *Handbook of behavioral neuroscience*, 31: 3-22.
- Bains N, Abdijadid S, 2021. Major Depressive Disorder (Nursing). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Bajpai A, Verma AK, Srivastava M, Srivastava R, 2014. Oxidative stress and major depression. *J. Clin. Diagn. Res*, 8:4-7.

- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives Of General Psychiatry*. 1961, 561-71.
- Bender A, Hagan KE, Kington N, 2017. The association of folate and depression: A meta-analysis. *Journal of psychiatric research*, 95: 9-18.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB, Stuart AL, Hayley, Byrne M, 2013. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 11, 200.
- Blampied M, Bell C, Gilbert C, Rucklidge JJ, 2020. Broad spectrum micronutrient formulas for the treatment of symptoms of depression, stress, and/or anxiety: A systematic review. *Expert review of neurotherapeutics*, 20, 351-371.
- Blaschke K, Ebata KT, Karimi MM, Zepeda-Martinez JA, Goyal P, Mahapatra S, Tam A, Laird DJ, Rao A, Lorincz MC, 2013. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature*, 500, 222–226.
- Bornstein SR, Yoshida-Hiroi M, Sotiriou S, Levine M, Hartwig HG, Nussbaum RL Eisenhofer G, 2003. Impaired adrenal catecholamine system function in mice with deficiency of the ascorbic acid transporter (SVCT2). *FASEB J*, 17, 1928–1930.
- Bottiglieri T, 2005. Homocysteine and folate metabolism in depression. *Progress in neuropsychopharmacology & biological psychiatry*, 29, (7), 1103-1112.
- Bozdemir N, Karakuş G, Kurdak H, 2017. Türkiye ve dünyada erişkin depresyonu epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular*. 8(1), 1- 6.
- Brody S, 2002. High-dose ascorbic acid increases intercourse frequency and improves mood: a randomized controlled clinical trial. *Biol. Psychiatry*, 52, 371-374.
- Bulloch AG, Williams JV, Lavorato DH, Patten SB, 2017. The depression and marital status relationship is modified by both age and gender. *Journal of Affective Disorders*, 223, 65-68.
- Cabout M, Brouwer IA, Visser M, Moodfood Consortium Van Strien T, Elstgeest L, Marking C, 2017. The Moodfood project: prevention of depression through nutritional strategies. *Nutrition Bulletin*, 42: 94-103.
- Carr AC, 2017. Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 9, 1211.
- Carr AC, Bozonet SM, Pullar JM, Vissers MC, 2013. Mood improvement in young adult males following supplementation with gold kiwifruit, a high-vitamin C food. *J. Nutr. Sci*, 2.
- Cheraskin E, Ringsdorf WM, Medford FH, 1976. Daily vitamin C consumption and fatigability. *J. Am. Geriatr. Soc*, 24, 136–137.
- Cox, D.L.N.M.M. *Principles of Biochemistry* Freeman, 2013.

- Curtin A, Johnston CS, 2022. Vitamin B6 supplementation reduces symptoms of depression in college women taking oral contraceptives: a randomized, double-blind crossover trial. *J.Diet.Suppl*, 1-13.
- Çelik FH, Hocaoglu Ç, 2016. Major depresif bozukluk'tanımı, etyolojisi ve epidemiyolojisi: bir gözden geçirme. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6(1), 51-66.
- Das A, Cumming RG, Naganathan V, 2020. The association between antioxidant intake, dietary pattern and depressive symptoms in older Australian men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *European Journal of Nutrition*.
- De Oliveira IJ, de Souza VV, Motta V, Da-Silva SL, 2015. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Anxiety in Students: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pak. J. Biol. Sci*, 18, 11–18.
- Delgado PL, 2000. Depression: The case for a monoamine deficiency. *J. Clin. Psychiatry*, 61, 7–11.
- Diliberto EJ, Daniels AJ, Viveros OH, 1991. Multicompartmental secretion of ascorbate and its dual role in dopamine beta-hydroxylation. *Am. J. Clin. Nutr*, 54, 1163S–1172S.
- Du J, Cullen JJ, Buettner GR, 2012. Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta*, 1826, 443–457.
- Ebesunun MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owocye OA, 2012. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B(12), folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients. *African journal of psychiatry*, 15, (1), 25-29.
- Elder BL, Mosack V, 2011. Genetics of depression: an overview of the current science. *Issues in mental health nursing*, 32(4), 192-202.
- Elstgeest LE, Visser M, Penninx BW, Colpo M, Bandinelli S, Brouwer IA, 2019a. Bidirectional associations between food groups and depressive symptoms: longitudinal findings from the Invecchiare in Chianti (InCHIANTI) study. *British Journal of Nutrition*, 121, 439-450.
- Ersan E, Abay E, 2001. Depresyonun genetik nedenleri. *Duygudurum dizisi*, 6:277-82.
- Farhadnejad H, Tehrani AN, Salehpour A, Hekmatdoost A, 2020. Antioxidant vitamin intakes and risk of depression, anxiety and stress among female adolescents. *Clinical Nutrition Espen*, 40:257-262.
- Fekadu N, Shibeshi W, Engidawork E, 2017. Major depressive disorder: pathophysiology and clinical management. *J Depress Anxiety*, 6, 255-257.
- Ferriani LO, Silva DA vd, 2022. Associations of depression and intake of antioxidants and vitamin B complex: Results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Journal of Affective Disorders* 297, 259–268.

- Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, Sarris J, 2019. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*, 81, 265-275.
- Firth, J., Gangwisch, J. E., Borisini, A., Wootton, R. E., Mayer EA. (2020). Food and mood: how do diet and nutrition affect mental wellbeing?. *BMJ*, 369
- Fritz H, Flower G, Weeks L, Cooley K, Callachan M, McGowan J, Skidmore B, Kirchner L, Seely D, 2014. Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. *Integr. Cancer Ther*, 13:280–300.
- Gariballa S, 2014. Poor vitamin C status is associated with increased depression symptoms following acute illness in older people. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2014;84:12–17.
- Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam A, Gautam S, 2012. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J. Psychiatry*, 54:244–247.
- Geng C, Shaikh AS, Han W, Chen D, Guo Y, Jiang P, 2019. Vitamin D and depression: mechanisms, determination and application. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 28(4), 689-694.
- Gilbody S, Lightfoot T, Sheldon T, 2007. Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *Journal of epidemiology and community health*, 61, (7), 631-637.
- Gugeon L, 2014. Nutritional predictors of depression in a cohort of community-dwelling elderly Canadians: NuAge cohort. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme*, 39, (12), 1412.
- Hacımusalar Y, Eşel E, 2018. Suggested biomarkers for major depressive disorder. *Noropsikiyatri Ars*, 55, 280–90.
- Haddad SK, Reiss D, Spotts EL, Ganiban J, Lichtenstein P, Neiderhiser JM, 2008. Depression and internally directed aggression: genetic and environmental contributions. *Journal of the American Psychoanalytic Association*, 56(2), 515-550.
- Hamilton MA, 1960. rating scale for depression. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56-62.
- Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J, 2014. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function?. *Nutrients*, 6(9), 3818-3846.
- Hisli N, 1989. Beck depresyon envanterinin üniversite öğrencileri için geçerliliği, güvenirliği, 3-13.
- Hoehn SK, Kanfer JN, 1980. Effects of chronic ascorbic acid deficiency on guinea pig lysosomal hydrolase activities. *J. Nutr.* 1980, 110, 2085–2094.

- Holmans P, Weissman M, Zubenko G, Scheftner W, Crowe R, DePaulo J, Levinson D, 2007. Genetics of recurrent early-onset major depression (GenRED): final genome scan report. *American Journal of Psychiatry*, 164(2), 248-258.
- Hornig D, 1975. Distribution of ascorbic acid, metabolites and analogues in man and animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 258, 103–118.
- Hu D, Cheng L, Jiang W, 2019. Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies. *Journal of affective disorders*, 245, 348- 355.
- Huang Q, Liu H, Suzuki K, Ma S, 2019. Linking what we eat to our mood: a review of diet, dietary antioxidants, and depression. *Antioxidants*, 8, 9, 1-18.
- Huang R, Wang K, Hu J, 2016. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled Trials. *Nutrients*, 8(8):483.
- Huang S, Zhang J, Wang L, Huang L, 2013. Effect of abiotic stress on the abundance of different vitamin B6 vitamers in tobacco plants. *Plant physiology and biochemistry: PPB / Societe francaise de physiologie vegetale*, 66, 63-67.
- Hughes RE, Hurley RJ, Jones PR, 1971. The retention of ascorbic acid by guinea-pig tissues. *Br. J. Nutr*, 6, 433–438.
- Husted KS, Bouzinova EV, 2016. The importance of n-6/n-3 fatty acids ratio in the major depressive disorder. *Medicina*, 52, 139-147.
- Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E, 2004. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, 73, (6), 340-343.
- Hvas AM, Juul S, Bech P, Nexø E, 2004. Vitamin B6 level is associated with symptoms of depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, 73, (6), 340-343.
- Jacka FN, O'neil A, Opie R, Itsopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, Berk M, 2017. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES'trial). *BMC medicine*, 15, 1-13.
- Jeon SW, Kim YK, 2018. The role of neuroinflammation and neurovascular dysfunction in major depressive disorder. *J. Inflamm. Res*, 11, 179–192.
- Kafes AY, 2021. Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine bir bakış. *Humanistic Perspective*, 3(1), 186-194.
- Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H, 2011. Depresyon ve anksiyete bozuklukları. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 45(2), 65-74.
- Karayiğit N, 2017. Sosyo ekonomik düzeyin psiko-sosyal gelişim ve dindarlığa etkileri. *Pamukkale Üniversitesi İlahiyat Fakültesi Dergisi*, 4(7), 119-133. 93.

- Kendler KS, Gardner CO, 2014. Sex differences in the pathways to major depression: a study of opposite-sex twin pairs. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 426-435.
- Khajehnasiri F, Akhondzadeh S, 2016. Are Supplementation of Omega-3 and Ascorbic Acid Effective in Reducing Oxidative Stress and Depression among Depressed Shift Workers. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 85, 5-6.
- Khayyat-zadeh SS, Omran-zadeh A vd, 2020. Dietary antioxidants and fibre intake and depressive symptoms in Iranian adolescent girls. *Public Health Nutrition*: 24(17), 5650–5656.
- Kim J vd, 2017. Relationship between Dietary Intake and Depression in Metabolic Syndroem among Korean Adults: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2014. *Agric Med Community Health*, 42(2):79-86.
- Kim TH, Choi JY, Lee HH, Park Y, 2015. Associations between Dietary Pattern and Depression in Korean Adolescent Girls. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol*, 28:533–537.
- Knuppel A, Shipley MJ, Llewellyn CH, Brunner EJ, 2017. Sugar intake from sweet food and beverages, common mental disorder and depression: prospective findings from the Whitehall II study. *Scientific reports*, 7, 1-10.
- Kobayashi D, Yoshimura T, Johno A, Ishikawa M, Sasaki K, Wada K, 2015. Decrease in pyridoxal-5'-phosphate concentration and increase in pyridoxal concentration in rat plasma by 4'- O-methylpyridoxine administration. *Nutrition research*.
- Koh F, Charlton K, Walton K, McMahon A, 2015. Role of dietary protein and thiamine intakes on cognitive function in healthy older people: a systematic review. *Nutrients*, 2;7(4):2415-39.
- Köhler CA, Freitas TH, Stubbs B ve ark. 2018. Peripheral alterations in cytokine and chemokine levels after antidepressant drug treatment for major depressive disorder: systematic review and meta-analysis. *Mol Neurobiol*, 55, 4195–206.
- Kris-Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Woodward-Lopez G, 2021. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutrition reviews*, 79, 247-260.
- Kris Etherton PM, Petersen KS, Hibbeln JR, Hurley D, Kolick V, Peoples S, Woodward-Lopez G, 2021. Nutrition and behavioral health disorders: depression and anxiety. *Nutrition reviews*, 79: 247-260.
- Kuffel A, Eikelmann S, Terfehr K, Mau G, Kuehl LK, Otte C, Lowe B, Spitzer C, Wingenfeld K, 2014. Noradrenergic blockade and memory in patients with major depression and healthy participants. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 86-90.

- Kuzkaya N, Weissmann N, Harrison DG, Dikalov S. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: Implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J. Biol. Chem.*
- Lang UE, Beglinger C, Schweinfurth N, Walter M, Borgwardt S, 2015. Nutritional aspects of depression. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 37(3), 1029–1043.
- LaPierre TA, 2009. Marital status and depressive symptoms over time: age and gender variations. *Family Relations*, 58(4), 404-416.
- Levine M, Conry-Cantilena C Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, Park JB, Lazarev A, Graumlich JF, King J, 1996. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 3704–3709.
- Lim SY, Kim EJ, Kim A, Lee JH, 2016. Nutritional factors affecting mental health. *Clinical nutrition research*, 5, 3, 143- 152.
- Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J, 2013. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*, 5, 2860–2879
- Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J, 2013. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*, 5, 2860–2879.
- Liu, T, Zhong S, Liao X, Chen J, He T, Lai S, Jia YA, 2015. Meta-Analysis of Oxidative Stress Markers in Depression. *PLoS ONE*, 10, 0138904.
- Lopresti AL, Maker GL, Hood SD ve ark, 2014. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*, 48, 102–111.
- Mahdaviifar B ve ark, 2021. Dietary intake of B vitamins and their association with depression, anxiety, and stress symptoms: A cross-sectional, population-based survey. *Journal of Affective Disorders*, 288, 92-98.
- Majumder S, Soriano J, Louie Cruz A, Dasanu CA, 2013. Vitamin B12 deficiency in patients undergoing bariatric surgery: preventive strategies and key recommendations. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*, 9, (6), 1013-1019.
- Malouf R, Grimley Evans J, 2003. The effect of vitamin B6 on cognition. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4).
- Marks AD, 2009. *Basic Medical Biochemistry A clinical Approach* 3rd edition. Lippincott Williams and Wilkins.
- Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM, 2021. Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients*, 13, 923.

- May JM, Qu ZC, Meredith ME, 2012. Mechanisms of ascorbic acid stimulation of norepinephrine synthesis in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 426, 148–152.
- Mazereeuw G, Herrmann N, Andreazza A, 2015. A meta-analysis of lipid peroxidation markers in major depression. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11, 2479–91.
- Mazloom Z, Ekramzadeh M, Hejazi N, 2013. Efficacy of Supplementary Vitamins C and E on Anxiety, Depression and Stress in Type 2 Diabetic Patients: A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*.
- Mcguire S, 2016. Scientific report of the 2015 dietary guidelines advisory committee. Washington, dc: Us departments of agriculture and health and human services, 2015. *Advances in nutrition*, 7, 202–204.
- Mcnamara RK, Almeida DM, Strawn JR, 2019. Fish Oil Supplementation for Depression: Rationale and Mechanisms. In *The Molecular Nutrition of Fats*, 377–387.
- Medina-Rodriguez EM, Lowell JA, Worthen RJ ve ark, 2018. Involvement of innate and adaptive immune systems alterations in the pathophysiology and treatment of depression. *Front Neurosci* 12;1–14.
- Middleton HM, 1986. Intestinal hydrolysis of pyridoxal 5'-phosphate in vitro and in vivo in the rat. Effect of protein binding and pH. *Gastroenterology*, 91, (2), 343–350.
- Miki T, Kochi T, Eguchi M, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kurotani K, Ito R, Akter S, Kashino I, Pham NM, Kabe I, Kawakami N, Mizoue T, Nanri A, 2015. Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition Burbank, Los Angeles County, Calif*, 31(5), 686–690.
- Mikkelsen K, Stojanovska L, Apostolopoulos V, 2016. The Effects of Vitamin B in Depression. *Current medicinal chemistry*, 23(38): 4317–4337.
- Mikkelsen K, Stojanovska L, Apostolopoulos V, 2016. The effects of vitamin B in depression. *Current medicinal chemistry*, 23, 4317–4337.
- Minor EA, Court BL, Young JI, Wang G, 2013. Ascorbate induces ten-eleven translocation (Tet) methylcytosine dioxygenase-mediated generation of 5-hydroxymethylcytosine. *J. Biol. Chem*, 288, 13669–13674.
- Modi S, Rana P, Kaur P, Rani N, Khushu S, 2014. Glutamate level in anterior cingulate predicts anxiety in healthy humans: a magnetic resonance spectroscopy study. *Psychiatry research*, 224, (1), 34–41.
- Molendijk M, Molero P, Sanchez-Pedreno FO, Van DER Does W, Martinezgonzalez MA, 2018. Diet quality and depression risk: a systematic review and

doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Journal of affective disorder*.

- Monroe SM, Slavich GM, Gotlib IH, 2014. Life stress and family history for depression: The moderating role of past depressive episodes. *Journal of Psychiatric Research*, 49, 90-95.
- Montgomery SA, Asberg M. A, 1979. New depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*, 382-9.
- Mora C, Zonca V, Riva MA ve ark, 2018. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn* 18, 513–29.
- Mulinari S, 2012. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *Journal of the history of the neurosciences*, 21, (4), 366-392.
- Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, 2010. Dietary folate, riboflavin, vitamin B-6, and vitamin B-12 and depressive symptoms in early adolescence: the Ryukyus Child Health Study. *Psychosom Med*, 72:763–768.
- Murakami K, Mizoue T, Sasaki S, Ohta M, Sato M, Matsushita Y, Mishima N, 2008. Dietary intake of folate, other B vitamins, and omega-3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive symptoms in Japanese adults. *Nutrition*, 24(2), 140-7.
- Nikseresht S, Etebary S, Karimian M, Nabavizadeh F, Zarrindast MR, Sadeghipour HR, 2012. Acute administration of Zn, Mg, and thiamine improves postpartum depression conditions in mice. *Archives of Iranian medicine*, 15, (5), 306-311.
- Nutt DJ, 2006. The role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *The Journal of clinical psychiatry*, 67, 3-8.
- Oishi J, Doi H, Kawakami N, 2009. Nutrition and depressive symptoms in community-dwelling elderly persons in Japan. *Acta Med. Okayama*, 63.
- Oldra CM, Benvegnu DM, 2020. Relationships between depression and food intake in climacteric women. *Climacteric*, 23, 474, 81.
- Olfson M, Marcus SC, 2009. National patterns in antidepressant medication treatment. *Archives of general psychiatry*, 66, (8), 848-856.
- Oliveira NG, Teixeira IT, Theodoro H, Branco CS, 2019. Dietary total antioxidant capacity as a preventive factor against depression in climacteric women. *Dement. neuropsychol*.
- Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN, 2017. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional neuroscience*, 20, 161-171.
- Opie RS, Itsiopoulos C, Parletta N, Sanchez-Villegas A, Akbaraly TN, Ruusunen A, Jacka FN, 2017. Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional neuroscience*, 20, 161-171.

- Owen L, Corfe B, 2017. The role of diet and nutrition on mental health and wellbeing. *Proceedings of The Nutrition Society*, 76, 4, 425-426.
- Özer S, Demir B, Tuğal Ö, Kabakçı E, 2001. Montgomery–Asberg depresyon değerlendirme ölçeği: değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması.
- Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre R S, 2019. Stress, epigenetics and depression: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102, 139-152.
- Park SH, Oh EY, Kim SH, Chang KJ, 2019. Taurine 11. Relationship Among Dietary Taurine Intake, Dietary Attitudes, Dietary Behaviors, and Life Stress by Depression in Korean Female College Students.
- Park SJ, Choi JH, Lee JY, 2018. Association between nutrient intakes and prevalence of depressive disorder in Korean adults: 2014 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *J Nutr Health*, 51, 414-422.
- Park YH, Choi-Kwon S, Park KA, 2017. Nutrient deficiencies and depression in older adults according to sex: a cross sectional study. *Nurs Health Sci*, 19:88-94.
- Parletta N, Milte CM, Meyer BJ, 2013. Nutritional modulation of cognitive function and mental health", the journal of nutritional biochemistry, 24, 5, 725-743.
- Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, Odea K, 2019. A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutritional neuroscience*, 22, 474-487.
- Patten SB, Williams, JV, Lavorato DH, Wang JL, Bulloch AG, Sajobi T, 2016. The association between major depression prevalence and sex becomes weaker with age. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 51(2), 203-210.
- Paul IA, Skolnick P, 2003. Glutamate and depression: clinical and preclinical studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 250-272
- Pawlak R, Lester SE, Babatunde T, 2014. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *European journal of clinical nutrition*, 68, (5), 541-548.
- Prohan M, Amani R, Nematpour S, Jomehzadeh N, Haghighizadeh MH, 2014. Total antioxidant capacity of diet and serum, dietary antioxidant vitamins intake, and serum hs-CRP levels in relation to depression scales in university male students. *Redox Rep*, 19:133-139.
- Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N, 2013. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: a meta-analysis. *Annals of neurology*, 74, 580-591.

- Rao TSS, Asha MR, Ramesh BN, Rao KSJ 2008. Understanding nutrition, depression and mental illnesses. *Indian Journal of Psychiatry*, 50, 2, 77-82.
- Rojas-Garcia A, Ruiz-Perez, I, Rodriguez-Barranco M, Bradley DCG, PastorMoreno G, Ricci-Cabello I, 2015. Healthcare interventions for depression in low socioeconomic status populations: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 38, 65-78.
- Rubio-López N, Morales-Suárez-Varela M, Pico Y, Livianos-Aldana L, Llopis-González A, 2016. Nutrient Intake and Depression Symptoms in Spanish Children: The ANIVA Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 13:352.
- Rucklidge JJ, Kaplan BJ, 2016. Nutrition and mental health. *Clinical Psychological Science*, 4, 6, 1082-1084.
- Sahraian A, Ghanizadeh A, Kazemeini F, 2015. Vitamin C as an adjuvant for treating major depressive disorder and suicidal behavior, a randomized placebo-controlled clinical trial. *Trials*, 16:94.
- Saldanha D, Kumar N, Ryali VSSR, Srivastava K, Pawar AA, 2009. Serum serotonin abnormality in depression. *Medical Journal Armed Forces India*, 65(2), 108-112.
- Sanchez-Villegas A, Perez-Cornago A, Zazpe I, Santiago S, Lahortiga F, Martinez-González MA, 2018b. Micronutrient intake adequacy and depression risk in the SUN cohort study. *European journal of nutrition*, 57, 2409-2419.
- Sanchez-Villegas A, Zazpe I, Santiago S, Perez-Cornago A, Martinezgonzalez MA, Lahortiga-Ramos F, 2018a. Added sugars and sugar-sweetened beverage consumption, dietary carbohydrate index and depression risk in the Seguimiento Universidad de Navarra (SUN) Project. *British Journal of Nutrition*, 119, 211-221.
- Sarris J, Logan AC, Akbaralu, T, Amminger P, 2015. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry, *The Lancet Psychiatry*, 2, 3, .271-274.
- Savaş AC, Erol F, 2017. Eğitim personellerinde iş stresinin işten ayrılma niyetine etkisinde depresyon düzeylerinin aracılık etkisi. *Yaşam Becerileri Psikoloji Dergisi*, 1(2), 115-123.
- Saveanu RV, Nemeroff CB, 2012. Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1):51- 71.
- Saveanu RV, Nemeroff CB, 2012. Etiology of depression: genetic and environmental factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51-71
- Sawada T, Yokoi K, 2010. Effect of zinc supplementation on mood states in young women: a pilot study. *European journal of clinical nutrition*, 64(3), 331–333.
- Schefft C, Kłarski LI, Bschor T, Koehler S, 2017. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 27, 1090-1109.

- Schefft C, Kilarski LL, Bschor T, Kohler S, 2017. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*, 27(11):1090-109.
- Shabbir F, Patel A, Mattison C, Bose S, Krishnamohan R, Sweeney E, Sandhu S, Nel W, Rais A, Sandhu R, Ngu N, Sharma S, 2013. Effect of diet on serotonergic neurotransmission in depression. *Neurochemistry international*, 62, (3), 324-329.
- Slavich GM, Irwin MR, 2014. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774.
- Smesny S, Baur K, Rudolph N, Nenadic I., Sauer H, 2010. Alterations of niacin skin sensitivity in recurrent unipolar depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 124, (3), 335-340.
- Solem S, Hagen R, Wang CE, Hjemdal O, Waterloo K, Eisemann M, Halvorsen M, 2017. Metacognitions and mindful attention awareness in depression: a comparison of currently depressed, previously depressed and never depressed individuals. *Clinical psychology & psychotherapy*, 24(1), 94–102.
- Sousa K T D, Marques E S, Levy R B, Azeredo C M, 2019. Food consumption and depression among Brazilian adults: results from the Brazilian National Health Survey, 2013. *Cadernos de saude publica*, 36, e00245818.
- Stegeren AH, 2008. The role of the noradrenergic system in emotional memory. *Acta psychologica*, 127, (3), 532-541.
- Sugden C, 2006. One-carbon metabolism in psychiatric illness. *Nutrition research reviews*, 19, 117-136.
- Syed EU, Wasay M, Awan S, 2013. Vitamin B12 supplementation in treating major depressive disorder: a randomized controlled trial. *The open neurology journal*, 7, 44-48.
- Şengül O, Uygur D, Güleç M, Dilbaz B, Şimşek EM, Göktolga U, 2014. The comparison of folate and vitamin B12 levels between depressive and nondepressive postmenopausal women. *Turkish journal of medical sciences*, 44, (4), 611-615.
- Tamam L, Namlı Z, Karaytuğ MO, 2012. Depresyon kliniği. *Türkiye Klinikleri Journal Psychiatry-Special Topics*, 5(2), 34-38.
- Thompson LJ, Proctor RC, 1953. Depressive and anxiety reactions treated with nicotinic acid and phenobarbital. *North Carolina medical journal*, 14, (9), 420-426.
- Ulutaş ÇÜ, 2009. Yoksulluğun kadınlaşması ve görünmeyen emek. *Çalışma ve Toplum*, 2(21), 25-40.

- Uzuner A, Akman M, 2017. Depresyonun Nörobiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Family Medicine-Special Topics*, 8(1), 7-14.
- Van Praag HM, 2005. Can stress cause depression?. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6, 5-22.
- Vashum KP, McEvoy M, Milton AH, McElduff P, Hure A, Byles J, Attia J, 2014. Dietary zinc is associated with a lower incidence of depression: findings from two Australian cohorts. *Journal of affective disorders*, 166, 249– 257.
- Vissers MC, Bozonet SM, Pearson JF, Braithwaite LJ 2011. Dietary ascorbate intake affects steady state tissue concentrations in vitamin C-deficient mice: Tissue deficiency after suboptimal intake and superior bioavailability from a food source (kiwifruit). *Am. J. Clin. Nutr*, 93, 292–301.
- Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith SM, Bradley KM, Jager C, Budge MM, Smith AD, 2008. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*, 71, (11), 826-832.
- Walker JG, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Jorm AF, Hickie I, Fenech M, Kljakovic M, Crisp D, Christensen H, 2012. Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms--the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition* 95, (1), 194-203.
- Wang AN, Luo J, Zhang TH, Zhang DF, 2021. Dietary vitamin C and vitamin C derived from vegetables are inversely associated with the risk of depressive symptoms among the general population. *Antioxidants (Basel)*, 10:1984.
- Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J, 2018. Zinc, magnesium, selenium and depression: a review of the evidence, potential mechanisms and implications. *Nutrients*, 10, 584-589.
- Wang Y, Liu XJ, Robitaille L, Eintracht S, MacNamara E, Hoffer LJ, 2013. Effects of vitamin C and vitamin D administration on mood and distress in acutely hospitalized patients. *Am. J. Clin. Nutr*, 98, 705–711.
- Watanabe H, Ishida S, Konno Y, 2012. Impact of dietary folate intake on depressive symptoms in young women of reproductive age. *J Midwifery Womens Health*, 57:43–48.
- Włodarczyk A, Cubala, WJ, Stawicki M, 2021. Ketogenic diet for depression: a potential dietary regimen to maintain euthymia?. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109, 1-6.
- Wolfe AR, Arroyo C, Tedders SH, Li Y, Dai Q, Zhang J, 2011. Dietary protein and protein-rich food in relation to severely depressed mood: a 10 year follow-up of a national cohort. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35, 232-238.

- Wu Y, Zhang L, Li S, Zhang D, 2022. Associations of dietary vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12 with the risk of depression: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 80(3), 351–366.
- Yildirim E, Tan M N, 2017. Depresyonda Risk Faktörleri, Belirti ve Bulgular. *Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği-Özel Konular*, 8(1), 15-20.
- Zhang G, Ding H, Chen H, Ye X, Li H, Lin X, Ke Z, 2013. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *The Journal of nutrition*, 143, (1), 53-58.
- Zhang G, Ding H, Chen H, Ye X, Li H, Lin X, Ke Z, 2013. Thiamine nutritional status and depressive symptoms are inversely associated among older Chinese adults. *The Journal of nutrition*, 143, (1), 53-58.
- Zhang TY, Meaney MJ, 2010. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annu. Rev. Psychol*, 61, 439–466.
- Zigmond AS, Snaith RP, 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatry scand*, 361-70.
- Zou W, Feng R, Yang Y, 2018. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. *PLoS ONE*, 13, e0197267.

6. Bölüm

Diş Hekimliğinde 3B Yazıcı Teknolojileri

Hilal UÇAK¹, Zeynep BAŞAĞAOĞLU DEMİREKİN²

1. 3B Baskıya Genel Bakış

3B baskı, nesneleri katman katman inşa eden ve nihai ürünü bu katmanların bir araya gelmesiyle oluşturan bir üretim yöntemidir. Bu süreç, daha doğru bir terimle eklemeli üretim (additive manufacturing) olarak adlandırılır ve literatürde "hızlı prototipleme (RP)", "katı serbest biçimli Eklemeli üretim, bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımları ile entegre çalışır. Bu yazılımlar aracılığıyla oluşturulan dijital tasarım, yazıcılara aktarılarak fiziksel nesneler üç boyutlu biçimde oluşturulur(1,2).

2. 3B Baskının Temel Çalışma Prensibi

3B yazdırma süreci dört temel aşamadan oluşur(3–5) :

1. Yazılım veya tarayıcı aracılığıyla üç boyutlu bir modelin oluşturulması
2. Bu modelin ince katmanlara bölünmesi
3. Modelin katman katman fiziksel olarak üretilmesi
4. Gerekli ise, baskı sonrası işlemlerle bitirme ve düzeltme yapılması

Bu üretim yönteminde farklı teknolojiler kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan teknikler arasında stereolitografi (SLA), seçici lazer sinterleme (SLS), eritilmiş yığılma modelleme (FDM), dijital ışık işleme (DLP), polijet yazdırma ve biyoyazdırma yer almaktadır. (5–10) Her bir teknik, kullanılan ışık kaynağı, malzeme tipi ve çözünürlük gibi yönlerden farklılık gösterir.

3. 3B Yazıcıların Mekanik Yapısı ve CAD Entegrasyonu

Mekanik açıdan bakıldığında, 3B yazıcılar genellikle basit yapıları robotik cihazlardır. Ancak bu cihazların etkin çalışabilmesi, onları yönlendiren bilgisayar destekli tasarım (CAD) yazılımlarına bağlıdır. CAD sistemleri yalnızca genel mühendislik ve üretim süreçlerinde değil, diş laboratuvarları ve klinik

¹ Uzm. Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, hilal.ucak4@gmail.com, 0009-0006-1081-0682

² Doç.Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, dtzeynepbasagaoglu@yahoo.com.tr, 0000-0001-6717-8370

ortamlarında da yaygın olarak kullanılmaktadır(11) Bu yazılımlar sayesinde, sanal ortamda detaylı dijital tasarımlar oluşturmak mümkündür.

4. Tarihçesi ve Teknolojik Gelişim Süreci

Eklemeli üretim, 1980'li yılların başlarında geliştirilen bir teknoloji olup, 1986 yılında Charles W. Hull tarafından alınan 3B yazıcı patenti ile ticarileşmiştir(12) Bu alandaki öncüler arasında Scott Crump (Stratasys) ile Hans J. Langer ve Hans Steinbichler (EOS) da yer almaktadır(13) Bu teknolojinin evrimi, bilgisayar yazılımları ve dijital tarama sistemlerindeki gelişmelerle hız kazanmıştır. Başlangıçta yalnızca sanayi uygulamalarına hizmet eden bu teknoloji, günümüzde diş hekimliği ve cerrahi gibi tıbbi alanlarda da yaygın şekilde kullanılmaktadır(14,15).

Diş hekimliği özelinde, 3B baskıya uygun veriler yalnızca CAD ile tasarlanmamakta, aynı zamanda dijital tarayıcılar ve görüntüleme sistemleriyle doğrudan elde edilmektedir. Bu sistemler arasında bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) ve optik yüzey tarayıcıları yer alır. Özellikle CBCT ve optik tarama teknolojilerindeki ilerlemeler, restoratif ve implant diş hekimliğinde önemli değişimlere yol açmıştır.

Bu güçlü teknolojiler, yalnızca teknik bilgi değil aynı zamanda malzeme bilimi, tasarım, biyomekanik gibi pek çok farklı alanda bilgi sahibi olan diş hekimleri ve diş teknisyenlerinin kullanımına sunulmuştur. Bu bireyler çoğu zaman farklı uzmanlık alanlarını bir araya getirebilen çok yönlü profesyoneller (polimatlar) olarak tanımlanabilir.(11)

5. Eklemeli Üretim Tekniğinin Avantajları

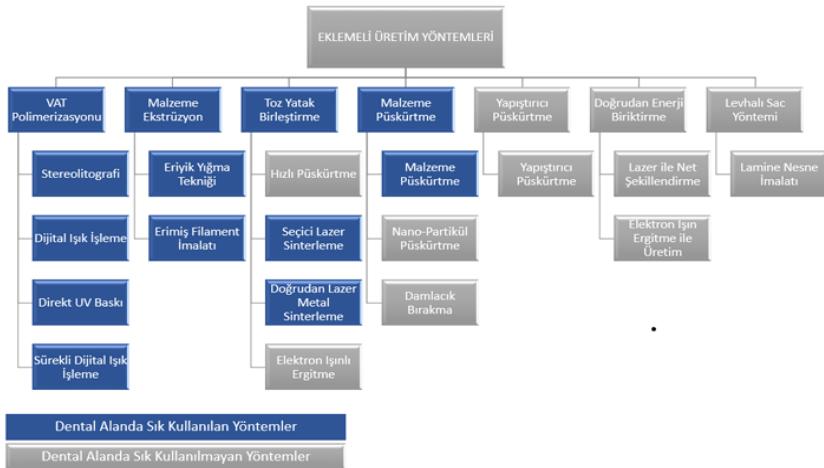
- Daha düşük maliyetle, yüksek doğruluk ve üstün dayanıklılığa sahip implantlar üretilmesini sağlar. Aynı zamanda bireysel ihtiyaçlara göre kişiye özel implant üretimi de yapılabilir.(16)
- Daha yüksek üretim sürdürülebilirliği sunarak çevresel etkileri azaltır.(17)
- Eklemeli üretim tekniği, aşındırıcı frezlere ihtiyaç duymaması, malzeme israfını ve enerji tüketimini azaltmasıyla daha düşük üretim maliyeti sunar.(17)
- Eklemeli üretim tekniği, pasif bir yöntem olarak, eksiltme üretiminde karşılaşılan frezlerin aşınması, gürültü, ısı üretimi ve yüzeyde hasar oluşumu gibi dezavantajları ortadan kaldırır.(18)
- Aynı anda birden fazla nesne üretilebilmesi, bu sayede üretim hızını artırmaktadır.(18)
- Dijital iş akışı sayesinde iş gücü ve laboratuvar kaynaklı hatalar azalır.(19)

6. Eklemeli Üretim Tekniğinin Dezavantajları

- Kullanılan reçine dağılmış olabilir ve ciltte tahrişe neden olabilir. Ayrıca, temas veya soluma yoluyla iltihaplanmalara yol açabilir.(18)
- Katman kalınlığı, mümkün olan en küçük çözünürlüğe ayarlanmadığı takdirde, bitmiş ürün üzerinde merdiven benzeri bir görüntü oluşabilir.(18)
- Üretimin son aşamasında ekstra kütleme işlemi gerektiği için materyallerde büzülme meydana gelebilir.(18)
- Piyasada bulunan birçok eklemeli üretim cihazı, diş hekimliği uygulamaları için özel olarak tasarlanmamıştır.(18)
- Cihazlar, belirli diş hekimliği uygulamaları için gerekli doğrulukta baskı yapmamaktadır; yüksek doğruluğa sahip cihazların ise üretim hızları daha düşüktür.(18)
- Baskı yönü, baskı açısı, lazer yoğunluğu ve hızı gibi parametreler, üretilen ürünün katman kalınlığını, baskı doğruluğunu, bükülme dayanımını ve pürüzlülüğünü önemli ölçüde etkiler.(20)
- Postpolimerizasyon süresi, kırılma direnci, eğilme dayanımı ve renk stabilitesi üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir.(21,22)

7. Eklemeli Üretim Tekniklerinin Sınıflandırılması

Farklı fonksiyonlara ve üretim amaçlarına hizmet eden birçok eklemeli üretim teknolojisi geliştirilmiştir. Günümüzde bu teknolojiler, yalnızca prototip üretimiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda çeşitli ürünlerin yapımında da giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. (13) Amerikan Test ve Materyal Kurumu (American Society for Testing and Materials; ASTM) standardına göre, eklemeli üretim teknolojileri yedi ana kategoriye ayrılmaktadır. (Tablo 1)



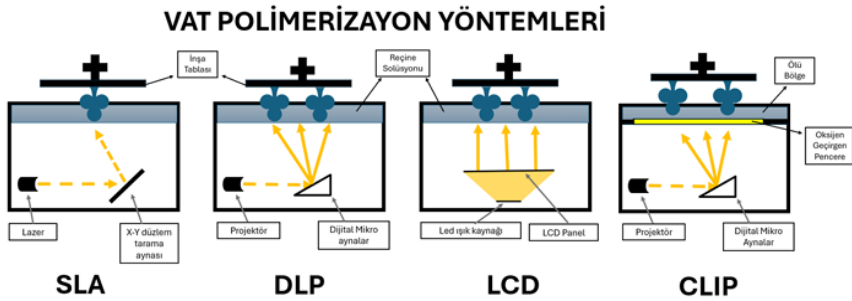
Tablo 1.Eklemeli Üretim Yöntemleri (56)

8. VAT Polimerizasyonu

Vat polimerizasyonu (Tank Foto Polimerizasyonu) yönteminin amacı, bir sıvı reçineyi topluca kürleyerek katmanlar halinde bir nesne üretmektir.(23)

Likit halindeki reçineyi sertleştirmek için belirli bir dalga boyundaki ışık kaynağı kullanılır. Reçine, bir vat veya tanka yerleştirilir ve z ekseninde yavaşça yükselen bir platform, her seferinde bir katman kürlenerek nesneyi oluşturur.(24)

Kullanılan ışık kaynağına göre vat polimerizasyonu yapan yazıcılar, dört farklı teknolojiye ayrılmaktadır: stereolitografi (SLA), dijital ışık işleme (DLP), likit kristal ekran (LCD) ve sürekli sıvı arayüz üretimi (CLIP). (Resim 1) (13) Hızlı yazma süresi, yüksek hassasiyet ve üretilen öğelerin daha düzgün yüzeylere sahip olması, vat polimerizasyonu ile çalışan bu dört teknolojinin temel avantajlarıdır.(25)



Resim 1.VAT Polimerizasyon Yöntemleri(13)

9. Stereolitografi (SLA)

1986 yılında Charles W. Hull, stereolitografiyi "Ultraviyole ışıkla sertleşen bir materyalin, birbiri üzerine ince tabakalar halinde yığılmasıyla katı nesnelerin üretimi" olarak tanımlamıştır. SLA üretim yöntemi, en bilinen ve en eski 3 boyutlu üretim sistemlerinden biridir. (26)

Üretim süreci, belirli aşamalar halinde ilerler. İlk olarak, CAD programı ile istenen nesnenin üç boyutlu modeli oluşturulur. Ardından, yazılım programı yardımıyla model ince katmanlara ayrılır. Tank içindeki fotoreaktif sıvı reçine, lazer tarafından taranarak sertleştirilir ve ilk tabaka oluşturulur. Platform, tankın içine 1 mm'den daha az bir miktarda indirilir ve lazer, yeni tabakayı tarar. Böylece ince tabakaların birbiri üzerine yığılmasıyla katı nesne oluşur. Bu tarama işlemi her bir katman için 1-2 dakika sürer. Üretim süresi genellikle 6-12 saat arasında değişirken, büyük ebatlı nesnelerin üretimi birkaç gün sürebilir. Katman yüksekliği 12-150 μm arasında değişir ve en yaygın kullanılan katman yüksekliği 100 μm 'dir. SLA üretim yönteminde doğruluk, kullanılan lazer ışınının çapı ve

nokta boyutuna bağlıdır. İşlem tamamlandıktan sonra, nesne bir çözücü ile durulanır ve ardından reçinenin tamamen sertleşmesi için ultraviyole(UV) cihaza yerleştirilir(26)

SLA teknolojisinin avantajları:

- SLA yöntemi, diş hekimliği, havacılık, otomotiv ve diğer birçok sektörde, karmaşık yapıları yüksek hassasiyetle üretme kapasitesine sahiptir. Bu yöntem, özellikle detaylı ve hassas prototiplerin ve son ürünlerin üretiminde tercih edilmektedir.(27)
- SLA yöntemi, çok sayıda cihaz sağlayıcı tarafından desteklenen en yaygın ve en eski hızlı prototipleme teknolojisidir.
- SLA üretim yönteminde istikrarlı bir baskı prosedürü vardır.
- Diğer fotopolimerize baskı yöntemleri ile karşılaştırıldığında, SLA üretim yönteminin çözünürlüğü daha yüksektir çünkü lazer ışınının boyutu baskı çözünürlüğüne bağlıdır.(28)
- SLA, mevcut teknolojiler arasında büyük boyutlu modelleri basabilen tek fotopolimerize 3 boyutlu baskı yöntemidir.(29)

•

SLA teknolojisinin dezavantajları:

- SLA, lazer ışınlarının hareketi nedeniyle yavaş bir tekniktir.
- Üretilen modellerin boyutu arttıkça baskı süresi de artmaktadır.
- Sıvı rezinlerin katyonik fotopolimerizasyon özelliğine sahip olma gerekliliği olduğu için sınırlı rezin seçeneği mevcuttur.(29)
- Hammadde maliyeti yüksek ve üretim haznesi küçüktür.(30)

9.1.1. Dijital Işık İşleme (DLP)

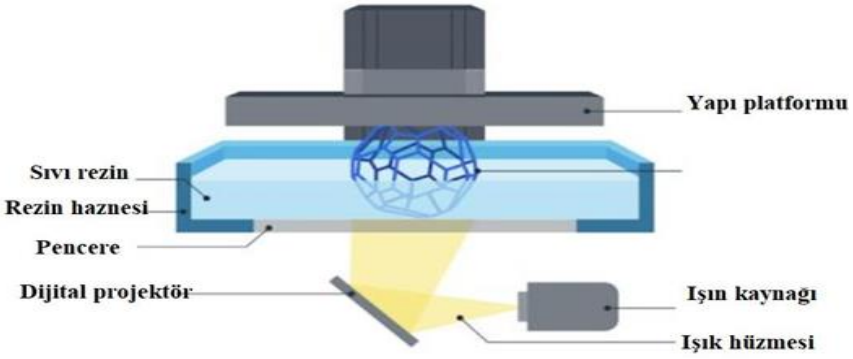
DLP yöntemi, 1977'de Larry Hornback tarafından geliştirilmiştir. DLP teknolojisini SLA'dan ayıran en önemli özellik, kullanılan ışık kaynaklarındaki farktır. DLP, lazer yerine bir projektör kullanarak likit reçinenin polimerizasyonunu gerçekleştirir. Binlerce mikro aynadan oluşan dijital mikro ayna cihazı (DMD), ışığı tek seferde üretilecek katmanın tüm kısımlarına yansıtarak her katmanı tek bir ışınla polimerize eder. Bu süreç, üç boyutlu bir ürünün tamamlanmasına kadar katman katman tekrarlanır. DLP tipi yazıcıların üretim hızı, SLA tipi yazıcıların noktadan noktaya yaklaşımına kıyasla daha yüksektir, çünkü DLP yöntemi tüm katmanı aynı anda polimerize eder.(31)

DLP tipi yazıcılarda, üretim süresini etkileyen başlıca parametreler katman kalınlığı ve reçinenin ışığa maruz kalma süresidir. Ayrıca, DLP yazıcılarının çözünürlüğünü belirleyen en önemli faktör, dijital mikro ayna cihazındaki ayna

sayısıdır. Ayna sayısı, yazıcının her bir katmandaki ayrıntıları ne kadar net şekilde üretebileceğini ve dolayısıyla çözünürlüğünü doğrudan etkiler. Yansıtılan pikselin boyutu, basılan ürünlerin çözünürlüğünü etkiler. DLP tipi yazıcıların baskı hızının artırılması, üretilen ürünlerin çözünürlüğünü ve yüzey detaylarını düşürür. Ancak, basılacak ürünün hacmi azaldığında, çözünürlük ve yüzey detaylandırma artar. Bu durum, küçük boyutlu parçaların daha yüksek çözünürlükle ve ince detaylarla üretilebileceğini gösterir.(32)

DLP ve SLA tipi yazıcılar, çözünürlük, ekipman maliyetleri ve baskı performansı arasında bir denge sağlar. Bu baskı sistemleri, genellikle tek bir reçine teknesinde ve tek bir tür ışıkla sertleştirilebilen reçine kullanır. (Resim 2) Bu durum, çok malzemeli ürünler üretmeyi zorlaştırır. Çok malzemeli baskılar, işlem süreci açısından oldukça kompleks olup, tek malzemeli baskılara kıyasla daha fazla işlem basamağı gerektirir. Örneğin, polimerize olmamış reçinenin yıkanması ve kazan değişimi gibi ek işlemler gerekebilir.(32,33)

DLP tipi yazıcılar, tek veya çok üniteli wax-up, cerrahi kılavuzlar, tam veya kısmi protezler gibi dental uygulamalarda istenen doğruluğu elde edebilir. Ayrıca, çözünürlük ve doğruluğu artırılmış ürünlerin daha hızlı bir şekilde üretilmesini sağlar. Bu özellikleri, DLP yazıcılarını diş hekimliği alanında yüksek hassasiyetli üretim ihtiyaçları için ideal bir seçenek haline getirir.(34) Bu yöntem, stereolitografide (SLA) kullanılan tanka göre daha yüzeysel bir hazne kullanarak üretim süresini kısaltır. Ayrıca, bu özellik, SLA teknolojisine kıyasla daha düşük maliyet ve daha az atık üretimi sağlar. Bu nedenle, DLP yöntemi, hem zaman hem de maliyet açısından avantajlı bir seçenek sunar.(35) DLP teknolojisinin en büyük avantajı, yüksek hassasiyetle üretim yapabilmesidir. Ancak, yüksek hassasiyeti koruyabilmek için projeksiyon boyutları kısıtlanmıştır. Bu kısıtlama nedeniyle, DLP yöntemi genellikle sadece küçük boyutlu ürünlerin üretiminde kullanılır. Bu sınırlama, çözünürlük ve detay seviyesi açısından üstün bir performans sunsa da, büyük ebatlı parçaların üretiminde zorluk yaratabilir.(36) Bununla birlikte, dijital projektör ışık kaynakları sıklıkla ürün üzerinde voksel çizgileri oluşturur. Bu çizgiler, kavisli kenarların oluşumunu etkileyebilir ve küçük dikdörtgen şekillerin meydana gelmesine yol açabilir. Üretim sonrası modifikasyonlar veya eritme/detaylandırma ajanları kullanılarak, bu voksellerin artırılmasıyla yüzeyde daha düzgün ve iyi düzenlenmiş detaylar elde edilebilir. Bu tür işlemler, ürünün estetik ve fonksiyonel kalitesini iyileştirebilir.(34)



Resim 2.DLP Teknolojisinin Çalışma Mekanizması (87)

9.1.2. Sıvı Kristal Ekran (LCD)

DLP teknolojisine benzer şekilde, LCD teknolojisi (diğer adıyla mSLA [mask stereolithography apparatus] teknolojisi), tüm katmanı tek bir ışınla polimerize eder ve yüzeyin tamamını aynı anda kürler. Bu iki teknoloji arasındaki temel fark, ışığın projektör yerine sıvı kristal ekran (LCD) üzerinden yansıtılmasıdır. Sıvı kristale bir elektrik alanı uygulandığında, kristallerin moleküler yapısı değişir ve ışığın %90'ı LCD ekran tarafından absorbe edilir. LCD ekrana uygulanan elektrik akımı, yalnızca ışınlanacak nesnenin kesit görüntüsünü belirginleştirir ve geri kalan pikselleri gizleyerek istenmeyen ışık yayılımını engeller.(25,37) Elektrik alan uygulandığında, bazı sıvı kristal moleküller tam olarak yeniden düzenlenemediği için zayıf ışık sızıntısı meydana gelir. Bu ışık sızıntısı, LCD teknolojisinin DLP teknolojisine kıyasla daha düşük hassasiyete sahip olmasına yol açar. Ancak, sıvı kristal ekran teknolojisindeki gelişmeler sayesinde LCD ekranların çözünürlüğü artmakta ve hassasiyet düzeyi yükselmektedir. Bu ilerlemeler, LCD teknolojisinin hassasiyetini DLP'ye daha yakın hale getirebilmektedir.(25)

Işık yoğunluğu, DLP ve LCD teknolojileri arasındaki en belirgin farklardan biridir.(38) Işık yoğunluğu, üretilecek nesnenin sertleşme derecesini ve baskı hızını belirlemede fotopolimerizasyon için kritik bir faktördür.(25) LCD teknolojisinde ışık yoğunluğu oldukça düşüktür; çünkü ışığın yalnızca %10'u LCD panelden geçebilirken, %90'ı panel tarafından emilir. DLP tipi yazıcılarda kullanılan ışığa duyarlı sıvı reçine, başlatıcı miktarı veya maruz kalma süresi artırıldığında LCD tipi yazıcılarda da kullanılabilir. LCD tipi yazıcılar, kısa ömürlüdür ve panelin düzenli olarak değiştirilmesi gerekir. Ancak, panellerin ışığı genişletmek için lens veya diğer cihazlara ihtiyaç duymaması nedeniyle piksel bozulmalarından etkilenmezler. LCD teknolojisinin avantajları arasında

göreceli olarak düşük maliyet ve yüksek çözünürlük bulunur. Bu yazıcılar diş hekimliği ve kuyumculuk gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.(25,39)

9.1.3. Sürekli Sıvı Arayüz Üretimi (CLIP)

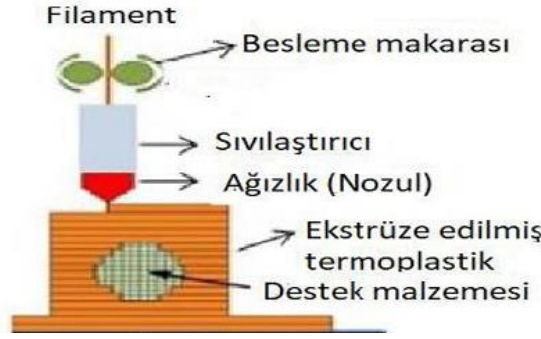
Sürekli sıvı arayüz üretimi (CLIP) teknolojisi, programlanabilir sıvı reçineler ve oksijen geçirgen mercekler kullanarak yüksek mekanik özelliklere ve yüksek çözünürlüğe sahip parçalar üreten yeni bir eklemeli üretim teknolojisidir. CLIP, DLP teknolojisine benzer şekilde çalışmakta olup, z ekseninde sürekli hareket eden bir üretim platformuna sahiptir. Bu nedenle bileşenler daha kısa sürede üretilabilmektedir. Sürekli sıvı arayüz üretimi yönteminde, ultraviyole ışığı üreten projektör alt kısımdan ışın vererek ışığa duyarlı reçineyi katılaştırırken, haznenin altındaki sıvı reçine oksijen inhibisyonu sayesinde korunarak sabit bir sıvı alan (ölü bölge) oluşmasını sağlar. Bu durum, polimerizasyonun sürekliliğini destekler. Alt kısımda yer alan özel pencere, ışık ve oksijenin geçişine imkân tanır. Sürekli sıvı arayüz üretim tekniğinin öne çıkan özelliği, yüksek hızda baskı yapabilmesidir. Ancak bu işlem, düşük viskoziteli sıvı reçine gerektirir; yüksek viskoziteli sıvı reçine kullanımı durumunda ise üretim verimliliği azalır.(25)

9.2. Malzeme Ekstrüzyon

Eriyik yığıma modelleme (FDM), malzeme ekstrüzyon teknolojisini kullanan bir 3D yazdırma yöntemidir. Bu yöntemde, ekstrüder, üç eksende hareket ederek katman katman nesne üretir. FDM, dünya genelinde en yaygın ve en popüler 3D yazdırma teknolojisi olarak kabul edilmektedir.(41) 3 boyutlu yazıcı, karmaşıklık seviyesine bağlı olarak birden fazla ekstrüder içerebilir. Bu gelişmiş özellikler, daha karmaşık ve çok malzemeli baskılar yapılabilmesini sağlar. Ürün, baskı kafasının yatay ekseninde hareket etmesiyle başlar ve üçüncü ekseninde (genellikle z ekseni) katman katman yığılacak şekilde oluşturulur.(42)

Filament şeklindeki katı termoplastik polimer, ısı ayarlı bir nozul üzerinden geçirilerek erime noktasının birkaç derece üzerine kadar ısıtılır. Yansıtılan ışıkla sıvı reçineyi sertleştirmek yerine, erime noktasının hemen ötesinde ısıtılmış bir malzeme, nozul aracılığıyla ekstrüde edilerek tabaka tabaka biriktirilir. Isıtılan malzeme ekstrüde edildikten hemen sonra sertleşir, bu da işlemi hızlandırır ve oluşabilecek hataları en aza indirir.(43) Tabaka tabaka model oluşturulduktan sonra, ısı ile eriyen malzeme baskı kafasından çıkarak sertleşir. Bu süreç, her yeni katmanın, önceki katmanla birleşip sağlamlaşarak şeklin tamamlanmasını sağlar. Son olarak, tamamlanan parça üretim haznesinden dikkatlice çıkarılır ve genellikle bir soğuma sürecine tabi tutulur, böylece tam olarak sertleşir ve dayanıklılığı artırılır.(29) Baş bölümü, ısı ile polimer malzemeleri eriterek şekillendirme işlemini gerçekleştirmektedir. Bu teknoloji, plastik malzemeler

grubunda en yüksek malzeme mukavemetini elde etmek için en verimli yöntemlerden biridir.(44) (Resim 3)



Resim 3.FDM Teknolojisinin Çalışma Prensibi(45)

9.3. Toz Yatak Birleştirme

Bu yöntemde en yaygın kullanılan teknolojiler, Seçici Lazer Sinterleme (SLS) ve Seçici Lazer Ergitme (SLM) olup, her ikisi de termal enerjinin bir toz yatağında belirli bölgeleri kaynaştırmasıyla gerçekleştirilir. SLS teknolojisi, toz halindeki materyalin makinede düz bir yüzeye ince bir katman halinde yayılmasıyla başlar. Ardından, CAD verileri kullanılarak lazer ışını, toz yüzeyine uygulanır. Lazer ışını yüzeye çarptığında ısı açığa çıkar ve bu ısı, toz partiküllerini eritip kaynaştırarak yeni bir katman oluşturur. Bu işlem, platform taban katman kalınlığı kadar aşağı inene kadar tekrarlanır ve her katman bu şekilde polimerize olur.(46)

SLM (Seçici Lazer Ergitme), SLS (Seçici Lazer Sinterleme) teknolojisini temel alır ancak kullanılan lazer tipleri ve materyaller açısından farklılık gösterir. Çalışma prensibi, SLS teknolojisine benzer şekilde lazer ışını ile toz yatağındaki materyalin katman katman eritilmesidir. Ancak SLM teknolojisi, daha yüksek enerjili lazerler kullanarak toz partiküllerinin tamamen erimesini sağlar. Bu tam erime, SLS'ye kıyasla daha yüksek madde yoğunluğu ve daha iyi mekanik özelliklere sahip nesnelerin üretilebilmesine olanak tanır. Bu nedenle, SLM teknolojisiyle üretilen parçalar genellikle daha dayanıklı ve yoğun olurlar.(47)

9.4. Malzeme Püskürtme

Malzeme püskürtme yöntemi, 3D baskı teknolojilerinden biri olarak "Material Jetting" veya "Inkjet 3D Printing" olarak da bilinir. Bu yöntemde, piezoelektrik başlıklar, sıvı fotopolimer damlacıklarını püskürtür. Ardından, UV ışık kullanılarak bu fotopolimer damlacıkları sertleştirilir. Material Jetting, farklı reçineler kullanarak aynı anda çok parçalı nesnelerin üretilebilmesine olanak

tanır. Bu teknoloji, yüksek çözünürlük ve ayrıntı sağlar, ayrıca otomatik destek yapıları oluşturulabilmesi sayesinde tasarım sürecini kolaylaştırır. Bu özellikleri ile özellikle diş hekimliği, prototip üretimi ve hassas endüstriyel parçaların üretimi gibi alanlarda tercih edilir.(49) Material Jetting teknolojisi, karmaşık bileşenleri yüksek hassasiyetle basabilme ve üretim sürecini hızlandırabilme avantajlarına sahiptir. (50)

10. Diş Hekimliğinde Kullanılan 3D Baskı Yöntemleri

Katmanlı üretim süreçlerinde plastik, metal, seramik veya kompozit gibi malzemeler, katman katman biriktirilerek 3 boyutlu nesneler oluşturulur. Bu yöntem, kişiselleştirilmiş hasta bakımında yapay gözlerden kafatası rekonstrüksiyonlarına kadar çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır(73–75)

SLA (Stereolitografi), yüksek çözünürlük ve doğruluk özellikleri nedeniyle diş hekimliğinde en yaygın kullanılan 3D baskı yöntemidir. Işığa duyarlı reçinelerin polimerize edilmesiyle yapı oluşturulur (76). Bu yöntem, geçici kuronlar, akrilik dişler, protezler, ağız koruyucuları ve ısırma plakları gibi reçine bazlı ürünlerin üretiminde kullanılır(6). SLS (Selective Laser Sintering), toz halindeki malzemenin lazerle katman katman birleştirilmesini içerir (77,78). SLS, cerrahi kılavuzlar, diş modelleri ve metal alaşımlardan üretilen kronlar, implantlar gibi yapıların üretiminde kullanılabilir(79,80).

FDM (Fused Deposition Modeling), SLS'ye kıyasla daha popülerdir. Isıtılmış termoplastik malzemeler, sertleşen damlacıklar olarak üst üste biriktirilerek yapı oluşturulur(78,81) Bu teknik; iskele yapıları, doku mühendisliği ve ilaç taşıma sistemleri gibi alanlarda tercih edilmektedir.(4,82)

DLP (Digital Light Processing) yazıcılar, SLA'ya benzer çalışmakla birlikte görünür ışığa duyarlı malzemeler kullanır ve genellikle daha hızlı baskı süresine sahiptir (83). DLP sistemleri özellikle döküm ve diş modeli üretimi için tercih edilmektedir (11,84). Polyjet teknolojisinde ise UV ışığıyla kürlenene polimer, yazıcıdan tek katman halinde püskürtülerek yüksek çözünürlükte baskılar elde edilir(85). Polyjet yazıcılar, yüksek çözünürlükte farklı yoğunluklarda, sertlikte ve esneklikte malzemeler üretebilir(85). Polyjet teknolojisiyle, farklı sertlik ve esneklik derecelerinde malzemeler üretilebilmekte; cerrahi kılavuzlar, kişiselleştirilmiş modeller ve iskele yapıları gibi diş hekimliği uygulamaları için ideal çözümler sunulmaktadır(5,86).

11. 3D baskı teknolojisinin diş hekimliğinde kullanım alanları

3D baskı teknolojisi , protez(52–54), ortodonti(55), implantoloji ve maksillofasiyal cerrahi (56) dahil olmak üzere diş hekimliğinin her alanında kullanılmaktadır (11,57). İmplant yerleştirmenin başarısında kemik korunumu ve

doku yönetimi kritik öneme sahiptir. Bu doğrultuda, 3D baskılı iskele sistemleri oral kemik rejenerasyonu açısından umut vadeden bir yaklaşım sunmaktadır(58)

Cerrahi ortamlarda kullanılan bu “mühendislik” araçlarının sterilizasyon veya dezenfeksiyona uygun, dayanıklı ve yüksek hassasiyette olması gerekmektedir(59). İmplant diş hekimliğinde cerrahi kılavuz kullanımı giderek yaygınlaşmakta olup(60), benzer uygulamalar ortopedi alanında, örneğin total diz protezi cerrahilerinde de tercih edilmektedir(61). Bu kılavuzlar, yazılımlar aracılığıyla oluşturulan sanal 3D planların cerrahi alana aktarılmasına olanak tanır (62,63) ve bu yönüyle sanal planlama ile fiziksel uygulama arasında bir arayüz işlevi görmektedir

Ağız içi optik tarayıcılar veya laboratuvar tarayıcıları kullanılarak, hazırlanmış dişin, implant pozisyonunun (64) ve dental arkın(64–67) (36,39) oldukça hassas bir sanal modeli oluşturulabilmektedir (65,68). Sabit ve hareketli protez uygulamalarında tedavi planlaması yapılabilir ve restorasyonlar CAD yazılımı ile tasarlanabilir. Bu tarama verileri ve CAD tasarımı, kuron veya köprü altyapıları, implant abutment’ları ve köprü yapılarının frezelenmesi ya da 3D yazıcıyla üretilmesi için kullanılabilir.

3D baskı teknolojisi, metal yapıların üretiminde de kullanılabilir(69); bu üretim dolaylı olarak, kaybolan mum yöntemi için baskılanabilir reçine veya mum materyalleri kullanılarak ya da doğrudan metal veya metal alaşımlarında baskı yoluyla gerçekleştirilebilir (8). Reçine veya mum ile baskı sonrasında uygulanan geleneksel döküm yöntemi, doğrudan metal baskıya göre daha az son işlem gerektirir(70). Ayrıca döküm alaşımları yaygın olarak bilinir ve kullanılır. Öte yandan, doğrudan metal baskı yöntemleri daha yüksek maliyetli olup, özgün sağlık ve güvenlik önlemleri gerektirir; ayrıca üretilen yapıların kullanılabilir hale gelmesi için kapsamlı bir son işlem süreci gerekir(71)

12. Biyoyazdırma ve Gelişen Teknolojiler

Biyoyazdırma, hücre mürekkebi temelli sistemlerle doku mühendisliği ve transplantasyon alanlarında kullanılmaktadır. Kitosan, kalsiyum silikat iskeleleri ve çeşitli polimer taşıyıcılar gibi yapılarla ilaç taşıma sistemlerinin üretimi mümkündür (5,87).

Dijital diş hekimliğindeki en son teknolojik gelişme dalgası, 3B baskı alanı etrafında dönmektedir(14). Ve zaman geçtikçe 3B baskı sistemlerinin maliyeti azalmış ve daha geniş bir kullanıcı kitlesine ulaşılabilir hâle gelmiştir (11,88) . Piyasada ve bilimsel literatürde sürekli olarak yeni baskı yöntemleri ve ürünler ortaya çıkmakta, bu durum mevcut sistemlerin sınıflandırılmasını da zorlaştırmaktadır (89).

13. Sonuç

3B baskı, üretim anlayışını köklü biçimde değiştirmiş, özellikle dijital diş hekimliğinde devrimsel bir rol oynamıştır. CAD/CAM altyapısıyla birleşen bu teknoloji; hassas, hızlı ve hasta odaklı tedavi planlamalarını mümkün kılmaktadır. Tarihçesinden işleyişine kadar her yönüyle 3B baskı, çağdaş diş hekimliğinin vazgeçilmezlerinden biri haline gelmiştir.

REFERANSLAR

1. AMFG. 40+ 3D Printing Industry Stats You Should Know [2021] - AMFG [Internet]. 2020 [a.yer 16 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://amfg.ai/2020/01/14/40-3d-printing-industry-stats-you-should-know-2020-redirect/>
2. Antreas K, Piromalis D. Employing a Low-Cost Desktop 3D Printer: Challenges, and How to Overcome Them by Tuning Key Process Parameters. *Int J Mech Appl*. 2021;10(1):11-9.
3. Ligon SC, Liska R, Stampfl J, Gurr M, Mülhaupt R. Polymers for 3D Printing and Customized Additive Manufacturing. *Chem Rev*. 09 Ağustos 2017;117(15):10212-90.
4. Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *J Biol Eng*. 01 Mart 2015;9(1):4.
5. Oberoi G, Nitsch S, Edelmayr M, Janjić K, Müller AS, Agis H. 3D Printing—Encompassing the Facets of Dentistry. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 22 Kasım 2018 [a.yer 16 Mayıs 2025];6. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2018.00172/full>
6. Della Bona A, Cantelli V, Britto VT, Collares KF, Stansbury JW. 3D printing restorative materials using a stereolithographic technique: a systematic review. *Dent Mater*. Şubat 2021;37(2):336-50.
7. Murphy SV, Atala A. 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol*. Ağustos 2014;32(8):773-85.
8. Kantaros A. 3D Printing in Regenerative Medicine: Technologies and Resources Utilized. *Int J Mol Sci*. 23 Kasım 2022;23(23):14621.
9. Kantaros A. Bio-Inspired Materials: Exhibited Characteristics and Integration Degree in Bio-Printing Operations. *Am J Eng Appl Sci*. 29 Kasım 2022;15(4):255-63.
10. Patty DJ, Nugraheni AD, Dewi Ana I, Yusuf Y. Mechanical Characteristics and Bioactivity of Nanocomposite Hydroxyapatite/Collagen Coated Titanium for Bone Tissue Engineering. *Bioengineering*. Aralık 2022;9(12):784.
11. Dawood A, Marti BM, Sauret-Jackson V, Darwood A. 3D printing in dentistry. *Br Dent J*. Aralık 2015;219(11):521-9.
12. Shahrubudin N, Lee TC, Ramlan R. An overview on 3D printing technology: Technological, materials, and applications. *Procedia Manuf*. 2019;35:1286-96.

13. Schweiger J, Edelhoff D, Güth JF. 3D Printing in Digital Prosthetic Dentistry: An Overview of Recent Developments in Additive Manufacturing. *J Clin Med*. 07 Mayıs 2021;10(9):2010.
14. Van Noort R. The future of dental devices is digital. *Dent Mater*. Ocak 2012;28(1):3-12.
15. Miyazaki T, Hotta Y. CAD/CAM systems available for the fabrication of crown and bridge restorations. *Aust Dent J*. 2011;56(s1):97-106.
16. Dawood A, Marti BM, Sauret-Jackson V, Darwood A. 3D printing in dentistry. *Br Dent J*. 11 Aralık 2015;219(11):521-9.
17. Galante R, Figueiredo-Pina CG, Serro AP. Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review. *Dent Mater*. Haziran 2019;35(6):825-46.
18. Barazanchi A, Li KC, Al-Amleh B, Lyons K, Waddell JN. Additive Technology: Update on Current Materials and Applications in Dentistry. *J Prosthodont*. Şubat 2017;26(2):156-63.
19. Attaran M. The rise of 3-D printing: The advantages of additive manufacturing over traditional manufacturing. *Bus Horiz*. 2017;60(5):677-88.
20. Shim JS, Kim JE, Jeong SH, Choi YJ, Ryu JJ. Printing accuracy, mechanical properties, surface characteristics, and microbial adhesion of 3D-printed resins with various printing orientations. *J Prosthet Dent*. Ekim 2020;124(4):468-75.
21. Lee S, Hong SJ, Paek J, Pae A, Kwon KR, Noh K. Comparing accuracy of denture bases fabricated by injection molding, CAD/CAM milling, and rapid prototyping method. *J Adv Prosthodont*. 2019;11(1):55.
22. Scherer MD, Barmak AB, Özcan M, Revilla-León M. Influence of postpolymerization methods and artificial aging procedures on the fracture resistance and flexural strength of a vat-polymerized interim dental material. *J Prosthet Dent*. Kasım 2022;128(5):1085-93.
23. Piedra-Cascón W, Krishnamurthy VR, Att W, Revilla-León M. 3D printing parameters, supporting structures, slicing, and post-processing procedures of vat-polymerization additive manufacturing technologies: A narrative review. *J Dent*. Haziran 2021;109:103630.
24. Bagheri A, Jin J. Photopolymerization in 3D Printing. *ACS Appl Polym Mater*. 12 Nisan 2019;1(4):593-611.
25. Quan H, Zhang T, Xu H, Luo S, Nie J, Zhu X. Photo-curing 3D printing technique and its challenges. *Bioact Mater*. Mart 2020;5(1):110-5.
26. Van Noort R. The future of dental devices is digital. *Dent Mater*. Ocak 2012;28(1):3-12.

27. Asif M, Ramezani M, Sun X, Wang L, Xu X, Giffney T, vd. A New 3D Printing Technique Using Extrusion of Photopolymer. İçinde: Conference Paper, Jan. 2017.
28. Cho YH, Lee IH, Cho DW. Laser scanning path generation considering photopolymer solidification in micro-stereolithography. *Microsyst Technol.* Şubat 2005;11(2-3):158-67.
29. Wang J, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. Stereolithographic (SLA) 3D printing of oral modified-release dosage forms. *Int J Pharm.* Nisan 2016;503(1-2):207-12.
30. Oztan C, Coverstone V. Utilization of additive manufacturing in hybrid rocket technology: A review. *Acta Astronaut.* 2021;180:130-40.
31. Groth C, Kravitz ND, Jones PE, Graham JW, Redmond WR. Three-dimensional printing technology. *J Clin Orthod JCO.* Ağustos 2014;48(8):475-85.
32. Ko DH, Gyak KW, Kim DP. Emerging microreaction systems based on 3D printing techniques and separation technologies. *J Flow Chem.* 2017;7(3-4):72-81.
33. Waheed S, Cabot JM, Macdonald NP, Lewis T, Guijt RM, Paull B, vd. 3D printed microfluidic devices: enablers and barriers. *Lab Chip.* 2016;16(11):1993-2013.
34. Turkyilmaz I, Wilkins GN. 3D printing in dentistry – Exploring the new horizons. *J Dent Sci.* Temmuz 2021;16(3):1037-8.
35. Tumbleston JR, Shirvanyants D, Ermoshkin N, Januszewicz R, Johnson AR, Kelly D, vd. Continuous liquid interface production of 3D objects. *Science.* 20 Mart 2015;347(6228):1349-52.
36. DeSanto L, Biscardi C. Polyplanar optical display electronics. İçinde: *Cockpit Displays IV: Flat Panel Displays for Defense Applications.* SPIE; 1997. s. 331-42.
37. Caussin E, Moussally C, Le Goff S, Fasham T, Troizier-Cheyne M, Tapie L, vd. Vat Photopolymerization 3D Printing in Dentistry: A Comprehensive Review of Actual Popular Technologies. *Materials.* 19 Şubat 2024;17(4):950.
38. Wu L, Zhao L, Jian M, Mao Y, Yu M, Guo X. EHMP-DLP: Multi-projector DLP with energy homogenization for large-size 3D printing. *Rapid Prototyp J.* 2018;24(9):1500-10.
39. Tsolakis IA, Gizani S, Panayi N, Antonopoulos G, Tsolakis AI. Three-Dimensional Printing Technology in Orthodontics for Dental Models: A Systematic Review. *Children.* 23 Temmuz 2022;9(8):1106.

40. Carbon Digital Light Synthesis™ Technology - YouTube [İnternet]. [a.yer 04 Kasım 2024]. Erişim adresi: <https://www.youtube.com/watch?v=23at9QglAm8>
41. Ngo TD, Kashani A, Imbalzano G, Nguyen KT, Hui D. Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Compos Part B Eng.* 2018;143:172-96.
42. Mertz L. Dream It, Design It, Print It in 3-D: What Can 3-D Printing Do for You? *IEEE Pulse.* Kasım 2013;4(6):15-21.
43. Uysal B, Ulusinan E. Güncel Dijital Sağlık Uygulamalarının İncelenmesi. *Selçuk Sağlık Derg.* 2020;1(1):46-60.
44. Ursan ID, Chiu L, Pierce A. Three-dimensional drug printing: A structured review. *J Am Pharm Assoc.* Mart 2013;53(2):136-44.
45. Yaçın B, Ergene B. Endüstride yeni eğilim olan 3-D eklemeli imalat yöntemi ve metalurjisi. *Uluslar Teknol Bilim Derg.* 2017;9(3):65-88.
46. Kruth JP, Mercelis P, Van Vaerenbergh J, Froyen L, Rombouts M. Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting. *Rapid Prototyp J.* 2005;11(1):26-36.
47. Kruth JP, Levy G, Klocke F, Childs TH. Consolidation phenomena in laser and powder-bed based layered manufacturing. *CIRP Ann.* 2007;56(2):730-59.
48. Methani MM, Revilla-León M, Zandinejad A. The potential of additive manufacturing technologies and their processing parameters for the fabrication of all-ceramic crowns: A review. *J Esthet Restor Dent.* Mart 2020;32(2):182-92.
49. Yap YL, Wang C, Sing SL, Dikshit V, Yeong WY, Wei J. Material jetting additive manufacturing: An experimental study using designed metrological benchmarks. *Precis Eng.* 2017;50:275-85.
50. Yavuz E, Yılmaz S. Diş Hekimliğinde Yeni ve Hızla İlerleyen Üretim Teknolojisi: 3 Boyutlu Yazıcılar. *Akdeniz Tıp Derg.* 2021;7(2):197-205.
51. Azam FI, Abdul Rani AM, Altaf K, Rao T, Zaharin HA. An in-depth review on direct additive manufacturing of metals. İçinde: *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering.* IOP Publishing; 2018. s. 012005.
52. Anadioti E, Musharbash L, Blatz MB, Papavasiliou G, Kamposiora P. 3D printed complete removable dental prostheses: a narrative review. *BMC Oral Health.* 27 Kasım 2020;20:343.
53. Tahayeri A, Morgan M, Fugolin AP, Bompolaki D, Athirasala A, Pfeifer C, vd. 3D Printed Versus Conventionally Cured Provisional Crown and Bridge Dental Materials. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater.* Şubat 2018;34(2):192-200.

54. Revilla-León M, Özcan M. Additive Manufacturing Technologies Used for Processing Polymers: Current Status and Potential Application in Prosthetic Dentistry. *J Prosthodont*. 2019;28(2):146-58.
55. Cousley RR. Introducing 3D printing in your orthodontic practice. *J Orthod*. 01 Eylül 2020;47(3):265-72.
56. Maroulakos M, Kamperos G, Tayebi L, Halazonetis D, Ren Y. Applications of 3D printing on craniofacial bone repair: A systematic review. *J Dent*. 01 Ocak 2019;80:1-14.
57. Javaid M, Haleem A. Current status and applications of additive manufacturing in dentistry: A literature-based review. *J Oral Biol Craniofac Res*. Temmuz 2019;9(3):179-85.
58. Herber V, Okutan B, Antonoglou G, Sommer NG, Payer M. Bioresorbable Magnesium-Based Alloys as Novel Biomaterials in Oral Bone Regeneration: General Review and Clinical Perspectives. *J Clin Med*. 23 Nisan 2021;10(9):1842.
59. Ersoy AE, Turkyilmaz I, Ozan O, McGlumphy EA. Reliability of Implant Placement With Stereolithographic Surgical Guides Generated From Computed Tomography: Clinical Data From 94 Implants. *J Periodontol*. 2008;79(8):1339-45.
60. Fortin T, Champleboux G, Lormée J, Coudert JL. Precise Dental Implant Placement in Bone Using Surgical Guides in Conjunction With Medical Imaging Techniques. *J Oral Implantol*. Aralık 2000;26(4):300-3.
61. Krishnan SP, Dawood A, Richards R, Henckel J, Hart AJ. A review of rapid prototyped surgical guides for patient-specific total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br*. Kasım 2012;94-B(11):1457-61.
62. Flügge TV, Nelson K, Schmelzeisen R, Metzger MC. Three-Dimensional Plotting and Printing of an Implant Drilling Guide: Simplifying Guided Implant Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. Ağustos 2013;71(8):1340-6.
63. Chen J, Zhang Z, Chen X, Zhang C, Zhang G, Xu Z. Design and manufacture of customized dental implants by using reverse engineering and selective laser melting technology. *J Prosthet Dent*. Kasım 2014;112(5):1088-1095.e1.
64. Lin WS, Chou JC, Metz MJ, Harris BT, Morton D. Use of intraoral digital scanning for a CAD/CAM-fabricated milled bar and superstructure framework for an implant-supported, removable complete dental prosthesis. *J Prosthet Dent*. Haziran 2015;113(6):509-15.
65. Akyalcin S, Cozad BE, English JD, Colville CD, Laman S. Diagnostic accuracy of impression-free digital models. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. Aralık 2013;144(6):916-22.

66. Papaspyridakos P, Gallucci GO, Chen CJ, Hanssen S, Naert I, Vandenberghe B. Digital versus conventional implant impressions for edentulous patients: accuracy outcomes. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(4):465-72.
67. Ender A, Mehl A. Accuracy of complete-arch dental impressions: A new method of measuring trueness and precision. *J Prosthet Dent.* Şubat 2013;109(2):121-8.
68. Logozzo S, Zanetti EM, Franceschini G, Kilpelä A, Mäkinen A. Recent advances in dental optics – Part I: 3D intraoral scanners for restorative dentistry. *Opt Lasers Eng.* Mart 2014;54:203-21.
69. Kruth JP, Mercelis P, Van Vaerenbergh J, Froyen L, Rombouts M. Binding mechanisms in selective laser sintering and selective laser melting. *Rapid Prototyp J.* 2005;11(1):26-36.
70. Kasparova M, Grafova L, Dvorak P, Dostalova T, Prochazka A, Eliasova H, vd. Possibility of reconstruction of dental plaster cast from 3D digital study models. *Biomed Eng OnLine.* 2013;12(1):49.
71. Örtorp A, Jönsson D, Mouhsen A, Vult Von Steyern P. The fit of cobalt–chromium three-unit fixed dental prostheses fabricated with four different techniques: A comparative in vitro study. *Dent Mater.* Nisan 2011;27(4):356-63.
72. EOS-Dental Crowns and Bridges, Dental Models and Removable Partial Dentures (RPD) Alter the Dental Industry [İnternet]. [a.yer 16 Mayıs 2025]. Erişim adresi: <https://additivemanufacturing.com/2013/03/12/eos-laser-sintering-is-replacing-traditional-processes-in-dental-industry/>
73. Schubert C, Langeveld MC van, Donoso LA. Innovations in 3D printing: a 3D overview from optics to organs. *Br J Ophthalmol.* 01 Şubat 2014;98(2):159-61.
74. Alsahafi RA, Mitwalli HA, Balhaddad AA, Weir MD, Xu HHK, Melo MAS. Regenerating Craniofacial Dental Defects With Calcium Phosphate Cement Scaffolds: Current Status and Innovative Scope Review. *Front Dent Med* [İnternet]. 30 Ağustos 2021 [a.yer 16 Mayıs 2025];2. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/dental-medicine/articles/10.3389/fdmed.2021.743065/full>
75. Bosch G, Ender A, Mehl A. A 3-dimensional accuracy analysis of chairside CAD/CAM milling processes. *J Prosthet Dent.* 01 Aralık 2014;112(6):1425-31.
76. Abduo J, Lyons K, Bennamoun M. Trends in Computer-Aided Manufacturing in Prosthodontics: A Review of the Available Streams. *Int J Dent.* 2014;2014(1):783948.

77. Kalsoom U, Hasan CK, Tedone L, Desire C, Li F, Breadmore MC, vd. Low-Cost Passive Sampling Device with Integrated Porous Membrane Produced Using Multimaterial 3D Printing. *Anal Chem.* 16 Ekim 2018;90(20):12081-9.
78. Hoy MB. 3D Printing: Making Things at the Library. *Med Ref Serv Q.* 01 Ocak 2013;32(1):93-9.
79. Takemoto M, Fujibayashi S, Ota E, Otsuki B, Kimura H, Sakamoto T, vd. Additive-manufactured patient-specific titanium templates for thoracic pedicle screw placement: novel design with reduced contact area. *Eur Spine J.* 01 Haziran 2016;25(6):1698-705.
80. Silva DN, Gerhardt de Oliveira M, Meurer E, Meurer MI, Lopes da Silva JV, Santa-Bárbara A. Dimensional error in selective laser sintering and 3D-printing of models for craniomaxillary anatomy reconstruction. *J Cranio-Maxillofac Surg.* 01 Aralık 2008;36(8):443-9.
81. Mertz L. Dream It, Design It, Print It in 3-D: What Can 3-D Printing Do for You? *IEEE Pulse.* Kasım 2013;4(6):15-21.
82. dos Santos J, Balbinot G de S, Buchner S, Collares FM, Windbergs M, Deon M, vd. 3D printed matrix solid forms: Can the drug solubility and dose customisation affect their controlled release behaviour? *Int J Pharm X.* 01 Aralık 2023;5:100153.
83. Kadry H, Wadnap S, Xu C, Ahsan F. Digital light processing (DLP) 3D-printing technology and photoreactive polymers in fabrication of modified-release tablets. *Eur J Pharm Sci.* 01 Temmuz 2019;135:60-7.
84. Sherman SL, Kadioglu O, Currier GF, Kierl JP, Li J. Accuracy of digital light processing printing of 3-dimensional dental models. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 01 Mart 2020;157(3):422-8.
85. Ionita CN, Mokin M, Varble N, Bednarek DR, Xiang J, Snyder KV, vd. Challenges and limitations of patient-specific vascular phantom fabrication using 3D Polyjet printing. İçinde: *Medical Imaging 2014: Biomedical Applications in Molecular, Structural, and Functional Imaging* [İnternet]. SPIE; 2014 [a.yer 16 Mayıs 2025]. s. 164-75. Erişim adresi: <https://www.spiedigitallibrary.org/conference-proceedings-of-spie/9038/90380M/Challenges-and-limitations-of-patient-specific-vascular-phantom-fabrication-using/10.1117/12.2042266.full>
86. Hung KC, Tseng CS, Dai LG, Hsu S hui. Water-based polyurethane 3D printed scaffolds with controlled release function for customized cartilage tissue engineering. *Biomaterials.* 01 Mart 2016;83:156-68.

87. Blakely AM, Manning KL, Tripathi A, Morgan JR. Bio-Pick, Place, and Perfuse: A New Instrument for Three-Dimensional Tissue Engineering. *Tissue Eng Part C Methods*. Temmuz 2015;21(7):737-46.
88. Stansbury JW, Idacavage MJ. 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities. *Dent Mater*. Ocak 2016;32(1):54-64.
89. F. Obregon, C. Vaquette, S. Ivanovski, D.W. Hutmache, L.E. Bertasson. Three-Dimensional Bioprintingfor Regenerative Dentistry andCraniofacial Tissue Engineering. İçinde: Three-Dimensional Bioprinting for Regenerative Dentistry and Craniofacial Tissue Engineering. *J Dent Res*; 2015.

7. Bölüm

İnfertilite Sorunu Yaşayan Sığırlarda Alternatif Uygulamalar

Mehmet Emin ALABIÇAK¹, Gökhan KOÇAK²

Giriş

Sığır yetiştiriciliğinde üreme verimliliği, işletmenin sürdürülebilirliği ve karlılığı açısından temel göstergelerden biridir (Lucy, 2001). Süt ve et veriminde başarılı sonuçlar almanın temel koşullarından biri, düzenli ve sağlıklı bir üreme sistemidir (Diskin ve Morris 2008). Ancak çeşitli çevresel, fizyolojik ve yönetimsel etkenler nedeniyle üreme verimliliği, yaygın ve karmaşık bir sorun olarak öne çıkmaktadır (Sheldon ve ark., 2006).

Alternatif tıp, bilinen tıbbi uygulamaların yerine ya da onlara destek olarak kullanılan farklı sağlık yaklaşımlarını tanımlayan bir kavramdır. Bu yaklaşım, doğrudan semptomları baskılamak yerine, bozulmuş olan sistemi tespit ederek onu yeniden dengelemeyi ve işlevselliğini artırmayı hedefler. Günümüzde çeşitli tamamlayıcı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Akupunktur, homeopati, otohemoterapi, reiki (biyoenerji uygulamaları), kayropraktik, bitkisel tedaviler (fitoterapi), kriyoterapi ve Ayurveda gibi yöntemler tamamlayıcı tıp uygulamaları arasında yer almaktadır. Bu yöntemler bazı ülkelerde (örneğin Çin ve Hindistan) geleneksel tıbbi sistemlerin bir parçası olarak kabul edilmektedir.

Veteriner doğum ve jinekoloji alanında en çok uygulanan tamamlayıcı uygulamalar; iğneyle uyarım yöntemi (akupunktur), bitkisel destek uygulaması (fitoterapi), doğal benzerlik ilkesine dayalı yöntem (homeopati), yararlı bakteri takviyesi ve sindirilmeden etki gösteren lif katkısı destekler ve oksitleyici gaz uygulaması (ozon terapi) olarak listelenmektedir.

Akupunktur

M.Ö.2200 yıllarında tedavi amacıyla kullanılmaya başlanılmış olan vücutta belirli noktalara ince iğneler batırılarak uygulanan geleneksel bir Çin tedavi yöntemidir. (Yu, 1995). Bu gelenekte iğne uygulamasının temelini oluşturan

¹ Veteriner Hekim, Iğdır Karakoyunlu İlçe Tarım ve Orman Müdürlüğü, Iğdır,
ORCID: 0009-0004-0798-7562

² Dr. Öğr. Üyesi, Iğdır Üniversitesi, Tuzluca Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü,
Laborant ve Veteriner Sağlık Programı, Iğdır,
ORCID: 0000-0003-1917-9090

Ying-Yang dengesinin, günümüzde otonom sinir sistemi içerisinde yer alan sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyle ilişkilendirildiği ifade edilmektedir (Kaptchuk, 2002). Bu yöntemle göre, "meridyen" adı verilen ve yaşam enerjisini vücut içerisinde taşıdığına inanılan yapılar, cilt yüzeyinde belirli noktalarda kesilir (Fu ve ark., 2011). Bu noktaların uyarılması, bağlantılı olduğu düşünülen organlarda çeşitli fizyolojik değişimlere neden olur (Schoen, 1993). Akupunktur noktalarının stimülasyonu, enkefalin ve dinorfin gibi nörotransmitterlerin salınımını tetikler ve ilgili organlarda fonksiyonel aktivite artışı sağlar (Aslan ve Kılıçoğlu, 1993). Bu noktalara yönelik uyarım; manuel iğneleme, elektroakupunktur, moksibüsyon, akuakupunktur (enjeksiyon iğnesi ile), dikiş yerleştirme ve lazer stimülasyonu gibi çeşitli tekniklerle gerçekleştirilmektedir (Kothbauer, 1990; Looney, 2000).

Akupunktur, veteriner alanda; yalancı gebelik, sessiz kızgınlık, süt humması (çeviren inek sendromu), kistik yumurtalıklar, uterus prolapsusu, plasenta atılamaması (retensiyo sekundinarium), polikistik over sendromu (Billhult ve Stener-Victorin, 2012; Feng ve ark., 2012), anöstruslu kısıraklarda östrusun indüklenmesi (Niemantsverdriet-Murton ve ark., 2011), ovulasyonun uyarılması (Mo ve ark., 1993), uterus ve overlerin kanlanması artırılması (Cakmak ve ark., 2008; Küçükaslan ve ark., 2015) gibi çeşitli reproduktif problemler üzerinde tercih edilen bir yaklaşımdır (Lin ve ark., 2003).

Akupunkturun üreme sistemi üzerindeki etkileri üç ana mekanizma ile açıklanmaktadır:

1. GnRH salınımını teşvik eden nörotransmitterlerin salınımına aracılık etmesi,
2. Uterusun sempatik sinirsel uyarımını baskılayarak bölgesel kan akışını artırması,
3. Merkezi sinir sistemini etkileyerek stres yanıtını baskılayan endojen opioid üretimini artırması (Al-Inany, 2008).

Manuel iğne uygulamasının, LH, FSH, östradiol ve progesteron gibi üreme hormonlarının kandaki düzeylerini artırabildiği de literatürde rapor edilmiştir (Malven ve ark., 1984; Stener-Victorin ve ark., 2003).

Akupunktur, hipotalamus-hipofiz-ovaryum aksını uyararak LH ve FSH salınımını artırır (Kumagai ve ark., 2007). Ovulasyon sorunu sonucu infertilite problemi olan 12 inekte yapılan iğneyle uyarım yöntemi uygulaması sonrası 8 ineğin başarılı şekilde gebe kaldığı rapor edilmiştir (Zhao ve ark., 2010).

Homeopati

Homeopati terimi, Yunanca kökenli iki kelimenin birleşiminden oluşur. “homoios” (benzer) ve “pathos” (acı, hastalık) sözcüklerinden türetilmiş olup, **Homeopati terimi**, ilk olarak 18. yüzyılda Alman hekim **Samuel Hahnemann** tarafından kullanılmıştır. Bu yaklaşım, “benzeri benzerle iyileştirme” ilkesine dayanır ve organizmanın kendi kendini onarma kapasitesini uyaran, yan etkisiz, doğal kaynaklı bir tedavi yöntemidir (Anonim, 2018; Baur, 1989; Hatipoğlu, 1996). Homeopatik tedavide başarılı sonuç alınabilmesi için, seçilecek olan preparatın hasta hayvanda gözlenen belirtilerle tam anlamıyla örtüşmesi gerekir. Eğer hayvanda gözlenen semptomlar farklılık gösteriyorsa, kullanılacak homeopatik madde de buna uygun olarak değiştirilmelidir. Bu nedenle, her bir maddenin oluşturduğu klinik tabloların detaylı biçimde bilinmesi büyük önem taşır. Homeopatik ajanların etki alanları ve sınırları birbirinden farklılık gösterebilir (Hatipoğlu, 1996).

Bu tür doğal ürünler, özellikle endometrit ve yumurtalık kistleri gibi hastalıkların tedavisinde bağışıklık sistemini destekleyici etki mekanizmasıyla rol oynamaktadır (Focks, 2008). Veteriner hekimlikte, çeşitli hayvan hastalıklarının yönetiminde homeopatik ilaçlara yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır. *Agnus castus* (hayıt), *Apis mellifica* (bal arısı), *Belladonna* (güzeldavlat otu), *Pulsatilla* (rüzgârgülü), *Sepia* (mürekkep balığı), *Caulophyllum* (aslan kulağı), *Bufo rana* (kurbağa), *Urtica urens* (küçük ısırgan otu) ve *Thuja occidentalis* (mazı) gibi bitki ve hayvan kökenli homeopatik maddeler bu alanda sıklıkla kullanılmaktadır (Aslan ve ark., 2005).

Pulsatilla pratensis (Manisa lalesi), protoanemonin alkaloidi içermekte olup; bulantı, sinir sistemi bozuklukları, şok, deri ve mukoza tahrişine neden olabilen bir ajandır. Yapılan uygulamalarda, *Pulsatilla*'nın ovulasyonsuz kızgınlıkları tetikleyebildiği ve hayvanlarda cinsel olgunluğun daha erken yaşta gerçekleşebildiği rapor edilmiştir (Castellanos, 1977). Homeopatik tedavi, veteriner jinekolojisinde retensiyo sekundinarium, hormonal dengesizlikler, doğum güçlüğü, metrit ve endometrit gibi üreme sistemi hastalıklarının yanı sıra süt veriminde azalma, gençlik hastalıkları, yorgunluk ve travmaya bağlı durumlar ile hormonlara bağlı deri hastalıklarında da tercih edilmektedir (Löschner ve Richter, 1993; Wolder, 1976; Wolter, 1977; Westenhuis, 1983). *Pulsatilla* ile tedavi edilen ineklerde östrus döngüsünün normale döndüğü gözlemlenmiştir (Santos ve ark., 2011).

Fitoterapi

Bitkilerin hastalıkların tedavisinde kullanımı, insanlık tarihi kadar eskiye dayanmaktadır. Hatta etobur hayvanların bile hastalandıklarında bazı bitkileri bilinçli olarak tükettikleri gözlemlenmiştir (Stanway, 1982; Levy, 1950). Bitkisel kökenli bileşenlerin hem terapötik etkileri hem de hastalıkların önlenmesinde koruyucu rolleri olduğu bilinmektedir (Stanway, 1982). Fitoterapik ajanlar,

uterus kasılmalarını destekleyerek lohusalık döneminde uterusun temizlenme sürecini hızlandırmakta etkilidir (Windisch ve ark., 2008).

Rahi ve arkadaşlarının (Rahi ve ark., 2014) yürüttüğü bir çalışmada, Ashwagandha (*Withania somnifera*) ve sarımsak (*Allium sativum*) ekstraktlarının intrauterin yolla uygulanmasının, endometritis kaynaklı tekrarlayan döl tutmama (repeat breeder) vakalarının tedavisinde etkili olduğu, elde edilen gebelik oranlarının antibiyotik tedavisi ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde, nim ağacı (*Azadirachta indica*) yapraklarından elde edilen öz ile sarımsak ekstraktının kombine şekilde yedi gün boyunca rahim içine uygulanması sonucunda da endometritisin başarıyla tedavi edildiği ve gebelik oranlarının konvansiyonel antibiyotik tedavileriyle benzer olduğu bildirilmiştir (Tomar ve ark., 2017).

Ayrıca, rahim içine uygulanan çörek otu (*Nigella sativa*) yağı ile gerçekleştirilen başka bir çalışmada, endometritli ineklerde iyileşme süresinin anlamlı şekilde kısaldığı gösterilmiştir (Mohamed ve ark., 2018).

Probiyotik ve Prebiyotik Takviyeler

“Probiyotik” terimi, Latince kökenli “pro” (için) ve “bios” (yaşam) sözcüklerinden türetilmiş olup, “yaşam için faydalı” anlamına gelmektedir. Bu kavram, bilimsel literatürde zaman içinde farklı biçimlerde tanımlanmıştır. İlk olarak 1965 yılında Lilley ve Stillwell, probiyotikleri “bir protozoon tarafından sentezlenen ve başka bir protozoonun gelişimini destekleyen maddeler” olarak tanımlamıştır. Günümüzde ise probiyotikler; “bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde veya bağışıklık sisteminin fonksiyonlarında olumlu değişiklikler oluşturarak, konakçı üzerinde yararlı etkiler gösteren, canlı mikroorganizma içeren preparatlar” şeklinde tanımlanmaktadır (Fuller, 2004; Wang ve ark., 2016).

Probiyotiklerle ilgili ilk bilimsel araştırmalar 19. yüzyılın sonlarında Nobel ödüllü Rus bilim insanı Elie Metchnikoff tarafından gerçekleştirilmiştir. Metchnikoff, Bulgar köylülerinin tükettikleri fermente süt ürünleri üzerine yaptığı incelemelerde, bu gıdaların içerdiği laktik asit bakterilerinin sağlık üzerindeki olumlu etkilerini gözlemlemiş ve bu bakterilerin bağırsak florasını destekleyerek vücutta oluşabilecek toksik etkileri azaltabileceğini öne sürmüştür (Schrezenmeir ve de Vrese, 2001).

“Prebiyotik” kavramı ise ilk olarak Gibson ve Roberfroid tarafından ortaya atılmış ve “kolon mikroorganizmalarının belirli gruplarının sayıca artışı veya metabolik faaliyetlerini artırarak konağa fayda sağlayan, sindirilemeyen besin bileşenleri” olarak tanımlanmıştır. Prebiyotikler, başlıca sindirilemeyen karbonhidratlar olup, gastrointestinal sistemde yararlı mikroorganizmaların

gelişimini teşvik eden seçici fermente edilebilir maddelerdir (Gibson ve Roberfroid, 1995; Jahanpour ve ark., 2015).

Üreme sistemi sağlığı açısından, vajinal ve uterin mikrobiyotanın dengelenmesi önemli bir yer tutmaktadır. Mikrobiyota dengesindeki iyileşmeler, doğurganlık parametrelerini olumlu yönde etkileyebilmektedir (Timmerman ve ark, 2005). Özellikle *Lactobacillus* spp. içeren probiyotik takviyeler ile uterusun pH düzeyinin fizyolojik değerlere döndüğü gösterilmiştir (Uyeno ve ark., 2015).

Ozon Terapi

“Ozon” kelimesi, Yunanca kökenli “ozein” sözcüğünden türemiş olup “koku almak” anlamına gelmektedir. Bu gaz, ilk kez 1840 yılında Christian Friedrich Schönbein tarafından tanımlanmıştır. Stratosfer tabakasında bulunan ozon, güneşten gelen ultraviyole (UV) radyasyonun önemli bir bölümünü absorbe etme özelliği sayesinde, yeryüzündeki biyolojik dengeyi koruma konusunda kritik bir role sahiptir (Bocci, 2006a; Bocci, 2006b).

Ozon, 20°C sıcaklıkta yaklaşık 40 dakikalık yarılanma ömrüne sahip olup, oksijene kıyasla suda yaklaşık 10 kat daha fazla çözünür ve 1,6 kat daha yoğun bir gazdır. Flor ve persülfatın ardından en güçlü oksidan özellik gösteren ozon, hem doğal yollarla oluşan hem de ticari uygulamalarda kullanılan tek gaz formundaki dezenfektandır. O₃, gaz halinde mavi renkli, sıvı ya da katı formda ise mavi-siyah tonlarında bulunur. Normal basınç ve sıcaklık koşullarında oldukça kararsız olan ozon, suda kısmen çözünür ve karakteristik keskin bir kokuya sahiptir (Mahapatra ve ark., 2005).

Ozonun güçlü oksidatif kapasitesi sayesinde, çeşitli patojen mikroorganizmaların inaktivasyonu sağlanabilmektedir (El-Shahat ve ark, 2021). Büyükbaş hayvanlarda doğum sonrası uterus enfeksiyonlarına sıkça rastlanmakta olup, bu durum endometritis ve metritis gibi reproduktif sorunlara yol açabilmektedir (Sheldon ve ark., 2008). Polat ve arkadaşlarının (2015) subklinik endometritli ineklerde intrauterin ozon ve rifaksimin uygulamalarını karşılaştırdığı çalışmada, ozon tedavisinin rifaksimin ile benzer düzeyde etkili olduğu ve tamamlayıcı bir sağaltım seçeneği olarak değerlendirilebileceği ortaya konmuştur.

Zobel ve arkadaşları (2012), ürovajinal vakalarda transrektal masajla vajina ve uterustaki idrarın uzaklaştırılmasından sonra, bu boşluklara ozon uygulamış ve ardından suni tohumlama gerçekleştirmişlerdir. Elde edilen bulgular; tohumlama başına düşen gebelik sayısında artış, gebelik süresinde kısalma ve kesime gönderilen inek sayısında azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca, Ali ve arkadaşlarının (2019) yaptığı çalışmada, endometritis tanısı konulan 20 ineğe intrauterin ozon uygulaması sonrası 15 hayvanda gebelik elde edilmiştir.

Alternatif Hormon Uygulamaları

İneklerde üreme verimliliği sorunlarının çözümünde hormon temelli protokoller yaygın olarak kullanılmakla birlikte, klasik uygulamalara karşı direnç gelişmesi, maliyet artışı ve bazı etik kaygılar, tamamlayıcı hormon stratejilerine olan ilgiyi artırmıştır. Bu doğrultuda, doğala daha yakın etki profiline sahip hormon türevleri, bitkisel kaynaklı fitoöstrojenler ve düzenli hormonal senkronizasyonu destekleyici uygulamalar gündeme gelmiştir.

Bitkisel Fitoöstrojen Kaynaklı Uygulamalar

Fitoöstrojenler, özellikle legüminöz bitkilerde bulunan ve östrojen reseptörlerine bağlanarak doğal östrojen gibi davranabilen fenolik moleküllerdir. Kırmızı yonca (*Trifolium pratense*) ve soya (*Glycine max*), bu bileşiklerin başlıca kaynaklarıdır. Fitoöstrojenlerin endometrial ortamı iyileştirerek embriyo tutunmasını kolaylaştırdığı ve yumurtalık fonksiyonlarını uyardığı kanıtlanmıştır (Mustafa ve ark., 2015; Dixon, 2004).

Doğal Prostaglandin Kaynaklı Uygulamalar

Çuha çiçeği yağı (Evening primrose oil), prostaglandin E1 prekürsörü olan gama-linolenik asit (GLA) yönünden zengindir. GLA'nın luteolitik etkisi sayesinde corpus luteum regresyonu teşvik edilebilir ve bu durum, sıklık aktivitenin tekrar başlatılmasında kullanılabilir (Bagga ve ark., 2003).

GnRH Alternatifleri ve Fizyolojik Uyarıcılar

Melatonin uygulamaları, mevsimsel inüreme verimliliği sorunlarında üreme hormonları üzerinde düzenleyici yarar sağladığı bildirilmektedir. Ayrıca antioksidan özelliği sayesinde over rezervlerinin korunmasında da etkili olmaktadır (El-Wishy ve ark., 2016; Reiter ve ark., 2009).

İmmünomodülatör Hormon Uyarımı

İnterlökin-1 ve TNF- α gibi sitokinlerin over fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri, immün sistem destekli üreme verimliliği sağaltımlerini gündeme getirmiştir. Bu bağlamda, immün modülasyonun over yanıtını artırdığı ve endometrial iyileşmeyi hızlandırdığı belirtilmektedir (Singh ve ark., 2020; Bromfield ve Sheldon, 2013).

Vitamin ve Mineral Destekleri

Vitamin ve mineral eksiklikleri, doğrudan ya da dolaylı olarak inüreme verimliliğiye neden olabilmektedir. Özellikle iz elementlerin reproduktif fonksiyonlar üzerindeki etkisi bilimsel çalışmalarla doğrulanmıştır.

E Vitamini ve Selenyum

E vitamini ve selenyum eksiklikleri, luteal fonksiyon bozuklukları ve artan plasenta retansiyonu ile ilişkilidir. E vitamininin antioksidan etkisi ve selenyumun glutatyon peroksidaz enzimine katkısı, postpartum üreme verimliliği sağlığı açısından kritiktir (Kaur ve Bansal, 2009; Weiss, 1998).

Çinko ve Mangan

Çinko LH reseptörlerinin işlevini düzenleyerek ovulasyona katkı sağlar. Mangan ise steroid hormon sentezinde görev alır (Underwood ve Suttle, 2001). Eksiklikleri, östrus bozukluklarına yol açabilir.

A ve D Vitaminleri

A vitamini, endometrial yapı ve embriyo implantasyonu için elzemdir. D vitamini ise folikül gelişimi üzerinde dolaylı etkiler gösterebilir (Chew, 1987; Uwitonze ve Razzaque, 2018).

Beta-karoten

Beta-karoten takviyesi, korpus luteum fonksiyonunu destekler ve gebelik oranlarını artırabilir (de Ondarza ve ark., 2009).

Magnezyum ve Fosfor

Magnezyum, uterus kaslarının fonksiyonları için önemlidir. Fosfor ise östrojen sentezi ve enerji metabolizmasında yer alır. Eksiklikleri, üreme verimliliği üzerinde olumsuz etkilere neden olur (McDowell, 2003).

KAYNAKLAR

- Ali, A., et al. (2019). Therapeutic efficacy of intrauterine ozone in dairy cows. *Veterinary World*. Al-Inany H. (2008) Acupuncture for Infertility: A recently released evidence. *Middle East Fertility Society Journal*. 13(1):67-67.
- Anonim.(2018).Homeopati'ninkökeni.Erişim:<http://www.veterinerhomoopati.org.tr/?pnum=5&pt=Hom%C3%B6pati+Hakk%C4%B1nda>. Erişim tarihi: 10.05.2018.
- Aslan S, Kılıçoğlu Ç. (1993). Veteriner Doğum ve Jinekolojide Akupunktur. *Ankara Univ Vet Fak Derg*. 40(1): 38-48.
- Bagga, D., Wang, L., Farias-Eisner, R., Glaspy, J. A., & Reddy, S. T. (2003). Differential effects of prostaglandin derived from omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids on COX-2 expression and IL-6 secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(4), 1751–1756.
- Baur J. (1989). Homöopathie in der TiermedizinVet. 1(4):26- 33
- Billhult A, Stener-Victorin E. (2012). Acupuncture with Manual and Low Frequency Electrical Stimulation as Experienced by Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Qualitative Study. *BMC Complement Altern Med*. 12: 1472- 6882.
- Bocci V (2006b). Is It True That Ozone Is Always Toxic? The End of A Dogma. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 216(3): 493-504.
- Bromfield, J. J., & Sheldon, I. M. (2013). Lipopolysaccharide initiates inflammation in bovine granulosa cells via the TLR4 pathway and perturbs oocyte meiotic progression in vitro. *Endocrinology*, 154(9), 3377–3386.
- Cakmak YO, Akpinar IN, Ekinçi G, Bekiroglu N. (2008). Pointand Frequency-Specific Response of the Testicular Artery to Abdominal Electroacupuncture in Humans. *Fertil Steril*. 90: 1732-1738.
- Castellanos ERS. (1977). Untersuchungen über das Verhalten der Blutzellen beim Rind Vom 1 Bis 3. Tag Postpartum nac Applikation von Pulsatilla Miniplex. *Doktora Tezi: Tierärztliche Hochschule Hannover (Klinik für Geburtshilfe und Gynäkologie des Rindes im Richard-Götze-Haus), Hannover, Germany*.
- Chew, B. P. (1987). Vitamin A and beta-carotene metabolism in dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 70(1), 50–58.
- de Ondarza, M. B., Sniffen, C. J., & Putnam, D. E. (2009). Effect of supplemental beta-carotene on yield of milk and milk components and reproductive performance of dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 92(10), 4675–4685.
- Diskin, M. G., & Morris, D. G. (2008). Embryonic and early fetal loss in cattle and other ruminants. *Reproduction in Domestic Animals*.

- Dixon, R. A. (2004). Phytoestrogens. *Annual Review of Plant Biology*, 55, 225–261.
- El-Shahat, K. H., et al. (2021). Ozone therapy in the treatment of endometritis in dairy cows. *Veterinary Medicine Journal*.
- El-Wishy, A. B., El-Zarkouny, S. Z., & Al-Hawas, A. M. (2016). Reproductive performance of lactating Holstein cows treated with melatonin. *Theriogenology*, 85(8), 1401–1406.
- Feng Y, Johansson J, Shao RJ, et al. (2012). Electrical and Manual Acupuncture Stimulation Affect Oestrous Cyclicity And Neuroendocrine Function in an 5 α -dihydrotestosterone Induced Rat Polycystic Ovary Syndrome Model. *Exp Physiol*. 97: 651-662.
- Focks, D. A. (2008). Homeopathy and veterinary reproductive disorders. *Complementary Therapies in Clinical Practice*.
- Aslan S, Beceriklisoy, HB, Kanca, H. (2005). Homeopatinin Genel Kuralları ve Veteriner Hekimlikte Kullanımı. *Bilim ve Teknik Dergisi*. Eylül: 29.
- Fu HJ, He YQ, Gao Y, et al. (2011). Acupuncture on the Endometrial Morphology, the Serum Estradiol and Progesterone Levels, and the Expression of Endometrial Leukaemia-inhibitor Factor and Osteopontin in Rats. *EvidBased Compl Alt*. 1-9.
- Gibson, G.R., & Roberfroid, M., (1995). “Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics”. *J Nutr*, 125, 1401-1412.
- Hatipoğlu FŞ. (1996). Homeopati, Bazı Homeopatik Maddeler ve Veteriner Hekimlikte Kullanım Alanları. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*. 8(4): 47-53.
- Kaptchuk TJ. (2002). Acupuncture: Theory, Efficacy, and Practice. *Ann Intern Med* 136:374-383.
- Kaur, H., & Bansal, M. P. (2009). Effect of oxidative stress on the spermatogenic process and role of antioxidants in improving fertility. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 24(1), 1–14.
- Kothbauer O. (1990). Über die Akupunktur und Neuraltherapie bei Fruchtbarkeitsstörungen des Weiblichen Rindes. *Tierärztliche Umschau*. 45: 225-236.
- Küçükaslan İ, Aslan S, Ay SS, et al. (2015). Investigation of the Effects of Acupuncture Stimulation on the Size and Blood Flow of Corpus Luteum and Progesterone Levels in Dairy Cows. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 21(6): 877-883.

- Kumagai, H., et al. (2007). Effect of acupuncture on reproductive function in cows. *Journal of Veterinary Medical Science*.
- Levy B. (1950). *The Complete Herbal Book for the Dog*. Faber and Faber Limited, London.
- Lin JH, Chen WW, Wu LS. (2003). Acupuncture Treatments for Animal Reproductive Disorders. *Web Journal of Acupuncture*. 1540-1543.
- Looney AL. (2000). Acupuncture in Small Animal Patients. *Vet Med*. 95: 615-630.
- Löscher W, Richter A. (1993). Homöopathika in der Veterinarmedizin und ihre Pharmakologisch/Toxikologische und Arzneimittel Rechtliche Bewertung. *Berl, Münch.Tierarz Wschr*. 106: 109-118.
- Lucy, M. C. (2001). Reproductive loss in high-producing dairy cattle. *Journal of Dairy Science*.
- Mahapatra AK, Muthukumarappan K, Julson JL. (2005). Applications of Ozone, Bacteriocins and Irradiation in Food Processing: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 45(6):447-61.
- Malven P, Bossut D, Diekman M. (1984). Effects of Naloxone and Electroacupuncture Treatment on Plasma Concentrations of LH in Sheep. *Journal of Endocrinology*. 101: 75-80.
- McDowell, L. R. (2003). *Minerals in Animal and Human Nutrition* (2nd ed.). Elsevier.
- Mo X, Li D, Pu Y, et al. (1993). Clinical Studies on the Mechanism for Acupuncture Stimulation of Ovulation. *J Tradit Chin Med*. 13: 115-119.
- Mohamed, T. M., et al. (2018). Nigella sativa oil for treating uterine infection. *International Journal of Veterinary Science*.
- Mustafa, A., Abdullah, A. Y., & Titi, H. H. (2015). Phytoestrogens in ruminant nutrition and health. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 10(1), 1–10.
- Naseer, Z., et al. (2014). Phytotherapy for uterine health in ruminants. *Pakistan Veterinary Journal*. Fuller, R. (2004). "Reasons for the apparent variation in the probiotic response". *Biologist*, 51(4), 232.
- Niemantsverdriet-Murton AS, Paccamonti D, Eilts BE, et al. (2011). Use of Acupuncture to Induce Cyclicity in Anestrous Mares. *J Equine Vet Sci*. 31: 97-102.
- Polat B, Cengiz M, Çolak A, Cannazik O. (2015). Comparison Of Intrauterine Ozone And Rifaximine Treatment In Cows With Subclinical Endometritis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 21(5):773-776.

- Rahi S, Gupta H, Prasad S, Baithalu R. (2014). Phytotherapy for Endometritis and Subsequent Conception Rate in Repeat Breeding Crossbred Cows. *The Indian Journal of Animal Reproduction*. 34(1): 9-12.
- Reiter, R. J., Tan, D. X., Osuna, C., & Gitto, E. (2000). Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. *Journal of Biomedical Science*, 7(6), 444–458.
- Schoen AM. (1993). Introduction to Veterinary Acupuncture: Scientific Basis and Clinical Applications. (In): Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners California Proceedings. p. 39. California.
- Schrezenmeir, J., & De Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—approaching a definition. *Am J Clin Nutr*, 73(2), 361-364.
- Sheldon MI, Williams EJ, Miller AN, Nash DM, Herath S. (2008). Uterine Diseases In Cattle After Parturition. *Vet J*, 176(1):115-121.
- Sheldon, I. M., et al. (2006). Uterine diseases in cattle after parturition. *Animal Reproduction Science*.
- Singh, J., Nanda, A. S., & Adams, G. P. (2020). Reproductive immunology in bovines: a review. *Animal Reproduction Science*, 110(1-2), 1–12.
- Stanway A. (1982). *Alternative Medicine: A Guide to Natural Therapies*. Penguin Books.
- Stener-Victorin E, Kobayashi R, Kurosawa M. (2003). Ovarian Blood Flow Responses to Electro-Acupuncture Stimulation at Different Frequencies and Intensities in Anaesthetized Rats. *Auton Neurosci*. 108: 50-56.
- Timmerman, H. M., et al. (2005). Probiotics and prebiotics in animal reproduction. *Animal Reproduction Science*.
- Tomar S, Bharadwaz A, Nema S, Rajput N. (2017). Phytotherapy Has Potential Equivalent to Antibiotic Therapy for Clearing the Endometritis in Crossbred Cattle. *The Indian Journal of Animal Reproduction*. 38(2): 46-48.
- Underwood, E. J., & Suttle, N. F. (2001). *The Mineral Nutrition of Livestock* (3rd ed.). CABI Publishing.
- Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018). Role of vitamin D in calcium and phosphorus metabolism. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 180, 29–33.
- Uyeno, Y., et al. (2015). Effects of probiotics in dairy cattle. *Animal Science Journal*.
- Bocci V. (2006a). Scientific and medical aspects of ozone therapy. State of the art. *Archives of Medical Research*, 37: 425-435.

- Wang, H.L., Shi, M., Xu, X., Pan, L., Pan, L., Zhao, P.F., Zhao, P.F., Ma, X.K., Ma, X.K., Tian, Q.Y., Qi, Y.T., & Piao, X.S. (2016). "Effects of Flavomycin, *Bacillus licheniformis* and Enramycin on performance, nutrient digestibility, gut morphology and the intestinal microflora of broilers". *J Poult Sci*, 53,128
- Weiss, W. P. (1998). Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows: A review. *Journal of Dairy Science*, 81(9), 2493–2501
- Westenhuis AH. (1983). Hauterkrankungen in Kleintierpraxis (mit kasuistik), *Tierarztl Umschau*. 38: 639-650.
- Wolder H. (1976). Möglichkeiten und Grenzen der Homöopathie in der Veterinarmedizin. *Wien Tierarztl Msch*. 63(6/7): 208-215
- Wolter H. (1977). Homöopathische Behandlung Pra- und Postparteler Störungen. *Pract Tierarztl*. 58(8): 564-567.
- Yu C. (1995). *Traditional Chinese Veterinary Acupuncture and Moxibustion*. Agriculture Press, China.
- Zhao, X., et al. (2010). Acupuncture treatment for reproductive disorders in dairy cows. *Veterinary Record*.
- Zobel R, Tkalčić S, Stoković I, Pipal I, Buić V. (2012). Efficacy Of Ozone As A Novel Treatment Option For Urovagina In Dairy Cows *Reprod Domest Anim*, 47(2):293-298.

8. Bölüm

Periodontolojide Hücre Kültüründe Kullanılan Hücre Hatları

İzzet Melih GÜRKAN¹, Hakan ÖZDEMİR²

1.GİRİŞ

Hücre kültürünün temel ilkesi, canlı dokulardan mekanik, enzimatik ya da migrasyon yoluyla alınan dokuların in vitro ortamlarda yaşatılarak üremelerinin devam ettirilmesidir. Bu amaçla farklı canlıların (insan, maymun, fare, tavşan gibi) çeşitli dokuları (böbrek, akciğer, tümör, amniyon zarları) önce parçalanırlar ve hücrelerine ayrılırlar. Bu hücreler besleyici sıvılarda süspansiyon edilerek steril tüp veya şişelere koyulur. Bu hücre süspansiyonu 37°C'lik %5 karbondioksit (CO₂) içeren ortamda bekletildiğinde hücreler kabın çeperine yapışarak üremeye başlarlar. Bu üreme sonucunda oluşan yapıya hücre kültürü denilmektedir. (Freshney, 2015)

Kök hücreler kendilerini kopyalayabilen, yenileme özelliği olan ve farklı hücre tiplerini dönüşebilen hücreler olarak tanımlanır. Kök hücreler insan gelişiminin başlangıcından sonuna kadar tüm evrelerde vücutta bulunur. Kök hücreler, geniş bir aralıkta yetişkin hücrelerine dönüşme potansiyeline sahip bütün çok hücreli canlıların temel hücreleridir.(Kalra & Tomar, 2014)

Kök hücreler genel olarak embriyonik ve yetişkin olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. Embriyonik kök hücreler, hemen hemen bütün olgun hücre tiplerine dönüşebilme özelliğine sahip olan pluripotent kök hücrelerdir. Bu hücreler farklılaşmamış bir şekilde sürekli olarak üretilebilirler. Embriyonik kök hücrelerin kullanımıyla ilişkili etik sorunlar nedeniyle son dönemde yetişkin dokulardan elde edilen kök hücrelere yoğunlaşmıştır. Yetişkin kök hücrelerin embriyonik kök hücrelere göre daha sınırlı bir farklılaşma potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. (Suchánek et al., 2010)

Mezenkimal kök hücreler (MKH), kemik iliği ve yağ dokusu benzeri çok fazla doku ve organdan elde edilebilen multipotent kök hücrelerdir. Kendilerini yenileyebilme ve birçok hücre soyuna farklılaşma özellikleri ile MKH'ler kök hücre nakli, doku mühendisliği ve rejenerasyon için umut verici progenitor hücre

¹ Arş. Gör., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
0000-0002-7267-4798

² Prof. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
0000-0001-9550-1999

kaynaklarıdır.(Y. Gao et al., 2014) MKH'ler periodontal ligament,(Tsumanuma et al., 2011) diş pulpası,(Lei et al., 2014) süt dişleri,(Miura et al., 2003) diş folikülü,(Christian Morszeck et al., 2010) diş germi,(Gan et al., 2020) apikal papilla (Sonoyama et al., 2008) ve gingiva (Jin et al., 2015) gibi oral dokulardan izole edilmiştir.

MKH'ler (GKMKH'ler), umut verici rejeneratif ve immünomodülatuar özelliklere sahip olduklarını göstermişlerdir. Diğer mezenkimal kök hücre kaynaklarına kıyasla, GKMKH'ler bol miktarda mevcuttur ve minimal invaziv hücre izolasyon teknikleriyle kolayca elde edilebilirler. Ayrıca, daha önce yapılmış olan çalışmalar da GKMKH'lerin ciltte yara iyileşmesi, periodontal rejenerasyon, tendon ve kemik defektlerinin rejenerasyonu gibi birçok farklı alanda dikkate değer doku onarımı/rejenerasyon potansiyeline sahip oldukları ortaya konulmuştur. (Sun, Nakata, Yamamoto, Kasugai, & Kuroda, 2019)

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Hücre Kültürü

Hücre kültürünün temel ilkesi, canlı dokulardan mekanik, enzimatik ya da migrasyon yoluyla alınan dokuların in vitro ortamlarda yaşatılarak üremelerinin devam ettirilmesidir. Bu amaçla farklı canlıların (insan, maymun, fare, tavşan gibi) çeşitli dokuları (böbrek, akciğer, tümör, amniyon zarları) önce parçalanırlar ve hücrelerine ayrılırlar. Bu hücreler besleyici sıvılarda süspanse edilerek steril tüp veya şişelere koyulur. Bu hücre süspansiyonu 37°C'lik %5 karbondioksit (CO₂) içeren ortamda bekletildiğinde hücreler kabın çeperine yapışarak üremeye başlarlar. Bu üreme sonucunda oluşan yapıya hücre kültürü denilmektedir.(Freshney, 2015) Hücre kültürü, ilaçların araştırılması ve geliştirilmesinde, mutajenite-karsinojenite analizlerinde, hücrelerin normal biyokimyası ve fizyolojisinin incelenmesinde, ilaçların ve toksik bileşiklerin hücreler üzerindeki potansiyel etkilerinin araştırılmasında, gen terapisinde, kanser hücrelerinin karakterizasyonu, çeşitli kimyasalların, virüslerin ve radyasyonun kanser hücrelerindeki etkilerinin incelenmesinde, Aşı, monoklonal antikorlar ve farmasötik ilaçların üretiminde, aşı elde edilmesinde kullanılmak üzere virüslerin üretiminde (örneğin suçiçeği, çocuk felci, kuduz, hepatit B ve kızamık) kullanılabilir.(Bhatia, Naved, & Sardana, 2019; Verma, Verma, & Singh, 2020)

2.1.1.Hücre Kültürünün Avantajları

1. Kültür ortamının pH, sıcaklık, O₂/CO₂ konsantrasyonu ve ozmotik basınç gibi değişkenleri, hücre kültürü üzerindeki etkilerini incelemek için değiştirilebilir.

2. Hücre metabolizmasını incelemek ve hücrelerin fizyolojisini ve biyokimyasını araştırmak.
3. Karaciğer hücreleri gibi belirli hücre tipleri üzerindeki çeşitli bileşenlerin veya ilaçların etkisi incelenebilir.
4. Genetik olarak modifiye edilmiş hücrelerden büyük miktarlarda belirli proteinler sentezlenebilir.
5. Tek tip/klonal popülasyon kullanılarak elde edilebilen sonuçların yeniden üretilebilirliği.
6. Belirli hücre tipleri, moleküller karyotipleme gibi belirteçlerin varlığı ile tespit edilebilir.
7. Hayvanların deneylerde kullanılmasıyla etik ve yasal sorular ortadan kaldırılabilir. (Verma et al., 2020)

2.1.2. Hücre Kültürünün Dezavantajları

- i. Hücre kültürü çalışmaları aseptik koşullar, eğitilmiş personel ve pahalı ekipman gerektiren özel bir tekniktir.
- ii. Hücrelerin kültürlerde sürekli büyümesi sonucunda hücre özellikleri değişebilir, bu da orijinal suşla karşılaştırıldığında farklılaşmış özelliklere yol açar.
- iii. Üretilen monoklonal antikor ve rekombinant protein miktarlarının son derece az olması ve saf ürünlerin elde edilmesi için yapılan akış işlemleri, giderleri büyük ölçüde artırmaktadır.
- iv. Kontaminasyon
- v. Sürekli hücre hatlarındaki anöploid kromozomal yapı, istikrarsızlığa yol açar. (Verma et al., 2020)

2.1.3. Hücre Kültürü Tipleri

2.1.3.1. Primer Hücre Kültürü

Taze izolasyon yöntemiyle elde edilen kültürler, pasajlanmaya veya alt kültüre alınana kadar birincil kültür olarak tanımlanır. Genellikle heterojen bir yapı gösterirler ve düşük bir büyüme fraksiyonuna sahiptirler, ancak köken aldıkları dokulardaki hücre tiplerini ve dokuya özgü özellikleri daha çok yansıtır. Birincil kültürü elde etmenin ilk aşaması, dokuların bütün bir parça veya organın içinden izole edilmesidir, ardından dokulardan hücrelerin parçalanması gelir. Bu, dokuların düzgün bir şekilde parçalanması ve hücrelerin izolasyonu için düşük miktarda tripsin eklenmesi gerekir. Tripsinin eklenmesi, proteazların ve glikozidazların parçalanmasını sağlamak içindir. Açığa çıkan proteinler, hücrelerin dokulardan ayrılmasını sağlamak için tripsin etkisiyle sindirilir ve hücrelerin tek tek toplanması sağlanır. Tripsin sindirimi sonrası elde edilen

hücreler, serumun varlığı ya da yokluğunda inkübe edilir ve bir ortamda kültürlenir. (Oyeleye & Ogundeji, 2016)

2.1.3.2.Subkültür

Subkültür, bir primer kültürden alınan yeni bir kültürdür ve ayrı bir kültür ortamında büyütülür. Alt kültür, kültürün genişletilmesine olanak tanır (artık bir hücre hattı olarak bilinir). Primer kültürün bir hücre hattına subkültürlenmesinin avantajı, uzun süreli kullanım amacıyla büyük miktarlarda materyal sağlamasıdır. (Nguyen, Geens, & Spits, 2013) Alt kültür, tripsin eklemesi gerektirmez. Gerekli ortam, kültürdeki özel hücrelerin türüne bağlıdır. Bu alt kültür, sürekli yayılma için serum da gerektirmeyebilir. (Baltz & Tartia, 2010)

2.1.3.3.Tek Tabaka Kültür (Monolayer)

Bu kültür tipi, kültür plakasının tabanının, bir kültür ortamında sürekli veya tek bir hücre tabakası ile kaplandığı bir kültür türüdür. (Hazen, Rowe, & Lynch, 1995) Enzimatik veya mekanik ayrıştırma gerektirmez. Büyüme, ortamda bulunan hücrelerin konsantrasyonu ile sınırlıdır, bu da ölçek büyütmeyi kolaylaştırır. (Oyeleye & Ogundeji, 2016)

2.1.3.4.Süspansiyon Kültürü

Süspansiyon kültürleri, kültür içinde süspansiyon hâlinde hücreler yetiştirilebilen bir kültür türüdür. Ayrıştırmaya gerek kalmadığı için geçiş işlemleri daha kolaydır. Enzimatik veya mekanik ayrıştırmaya ihtiyaç duymazlar. (Oyeleye & Ogundeji, 2016)

2.1.3.5.Yapışkan Kültür (Adherent)

Yapışkan kültür, hücrelerin kültürlenmeden önce enzimatik olarak ayrıştırıldığı bir kültür tipidir. Periyodik geçiş işlemleri gerektirir ve ters mikroskop altında kolay inceleme imkânı sunar. Bu kültürde gelişen hücrelere yapışma bağımlı hücreler denir. (Oyeleye & Ogundeji, 2016)

2.2.Peridontolojide Hücre Kültüründe Kullanılan Hücre Hatları

2.2.1. Kök Hücreler

Kök hücreler kendilerini yenileyebilen ve çoklu farklılaşma yeteneğine sahip hücreler olarak tanımlanır. Bu hücreler, belirli koşullar altında (in vivo ve in vitro) çeşitli hücre hatlarına farklılaşarak olgunlaşabilir ve çeşitli dokuların hücrelerinin fenotiplerini ve morfolojilerini oluşturabilir. Kök hücreler çeşitli mekanizmalar tarafından kontrol edilen uzun süreli yenilenme ve farklılaşma kabiliyetini sahiptir. (M. Bartold & Ivanovski, 2022)

Kök hücreler köken aldığı kaynağa göre iki ana gruba ayrılır: Embriyonik kök hücreler, yetişkin kök hücreler. Embriyonik kök hücreler, implantasyondan önce embriyonun iç hücre tabakasından elde edilir ve üç embriyonik germ tabakasını (ektoderm, endoderm, mezoderm) oluşturma yeteneğine sahiptir. Yetişkin kök hücreler, çeşitli dokularda ve organlarda bulunurlar ve en az bir soyu üretme yeteneğine sahiptir. Daha önceleri sınırlı farklılaşma kapasiteleri olduğu düşünülen yetişkin kök hücreler, son dönemde yapılan çalışmalarla üç embriyonik tabakaya farklılaşma kapasitesini sahiptir. (Sobhani et al., 2017)

Kök hücreler farklılaşma potansiyellerine göre dört tipe ayrılır: Totipotent, Pluripotent, Multipotent, Unipotent. Totipotent hücreler, tüm hücre türlerini üretebilme yeteneğine sahiptir. Pluripotent hücreler, ekstra embriyonik trofoblast soyu dışındaki tüm hücre türlerini oluşturabilir. Multipotent hücreler, belirli bir soyun bütün hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Unipotent kök hücreler, sadece bir soya farklılaşabilme özelliğine sahip hücrelerdir. (Sobhani et al., 2017)

2.2.1.1. Embriyonik Kök Hücreler

1998 yılında, Thomson ve ark. fertilite tedavisi gören çiftler tarafından bağışlanan 4-7 günlük embriyonların iç kısmındaki hücre tabakasından ilk insan embriyonik kök hücre hattını ürettirler. Embriyonik kök hücreler, sınırsız çoğalma yeteneğine sahiptir ve üç embriyonik germ tabakasının, tümünden türetilen farklılaşmış hücre tiplerini dönüşebilir. Gelişim boyunca bütün fetal dokulara entegre olabilmeye yetenekleri vardır. Embriyonik kök hücreler, klonojeniktir yani tek bir embriyonik hücre genetik olarak özdeş hücrelerin veya klonların kolonisini oluşturabilir ve çoğalma veya farklılaşma için indüklenebilir. Bugüne kadar insan embriyonik kök hücrelerinin in vivo insan embriyonik gelişimine katılma veya germ hatlarına katkıda bulunma özellikleri etik kaygılar sebebiyle test edilememiştir. (Lin, Gronthos, & Bartold, 2008)

2.2.1.2. Yetişkin Kök Hücreler ve Mezenkimal Kök Hücreler

Yetişkin kök hücreleri (somatik), erişkin bireylerin özel dokularında ve organlarında bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Embriyonik kök hücreler ile karşılaştırıldıklarında daha olgundurlar ve sınırlı yaşam kapasitesine sahiptirler. Yaşam süresince yenilenme özelliği olan dokuların, yaşlanma veya doku yaralanması sırasında gerçekleşen hücre kaybını içeriklerindeki az sayıdaki erişkin kök hücreler ile yeniledikleri düşünülmektedir. Hematopoietik kök hücreler, tanımlanan ilk yetişkin kök hücredir ve kemik iliğinden elde edilir. Hematopoietik kök hücreler günümüzde tedavi edici amaçlarla kullanılmaktadır. Bunun yanında kemik iliğinin mikro çevresinde bulunan başka bir kök hücre türü

de mevcuttur. Bu hücreler kemik iliği stromal kök hücreleri veya mezenkimal kök hücreler (MKH) olarak adlandırılmaktadır. (Lin et al., 2008)

Mezenkimal kök hücreleri erişkin dokularda bulunurlar ve osteoblastlar, adipositler ve kondrositler gibi çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilirler. (M. Bartold & Ivanovski, 2022; Sun et al., 2019) Ulaşılabilir olmaları, yüksek büyüme kapasitesine sahip olmaları ve çok yönlü olmaları sebebiyle MKH'ler doku yenilenmesi uygulamaları için ideal adaylardır. MKH'ler yetişkin kök hücre türleri içinde en çok çalışılan türlerdendir ve insan vücudunda bulunan bütün dokulardan türetilen hücreleri içerir. Başlangıçta bu hücrelerin sadece köken aldığı hücrelere dönüştüğü düşünülmekteydi ancak günümüzde kendi köken aldığı dokuların dışındaki fenotiplere de dönüştüğü belirtilmiştir. MKH'ler embriyonik kök hücrelere göre sınırlı farklılaşma kabiliyetine sahiptir ancak daha immün uyumludur ve daha kolay ulaşılabilir. Embriyonik kök hücrelere göre etik endişesi daha azdır. (M. Bartold & Ivanovski, 2022)

Kemik iliği, deri, yağ dokusu ve çeşitli diş dokularından izole edilen MKH'ler klinik uygulamalar için umut vericidir. (Zhao, Wu, Qin, Guo, & Li, 2015) MKH'ler ağız boşluğundaki dokular olan periodontal ligament, (Tsumanuma et al., 2011) pulpa, (Lei et al., 2014) süt dişleri, (Miura et al., 2003) diş folikülü, (Christian Morsczech et al., 2010) diş germi, (Gan et al., 2020) apikal papilla (Sonoyama et al., 2008) ve gingiva (Jin et al., 2015) gibi dokulardan izole edilebilir. Kemik iliği ilk MKH kaynağıdır ve kemik iliği mezenkimal kök hücreleri hücre terapisi uygulamalarında altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak kemik iliği kaynaklı hücrelerin düşük hücre verimi, sınırlı yenilenme kapasitesi, sınırlı farklılaşma potansiyeli, invaziv toplanma süreci ve donör bölgede enfeksiyon gelişme riski gibi dezavantajları vardır. (Y. Gao et al., 2014) Ağız bölgesinden alınan kök hücrelerin diş dokusuyla beraber diğer dokulara da farklılaşma kabiliyeti bildirilmiştir. Ancak bu hücrelerin erişilebilirlik ve bulunabilirlikleri düşüktür. İçlerinden gingiva kaynaklı mezenkimal kök hücreler (GKMKH) klinik olarak rezeke edilen diş dokulardan elde edilme kolaylığı göstermesinden dolayı diğer ağız kaynaklı olanlara göre daha cazip bir alternatiftir. (Sun et al., 2019)

Farklı dokulardan alınan MKH'ler ve bu hücrelerin tedavi edici potansiyelini araştırma üzerine yapılan çalışmalarda sonuçları birbirleriyle karşılaştırmak zordur. Bu durumun çözümünü ele almak amacıyla, Uluslararası Hücresel Terapi Derneği'nin Mezenkimal ve Doku Kök Hücresi Komitesi, insan MKH'lerini tanımlamak için kriterler önermiştir. (Mitrano et al., 2010) Bu kriterler şunlardır:

- MKH'ler standart kültür koşulları altında plastik yüzeye yapışarak tutunmalıdır.

- MKH popülasyonunun %95'inden fazlası, flow sitometri yöntemiyle ölçüldüğünde CD105, CD73 ve CD90'ı ifade etmelidir. Ayrıca bu hücreler CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79a veya CD19 ve HLA sınıf II'nin (%2'den az pozitif) ifadesini göstermemelidir.
- Hücreler, in vitro şartlar altında osteoblastlara, adipositlere ve kondroblastlara dönüşebilmelidir.

2.2.1.2.1. Periodontal Ligament Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Periodontal ligament (PDL), diş kökü ve alveoler kemik arasında bulunan ve bu iki yapıyı birbirine bağlayan bir bağ dokusudur. PDL, dental folikülünden oluşur ve dişlerin homeostazisinin sağlanmasında önemli rol oynar. Periodontal ligament kaynaklı mezenkimal kök hücreleri (PDLMKH), ilk olarak erişkin üçüncü molar dişlerden elde edilmiştir. (Goriuc et al., 2023) Bu hücreler, sementoblast, osteoblast, adiposit ve fibroblast gibi birçok hücre tipine dönüşebilme yeteneğinin yanında sement/periodontal ligament benzeri yapılar oluşturma özelliğine de sahiptir. (M. Bartold & Ivanovski, 2022) PDLMKH, rejenerasyon ve proliferasyon kabiliyeti gösterir. PDLMKH, CD13, CD44, CD73, CD90 ve CD105 gibi çeşitli belirteçlerle ifade edilirler. Ayrıca, bu hücreler CD14, CD19, CD40, CD45, CD80, CD86 gibi hematopoietik belirteçleri ifade etmezler. (Goriuc et al., 2023)

PDLMKH'lerin periodontal rejenerasyon amacıyla kullanımı üzerine çalışmalar yapılmıştır. Yapılan sistematik bir çalışmaya göre, defekt tipine ve hayvan modeline bakılmaksızın PDLMKH'lerin kullanımının periodontal rejenerasyona katkı sağlayacağı bildirilmiştir. Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre iki güncel inceleme yayınlanmıştır. Mevcut kanıtlara göre bu hücrelerin kullanımı güvenlidir fakat periodontal rejenerasyon üzerindeki etkileri sınırlıdır ve çalışma metodlarındaki farklılıklar sebebiyle büyük bir heterojenite gözlemlenmiştir. Büyük ölçekli ve yüksek kaliteye sahip rastgele çalışmalar yapılana kadar, bu hücrelerin periodontal rejenerasyonu desteklediğini gösteren kanıt belirsizliği korunacaktır. (M. Bartold & Ivanovski, 2022)

2.2.1.2.2. Pulpa Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Pulpa kaynaklı mezenkimal kök hücreleri (PKMKH), tanımlanan ilk diş kaynaklı kök hücrelerdir. Pulpa son derece vaskülarize bir dokudur ve kemik iliğine benzerdir bu sebepten dolayı yapısında mezenkimal kök hücrelerin bulundurulur. (Gronthos, Mankani, Brahim, Robey, & Shi, 2000) Pulpa kaynaklı kök hücreler, odontoblast, osteoblast, kondrosit, adiposit ve nörojenik hücrelere farklılaşma özelliğine sahiptir. (Goriuc et al., 2023) Mezenkimal kök hücrelere özgü olan CD146, CD105, CD90, CD73, CD59, CD44, CD29, CD13 ve STRO-

1 gibi yüzey antijenlerini ifade ederler. Ancak, hematopoietik kök hücre belirteçleri olan CD45, CD34, CD24, CD19 ve CD14 gibi yüzey antijenlerini ifade etmezler. (Aydin & Şahin, 2019) PKMKH'ler, T ve B lenfositleriyle, makrofajlarla ve doğal katil hücreleriyle etkileşime girerek bağışıklık yanıtlarını düzenleme potansiyeline sahiptir. PKMKH'ler, T lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek ve hücre apoptozunu tetikleyerek immunolojik etkiler gösterir. (Goriuc et al., 2023)

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PKMKH'lerin in vitro ortamda dış kaynaklı olmayan mezenkimal kök hücrelere göre daha yüksek çoğalma oranına ve daha gelişmiş osteojenik kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir. (M. Bartold & Ivanovski, 2022) Ancak yine son zamanlarda yapılan çalışmalara sonucunda PDLKMKH' lere göre periodontal rejenerasyon kapasitesinin sınırlı olduğu belirtilmiştir. (M. Bartold & Ivanovski, 2022; Goriuc et al., 2023)

DPKMKH'lerin diferansiyasyonu ile pankreas adacık hücreleri (ICA) elde edilebilir. Bu hücreler ayrıca glikoz uyarısıyla insülin salgılar. DPKMKH'ler, gelecekte diyabet tedavisi için umut verici bir aday olabilir. Dahası, DPKMKH'ler anti-apoptotik ve proanjiojenik ajanlar salgılayabilir. Bu özellik sayesinde DPKMKH'lerin miyokard enfarktüsü tedavisinde yararlı sağlayabileceği düşünülür. (Aydin & Şahin, 2019)

2.2.1.2.3. Süt Dişi Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Pulpa, dişin homeostazından rol oynayan vaskülarize bir dokudur ve dış uyarılara karşı duyarlıdır. Süt dişi kaynaklı mezenkimal kök hücreler (SDKMKH), çekilmiş olan süt dişlerinde tanımlanmış ve onlardan izole edilmiştir. Bu hücreler, mezenkimal kök hücre yüzey antijenleri olan CD166, CD146, CD90, CD73 ve CD29'u ifade ederler. Ancak CD45, CD34 ve CD14'ü ise ifade etmezler. (Aydin & Şahin, 2019) SDKMKH, yüksek bir osteoindüktif kabiliyet göstermesinin yanı sıra artmış proliferasyon hızı ile kemik ve dentin gibi dokularıda yenileme kabiliyetine sahiptir. (Maioli et al., 2016) Bu hücreler, T lenfosit aktivasyonu, maturasyonu ve farklılaşmasına yardımcı olarak immünomodülatör bir özellik gösterirler. Ayrıca, inflamatuvar belirteçlerin(IL-2, TNF- α ve IFN- γ) salgısını inhibe edebilirler ve IL-10'un, yani anti inflamatuvar bir sitokinin salgılanmasını uyabilirler. (Goriuc et al., 2023)

Periodontitis üzerine yapılmış deneysel bir çalışmada, SDKMKH'lerin dişeti kanamasında azalma sağladığı ve PDL ile alveoler kemik arası bağlantı kurduğu gösterilmiştir. (X. Gao et al., 2018)

SDKMKH, mikroorganizmalara karşı savunmada kritik görev alan T helper 17 (Th17) fonksiyonunu başarıyla baskıladığı gösterilmiştir. Bu hücrelerin

sistemik lupus eritematozus (SLE) tedavisinde kullanılabileceği önerilmektedir. (Aydın & Şahin, 2019)

2.2.1.2.4. Diş Folikülü Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Diş folikülü, diş gelişiminde önemli bir bileşendir ve diş folikülü kaynaklı mezenkimal kök hücreler (DFKMKH) için iyi bir kaynaktır. (C Morsczech et al., 2005) DFKMKH'ler, sürmemiş veya gömülü üçüncü azı dişlerinden elde edilebilir. (M. Bartold & Ivanovski, 2022) DFKMKH'ler, kemik hücrelerine, yağ hücrelerine, kıkırdak hücrelerine, nöronlara ve kardiyomiyositlere farklılaştırılabilirler. Aynı zamanda son yapılan çalışmalarda bu hücrelerin tükürük bezi ve duktus hücrelerine dönüşme potansiyeline sahip oldukları da gösterilmiştir. DFKMKH'ler, diş tomurcuğunun çevresine göç eder ve periodontal ligament, osteoblast, sementoblast şeklinde farklılaşır. Bu durum periodonsiyumun oluşumu için önemlidir. DFKMKH'lerin yüzey küme farklılaşma (CD) belirteçleri CD13, CD44, CD73, CD105, CD56, CD271, insan lökosit antijeni (HLA-ABC), STRO-1 ve Nörojenik lokus notch homolog protein 1 (NOTCH-1) olarak bilinir. Bu belirteçlerden STRO-1 ve CD44, DFKMKH'leri tanımlamak için kullanılabilir. (Goriuc et al., 2023)

DFKMKH'lerin immünoşüpresif özellikleri Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ile ilişkilidir. Ayrıca, DFKMKH'ler IL-10'un üretilmesini teşvik ederken, bakteriyel yapışmayı etkileyen pro-inflamatuar sitokinleri (IL-4, IL-8 ve IFN- γ) aynı anda inhibe edebilir. (X. Chen et al., 2018)

Yapılmış olan birçok hayvan çalışmasında, DFKMKH'lerin periodontal defektleri onarma yeteneğine sahip olduğunu kanıtlamıştır. Örneğin, periodontal hastalık modeli oluşturulmuş bir hayvanda, DFKMKH'ler etkilenen alana yerleştirilerek yeni periodontal ligament, sementoblast ve osteoblast oluşturulmuştur. (Goriuc et al., 2023) Ancak şu ana kadar DFKMKH'lerin insan periodontal defektlerinin rejenerasyonunda kullanılmasına dair herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. (M. Bartold & Ivanovski, 2022)

2.2.1.2.5. Diş Germi Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Pulpa ve dental folikül kaynaklı kök hücreler gibi, son zamanlarda önem kazanan bir kök hücre kaynağı olan diş germi kök hücreleri, dikkate değer MKH özellikleri sergilemekte ve çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilmektedir. İnsanlarda üçüncü azı dişlerinin germi genellikle 6 yaşında oluşmaya başlar. Bu zamana kadar, embriyonik döneme ait olan bu dokular farklılaşmamıştır ve gelişimsel olarak yenidir. Bu nedenle, bu hücrelerin proliferasyon kapasitesi oldukça yüksektir. (Doğan, Demirci, & Şahin, 2015) Diş germi kaynaklı mezenkimal kök hücreler (DGKMKH), insan üçüncü azı dişinin germinden izole edilip

tanımlanmıştır. (Gan et al., 2020) Diş germi kaynaklı mezenkimal kök hücreleri için spesifik yüzey antijenleri olan CD166, CD105, CD90, CD73 ve CD29 olarak ifade edilmiştir. Bununla birlikte, hematopoetik kök hücre belirteçlerinin DGKMKH'lerde ifade edilmediği gözlemlenmiştir (Taşlı ve ark. 2013). Bu hücreler çok yönlülük göstermektedir. DGKMKH'lerin endoderm, mezoderm ve ektodermden köken alan hücelere farklılaşabildiği bildirilmiştir. (Aydın & Şahin, 2019)

DGKMKH'ler, in vitro ortamda osteojenik ve odontojenik hücelere başarılı bir şekilde farklılaşabilmektedir ve bu durum, diş doku mühendisliği uygulamalarında olası kullanım potansiyel, göstermektedir. (Doğan et al., 2015) Bu hücreler, indüksiyon sonucunda kondrojenik farklılaşma göstererek kıkırdak dokusunu yenileyebilme potansiyeline sahiptir. DGKMKH'ler üç boyutlu olarak biyolojik iskelelere tutunmasının ardından, içeriğinde bol miktarda hyalin kıkırdak, ekstraselüler matris (ECM) ve kolajen tip II bulundurulur. (Gan et al., 2020)

2.2.1.2.6. Apikal Papilla Kaynaklı Mezenkimal Hücreler

Dişin gelişim döneminde, ektomezenşim kaynaklı olan diş papillası pulpa dokusuna dönüşür ve apeks çevresine doğru göç eder. (Gan et al., 2020) İmmatür daimi bir dişin apikal papillası, diş kaynaklı kök hücrelerinin elde edilebileceği bir başka kaynaktır. (Sonoyama et al., 2008) Üçüncü azı dişinin apikal papillasından, apikal papilla kaynaklı mezenkimal kök hücreleri (APKMKH) izole edilmiştir; bu hücreler, pulpa dokusundan daha az kan damarı ve hücre içermektedir. (Gan et al., 2020) Apikal papilladan hücreler, birincil kültür teknikleri ile elde edilir ve bu hücreler mezenkimal kök hücrelerinin bir topluluğunu oluşturur. Apikal papilla kaynaklı kök hücreleri, mezenkimal kök hücre özelliklerine sahiptir. APKMKH'lerin üzerinde CD146, CD90, CD44, CD24 ve STRO-1 gibi mezenkimal kök hücelere özgü hücre yüzeyi antijenleri ifade edilmiştir. Ancak, hematopoietik kök hücelere özgü hücre yüzeyi antijenleri APKMKH'lerde ifade edilememiştir. CD24'ün, kemik iliği kaynaklı kök hücreleri ve pulpa kaynaklı kök hücrelerin için belirleyici olmadığı ama APKMKH için belirleyici bir yüzey antijeni olduğu düşünülmektedir Bu hücrelerin in vitro koşullarda osteojenik, nöral ve adipojenik hücelere farklılaştığı bildirilmiştir. APKMKH ayrıca immünosupresif özellikler de sergilemektedir. APKMKH, T lenfositlerin çoğalmasını, apoptozdan bağımsız bir şekilde in vitro olarak önlediği ve minimal immünojenisiteye sahip olduğu gösterilmiştir. (Aydın & Şahin, 2019)

2.2.1.2.7. Gingiva Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler

Gingiva, dişleri çevreleyen ve koruyan ağızdaki yumuşak doku tabakasının bir parçasıdır. Diş etlerinde, yara iyileşmesi ve onarımı için gerekli olan benzersiz yapılar bulunmaktadır. (Sun et al., 2019) Epitel ve bağ dokusu, gingivayı oluşturan ana yapılar ve gingiva periodontal rejenerasyon üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Gingiva kaynaklı mezenkimal kök hücreler (GKMKH), 2009 yılında diş etinden izole edilerek tanımlanmıştır. (Zhang et al., 2009) Rutin diş işlemleri sonrası kalan veya atılan dokulardan elde edilebilirler. (Aydin & Şahin, 2019) Diğer mezenkimal kök hücre kaynaklarına göre GKMKH'ler bol miktarda mevcuttur ve kolayca elde edilebilirler. Bu hücrelerin umut verici rejeneratif ve immünomodülatör özellikleri sahip oldukları bildirilmiştir. (Sun et al., 2019) Gingiva kaynaklı mezenkimal hücreleri yüzeylerinde antijen olarak CD44, CD73, CD90, CD105, CD146, CD166 ve CD271'i ifade ederler. Ancak CD11, CD14, CD31, CD33, CD34, CD45 veya CD133 gibi hematopoietik belirteçleri ifade etmezler. (Jin et al., 2015)

GKMKH'lerin immünomodülatör özellikleri, hücre terapisi alanında kullanımına dair artan bir ilgi doğurmuştur. GKMKH'ler ile enflamatuvar ortam arasındaki etkileşimler, Toll benzeri reseptörler 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 10 yoluyla sağlanmaktadır. GKMKH'ler, Prostaglandin E2 (PGE2), IL-10 veya IL-6 üretimini ve M1 makrofajlarının aktivitesini inhibe edebilmektedir. Ayrıca GKMKH'ler, PGE2 ile ilişkilendirilen bir mekanizma vasıtasıyla dentritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini bastırarak enflamatuvar yanıtı önemli ölçüde düşürmektedir. Bu hücreler, aynı zamanda T lenfositlerin aktivitelerini inhibe etme yeteneğine de sahiptir. (Goriuc et al., 2023)

GKMKH'ler, PDLKMKH'lere göre daha yüksek bir proliferasyon oranına sahiptir ve in vitro şartlarda osteoblastlara, adipositlere, kondrositlere, endotel ve sinir hücrelerine farklılaşabilmektedir. (Venkatesh, Kumar, & Alur, 2017) Ancak in vivo ortamda osteojenik farklılaşması gözlenememiştir. (Aydin & Şahin, 2019) PDKMKH'lerin hasar görmüş kemik ve periodonsiyumun rejenerasyonunda kullanımının umut verici olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, klinik uygulamada otolog kullanım mevcut doku için son derece sınırlıdır. Oysa, ulaşılabilir ve bol miktarda bulunan gingiva, MKH'ler için kolay erişilebilen mükemmel bir kaynak olarak düşünülebilir. PDLKMKH'lere benzer veya üstün farklılaşma potansiyeli ve kültürel özelliklere sahip olmaları nedeniyle, GKMKH'ler rejeneratif tıp alanında önemli bir MKH kaynağı olarak ortaya çıkmaktadır. (Venkatesh et al., 2017)

Kültürel ve genetik özellikleri bakımından diğer MKH'lerle benzerlikleri göz önüne alındığında, bu hücreler hücresel ve rejeneratif tedavilerde birçok uygulama alanı kazanabilir. Bu alanlar arasında cilt yaralarının onarımı, tendon

rejenerasyonu, kemik defektlerinin rejenerasyonu, periodontal rejenerasyon, periimplantitis tedavisi, antitümöral etki, oral mukozitis tedavisi, kollajen kaynaklı artrit tedavisi ve aşırı duyarlılık reaksiyonları bulunmaktadır. (Fawzy El-Sayed & Dörfer, 2016)

2.2.2.Gingival Fibroblastlar ve Periodontal Ligament Fibroblastları

Organların ve dokuların temel hücreleri olan fibroblastlar, günümüzde doku biyolojisinin çok yönlü ve merkezi bir yapısı olarak kabul görür.(Barnes et al., 2018) Fibroblast hücreleri diş eti bağ dokusundaki hücrelerin yüzde altmış beşini oluşturmaktadır. (Schroeder, Münzel-Pedrazzoli, & Page, 1973) Fibroblastların temel görevi, ekstraselüler matriks-hücre etkileşimini, hücre-hücre iletişimini sağlamak ve kemokin/sitokin sekresyonu aracılığıyla homeostazı sürdürmek ve hücre dışı matriksi sentezlemektir. Fibroblastlar bağışıklık sistemiyle yakından ilişki içindedirler ve çevreden gelen uyarıları algırlar ve bu sayede homeostaziyi yeniden sağlamak için birbirleriyle etkileşime girerler. Ayrıca fibroblastlar, yara iyileşmesinde ve dokuların yenilenmesinde de görev almaktadır. Bunlara ek olarak fibroblastların, enflamasyon, anjiyogenez, kanser ilerlemesi, metastaz ve organ fibrozunda rol oynadıkları bilinmektedir. (García, Parada-Sanchez, & Toro, 2020)

Fibroblastların, diğer hücrelerin biyokimyasal ve mekanik mikro ortamını modüle etme yeteneğine sahip çok yönlü hücreler olduğu göz önüne alındığında, hücre tedavisi gibi rejeneratif tıpta çeşitli uygulamalar için giderek daha fazla ilgi çeken bir hücre kaynağı olarak görülmektedir. (García et al., 2020)

Fibroblastların uzamış iğsi görünümde gövdeleri, büyük, soluk boyalı çekirdekleri vardır. Elektron mikroskopunda fibroblastlar, aktif olarak sentez yapan hücrelerin karakteristik bütün özelliklerini sergileyerek çok sayıda endoplazmik retikulum, mitokondri ve büyük bir Golgi organeli içerir. (Hassell & Stanek III, 1983)

Periodontal ligament dokusunda bulunan en yaygın hücreler fibroblastlardır. Histolojik olarak diğer dokulardaki fibroblastlarla hemen hemen aynı olsalarda (örneğin gingival fibroblastlar), araştırmalar periodontal ligament fibroblastlarının fenotipik olduğunu göstermektedir. (Mariotti & Cochran, 1990) Örneğin, kültür ortamındaki periodontal ligament fibroblastları yüksek miktarlarda kondroitin sülfat A ve C'yi sentezleyip salgımlarken, gingival fibroblastlara göre daha az miktarda hyaluronik asit ve heparin sentezleyip salgımlarlar. Periodontal ligament fibroblast çoğalma hızı diş eti hücrelerine göre daha yavaştır ve periodontal ligament fibroblastları gingival fibroblastlara göre daha yüksek alkalın fosfataz aktivitesi sergiler. (Somerman, Foster, Imm, Sauk, & Archer, 1989)

2.2.3.Osteoblastlar

Osteoblastlar kemik matriksinin salgılanması ve osteoklast aktivitesinin düzenlenmesinden sorumlu olan, tek çekirdekli ve özelleşmiş, mezenkimal kaynaklı hücrelerdir. (ÖSSEA) Osteoblastlar, paratiroid hormon reseptörlerini eksprese eder ve kemiğin yeniden şekillenmesi sürecinde osteoklastojenik faktörlerin salınımını, kemik matriks proteinlerinin üretimini sağlar. (Raggatt & Partridge, 2010) Kemiğin yeniden şekillendirilmesi sırasında, alveol kemiğin iç yüzeyinde bulunan osteoblastlar, periodontal ligament fibroblastları birlikte yeniden yapılanan bölgelerde periodontal ligament ve kemik bağlantısının devamlılığını sağlarlar. (Johnson, 1987)

Osteoblastlar, belirli düzenleyici faktörlerin kontrolü altında, adipositlere, miyositlere, kondrositlere ve osteoblastlara farklılaşma potansiyeline sahip olan pluripotent mezenşimal kök hücrelerinden gelişmektedir. Osteoblastların farklılaşma süreci, merkezi bağlayıcı faktör alfa-1 olarak da bilinen runt ile ilişkili transkripsiyon faktörü (RUNX2) tarafından düzenlenmektedir. (Raggatt & Partridge, 2010)

Osteoblastlar histolojik olarak, geniş bir endoplazmik retikulum ve Golgi organeline sahip olan, salgı granülleri ve mikrotübüller açısından zengin bir sitoplazma içeren post-mitotik hücreler olarak kabul edilir. (McKee & Nanci, 1993; Scherft & Groot, 1990)

Osteoblastlar aktifken kübik şekildedirler ve tip I, tip V kolajen ve protein-karbonhidrat karışımı içeren amorf bir organik matriks salgılarlar. (Majeska, 2001; Ten Cate, 1998) Bu matriksin temel elemanları şunlardır:

- Osteokalsin, osteoblastlar tarafından üretilir, kalsiyum ve minerali bağlar, minerilizasyonun olgunlaşmasını sağlar (Sikavitsas, Temenoff, & Mikos, 2001; Ten Cate, 1998)
- Osteonektin, osteoblast ve trombositler tarafından üretilir, mineral organizasyonunda görev alır (Grzesik & Narayanan, 2002; Sikavitsas et al., 2001; Ten Cate, 1998)
- Osteopontin, asidik bir sialoproteindir. Kemik matriksine hücrelerin yapışmasından sorumludur. (Grzesik & Narayanan, 2002; Sikavitsas et al., 2001; Ten Cate, 1998).
- Alkalen fosfataz vücuttaki çoğu hücre zarında bulunan membrana bağlı bir glikoproteindir. Fibroblast ve osteoblast aktivitesinden sorumludur. (Fedde, Cole, & Whyte, 1990)
- Fibronektin ekstraselüler bir polipeptiddir. Hücre yapışması için kullanılır. (Grzesik & Narayanan, 2002; Sikavitsas et al., 2001; Ten Cate, 1998)

- Trombospondin kalsiyum, hidroksiapatit ve osteonektini bağlar ve kemik hücrelerine yapışır. Büyüme faktörü olarak da görev alır. (Sikavitsas et al., 2001)
- Proteoglikan I ve II kolajen fibrillerin büyümesini kontrol eder. (Sikavitsas et al., 2001)

Sementoblastlar

Sementoblastlar, sement yüzeyini kaplayan, periodontal ligamentin farklılaşmış mezenşimal kökenli hücreleridir ve sement oluşumunu sağlamaktadırlar. (Bao, Liu, Han, Zuo, & Hu, 2013; Berkovitz, Moxham, Linden, & Sloan, 2010) Kısa, kübik şekillidirler; sitoplazma bakımından zengindirler ve büyük çekirdekleri vardır. Fibroblastlar gibi, protein sentezi ve salgılanması için gerekli olan tüm organelleri içermektedirler. (Berkovitz et al., 2010)

Tip I kolajen, osteopontin, osteonektin ve bone sialoprotein (BSP) gibi yapıların sentezinde görev alırlar. (Bosshardt, 2005) İnaktif durumda olan sementoblastlar mineralize matris içine gömülerek düşük seviyede matris sentezi yapmaya devam ederler bu formlarına sementosit denilir ve osteositlere benzer özellik gösterirler. (P. Bartold, Narayanan, Schwartz, Dean, & Boyan, 1996)

REFERANSLAR

- Aydin, S., & Şahin, F. (2019). Stem cells derived from dental tissues. *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 5: Stem Cells: Translational Science to Therapy*, 123-132.
- Baltz, J. M., & Tartia, A. P. (2010). Cell volume regulation in oocytes and early embryos: connecting physiology to successful culture media. *Human reproduction update*, 16(2), 166-176.
- Bao, X., Liu, Y., Han, G., Zuo, Z., & Hu, M. (2013). The effect on proliferation and differentiation of cementoblast by using sclerostin as inhibitor. *International journal of molecular sciences*, 14(10), 21140-21152.
- Barnes, L. A., Marshall, C. D., Leavitt, T., Hu, M. S., Moore, A. L., Gonzalez, J. G., Gurtner, G. C. (2018). Mechanical forces in cutaneous wound healing: emerging therapies to minimize scar formation. *Advances in wound care*, 7(2), 47-56.
- Bartold, M., & Ivanovski, S. (2022). Stem cell applications in periodontal regeneration. *Dental Clinics*, 66(1), 53-74.
- Bartold, P., Narayanan, A., Schwartz, Z., Dean, D., & Boyan, B. (1996). The biology and physiology of the periodontium. *Fundamentals of Periodontics*. Chicago: Quintessence, 61-107.
- Berkovitz, B., Moxham, B. J., Linden, R. W. A., & Sloan, A. J. (2010). *Master Dentistry Volume 3 Oral Biology: Oral Anatomy, Histology, Physiology and Biochemistry*: Churchill Livingstone.
- Bhatia, S., Naved, T., & Sardana, S. (2019). Introduction to animal tissue culture science. *Introduction to pharmaceutical biotechnology*, 3, 1-1.
- Bosshardt, D. (2005). Are cementoblasts a subpopulation of osteoblasts or a unique phenotype? *Journal of dental research*, 84(5), 390-406.
- Chen, X., Yang, B., Tian, J., Hong, H., Du, Y., Li, K., Wei, X. (2018). Dental follicle stem cells ameliorate lipopolysaccharide-induced inflammation by secreting TGF- β 3 and TSP-1 to elicit macrophage M2 polarization. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 51(5), 2290-2308.
- Doğan, A., Demirci, S., & Şahin, F. (2015). In vitro differentiation of human tooth germ stem cells into endothelial-and epithelial-like cells. *Cell biology international*, 39(1), 94-103.
- Fawzy El-Sayed, K. M., & Dörfer, C. E. (2016). Gingival mesenchymal stem/progenitor cells: a unique tissue engineering gem. *Stem cells international*, 2016(1), 7154327.
- Fedde, K. N., Cole, D., & Whyte, M. (1990). Pseudohypophosphatasia: aberrant localization and substrate specificity of alkaline phosphatase in cultured skin fibroblasts. *American journal of human genetics*, 47(5), 776.

- Freshney, R. I. (2015). *Culture of animal cells: a manual of basic technique and specialized applications*: John Wiley & Sons.
- Gan, L., Liu, Y., Cui, D., Pan, Y., Zheng, L., & Wan, M. (2020). Dental tissue-derived human mesenchymal stem cells and their potential in therapeutic application. *Stem cells international*, 2020(1), 8864572.
- Gao, X., Shen, Z., Guan, M., Huang, Q., Chen, L., Qin, W., . . . Lin, Z. (2018). Immunomodulatory role of stem cells from human exfoliated deciduous teeth on periodontal regeneration. *Tissue Engineering Part A*, 24(17-18), 1341-1353.
- Gao, Y., Zhao, G., Li, D., Chen, X., Pang, J., & Ke, J. (2014). Isolation and multiple differentiation potential assessment of human gingival mesenchymal stem cells. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 20982-20996.
- García, S. L. A., Parada-Sanchez, M. T., & Toro, D. A. (2020). The phenotype of gingival fibroblasts and their potential use in advanced therapies. *European Journal of Cell Biology*, 99(7), 151123.
- Goriuc, A., Foia, L., Cojocaru, K., Diaconu-Popa, D., Sandu, D., & Luchian, I. (2023). The role and involvement of stem cells in periodontology. *Biomedicines*, 11(2), 387.
- Gronthos, S., Mankani, M., Brahimi, J., Robey, P. G., & Shi, S. (2000). Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(25), 13625-13630.
- Grzesik, W. J., & Narayanan, A. (2002). Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(6), 474-484.
- Hassell, T., & Stanek III, E. (1983). Evidence that healthy human gingiva contains functionally heterogeneous fibroblast subpopulations. *Archives of oral biology*, 28(7), 617-625.
- Hazen, S., Rowe, W., & Lynch, C. (1995). Monolayer cell culture of freshly isolated adipocytes using extracellular basement membrane components. *Journal of lipid research*, 36(4), 868-875.
- Jin, S. H., Lee, J., Yun, J. H., Kim, I., Ko, Y., & Park, J.-B. (2015). Isolation and characterization of human mesenchymal stem cells from gingival connective tissue. *Journal of periodontal research*, 50(4), 461-467.
- Johnson, R. B. (1987). A classification of Sharpey's fibers within the alveolar bone of the mouse: A high-voltage electron microscope study. *The Anatomical Record*, 217(4), 339-347.

- Kalra, K., & Tomar, P. C. (2014). Stem cell: basics, classification and applications. *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*, 2(7), 919-930.
- Lei, M., Li, K., Li, B., Gao, L.-N., Chen, F.-M., & Jin, Y. (2014). Mesenchymal stem cell characteristics of dental pulp and periodontal ligament stem cells after in vivo transplantation. *Biomaterials*, 35(24), 6332-6343.
- Lin, N. H., Gronthos, S., & Bartold, P. (2008). Stem cells and periodontal regeneration. *Australian dental journal*, 53(2), 108-121.
- Maioli, M., Basoli, V., Santaniello, S., Cruciani, S., Delitala, A. P., Pinna, R., Rinaldi, S. (2016). Osteogenesis from dental pulp derived stem cells: a novel conditioned medium including melatonin within a mixture of hyaluronic, butyric, and retinoic acids. *Stem cells international*, 2016(1), 2056416.
- Majeska, R. J. (2001). Cell biology of bone. *Bone mechanics handbook*, 2, 2.1-2.24.
- Mariotti, A., & Cochran, D. L. (1990). Characterization of fibroblasts derived from human periodontal ligament and gingiva. *Journal of periodontology*, 61(2), 103-111.
- McKee, M., & Nanci, A. (1993). Ultrastructural, cytochemical, and immunocytochemical studies on bone and its interfaces. *Cells and Materials*, 3(3), 1.
- Mitrano, T. I., Grob, M. S., Carrion, F., Nova-Lamperti, E., Luz, P. A., Fierro, F. S., Sanz, A. (2010). Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *Journal of periodontology*, 81(6), 917-925.
- Miura, M., Gronthos, S., Zhao, M., Lu, B., Fisher, L. W., Robey, P. G., & Shi, S. (2003). SHED: stem cells from human exfoliated deciduous teeth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(10), 5807-5812.
- Morsczeck, C., Götz, W., Schierholz, J., Zeilhofer, F., Kühn, U., Möhl, C., Hoffmann, K. (2005). Isolation of precursor cells (PCs) from human dental follicle of wisdom teeth. *Matrix biology*, 24(2), 155-165.
- Morsczeck, C., Völlner, F., Saugspier, M., Brandl, C., Reichert, T. E., Driemel, O., & Schmalz, G. (2010). Comparison of human dental follicle cells (DFCs) and stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHED) after neural differentiation in vitro. *Clinical Oral Investigations*, 14, 433-440.
- Nguyen, H., Geens, M., & Spits, C. (2013). Genetic and epigenetic instability in human pluripotent stem cells. *Human reproduction update*, 19(2), 187-205.

- ÓSSEA, M. D. R. Epidemiologia Da Osteoporose, Mecanismos De Remodelação Óssea E Factores Protectores Do Osso. *Presidente Dr. Domingos Araújo Tesoureiro Dr. Maria José Santos Vice-Presidente Dr. José Carlos Romeu Vogal Região Sul Dr. Fernando Pimentel Vice-Presidente Dr. Helena Canhão Centro Dr. Anabela Barcelos Sec. Geral Dr. Manuela Costa Norte Dr. Iva Brito Sec. Adjunto Prof. Dr. João Eurico Fonseca Ilhas Dr. Luís Maurício*, 225.
- Oyeleye, O., & Ogundeji, S. (2016). Basics of animal cell culture: Foundation for modern science.
- Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of biological chemistry*, 285(33), 25103-25108.
- Scherft, J. P., & Groot, C. G. (1990). The electron microscopic structure of the osteoblast *Ultrastructure of Skeletal Tissues: Bone and Cartilage in Health and Disease* (pp. 209-222): Springer.
- Schroeder, H. E., Münzel-Pedrazzoli, S., & Page, R. (1973). Correlated morphometric and biochemical analysis of gingival tissue in early chronic gingivitis in man. *Archives of oral biology*, 18(7), 899-923.
- Sikavitsas, V. I., Temenoff, J. S., & Mikos, A. G. (2001). Biomaterials and bone mechanotransduction. *Biomaterials*, 22(19), 2581-2593.
- Sobhani, A., Khanlarkhani, N., Baazm, M., Mohammadzadeh, F., Najafi, A., Mehdinejadiani, S., & Aval, F. S. (2017). Multipotent stem cell and current application. *Acta Medica Iranica*, 6-23.
- Somerman, M., Foster, R., Imm, G., Sauk, J., & Archer, S. (1989). Periodontal ligament cells and gingival fibroblasts respond differently to attachment factors in vitro. *Journal of periodontology*, 60(2), 73-77.
- Sonoyama, W., Liu, Y., Yamaza, T., Tuan, R. S., Wang, S., Shi, S., & Huang, G. T.-J. (2008). Characterization of the apical papilla and its residing stem cells from human immature permanent teeth: a pilot study. *Journal of endodontics*, 34(2), 166-171.
- Suchánek, J., Visek, B., Soukup, T., El-Din Mohamed, S., Ivancakova, R., Mokry, J., Omran, A. (2010). Stem cells from human exfoliated deciduous teeth-isolation, long term cultivation and phenotypical analysis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 53(2), 93-99.
- Sun, Q., Nakata, H., Yamamoto, M., Kasugai, S., & Kuroda, S. (2019). Comparison of gingiva-derived and bone marrow mesenchymal stem cells for osteogenesis. *Journal of cellular and molecular medicine*, 23(11), 7592-7601.
- Ten Cate, A. R. (1998). Oral histology: development, structure, and function. (*No Title*).

- Tsumanuma, Y., Iwata, T., Washio, K., Yoshida, T., Yamada, A., Takagi, R., Ishikawa, I. (2011). Comparison of different tissue-derived stem cell sheets for periodontal regeneration in a canine 1-wall defect model. *Biomaterials*, 32(25), 5819-5825.
- Venkatesh, D., Kumar, K. M., & Alur, J. B. (2017). Gingival mesenchymal stem cells. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 21(2), 296-298.
- Verma, A., Verma, M., & Singh, A. (2020). Animal tissue culture principles and applications *Animal biotechnology* (pp. 269-293): Elsevier.
- Zhang, Q., Shi, S., Liu, Y., Uyanne, J., Shi, Y., Shi, S., & Le, A. D. (2009). Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. *The Journal of Immunology*, 183(12), 7787-7798.
- Zhao, N., Wu, Z., Qin, L., Guo, Z., & Li, D. (2015). Characteristics and tissue regeneration properties of gingiva-derived mesenchymal stem cells. *Critical Review in Eukaryotic Gene Expression*, 25(2).

9. Bölüm

Yoğun Bakım Ünitelerinde Güncel Etik Sorunlar: Karar Verme Süreçleri, Prognostik Belirsizlik ve Hasta Hakları

Kadir KABAHASANOĞLU¹

Giriş

Yoğun bakım üniteleri (YBÜ), en ileri yaşam destek tedavilerinin uygulandığı ve bu tedavilerin yararlılığı hakkında hayati kararların alındığı özel ortamlardır (1). Bu ortamlardaki etik kararlar, dini ve kültürel inançlar gibi faktörlere bağlı olarak bölgesel farklılıklar gösterir (1). Kritik hastaların büyük bölümü kendi kararlarını veremeyecek durumdadır; bu nedenle hastalar adına genellikle aile üyeleri veya yasal vekil karar vericiler devreye girer ve pek çok bölgede yoğun bakım karar sürecinde hekim-aile iletişimi merkezi rol oynar (1). Bazı ülkelerde ise hasta yakınlarının karar sürecindeki etkisi sınırlı olup hekimlerin takdir yetkisi daha geniştir (1). Yoğun bakımda alınan kararlar sıklıkla yaşam sonu bakım, tedavinin sınırlandırılması ve kaynak kullanımı gibi zor alanlara temas ettiğinden, bu ünitelerde etik duyarlılık ve karar verme süreçlerinin kalitesi büyük önem taşımaktadır.

Yaşam Sonu Kararları: Terminal Dönemde Agresif Tedavi vs. Palyatif Yaklaşım

Yoğun bakımda **yaşam sonu** kararlar, tedavinin ne ölçüde devam ettirileceği veya sonlandırılacağına ilişkin en kritik etik sorunlardan biridir. Terminal dönemdeki bir hastada yaşamı sadece kısa bir süre uzatacak veya hiçbir anlamlı iyileşme sağlamayacak **agresif tedavilerin** sürdürülmesi, hem hastaya sınırlı fayda sağlamakta hem de yüksek maliyet ve potansiyel ıstırap getirmektedir (2). Nitekim ileri dönem kanser hastalarında yaşamın son günlerinde uygulanan agresif yoğun bakım tedavilerinin **terapötik değerinin kısıtlı, yaşam kalitesine etkisinin ise olumsuz olduğu** bildirilmektedir (2). Buna karşılık, **palyatif yaklaşım**, tedavinin amaçlarını yaşam süresini uzatmaktan çok hastanın

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyedi Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Orcid no:0009-0002-9045-5123

konforunu sağlamaya ve semptomları gidermeye odaklayarak hastanın kalan ömrünü olabildiğince kaliteli geçirmesini hedefler.

Yaşamın son döneminde verilecek bakımda, hekimlerin “ne pahasına olursa olsun yaşatmak” anlayışı ile hastanın **ölme hakkı** veya onurlu bir ölümü seçme isteği arasındaki dengeyi gözetmesi gerekir. Tıbbın olanakları artsa da her durum için küratif (iyileştirici) tedavi uygun veya yararlı olmayabilir; bu noktada **tıbbi faydasızlık (futility)** kavramı devreye girer. Eğer bir tedavi, hastanın bilincinin kalıcı olarak kapalı kalmasından öte bir sonuç vermeyecek veya yoğun bakım desteğine bağımlılığı ortadan kaldıramayacak ise, bu tedavinin **faydasız** olduğu kabul edilir (3). Bu gibi durumlarda tedaviyi sürdürmek yerine sonlandırmak, hem tıbbi etik ilkeleri hem de hasta yararı açısından doğru seçenek olabilir. Burada dikkat edilmesi gereken, yaşam destek tedavilerinin **başlatılmaması (withholding)** ile **sonlandırılması (withdrawing)** arasında etik açıdan bir fark olmadığıdır; her ikisi de uygun olmadığında tedaviyi uygulamama kararı olarak geniş kabul görmektedir. Birçok etik kılavuz ve tıbbi yayın, yaşam destek tedavisini başlanmamak ile geri çekmek arasında **moral bir eşdeğerlik** olduğunu vurgular (4). Hekimler ve aile üyeleri her ne kadar psikolojik olarak “fişi çekme” eylemini daha zor kabul etseler de, eğer tedavi başlanmış olanak hastaya artık fayda sağlamıyorsa sonlandırılması, başlanmaya kıyasla etik açıdan daha az veya daha çok sorunlu değildir.

Karar verilirken **hastanın özerkliği** ön planda tutulmalıdır. Hastanın önceden ifade ettiği bir **ileri sağlık direktifi** (yaşam sonu isteklerini belirten belge) veya **DNR (Do Not Resuscitate - Canlandırılmama emri)** varsa, bu dileklerin saygıyla dikkate alınması etik bir zorunluluktur (Türk hukukunda, DNR taleplerinin yasal bir geçerliliği bulunmamaktadır). Hasta eğer böyle bir irade beyan etmemişse, yakınlarıyla görüşülerek hastanın varsayılan istekleri ve çıkarları gözetilmelidir. Agresif tedaviye devam edilmesi durumunda hastaya yüklenen ağrı ve rahatsızlık, elde edilecek yaşam süresi kazanımıyla kıyaslanarak değerlendirilmelidir. Birçok YBÜ ölümünün, öncesinde yaşam destek tedavilerinin başlanmaması veya mevcut tedavinin geri çekilmesi yönündeki bir kararla gerçekleştiği bilinmektedir. Dolayısıyla bu **yaşam sonu kararlarının yüksek kaliteyle ve etik hassasiyetle alınması**, hem hastanın ve ailesinin psikososyal sonuçlarını iyileştirebilir hem de sağlık çalışanlarının vicdani tatminini artırarak tükenmişlik riskini azaltabilir (1). Son dönemde yayınlanan çalışmalar, yoğun bakımda palyatif bakım uygulamalarının erken entegrasyonunun, gereksiz agresif girişimleri azaltarak hem hastaların yaşam kalitesini artırdığını hem de aile tatminini yükselttiğini göstermektedir. Bu nedenle terminal dönemde “her şeyi yapmak” yerine “doğru şeyi yapmak”

prensibiyle hareket edilmesi ve mümkün olduğunda palyatif bakım ekipleriyle iş birliği sağlanması önerilmektedir.

Prognostik Belirsizlikte Etik Karar Verme ve İletişim

Yoğun bakım hastalarının gidişatını öngörmek her zaman mümkün değildir; ciddi kritik hastalıklarda bile bazen beklenmedik iyileşmeler olurken, kimi zaman da başlangıçta iyileşir gözüyle bakılan hastalar kaybedilebilir. Bu **prognoz belirsizliği**, etik karar vermeyi güçleştiren temel unsurlardan biridir ve iletişim süreçlerinde ciddi zorluklar yaratır (5). Hekim, bir yandan gerçekçi olup aileyi ve hastayı duruma hazırlamak isterken, diğer yandan umut ışığını tamamen söndürmenin moral açıdan sakıncalı olabileceğini düşünür. Nitekim yapılan araştırmalar, hekimlerin prognoza ilişkin belirsizlikleri aktarım biçiminde tutarsızlıklar olduğunu ortaya koymuştur: Bazı hekimler hastanın ölme ihtimalinin çok yüksek olduğu durumda dahi belirsizliği açıkça dile getirirken, bazıları ise neredeyse kesinmiş gibi bir dille konuşarak karşı tarafa yanlış bir kesinlik izlenimi vermektedir (6). Örneğin, %95 ölüm riskine sahip bir hasta konusunda hekimlerin önemli bir kısmı **olasılıklı bir dil** kullanarak veya “kesin değil” diyerek belirsizliği iletmış, ancak az sayıda durumda hekimlerin ölümün kaçınılmaz olduğuna dair üstü kapalı ya da açık ifadeler kullandığı bildirilmiştir (6). Bu durum, yoğun bakımda prognostik belirsizliğin iletişimde **standardizasyon eksikliği** olduğunu gösterir.

Prognostik belirsizlik sadece hekimler için değil, hasta yakınları (vekil karar vericiler) için de ağır bir yükür. Yakınlarının geleceği hakkında net bir öngörü alamayan aile üyeleri, karar verme sürecinde ciddi **duygusal baskı** ve stres yaşayabilmektedir (5). Yapılan nitel çalışmalar, vekil karar vericilerin çoğunun, sevdikleri hastanın durumu ve beklentisi konusunda **yetersiz veya çelişkili bilgi** aldıklarında kararsızlık içinde kaldıklarını ve belirsizliğin duygusal yükünü taşıdıklarını göstermektedir (5). Hekimlerin bu belirsizliği ileme stratejileri de farklılık gösterebilir: Kimi hekim belirsizliğe **yer bırakmayan** katı bir iyimserlik veya kötümserlik tavrı takınırken, kimi **belirsizliği dürüstçe kabul eden** bir yaklaşım veya **en iyi ve en kötü senaryoları içeren** bir olasılık aralığı sunabilmektedir (5). Ancak araştırmalar, bu stratejilerin çoğu zaman ailelerin ihtiyaç duyduğu şekilde olmadığını, yaklaşık üçte bir oranında aile üyesinin ya verilen bilgilerin fazla muğlak olmasından ya da belirsizliğin varlığının yeterince kabul edilmemesinden ötürü **hayal kırıklığı** yaşadığını ortaya koymuştur (5).

Bu tablo, prognostik belirsizliğin yönetiminde **iletişim becerilerinin** ve açık diyalogun önemini vurgulamaktadır. Hekimler, öngörülerindeki belirsizliği uygun bir dille ifade etmeyi ve hasta yakınlarının sorularını şeffaflıkla yanıtlamayı amaçlamalıdır. Belirsizliği saklamaya çalışmak, ailenin ileride

gerçeği öğrendiğinde güven duygusunu zedeleyebilir; öte yandan belirsizliği vurgularken tamamen umutsuz bir tablo çizmek de aileyi karar verme süreçlerinde çaresizliğe itebilir. Bu dengeyi sağlamak için yoğun bakım uzmanları, mümkünse **zaman kısıtlı deneme tedavileri** (örneğin belirli bir süre yoğun tedavi uygulayıp yanıtı değerlendirme) gibi yaklaşımları kullanabilir. Belirlenen süre sonunda hastanın gidişatına bakarak tedavi hedeflerini yeniden değerlendirmek, hem belirsizliği yönetmeye yardımcı olur hem de aileye sürecin kontrol altında olduğu duygusunu verebilir. Ayrıca, prognostik öngörülerde bulunurken **istatistiksel skorlar** (APACHE, SOFA gibi) kullanılsa bile, her hastanın bireysel farklılıkları olacağı akılda tutulmalı ve bu skorların **kesin kehanetler değil olasılık araçları** olduğu aileye anlatılmalıdır. Sonuç olarak, prognostik belirsizlik etik açıdan hekim ile hasta/hasta yakını arasında **dürüst iletişim, ortak karar verme ve güven** üzerine kurulu bir yaklaşımı zorunlu kılar. Bu alanda yapılacak eğitimler ve rehberler, hem hekimlerin belirsizliği uygun şekilde aktarmasına hem de ailelerin bu belirsizlikle başa çıkmasına yardımcı olacak yöntemler geliştirmeye odaklanmalıdır (5).

Bilinci Kapalı Hastalarda Özerklik ve Vekil Karar Vericilik

Yoğun bakım hastalarının önemli bir kısmı bilinci kapalı, komada veya derin sedasyon altında olduğundan kendi tıbbi kararlarını veremez durumdadır. Bu durumda hastanın **özerklik ilkesi, vekil karar vericiler** aracılığıyla korunmaya çalışılır. Etik ve yasal açıdan, eğer hasta önceden gelecekteki bakımına dair yazılı veya sözlü bir irade beyanında (ileri direktif, “yaşam vasiyeti” vb.) bulunmuşsa, bu istekler geçerlidir ve saygı gösterilmelidir. Böyle bir beyan yoksa veya hasta karar veremeyecek durumdaysa, hekimler hastanın adına karar verecek uygun bir temsilci belirlemelidir. Birçok ülke, hastanın karar verememesi durumunda devreye girecek **hukuki temsilci** veya en yakın akraba sıralamasını yasalarla tanımlamıştır. Son yıllarda özellikle Batı ülkelerinde, hastaların kendi özerkliklerini güçlendirmek amacıyla **ileri tarihli direktifler** ve **vekâleten karar verme** süreçleri yaygın biçimde kabul görmüş, yasal düzenlemelere kavuşturulmuştur (7). Avrupa ülkelerinin büyük bölümü, hastanın önceden talimat bırakma hakkını ve bilinç kaybı durumunda bir vekil atama usulünü tanıyan yasaları yürürlüğe koymuştur (7). Bu sayede, bilinci kapalı hastaların bakım planı oluşturulurken hastanın muhtemel tercihleri ve değerleri göz önünde bulundurulabilmektedir.

Ancak vekil karar vericilik uygulaması, pratikte çeşitli güçlükler ve etik ikilemler doğurabilir. Her şeyden önce, hastanın yerine karar veren kişinin (çoğunlukla aileden biri) **hastanın değerlerini ne derece doğru temsil edebildiği** belirsiz olabilir. Vekil karar verici, kendi duygusal yaklaşımları veya

yanlış anlamaları nedeniyle, hastanın aslında istemeyeceği bir tedaviye onay verebilir veya tam tersi, hasta yaşamak isterken tedaviyi sonlandırmayı düşünebilir. Bu nedenle etik literatürde, vekil karar vericinin “**yersiz merhamet**” (hasta acı çekiyor düşüncesiyle gereksiz tedavi sonlandırma) veya “**aşırı iyimserlik**” (hasta adına boş yere ıstırap verici tedavileri sürdürme) hatalarına düşmemesi için hekimlerin yol gösterici olması önerilir. Hekimler, mümkün olduğunca hastanın geçmişte dile getirdiği tercihleri, kişilik yapısını ve değer yargılarını aile ile konuşarak öğrenmeli ve karar vericinin “**hastanın yerine koyma**” (**substituted judgment**) ilkesine göre hareket etmesine yardımcı olmalıdır. Eğer hastanın bu yönde bilinen bir tercihi yoksa, o zaman verilecek kararlarda “**hastanın en yüksek yararı**” (**best interest**) gözetilmelidir.

Vekil karar vericilerin karar verme sürecinde yaşadıkları **yük ve stres** de göz ardı edilmemelidir. Bir yakınının yaşamına dair kritik bir karar almak zorunda bırakılan aile üyeleri yoğun bir vicdani sorumluluk ve baskı hissederler. Bu nedenle birçok ülkede etik kurullar ve danışmanlar, ailelere bu karar süreçlerinde destek olmak üzere devreye girer. Örneğin, etik danışmanlık hizmetleri veya palyatif bakım ekipleri, aile ile hekim arasındaki iletişimi kolaylaştırarak hastanın değerlerine en uygun kararın alınmasına katkı sağlayabilir.

Hukuki çerçeveye bakıldığında, ülkeler arasında vekil karar vericilerin yetki ve sorumluluklarında farklılıklar olduğu görülmektedir (7). Örneğin bazı yargı bölgeleri, hastanın eşi veya birinci derece akrabasını otomatik vekil kabul ederken, bazılarında hastanın önceden resmi olarak bir vekil tayin etmiş olması aranır. Vekilin, hastanın adına hangi kararları alabileceği de yasal olarak sınırlandırılabilir; kimi ülkede vekil, yaşam desteğini sonlandırma kararı veremezken kimilerinde hekimin onayıyla bu kararları alabilir. Bir çalışmada, Fransa gibi bazı ülkelerin vekil karar vericilere en zayıf yasal yetkiyi tanıdığı, dolayısıyla nihai kararların çoğunlukla hekim inisiyatifinde kaldığı belirtilmiştir (7). Genel olarak, hastanın karar verme kapasitesinin yokluğu ve vekilin yoğun bakım yüküyle baş etme kapasitesi, vekâleten karar sürecinin başlıca kısıtları olarak görülmektedir (7). Bu süreçte ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları önlemek için vekillerin eğitimi, erken dönemde ileri direktiflerin teşvik edilmesi ve gerektiğinde ikinci görüş veya etik kurul müzakerelerinin yapılması gibi önlemler önerilmektedir (7).

Bilinç kapalı hastalarda bir diğer kritik konu da **özerklik ve yarar arasındaki dengedir**. Eğer bir hasta, bilinci açıkken belirli bir tedaviyi kesinlikle reddedeceğini ifade etmişse (örneğin asla makineye bağlanmak istemediğini belirtmişse), bu durum ortaya çıktığında hekimlerin hastayı yaşatabilecek olsa bile o tedaviyi uygulamaması gerekebilir. Bu durumda hekim, hastayı kurtarma içgüdüğü ile hastanın özerk kararına saygı arasında zor bir ikilem yaşar. Etik

olarak, hastanın kendi tercihiine öncelik vermek esastır; aksi takdirde hastayı kendi bedenine yapılan bir müdahaleyi istemediği halde maruz bırakmak, **kişilik haklarına ve özerklik ilkesine aykırı** olacaktır. Bu tür durumlarda bazen aile üyeleri, hastanın önceden beyan ettiği kararlara itiraz edebilir (“Babam o zaman öyle söylüyordu ama şimdi yaşasa fikri değişirdi” gibi). Hekim, böyle çatışmalarda hem tıbbi gerçekleri hem de hastanın bilinen değerlerini ortaya koyarak uzlaşa sağlamaya çalışmalıdır. Gerekirse, etik kurul desteği veya hukukî danışma yoluna başvurarak en doğru yol izlenmelidir.

Organ Nakli ve Kaynakların Dağıtımında Etik Öncelikler

Yoğun bakım ünitelerinde karşılaşılan bir diğer etik alan, **organ nakli** süreçleri ve genel olarak **kıt kaynakların adil dağıtımı** konusudur. Organ nakli, bir yandan başka bir hastanın yaşamını kurtarma potansiyeli taşıırken, diğer yandan organ bağışı sürecinin yönetimi yoğun bakım ekibi için karmaşık etik kararlara beraberinde getirir. Kritik bir hastanın beyin ölümü gerçekleştiğinde, o kişi potansiyel bir organ donörü haline gelebilir. Bu durumda yoğun bakım ekibi, bir taraftan **ölüm sürecinin yönetimi** ve **yaşam sonu bakımını** en iyi şekilde sağlamak, diğer taraftan da **organ bağışı imkânını değerlendirmek** gibi çift yönlü bir sorumlulukla karşı karşıya kalır. Burada temel ilke, **hastanın menfaatinin asla ikinci plana atılmaması** olmalıdır. Yoğun bakım ekibi, organ bağışı olasılığı nedeniyle hastanın tedavisini erken sonlandırmamalı veya aksine sırf organlar canlı kalsın diye tıbbi olarak anlamsız tedavileri sürdürmemelidir. **Ölü donör kuralı** olarak bilinen ilke uyarınca, organ bağışı ancak donörün ölümü kesinleştikten sonra ve bağımsız bir kararla ele alınır; hastanın yaşamını sonlandırma kararı, organ nakli ekibinden bağımsız verilmelidir.

Organ bağışı konusunda hekimlerin sıkça yaşadığı ikilemlerden biri, **kalp durması sonrası bağış (donation after cardiac death, DCD)** protokolleridir. Bu protokollerde, ağır beyin hasarı gibi geri dönüşümsüz durumlarda kalp durmasının gerçekleşmesi beklenerek organlar çıkarılır. Ancak kalbin durmasını sağlamak için yaşam desteklerinin çekilme zamanlaması, etik tartışmalara yol açabilir. Hekim, yaşam destek tedavisini sonlandırma kararını tıbbi faydasızlık ve hasta isteği çerçevesinde vermeli; bu kararın organların alınabilmesi için aceleye getirilmemesi gerekir. Aksi halde hekimler, kendilerini **organ bağışı ile yaşam sonu bakımı arasındaki gerilim** içinde bulabilirler. Nitekim yoğun bakım uzmanları, bir yandan nakil bekleyen hastaların umudu olan organları temin etme baskısını hissederken, diğer yandan donör tarafında zor yaşam sonu kararlarını yönetmek, organ nakli organizasyonunu (Organ Nakli Koordinasyon Merkezlerini) haberdar etme zamanlamasını ayarlamak, beyin ölümü

gerçekleşen hastaların bakımını sürdürmek gibi ciddi sorumluluklar üstlenirler (8). Organ bağıışı sürecine dâhil olan kritik bakım profesyonelleri, **beyin ölümü tanısı** ve aile onay sürecini şeffaf ve etik kurallara uygun yürütmeli, aileye organ bağıışının ne anlama geldiğini açıkça anlatmalıdır. Özellikle beyin ölümü tanısının toplumda tam olarak anlaşılmamış olabileceği göz önüne alındığında, hekimlerin bu konuda ayrıntılı bilgilendirme yapması ve ailelerin sorularını içtenlikle cevaplaması önem taşır.

Organ nakillerinde bir diğer etik boyut, **organların adil dağıtımı** meselesidir. Nakil listelerinde bekleyen çok sayıda hasta varken bağıışlanan organ sayısı sınırlıdır; bu da **kıt kaynak dağıtımı** probleminin tipik bir örneğidir. Halen dünyada binlerce hasta uygun organ bulunamadığı için nakil şansına erişmeden hayatını kaybetmektedir (8). Bu durum, organ arzını artırmaya yönelik çeşitli girişimleri tetiklemiştir: Ehliyetlere bağıışçı olma tercihinin eklenmesi, ulusal bağıışçı kayıt sistemleri, kamu spotları ve eğitim kampanyaları gibi yöntemlerle daha çok kişinin organ bağıışına teşvik edilmesi etik ve toplumsal bir öncelik haline gelmiştir (8). Hatta bazı ülkelerde, organ bağıışını artırmak için **varsayılmış rıza (opt-out)** sistemi getirilmiş, yani kişi hayattayken aksini beyan etmedikçe organları bağıışlamaya otomatik aday kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu alandaki en tartışmalı girişimler arasında **yaşlı veya sağlık sorunları olan vericilerden organ kabul etmek**(genişletilmiş kriterli vericiler) veya **canlı vericilerin sayısını artırmak** gibi uygulamalar yer alır (8). Örneğin, canlı donörlerden yapılan böbrek nakilleri birçok ülkede kadavra donörleri geçmiş, bu da canlı donör adaylarının korunması ve üzerlerindeki toplumsal baskının engellenmesi gibi etik konuları gündeme getirmiştir (8).

Yoğun bakım uzmanları, organ nakli bekleyen hastalara bakım verirken **ikili bir sorumluluk** taşırlar: Bir yandan hastayı nakil olana dek hayatta ve en iyi durumda tutmaya çalışırken, diğer yandan hastanın durumu umutsuz bir noktaya geldiğinde tedavi hedefini **küratif bakım yerine rahatlatıcı bakıma** çevirmek zorunda kalabilirler (8). Özellikle nakil merkezlerinde, bir hasta nakil listesinde ise onun yoğun bakımda kalma süresi ve tedavilerinin agresifliği konusu hassastır; zira hem hastanın nakil için yeterince iyi durumda kalması istenir, hem de nakil gerçekleşmez ve hasta kötüleşirse son dönemde palyatif bakıma geçmek gerekebilir. Bu geçişin zamanlaması ve iletişimi, etik hassasiyet gerektirir.

Kaynakların dağıtımı meselesi yalnızca organlarla sınırlı değildir; yoğun bakım yatakları, ventilatörler ve yoğun bakım personeli de sınırlı kaynaklardır. Özellikle yoğun bakım yatak sayısının ihtiyacı karşılamadığı zamanlarda kimin yoğun bakıma kabul edileceği kararı ciddi bir etik değerlendirme gerektirir. Normal şartlarda, yoğun bakım kabul kriterleri tıbbi ihtiyaç ve tedaviden fayda görme olasılığı temel alınarak belirlenir. Ancak iki benzer hasta için tek bir yatak

kaldığında karar vermek güç olabilir. Bu noktada **adalet** ilkesi devreye girer: Kaynak dağıtımında **objektif, tıbbi gerekçelere** dayanmak ve **ayrımcılık yapmamak** esastır. Örneğin, yoğun bakıma kabul kararı verilirken hastaların yaşı, engellilik durumu, sosyal statüsü gibi tıbbi olmayan kriterlere göre ayırım yapmak etik değildir. Amaç, **en çok faydayı sağlamak** olsa da bu yaklaşım dezavantajlı grupları sistematik olarak dışarıda bırakmamalıdır. Dolayısıyla, kaynak dağıtım politikalarında bir yandan **olasılıkla en çok yaşamı kurtarma** hedeflenirken, bir yandan da **toplumsal eşitlik** gözetilmelidir (9).

Örneğin, yalnızca yaşam süresini maksimize etmeye odaklanan bir yoğun bakım triyaj protokolü, sosyoekonomik açıdan dezavantajlı veya kronik hastalıkları olan grupları orantısız şekilde elemiş olabilir (9). Bu nedenle bazı etik uzmanları, yoğun bakım kaynaklarının dağıtımında tamamen rastgele kura (lottery) gibi yöntemler veya sosyal fayda kriterleri gibi farklı yaklaşımların harmanlanmasını önermektedir. Nihai görüş, **yoğun bakım triyaj politikalarının hem toplam can kaybını en aza indirmeyi hem de var olan sağlık eşitsizliklerini daha da derinleştirmemeyi birlikte hedeflemesi** yönündedir (9). Bu amaçla literatürde, triyaj skorlarına dezavantajlı grupların aleyhine olabilecek faktörleri düzeltmek için **düzeltilme katsayıları eklenmesi, yüksek riskli kritik görevlerde çalışanlara (sağlık personeli gibi) belirli ölçüde öncelik tanınması ve uzun vadeli yaşam beklentisi veya engellilik gibi kategorik dışlama ölçütlerinin kullanılmaması** gibi stratejiler önerilmiştir (9). Yoğun bakım uzmanları, kendi hastanelerinde sınırlı yatak dağılımı konusunda bu tür ilkelerin belirlenmesinde rol almalı ve kararların şeffaf, tutarlı kriterlere dayanmasını sağlamalıdır.

COVID-19 Pandemisinin Yoğun Bakımdaki Etik Etkileri

COVID-19 pandemisi, modern tıbbın yakın tarihte karşılaştığı en zorlu etik sınavlardan birini ortaya koymuştur. Özellikle pandeminin ilk dalgalarında birçok ülkede yoğun bakım kapasitesi hızla aşıldı ve hekimler kimin yoğun bakıma alınacağı, kimin ventilatör desteği alacağı konusunda **olağanüstü triyaj kararları** ile yüz yüze kaldılar. Ne yazık ki pek çok yerde bu tür bir kriz için önceden ayrıntılı bir plan veya rehber bulunmuyordu; bu da doktorların kendilerini desteklenmemiş ve yapayalnız hissetmelerine yol açtı (10). Yoğun bakım yataklarının ve solunum cihazlarının yetersiz kaldığı durumlarda hekimler, açık bir ulusal kılavuz olmayınca, seçim yapmak zorunda kaldıkları hastalar için **hukuki ve vicdani sorumluluk endişesi** yaşadılar (10). Örneğin, Hollanda’da 2020 başlarında standardize bir yoğun bakım triyaj protokolü eksikliği nedeniyle doktorlar “hangi hastayı makineye bağlamalıyız?” kararını tek başlarına üstlenmek zorunda kalmış ve olası yasal sonuçlarından

korktuklarını ifade etmişlerdir (10). Bu belirsizlik ortamı, sağlık profesyonelleri arasında ciddi bir **moral stres** yaratırken, toplumda da yoğun bakım hizmetine erişimin **keyfi** veya şansa bağlı olabileceği yönünde korkular uyandırmıştır (10). Özellikle savunmasız gruplar (yaşlılar, engelliler, sosyoekonomik durumu düşük olanlar) arasında “bize sıra gelmeyecek” endişesi toplumsal travmayı derinleştirmiştir (10).

Pandemi sürecinde pek çok ülke kısa sürede etik kılavuzlar ve triyaj protokolleri geliştirerek bu kaotik durumu yönetmeye çalıştı. Uluslararası düzeyde yayınlanan COVID-19 triyaj kılavuzları incelendiğinde, genel eğilimin **olanaklı olduğunca çok yaşamı kurtarma (utilitarian yaklaşım)** yönünde olduğu görülür. Bu amaçla, genç ve ağır komorbiditesi olmayan hastalara öncelik veren puanlama sistemleri (ör. SOFA skoru tabanlı) benimsendi. Ancak tamamen faydacılık odaklı bu yaklaşımlar, halihazırda sağlık hizmetine daha geç ulaşan veya kronik hastalık yükü fazla olan dezavantajlı grupların daha da dışlanması riskini taşıyordu (9). Örneğin siyahlar, Latinler ve yoksullar, pandemide orantısız şekilde daha fazla hastalandılar; buna karşın yoğun bakım kaynakları kıt olduğunda “en yüksek hayatta kalma olasılığı” kriteri, bu grupların aleyhine işleme potansiyeline sahipti (9). Bu nedenle, etik uzmanları triyaj protokollerinin salt nötr görünen tıbbi ölçütlerle yetinmemesi, aynı zamanda **eşitsizlikleri hafifletici** unsurları da barındırması gerektiğini savundular (9). Örneğin bazı önerilerde, yoğun bakım öncelik puanlamasına sosyoekonomik dezavantaj için düzeltme eklenmesi veya yoğun maruziyet altında hizmet veren sağlık çalışanlarına belirli bir öncelik tanınması gibi uygulamalara yer verildi (9). Nihayetinde amaç, **toplum sağlığını maksimize ederken sosyal adaleti de gözeten** bir dengeyi yakalamaktır (9).

Pandeminin yoğun bakım etik gündemine taşıdığı bir diğer konu, **ziyaretçi kısıtlamaları ve izolasyon önlemlerinin** yarattığı insani sorunlardır. Enfeksiyon kontrolü adına pek çok hastane, yoğun bakım hastalarının ailelerini yanına alamadı; hastalar son anlarını sevdiklerinin fiziksel desteğinden mahrum yaşamak zorunda kaldılar. Bu durum, **mahremiyet ve insan onuru** açısından zorlu soru işaretleri doğurdu. Normalde hasta haklarının parçası sayılan **aile katılımı ve psikososyal destek**, pandemi koşullarında ikinci plana itilmek zorunda kaldı. Hekimler ve hemşireler, hastaların yakınlarına veda etme hakkı ile toplum sağlığını koruma görevi arasında bocaladılar. Birçok yoğun bakım ekibi, bu sorunu hafifletmek için görüntülü aramalarla vedalaşma imkânları sunmaya çalıştıysa da bunun yüz yüze temasın yerini tam manasıyla tutmadığı açıktır. Pandemi, bu yönüyle **hasta haklarının olağanüstü durumlarda nasıl esnetilebileceği** sorusunu da gündeme getirdi ve gelecekteki benzer krizler için

hastaların insani ihtiyaçlarını koruyacak yaratıcı çözümlere ihtiyaç olduğunu gösterdi.

COVID-19 ayrıca yoğun bakım çalışanlarının **mesleki etik yüklerini** de eşi görülmemiş düzeyde artırmıştır. Hekimler, hemşireler ve diğer çalışanlar, uzun süreli aşırı iş yükü altında, kendi sağlıklarını ve ailelerinin güvenliğini riske atarak görev yaptılar. Bu süreçte, kimin yaşayıp kimin öleceğine dair kararlar vermek zorunda kalmak, pek çok sağlık çalışanında derin **vicdani yaralar** (moral injury) bıraktı. Araştırmalar, pandemiden sonra yoğun bakım personeline **tükenmişlik** ve **travma sonrası stres** belirtilerinin belirgin biçimde arttığını göstermektedir. Bu da pandemi sonrasında sağlık sisteminin, çalışanlarının ruhsal iyiliğini desteklemek ve benzer krizlere dayanıklılığı artırmak adına etik bir sorumluluğu olduğunu ortaya koymaktadır.

Özetle, COVID-19 pandemisi yoğun bakım etik sorunlarını hem görünür hale getirmiş hem de keskinleştirmiştir. Kaynakların dağıtımı, hasta hakları ve sağlık çalışanlarının yükü konularında edinilen dersler, gelecekteki sağlık krizi senaryoları için daha **adil, şeffaf ve insancıl protokoller** geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Hasta Hakları, Mahremiyet ve Bilgilendirme Yükümlülüğü

Yoğun bakım ünitelerinde, hastaların temel haklarının korunması ve hekimlerin **aydınlatma/bilgilendirme yükümlülüğü** etik uygulamanın vazgeçilmez bir parçasıdır. Kritik hastalar bilinci kapalı veya iletişim kuramayacak durumda olsalar bile onların **insan onuru, mahremiyet hakkı, uygun bakım alma hakkı** devam eder. Hekimler, yoğun bakım koşullarında bile mümkün olan en **şeffaf bilgilendirmeyi** yapma ve tıbbi işlemler için geçerli onam alma görevine sahiptir (11). Elbette yoğun bakım ortamında bu görev, hastanın sağlık durumu nedeniyle son derece güçleşebilir veya imkânsız hale gelebilir (11). Örneğin entübe ve sedasyon altında yatan bir hastaya, yapılacak invaziv bir girişim için klasik anlamda aydınlatılmış onam almak mümkün değildir. Bu gibi durumlarda hekimler, **varsayılan onam** ilkesine dayanarak hastayı yaşatmak için acil müdahaleleri gerçekleştirir; ancak hastanın yasal vekili veya ailesi ile en kısa sürede iletişim kurarak durumu izah etmeleri ve karar sürecine onları dahil etmeleri gerekir.

Yoğun bakımda **doğru muhatap** meselesi de kritik bir konudur: Hastanın kendisi karar veremediğinde kiminle iletişim kurulacağı, kimin onayının alınacağı hususu hem yasal düzenlemelere hem de etik prensiplere göre belirlenir. Eğer hasta önceden bir **sağlık vekili** atadıysa, bilgi o kişiyle paylaşılr ve onam ondan alınır. Böyle bir vekil yoksa, genellikle eş, ebeveyn, çocuk gibi en yakın aile üyeleri ile görüşülür. Bununla birlikte, hastanın durumuyla ilgili

bilgi verirken **tıbbi gizlilik (mahremiyet)** ilkesi de gözetilmelidir (11). Hekimler, hastanın özel sağlık bilgilerini yalnızca karar sürecinde “bilmesi gereken” kişilerle paylaşmalıdır. Örneğin, geniş bir aile veya medya mensupları hastanın durumu hakkında bilgi talep ettiğinde, hekimlerin hasta mahremiyetini koruması ve sadece yetkilendirilmiş kişilere bilgi vermesi gerekir. Yoğun bakımda aile üyelerinin bilgilendirilmesi konusunda denge önemlidir: Bir yandan aile, sevdiklerinin durumu hakkında olabildiğince açık şekilde haberdar edilmelidir; diğer yandan hastanın onuruna veya mahremiyetine zarar verecek ayrıntılar, hele hastanın bunu istemeyeceği biliniyorsa, ifşa edilmemelidir (11). Örneğin HIV pozitiflik, mahrem bir hikâye veya hassas bir tanı gibi konular, eğer hasta özellikle paylaşılmasını istememişse, yalnızca doğrudan bakım veren çekirdek aile üyeleriyle sınırlı kalmalıdır.

Aydınlatılmış onam meselesi yoğun bakımda özel zorluklar barındırır. Hekimler, uygulanacak tedaviler ve beklenen sonuçlar hakkında hastayı veya vekil karar vericiyi mümkün olduğunca bilgilendirmelidir (11). Ancak bilincin kapalı olduğu durumlarda bu bilgi hastaya doğrudan verilemez; bu halde hekimin yükümlülüğü, hastanın vekiline durumu anlatmak ve tıbbi girişimler için rızasını almaktır. Rıza alınamayacak acil müdahalelerde ise, daha sonra hasta normale dönerse geriye dönük bilgilendirme yapılmalı, hastanın ne tür işlemlerden geçtiği, neden yapıldığı açıklanmalıdır. Yapılan bir derlemede, yoğun bakım koşullarında bilgi verme ve onam sürecinin özellikleri ele alınmış; **yoğun bakım ortamının karmaşası, zaman baskısı ve hastanın kırılgan durumu nedeniyle bilgi aktarımının ve onam almanın sık sık sekteye uğradığı**, hekimlerin yine de mümkün olan en açık ve dürüst iletişimi sürdürmesi gerektiği vurgulanmıştır (11).

Yoğun bakımda hasta haklarından biri de **mahremiyetin korunmasıdır**. Mahremiyet, sadece bilginin gizliliği değil, aynı zamanda **bedensel mahremiyet ve saygı** anlamına gelir. Örneğin, bir yoğun bakım odasında hasta çıplak veya yarı çıplak bakım görürken, vücudunun gereksiz yere teşhir edilmemesi, perdelerin çekilerek veya örtüler kullanılarak mahremiyetinin korunması önemlidir. Keza, invaziv işlemler yapılırken (kateter takılması, yara bakımı vb.) odada gerekli olmayan personelin bulunmaması, öğrenciler veya gözlemciler varsa izinle orada olması gibi kurallar, hastaya duyulan saygının bir göstergesidir. Hasta hakları açısından, yoğun bakım hastasının **saygınlık hakkı** hayatının son anlarında dahi devam eder.

Bilgilendirme yükümlülüğü, aynı zamanda **doğruyu söyleme (doğruluk ilkesi)** ile de ilgilidir. Hekimler, ağır bir gerçeği hastaya veya ailesine iletirken zamanlama ve üslup olarak uygun davranmakla birlikte, yanıltıcı ümit vermemeli veya gerçekleri saklamamalıdır. Örneğin, bir hastanın beyin ölümü

gerçekleşmişse, aileye “durumu ağır” demek yeterli değildir; beyinin geri dönüşsüz hasar gördüğü ve tıbben hayatının sona erdiği anlaşılır şekilde anlatılmalıdır. Bu, aile için son derece sarsıcı olsa da tıbbi gerçeğin net olarak anlaşılması, devamında alınacak kararlar (ör. organ bağıışı) için gereklidir. Ancak burada kültürel hassasiyetler de devreye girebilir: Özellikle bazı toplumlarda aileler, ölümcül tanıların hastadan gizlenmesini talep edebilir (örneğin kanser hastasına kanser olduğunu söylememek gibi). Türk toplumunda da zaman zaman ailelerin, “kendisine söylemeyin, üzülür” diyerek hastadan kötü haberin saklanması istediğı görülür. Bu tür durumlar hekim için bir **etik ikilem** yaratır; zira bir yanda hastanın bilgi alma hakkı, diğer yanda ailenin iyi niyetli korumacı tutumu vardır. Genel olarak tıbbi etik, yetişkin ve karar verme kapasitesi olan bir hastanın kendi sağlık durumunu bilme hakkını destekler. Hekim, aileye durumu anlayışla karşıladığını ancak **hastanın gerçeğı bilmeye hakkı olduğunu** anlatmalı; belki haberi verme şeklini hastanın kaldıracabileceğı düzeyde yumuşatarak, kademeli bir şekilde bu görevi üstlenmelidir. Eğer hasta bunu duymak istemediğini net olarak belirtmişse (bazı hastalar “bana asla kötü bir şey söylemeyin” diyebilir), bu tercihe de saygı gösterilebilir ve hasta istemedikçe ayrıntıya girilmeyebilir. Özetle, bilgilendirme yükümlülüğünde hedef **doğruyu söylemek fakat zarar vermemektir** (nonmaleficence). Yoğun bakımda bu dengenin gözetilmesi, hasta haklarının korunmasında kilit rol oynar.

Yoğun bakım ortamında **hasta hakları** denince, ayrıca hastanın **bakım sürecine katılım hakkı, saygın muamele görme hakkı, dini/ruhsal ihtiyaçlarının gözetilmesi** gibi boyutlar da akla gelir. Özellikle uzun süre yatan bilinci açık hastalar için, mümkün mertebe bakım kararlarına dair görüşlerini almak (örneğin ventilatörden ayrılma denemeleri, rehabilitasyon planları gibi konularda), hastayı pasif bir nesne olmaktan çıkarıp özne haline getirir. Yine mahremiyet bağlamında, hastanın kişisel bilgileri korunmalı; tıbbi kayıtlara erişim yetkisi olmayan kişilerle paylaşılmamalıdır. Hasta yakınlarına düzenli bilgi vermek hekimin görevi iken, basın mensupları veya üçüncü şahıslar devreye girdiğinde hasta gizliliğı ön planda tutulmalıdır. Hasta haklarına saygı, yoğun bakımda karar vericilerin sadece tıbbi sonuçlara odaklanmayıp **insanî değerlere** de özen göstermesini gerektirir.

Hekim Tükenmişliğı ve Vicdani Yükler

Yoğun bakım ünitelerinde görev yapan hekimler ve hemşireler, diğer birçok sağlık ortamına kıyasla daha yoğun ve yıpratıcı duygusal deneyimlere maruz kalırlar. Her gün yaşam ile ölüm arasındaki ince çizgide çalışmak, sık sık trajik kararlara tanıklık etmek, hatta bu kararların bizzat sorumlusu olmak zorunda kalmak sağlık personelinde zamanla **tükenmişlik sendromu** ve derin **vicdani**

yükler oluşturabilir. **Hekim tükenmişliği**, duygusal bitkinlik, empati yitimi ve başarı hissinin azalması ile karakterize bir durum olup yoğun bakım gibi stresli bir çalışma ortamında oldukça yaygındır. Yapılan çalışmalar, yoğun bakımda özellikle **yaşam sonu bakım** ile uğraşan klinisyenlerde tükenmişlik ve duygusal çöküntü riskinin arttığını göstermektedir (1). Nitekim yoğun bakımda gerçekleşen ölümlerin büyük kısmı, aktif bir tedavinin sonlandırılması veya uygulanmaması kararını takip ettiğinden, bu kararların yükü sağlık çalışanlarının omuzlarında ciddi bir strese dönüşebilmektedir (1). Eğer bu kararlar iyi yönetilmez ve ekip içinde destekleyici bir iletişim ortamı yoksa, hekim ve hemşireler zamanla **iş doyumunu yitirip meslekten soğuma** noktasına gelebilirler (1).

Moral (vicdani) stres veya yük, yoğun bakım çalışanlarının sık maruz kaldığı bir durumdur. **Moral distress** olarak literatürde geçen bu kavram, sağlık personelinin doğru olduğunu bildiği etik eylemi yapamaması veya istemediği halde etik açıdan sakıncalı bulunduğu bir uygulamayı yapmak zorunda kalması sonucu ortaya çıkan iç sıkıntısı şeklinde tanımlanır. Yoğun bakımda moral strese yol açan durumlar arasında: (1) Yoğun bakım ekibi içinde yaşam desteğinin devamı veya sonlandırılması konusunda yaşanan görüş ayrılıkları, (2) Hangi yolu seçerse seçsin kötü sonuçlanacak “trajik” tedavi planı ikilemleri (örneğin ya anne ya bebek kurtulacak durumlar gibi), (3) Acilen karar vermeyi gerektiren ve bütün etik yönleri düşünmeye zaman bırakmayan kaotik koşullar, (4) Hastane yönetimi ile hasta bakım ihtiyaçları arasındaki gerilimler (örneğin yatak sıkıntısı nedeniyle erken taburculuk baskısı), (5) Yasal düzenlemelerin hastalar ve ailelerine verdiği karar yetkisi ile hekimin tıbbi değerlendirmesi arasındaki çelişkiler (örneğin aile tedaviyi sürdürmek isterken yasanın da bunu desteklemesi ama hekimin bunu anlamsız bulması) sayılabilir (12). Bu tür durumlar, yoğun bakım çalışanlarında derin bir **çıkışsızlık hissi, suçluluk veya öfke** yaratabilir. Örneğin yıllarca bilinci kapalı bir hastaya yüksek teknoloji desteği vermeye zorlanan bir hekim, kaynakların boşuna harcandığını düşünerek hayal kırıklığı ve tükenmişlik yaşayabilir; tam aksine, ailesi istemesine rağmen tedaviyi sonlandırmak zorunda kaldığında da yoğun bir suçluluk ve üzüntü hissedebilir.

Araştırmalar, yoğun bakım çalışanları arasında moral distress düzeyinin yüksek olduğunu ve bunun **sağlık açısından olumsuz sonuçlar** doğurduğunu ortaya koymaktadır (12). Sürekli vicdani çatışma yaşayan hekim ve hemşirelerde anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları gibi sorunlar sıklaşırken; işten ayrılma veya yoğun bakımdan farklı birimlere geçme isteği de artmaktadır (13). 159 yoğun bakım hemşiresiyle yapılan bir çalışmada, moral distress puanı yüksek hemşirelerin daha fazla **tükenmişlik belirtisi** gösterdiği ve işten ayrılma niyetinin belirgin şekilde yükseldiği rapor edilmiştir (13). Benzer şekilde,

doktorlarda da ağır iş yükü ve etik baskı birikiminin kariyerlerini erken sonlandırma veya idari görevlere geçme şeklinde yansımaları olduğu bilinmektedir. Bu durum yalnız bireysel bir sorun değil, aynı zamanda sağlık sistemi için de bir problemdir; zira deneyimli yoğun bakım uzmanlarının tükenerek alandan çekilmesi, yoğun bakım hizmetlerinin kalitesini ve sürekliliğini olumsuz etkileyebilir (1).

Moral distresin altında yatan nedenlere bakıldığında, çoğunun **önlenebilir veya yönetilebilir** olduğu görülür. Örneğin ekip içi görüş ayrılıkları, düzenli etik toplantıları ve iyi bir iletişim kültürü ile azaltılabilir. Hekimler ve hemşireler, yaşadıkları etik ikilemleri meslektaşlarıyla açıkça tartışabilecek bir ortama sahip olurlarsa, kendilerini yalnız hissetmezler ve ortak çözümler üretebilirler. Birden fazla doğru veya yanlışın olabildiği gri alanlarda, **etik danışma kurulları** devreye girerek karara taraf olmayan bir gözle öneriler sunabilir; bu da vicdani yükü paylaşmaya yardımcı olur. Hastane yönetimlerinin de yoğun bakım çalışanlarının tükenmişliğini önlemede sorumluluğu vardır: Yeterli personel istihdamı, çalışma saatlerinin düzenlenmesi, psikolojik destek servislerinin sağlanması gibi önlemler hem hasta bakım kalitesini artırır hem de çalışanların moralini yüksek tutar.

Bireysel düzeyde ise hekim ve hemşirelerin **moral dayanıklılık (resilience)** becerileri geliştirilebilir. Son yıllarda yoğun bakım alanında, moral distresle başa çıkmaya yönelik eğitim programları ve atölyeler düzenlenmektedir (12). Bu programlar, çalışanlara zor bir karar sonrası kendilerini suçlamamak, ekip arkadaşlarından destek istemek, gerektiğinde süpervizyon talep etmek gibi yöntemleri kazandırmayı hedefler. Ayrıca, iş dışında hobi ve aile yaşamına zaman ayırmanın, tükenmeyi önleyici etkisi olduğu vurgulanır. Bazı ülkelerde, yoğun bakım personeline belirli aralıklarla rotasyon yaptırılarak aşırı maruziyetin önüne geçilmeye çalışılmıştır (örneğin 5 yıl yoğun bakımda çalışan bir hemşirenin 1 yıl daha sakın bir birime geçerek dinlenmesi gibi).

Vicdani yük bir bakıma sağlık çalışanı olmanın kaçınılmaz bir parçasıdır; zira her hayatını kaybeden hastayla birlikte hekimler belli bir duygusal yük alırlar. Önemli olan, bu yükün **paylaşılabilir ve hafifletilebilir** olduğunu bilmektir. Yoğun bakım ekibinde iş arkadaşları arasında güçlü bir dayanışma ve açık iletişim, duygusal tükenmeyi önlemede en etkili ilaçlardan biridir. Örneğin, bir hastanın kaybından sonra ekipçe kısa bir değerlendirme toplantısı yapmak, herkesin duygularını paylaşmasına izin vermek faydalı olabilir. Bu tür **destekleyici çalışma kültürü**, vicdani yükleri azaltarak çalışanların mesleklerini anlamlı ve sürdürülebilir bulmalarına yardımcı olur (12). Unutulmamalıdır ki, etik açıdan tükenmiş bir hekimin sağlıklı karar verme kapasitesi de zayıflar; dolayısıyla çalışanların esenliğini korumak, aynı zamanda

hasta bakımının kalitesini ve güvenliğini korumaktır. Nitekim literatürde yoğun bakımda yüksek kalitede etik karar verme ve iyi bir çalışma ortamının, hasta ve aile memnuniyetini iyileştirdiği, çalışanların işte kalma oranlarını artırdığı belirtilmektedir (1). Sonuç olarak, yoğun bakım pratiğinde etik duyarlılık yalnız hastalara değil, **sağlık çalışanlarına karşı da gösterilmeli**; vicdanen yıpranan hekim ve hemşirelerin desteklenmesi, sistematik olarak ele alınması gereken güncel bir sorun olarak kabul edilmelidir.

Sonuç

Yoğun bakım ünitelerinde etik sorunlar, modern tıbbın teknolojik ve klinik sınırlarının ötesinde **insani değerlerin ve kararların** sınıandığı durumlardır. **Karar verme süreçleri**, sadece tıbbi bilgiye değil, etik ilkelere, iletişim becerilerine ve kültürel duyarlılıklara dayandırılmalıdır. **Otonomi, yarar, zarar vermeme ve adalet** gibi temel bioetik ilkeler, yoğun bakım ortamında somut uygulamalara dönüşerek her vaka özelinde özenle dengelenir. Örneğin, terminal dönemde agresif tedaviye son verme kararı, hastanın özerkliği ve yararı gözetilerek, ailesiyle açıkça konuşularak ve ekipçe mutabakat sağlanarak alındığında en doğru etkiyi gösterecektir. **Prognostik belirsizlik** içeren durumlarda, hekimlerin belirsizliği yönetme ve iletme becerileri, etik karar kalitesini belirler; bu da eğitim ve deneyimle geliştirilebilecek bir yetkinliktir. **Hasta hakları** ise yoğun bakımda asla göz ardı edilmemesi gereken, kriz anlarında bile yol gösterici bir pusula gibi işlev görür. Mahremiyetin korunması, bilgilendirme ve onam süreçlerinin şeffaflığı, yoğun bakımın zorlu koşullarında dahi mümkün olan en üst düzeyde sağlanmalıdır. Yoğun bakımın güncel etik sorunları arasında sayılan **kaynak dağıtımını adaleti ve pandemi koşullarındaki uygulamalar**, geleceğe yönelik önemli dersler barındırmaktadır. Sağlık sistemleri, bir daha benzer acil durumlar yaşandığında *a priori* (önceden) belirlenmiş adil triyaj protokollerine ve tüm paydaşlarca paylaşılmış ilkelere sahip olmalıdır. Bu, hem hekimlerin yükünü hafifletecek hem de toplumun sağlık sistemine güvenini pekiştirecektir. **Organ nakli** alanında ise yoğun bakım uzmanları, hem donör hem alıcı tarafında etik sorumluluklarını bilerek, her iki tarafın da haklarını koruyan dengeli bir tutum sergilemelidir.

Son olarak, yoğun bakımda görev yapan sağlık profesyonellerinin **etik duyarlılıklarını canlı tutmak ve tükenmişliklerini önlemek**, sürdürülebilir bir yoğun bakım hizmeti için şarttır. Bu da bir etik mesele olarak ele alınmalı; kurumlar, çalışanların vicdani yüklerini azaltacak ortam ve destek mekanizmalarını oluşturmaktadır. Unutulmamalıdır ki, etik açıdan farkındalığı yüksek, iyi iletişim kuran ve desteklenen bir yoğun bakım ekibi, en zor kararları

bile mümkün olan en insani ve adil şekilde alabilir. **Yoğun bakım ünitelerinde etik mükemmeliyet**, hem hastaların hem de sağlık çalışanlarının hak ve onuruna saygı gösterildiği, bilimsel veriler ile insani değerlerin uyum içinde harmanlandığı bir bakım kültürüyle mümkündür. Bu hedefe ulaşmak ise sürekli eğitim, ekip çalışması, etik rehberlik ve toplumun değerleriyle uyumlu politikalar geliştirmeyi gerektirir. Böylece yoğun bakımda karşılaşılan güncel etik sorunlar, birer çıkmaz olmaktan çıkıp, sağlık hizmetinin kalitesini ve insaniliğini artıran fırsatlara dönüştürülebilecektir.

Kaynaklar:

1. Curtis JR, Vincent JL. Ethics and end-of-life care for adults in the intensive care unit. *Lancet*. 2010;376(9749):1347-1353. doi:10.1016/S0140-6736(10)60143-2
2. Ma Z, Li H, Zhang Y, et al. Prevalence of aggressive care among patients with cancer near the end of life: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102561. Published 2024 Mar 21. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102561
3. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med*. 1990;112(12):949-954. doi:10.7326/0003-4819-112-12-949
4. Ursin LØ. Withholding and Withdrawing Life-Sustaining Treatment: Ethically Equivalent?. *Am J Bioeth*. 2019;19(3):10-20. doi:10.1080/15265161.2018.1561961
5. Jones K, Quinn T, Mazor KM, Muehlschlegel S. Prognostic Uncertainty in Critically Ill Patients with Traumatic Brain Injury: A Multicenter Qualitative Study. *Neurocrit Care*. 2021;35(2):311-321. doi:10.1007/s12028-021-01230-3
6. Schuster RA, Hong SY, Arnold RM, White DB. Do physicians disclose uncertainty when discussing prognosis in grave critical illness?. *Narrat Inq Bioeth*. 2012;2(2):125-135. doi:10.1353/nib.2012.0033
7. Lautrette A, Peigne V, Watts J, Souweine B, Azoulay E. Surrogate decision makers for incompetent ICU patients: a European perspective. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(6):714-719. doi:10.1097/MCC.0b013e3283196319
8. Aulisio MP, Devita M, Luebke D. Taking values seriously: Ethical challenges in organ donation and transplantation for critical care professionals. *Crit Care Med*. 2007;35(2 Suppl):S95-S101. doi:10.1097/01.CCM.0000252915.76019.19
9. White DB, Lo B. Mitigating Inequities and Saving Lives with ICU Triage during the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(3):287-295. doi:10.1164/rccm.202010-3809CP
10. Netters S, Dekker N, van de Wetering K, et al. Pandemic ICU triage challenge and medical ethics. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;11(2):133-137. doi:10.1136/bmjspcare-2020-002793
11. Rigaud JP, Ecarnot F, Quenot JP. Patient Information and Consent for Care in the Intensive Care Unit. *Healthcare (Basel)*. 2023;11(5):707. Published 2023 Feb 27. doi:10.3390/healthcare11050707

12. Carnevale FA. Moral distress in the ICU: it's time to do something about it!. *Minerva Anesthesiol.* 2020;86(4):455-460. doi:10.23736/S0375-9393.19.14021-7
13. Shoorideh FA, Ashktorab T, Yaghmaei F, Alavi Majd H. Relationship between ICU nurses' moral distress with burnout and anticipated turnover. *Nurs Ethics.* 2015;22(1):64-76. doi:10.1177/0969733014534874

Mitokondriyal DNA'nın Bilimsel Rolü

MEHMET SARAÇOĞLU¹

1. GİRİŞ

Mitokondriler, ökaryotik hücrelerde enerji üretiminin yanı sıra karbonhidrat ve yağ metabolizması, hücre ölümü, iyon homeostazı, redoks dengesi, antioksidan savunma ve hormon biyosentezi gibi birçok hayati hücresel süreçte de rol oynar (Vafai ve Mootha, 2012). Bu işlevsel çeşitlilik, mitokondriyal ve nüklear genomlar tarafından kontrol edilir. Mitokondrinin evrimsel geçmişi, onu bakteriyel bir atadan türemiş endosimbiyotik bir yapı hâline getirmiştir ve bu köken, gen ekspresyonunun bazı yönlerini bakterilerle benzer kılar.

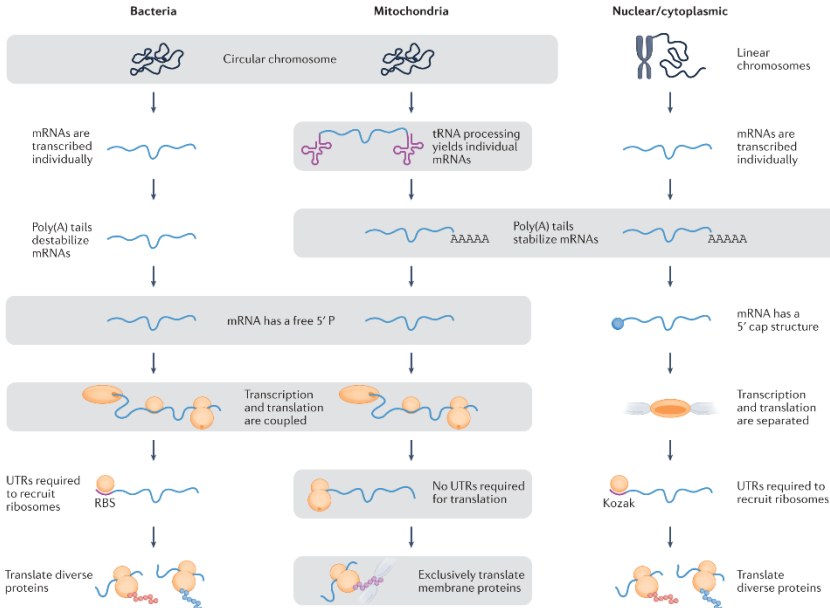
Mitokondriyal genom, memelilerde yaklaşık 16 (kb) uzunluğundadır ve evrimsel süreçte önemli ölçüde küçülmesine rağmen, oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) yoluyla ATP üretiminden sorumlu solunum zinciri komplekslerinin biyogenezinde görev alan 13 temel proteini kodlamaya devam etmektedir (Ojala ve ark. 1981). Ayrıca, mitokondriyal gen ekspresyonunda görev alan karmaşık bir kodlamayan RNA ağı da bu genomda yer alır. MtDNA, neredeyse tüm genomu kapsayan uzun transkriptler hâlinde transkribe edilmekte ve bu transkriptlerin işlenmesi, büyük oranda nüklear kökenli proteinler aracılığıyla post-transkripsiyonel düzeyde gerçekleşmektedir. Olgunlaşmış haberci RNA'lar (mRNA'lar), mitokondriyal ribozomlar (mitoribozomlar) üzerinde çevrilmiştir (Denslow ve ark. 1989).

Mitokondrilerin bakterilerle paylaştığı bazı ortak özelliklere rağmen, ökaryotik hücrelerde mtDNA'nın nüklear DNA'dan fiziksel olarak ayrı bulunması, bu iki genomun koordineli şekilde düzenlenmesini gerekli kılmakta ve özgün mitokondriyal gen düzenleme mekanizmalarının evrimini zorunlu kılmıştır. Ancak bu mekanizmaların tamamı hâlen net biçimde aydınlatılamamıştır (Şekil 1). Bu nedenle, mitokondriyal gen ekspresyonunun düzenlenmesinin anlaşılması, hücre biyolojisinin temel sorularından biri olmaya devam etmektedir.

Son yıllarda, mitokondriyal gen ekspresyonunu düzenleyen proteinler ve moleküler komplekslerin repertuarı önemli ölçüde genişlemiştir (Larson ve Hällberg, 2014; Lee ve ark. 2018). Bununla birlikte, mtRNA'nın stabilitesi ve

¹ Dr. Mehmet SARAÇOĞLU, ORCID: 0000-0002-5845-2099

translasyonuna ilişkin düzenleyici süreçler, hâlâ hem fizyolojik hem de patolojik bağlamlarda araştırılmaktadır. Yeni nesil dizileme teknolojileri, mitokondriyal genomun yapısı ve düzenlenmesi hakkında önemli bilgiler sağlamış; RNA transkripsiyonu, işlenmesi ve translasyonu gibi mitokondriye özgü moleküler mekanizmaların daha ayrıntılı biçimde tanımlanmasına olanak vermiştir (Rackham ve ark. 2011; Kuznetsova ve ark. 2017). Kriyo-elektron mikroskopisi (cryoEM) alanındaki gelişmeler, bu süreçlerde görev alan makine yapılarının benzeri görülmemiş çözünürlükteki moleküler ayrıntılarını ortaya koymuştur (Greber ve ark. 2015; Kummer ve ark. 2018).



Şekil 1. Bakteriyel, nüklear ve mitokondriyal genom organizasyonu ve düzenlenmesindeki farklar (Rackham ve Filipovska, 2022).

Mitokondriyal protein sentezinin bozulduğu genetik olarak modellenmiş yeni hayvan sistemleri, sitoplazmik ve mitokondriyal çeviri sistemlerinin koordineli çalışmasının solunum zinciri komplekslerinin doğru şekilde birleştirilmesi için ne kadar kritik olduğunu göstermiştir. Bu modeller, sistem biyolojisi yaklaşımlarıyla birlikte kullanıldığında, mitokondriyal ve nüklear genomların eşgüdümü ekspresyonunun mitokondriyal ribozomlar ve solunum komplekslerinin biyogenezini nasıl etkilediğini ortaya koymuştur (Kühl ve ark. 2017; Perks ve ark. 2018).

Mitokondriyal genetik ifadenin hücre içi enerji dengesiyle entegrasyonu, hücre homeostazının sürdürülebilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır. Bu

bağlamda, mitokondriyal genomun organizasyonu ve ekspresyonuna ilişkin gelişmeler, yalnızca temel biyolojik süreçlerin değil, aynı zamanda mitokondriyal, nörodejeneratif, kardiyovasküler ve metabolik hastalıkların da daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (Rackham ve Filipovska, 2022). Ayrıca bu bilgi birikimi, bu tür hastalıklar için tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından yeni olanaklar sunmaktadır.

Bununla birlikte, insan mtDNA'sındaki mutasyonlar, yaşamın farklı evrelerinde dokuya özgü semptomlarla kendini gösteren kalıtsal ve çoğunlukla çok sistemli hastalıklara yol açabilmektedir. Nüklear genom mühendisliğindeki ilerlemelere rağmen, memeli mtDNA'sı uzun süre genetik olarak manipüle edilememiş ve bu durum, mitokondriyal hastalıkların temel mekanizmalarının anlaşılmasını sınırlamıştır. Ancak son dönemde geliştirilen genom düzenleme teknolojileri özellikle programlanabilir nükleazlar ve baz düzenleyiciler mitokondriyal gen ifadesini modüle etme potansiyeli sunarak, tedavi edilemeyen kalıtsal mitokondriyal hastalıklar için umut vadeden bir çözüm yolu ortaya koymaktadır (Mok ve ark. 2020; Silva-Pinheiro ve Minczuk, 2022).

2. MİTOKONDİRİYAL GENOM

2.1. Mitokondriyal Genom Organizasyonu

Mitokondriyal genomun organizasyonu ile bu genomun replikasyonu ve ekspresyonunu düzenleyen moleküler mekanizmalar, mitokondrilerin prokaryotik kökenli evrimsel geçmişini doğrudan yansıtmaktadır. Bu yapısal ve işlevsel özellikler, mitokondrilerin endosimbiyotik bir bakteri kökeninden türediğini destekleyen önemli kanıtlardandır. Bakteriyel ataları gibi, mitokondriler de replikasyonu tek bir orijinden başlatılan dairesel bir DNA genomunu korumaktadır. Bu durum, çok sayıda doğrusal kromozoma ve birden fazla replikasyon başlangıç noktasına sahip olan nüklear genom yapısından belirgin şekilde farklılık göstermektedir (Şekil 1).

Memeli nüklear kromozomları evrimsel süreç içerisinde giderek daha fazla kodlamayan DNA sekansı biriktirmişken, mitokondriyal DNA (mtDNA) büyük ölçüde genler arası kodlamayan bölgelerden yoksundur. MtDNA üzerindeki tüm genler, enerji üretiminde kritik rol oynayan oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) sisteminin polipeptid bileşenlerinin biyosentezinde görev almaktadır. Ancak bu genler, bakterilerde yaygın olarak görülen ko-regüle operon yapılarında organize edilmemiştir. Bunun yerine, mitokondriyal genomun tamamı tek bir birim olarak transkribe edilmektedir (Gustafsson ve ark. 2016). Bu transkripsiyon stratejisi, transkriptlerin daha sonra işlenerek bireysel gen ürünlerine ayrılmasını gerekli kılarak mitokondriyal gen ekspresyonunun kendine özgü bir regülasyon mekanizmasına sahip olduğunu göstermektedir.

2.2. Mitokondriyal DNA'nın Genomik Yapısı

Mitokondriyal DNA (mtDNA), ökaryotik hücrelerde enerji metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynayan mitokondrilerin matriks bölgesinde yer alır. Bu özgül lokalizasyon, mtDNA'nın hem replikasyonunu gerçekleştiren moleküler makinelerle hem de oksidatif fosforilasyonda görevli solunum zinciri bileşenlerinin sentezinden sorumlu gen ekspresyon sistemleriyle yakın etkileşim içinde olmasına olanak tanır. MtDNA'nın dairesel yapısı, onun bakteriyel atalara dayanan evrimsel kökenini yansıtırken; genomun kompakt yapısı ise birçok mitokondriyal genin zamanla nükleer genoma aktarılmasıyla açıklanmaktadır.

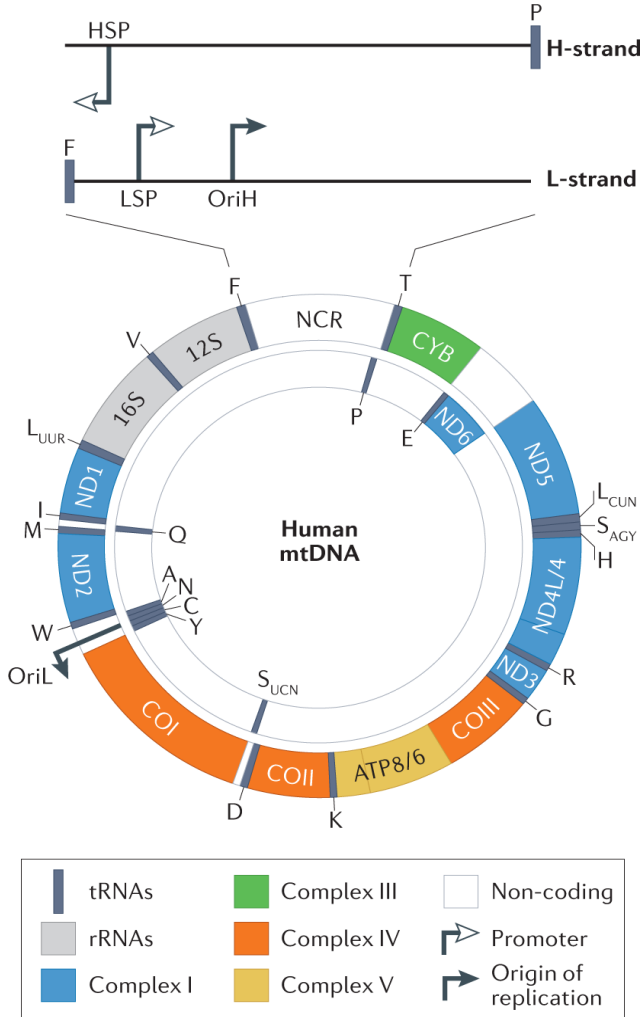
Buna rağmen, memeli mitokondriyal genomu hâlâ 2 ribozomal RNA (rRNA), 22 transfer RNA (tRNA) ve 13 polipeptiti kodlayan 11 haberci RNA (mRNA) olmak üzere toplam 37 gen içermeye devam etmektedir. Bu durumun evrimsel gerekçesi tam olarak aydınlatılamamıştır (Mercer ve ark. 2011) (Şekil 2). MtDNA'daki genetik bilginin büyük bir kısmı 14 tRNA, 2 rRNA ve 10 mRNA ağır zincir (H) üzerinde yer alırken, tamamlayıcı olan hafif zincir (L) yalnızca 1 mRNA ve 8 tRNA kodlamaktadır (Clayton ve ark. 1974; Mercer ve ark. 2011).

Memeli mitokondriyal genomlarının yalnızca 22 tRNA kodlaması, genetik kodun evrimsel olarak yeniden tanımlanmasını zorunlu kılmıştır. Örneğin, mitokondride AUA kodonu izolösin yerine metiyonin, UGA stop kodonu yerine triptofan kodlarken; AGA ve AGG ise arginin yerine stop kodonu olarak işlev görmektedir. Bu yeniden tanımlamalar, mitokondriyal çeviri sistemlerinin, sitoplazmik ve bakteriyel sistemlerden belirgin şekilde ayrıştığını göstermektedir. Zira bakteriyel ve sitoplazmik sistemlerde tRNA genlerinin fazlalığı, kodon kullanımında bir önyargı oluşturmakta ve bu da bol bulunan tRNA'larla en iyi eşleşen mRNA'ların daha etkin çevrilmesine yol açmaktadır (Silva-Pinheiro ve Minczuk, 2022).

İnsan mtDNA'sı, solunum zinciri komplekslerinin I, III ve IV'üne ait toplam 13 protein alt birimini ve ATP sentaz kompleksine ait iki alt birimi kodlamaktadır. Bu proteinlerin sentezi için gerekli olan 22 tRNA ve iki rRNA ile genetik bilgi, oldukça kompakt bir şekilde mtDNA üzerinde organize edilmiştir. Kompleks I'in yedi alt birimi (ND1-6), kompleks III'ün bir alt birimi (CYB), kompleks IV'ün üç alt birimi (COI-III) ve kompleks V'in iki alt birimi (ATP8/6), ayrıca 22 tRNA ve iki rRNA (12S ve 16S), hem guanin açısından zengin ağır zincir (H) hem de sitozin açısından zengin hafif zincir (L) üzerinde kodlanmaktadır.

Mitokondriyal DNA, yalnızca bir adet majör kodlamayan bölgeye (noncoding region, NCR) sahiptir (Nicholls ve Minczuk, 2014). Bu bölge; ağır zincir replikasyonunun başlangıç noktası (OriH), ağır zincir promotörü (HSP) ve hafif zincir promotörü (LSP) gibi transkripsiyonel kontrol öğelerini içermektedir.

Hafif zincirin sentezinden sorumlu ikinci bir replikasyon başlangıç noktası olan OriL ise OriH'den yaklaşık 11 kilobaz (kb) uzaklıktadır. Bu iki bölge arasında kalan bölüm "major arc", geri kalan daha kısa segment ise "minor arc" olarak adlandırılır.



Şekil 2. İnsan Mitokondriyal Genomunun Yapısı ve İçeriği
(Silva-Pinheiro ve Minczuk, 2022)

Mitokondriyal DNA, yalnızca maternal hat üzerinden kalıtılmaktadır. Her ne kadar paternal mtDNA geçişi bazı çalışmalar tarafından öne sürülmüş olsa da bu olgu hâlâ tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (Luo ve ark. 2018; Wei ve ark. 2020; Pagnamenta ve ark. 2021). Bu özgül kalıtım şekli, mitokondriyal hastalıkların genetik takibinde önemli biyomedikal çıkarımlara sahiptir.

3. MİTOKONDRIYAL DNA'NIN KULLANIM ALANLARI

Mitokondriyal DNA (mtDNA), maternal kalıtım modeli, yüksek kopya sayısı ve mutasyon oranı nedeniyle, genetik çalışmaların birçok alanında vazgeçilmez bir moleküler belirteç haline gelmiştir (Andersson ve ark. 2003; Gabaldón ve Huynen, 2007). Hücresel enerji üretiminde önemli rol oynamasının ötesinde, mtDNA; arkeogenetik, evrimsel biyoloji, popülasyon genetiği, adli bilimler ve klinik genetik gibi çok çeşitli bilimsel disiplinlerde kullanılmaktadır (Stoneking, 1991; Wallace ve ark. 2013).

3.1. Arkeogenetik ve Antik DNA Analizleri

Antik DNA (aDNA) çalışmaları, mtDNA'nın sağladığı dayanıklılık ve bolluk sayesinde önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Özellikle korunaklı ortamlardan elde edilen kalıntılarda, mtDNA dizilemesin yoluyla antik bireylerin modern popülasyonlarla ilişkileri çözümlenebilmekte; göç yolları, genetik süreklilik ve demografik dönüşümler tespit edilebilmektedir (Andersson ve ark. 2003; Gabaldón ve Huynen, 2007). Bu bağlamda mtDNA, yalnızca biyolojik değil, sosyal ve kültürel etkileşimlerin de izini süren disiplinler arası bir araç işlevi görmektedir (Cohen, 2016).

3.2. Evrimsel Biyoloji ve Türler Arası Karşılaştırmalar

Mitokondrinin α -proteobakteriyel kökeni, endosimbioz kuramı çerçevesinde filogenetik analizlerle desteklenmiştir (Margulis ve ark. 2005). MtDNA dizileri, türler arası evrimsel ilişkilerin aydınlatılmasında kritik veriler sağlar. Özellikle hızlı değişen bölgeler, yakın evrimsel ayrışmaların takibinde kullanılırken; daha korunmuş diziler, uzak akrabalıkların izini sürmekte değerlidir (Cohen, 2016).

3.3. Popülasyon Genetiği ve Coğrafi Dağılım Analizleri

MtDNA'nın haploit yapısı ve rekombinasyondan muaf oluşu, onu popülasyon genetiği çalışmalarında güvenilir bir genetik belirteç haline getirmiştir. Tanımlanan haplogruplar aracılığıyla, geçmişte yaşanmış genetik darboğazlar, kurucu etkiler ve göç yolları analiz edilebilmektedir (Forster, 2004; Deschamps ve ark. 2016; Al-Khatib ve ark. 2019). Örneğin; U5b3 gibi alt haplogrupların son buzul maksimumu sonrası İtalya'dan yayıldığına dair veriler, Avrupa'nın erken demografik tarihine ışık tutmaktadır (Pala ve ark. 2009; Tallavaara ve ark. 2015).

3.4. Göç ve Demografik Tarih Çalışmaları

MtDNA varyantlarının coğrafi dağılımı, tarihsel göç hareketlerinin ve kültürel yayılmaların izini sürmede etkili olmaktadır. Neolitik Tarım Devrimi ve Mezolitik kalıntılardan elde edilen genetik veriler, bu dönemlerdeki nüfus

sürekliliklerini ve değişimlerini ortaya koymaktadır (Haak ve ark., 2010; Pipek ve ark., 2019). Bu genetik izler, kültürel ve teknolojik dönüşümlerle paralel olarak değerlendirilmekte, tarihöncesi insan hareketlerinin biyolojik temelleri anlaşılmaktadır (King ve ark., 2014).

3.5. Adli Bilimler ve Kimliklendirme

MtDNA'nın hücre başına yüksek kopya sayısı, adli bilimlerde özellikle bozunmuş ya da az miktardaki örneklerde tercih edilmesine neden olmuştur. Anne tarafından aktarılan bu genetik bilgi, birey tanımlama, kimlik tespiti ve akrabalık analizlerinde kullanılmakta; toplu mezar kazıları ve faili meçhul olaylarda çözüm sağlamaktadır (Holland, 2012; Scally, 2016;).

3.6. Mitokondriyal Hastalıklar ve Tıbbi Genetik

Mitokondriyal genomun kodlayıcı bölgelerinde biriken mutasyonlar, çeşitli metabolik ve nörolojik hastalıklarla ilişkilidir (Deschamps ve ark., 2016; Scally, 2016). MtDNA analizleri hem bu hastalıkların tanısında hem de kalıtım modellerinin anlaşılmasında önemli rol oynar. Ayrıca mitotik bölünme sırasında oluşan genetik darboğazlar ve nadir görülen paternal geçişler, klinik değerlendirmelerde dikkate alınan unsurlardır (Luo ve ark., 2018; Al-Khatib ve ark., 2019).

3.7. Moleküler Taksonomi ve Biyoçeşitlilik

MtDNA'nın özellikle D-loop ve diğer hiper değişken bölgeleri, moleküler taksonomide ve türler arası ayrımların yapılmasında kullanılmaktadır. Bu uygulama sadece insanlara özgü değildir; diğer türlerin evrimsel geçmişinin anlaşılmasında da mtDNA geniş çapta kullanılmaktadır (St. John ve ark. 2004; McCormick ve ark. 2018).

4. MİTOKONDRIYAL DNA'NIN GELECEĞİ: TEKNOLOJİK GELİŞMELER VE YENİ UFUKLAR

Mitokondriyal DNA (mtDNA), biyolojik ve genetik araştırmalarda önemli bir yer tutmaktadır. Bugün, bu küçük ama güçlü genomun potansiyeli, sadece evrimsel biyoloji ve adli genetik gibi alanlarda değil, aynı zamanda tıbbi genetik ve popülasyon genetiği gibi birçok disiplinde de önemli bir araştırma konusu olmuştur. MtDNA'nın geleceği, yeni teknolojik gelişmelerle şekillenecek ve çok sayıda bilimsel ve klinik uygulamada devrim niteliğinde ilerlemeler sağlayacaktır.

4.1. Gelişen Teknolojilerle Daha Derinlemesine mtDNA Analizleri

Son yıllarda, dizileme teknolojilerindeki büyük ilerlemeler, mitokondriyal DNA analizlerinin daha hızlı, daha ucuz ve daha hassas bir şekilde yapılmasını mümkün kılmıştır. Yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri, özellikle yüksek verimlilikte mtDNA dizilemeleri için devrim niteliğindedir. Bu teknolojiler, mtDNA'nın sadece temel dizisini değil, aynı zamanda mitokondriyal mutasyonları, polimorfizmleri ve haplogruplarını daha detaylı bir şekilde analiz etme imkânı sunmaktadır. Bu gelişmeler, mitokondriyal hastalıkların daha hızlı teşhis edilmesini ve genetik varyasyonların popülasyonlar üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

4.2. Mitokondriyal Hastalıkların Tedavisi ve Genetik Müdahaleler

Mitokondriyal hastalıkların tedavisi, son yıllarda bilimsel araştırmaların önemli odaklarından biri haline gelmiştir. MtDNA'daki mutasyonlar, enerji üretimi bozuklukları, nörolojik hastalıklar ve kas iskelet sistemi rahatsızlıkları gibi birçok sağlık sorununa yol açabilir. Genetik mühendislik ve CRISPR teknolojilerinin gelişmesiyle, mitokondriyal hastalıkların tedavisi için genetik müdahaleler mümkün hale gelebilir. Özellikle, mitokondriyal DNA'nın tekrar programlanması, genetik mühendisliğin gelecekteki uygulamaları arasında önemli bir yer tutacaktır. Bu tür terapiler, mitokondriyal genetik hastalıkların tedavisinde devrim yaratabilir.

4.3. Mitokondriyal Hastalıkların Anlaşılması

Genetik araştırmalar, mitokondriyal DNA mutasyonlarının sadece bireylerin değil, aynı zamanda nesiller arası kalıtımında nasıl etkili olduğunu ortaya koymaktadır. MtDNA'nın anneden yavruya geçişi, mitokondriyal hastalıkların kalıtımını daha anlaşılır kılmaktadır. Gelecekte, daha hassas genetik testler ve tarama yöntemleri, bireylerde bu tür hastalıkların daha erken aşamalarda tespit edilmesini sağlayacak, böylece tedavi süreçleri de erken başlayacaktır.

4.4. Adli Genetikte Mitokondriyal DNA Kullanımı

Adli genetik alanında mtDNA'nın önemi giderek artmaktadır. Özellikle bozulmuş ve sınırlı biyolojik örneklerin söz konusu olduğu durumlarda, mtDNA analizi bir bireyin kimliğini tespit etmede hayati önem taşır. Bu alanın geleceği, daha hızlı ve doğru analizler sunan gelişmiş dizileme tekniklerinin kullanımı ile daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini mümkün kılacaktır. Ayrıca, adli bilimlerde mtDNA'nın kullanımı, eski kalıntıların kimliklendirilmesi gibi arkeolojik ve tarihsel incelemelerde daha yaygın bir hale gelecektir.

4.5. Yeni Haplogrup ve Genetik Çeşitlilik Araştırmaları

Gelecekte, mtDNA haplogruplarının daha derinlemesine incelenmesi, dünya üzerindeki genetik çeşitliliğin ve evrimsel geçmişin daha net bir şekilde anlaşılmasına olanak tanıyacaktır. Popülasyon genetiği alanındaki araştırmalar, göçler, demografik olaylar ve biyolojik etkileşimlerin tarihini anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu tür araştırmalar, aynı zamanda insan evrimi hakkında yeni perspektifler sunarak, genetik bağlantılarla toplumların geçmişteki hareketlerini izlememize olanak sağlayacaktır.

4.6. Mitokondriyal DNA ve Biyolojik Çeşitliliğin Korunması

Çevresel faktörlerin ve iklim değişikliğinin biyolojik çeşitliliği tehdit ettiği günümüzde, mtDNA analizleri, ekosistemlerin korunmasına yönelik yeni yaklaşımlar sunmaktadır. Çevresel DNA (eDNA) kullanılarak türlerin varlığı ve ekosistemlerin sağlığı hakkında daha fazla bilgi edinilmesi mümkün olacaktır. Bu uygulamalar, türlerin korunmasına ve biyolojik çeşitliliğin devamlılığına katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak, mtDNA yalnızca hücresel enerji metabolizmasında görevli bir genetik unsur olmanın ötesinde, çağdaş bilim dünyasında çok yönlü bir araştırma aracına dönüşmüştür. Maternal geçiş özelliği, yüksek mutasyon oranı ve hücre başına çok sayıda kopya içermesi gibi ayırt edici özellikleri sayesinde, arkeogenetikten evrimsel biyolojiye, adli bilimlerden popülasyon genetiğine ve klinik tanıya kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Antik DNA çalışmaları aracılığıyla geçmiş insan topluluklarının genetik yapısı ve göç rotaları ortaya çıkarılmakta; haplogrup analizleri ile modern ve antik popülasyonlar arasındaki demografik ilişkiler çözümlenmektedir. Aynı zamanda mtDNA, bozulmuş ya da az miktarda örneklerden elde edilebilmesi sayesinde adli genetik uygulamalarda birey tanımlama ve soy takibinde büyük avantaj sunmaktadır. Klinik alanda ise mitokondriyal hastalıkların genetik temellerinin anlaşılması, erken tanı ve potansiyel tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından mtDNA analizleri vazgeçilmez hale gelmiştir.

Yeni nesil dizileme teknolojilerinin sağladığı yüksek doğruluk ve hassasiyet, mitokondriyal varyantların daha ayrıntılı biçimde değerlendirilmesini mümkün kılmakta, bu da hem temel bilimsel çalışmalara hem de uygulamalı alanlara katkı sağlamaktadır. Ayrıca mtDNA, moleküler taksonomi ve türler arası filogenetik ilişkilerin belirlenmesinde insan dışı organizmalar için de evrimsel bir pencere sunmakta; biyoçeşitliliğin korunması ve sınıflandırılması gibi alanlarda da önemli rol oynamaktadır.

MtDNA yalnızca geçmişi anlamamıza katkı sunan değil, aynı zamanda gelecekteki genetik ve biyoteknolojik gelişmelerin de merkezinde yer alacak bir

moleküler araçtır. Genetik mühendisliği, embriyo seçimi, mitokondriyal replasman terapileri ve hastalık modellemeleri gibi alanlardaki ilerlemelerle birlikte, mtDNA'nın potansiyeli hem bilimsel hem de klinik uygulamalarda daha da artacaktır.

KAYNAKLAR

- Al-Khatib, I., & Shutt, T. E. (2019). Advances towards therapeutic approaches for mtDNA disease. In A. Urbani & M. Babu (Eds.), *Mitochondria in health and in sickness* (pp. 217–224). Springer Singapore.
- Andersson, S. G., Karlberg, O., Canbäck, B., & Kurland, C. G. (2003). On the origin of mitochondria: A genomics perspective. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 358(1429), 165–179.
- Clayton, D. A., Doda, J. N., & Friedberg, E. C. (1974). The absence of a pyrimidine dimer repair mechanism in mammalian mitochondria. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 71(7), 2777–2781.
- Cohen, T., Levin, L., & Mishmar, D. (2016). Ancient out-of-Africa mitochondrial DNA variants associate with distinct mitochondrial gene expression patterns. *PLoS Genetics*, 12(8), e1006407.
- Deschamps, M., Laval, G., Fagny, M., Itan, Y., Abel, L., Casanova, J. L., Patin, E., & Quintana-Murci, L. (2016). Genomic signatures of selective pressures and introgression from archaic hominins at human innate immunity genes. *American Journal of Human Genetics*, 98(1), 5–21.
- Denslow, N. D., Michaels, G. S., Montoya, J., Attardi, G., & O'Brien, T. W. (1989). Mechanism of mRNA binding to bovine mitochondrial ribosomes. *Journal of Biological Chemistry*, 264(14), 8328–8338.
- Forster, P. (2004). Ice ages and the mitochondrial DNA chronology of human dispersals: A review. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 359(1442), 255–264.
- Gabaldón, T., & Huynen, M. A. (2007). From endosymbiont to host-controlled organelle: The hijacking of mitochondrial protein synthesis and metabolism. *PLoS Computational Biology*, 3(11), e219.
- Greber, B. J., Bieri, P., Leibundgut, M., Leitner, A., Aebersold, R., Boehringer, D., & Ban, N. (2015). The complete structure of the 55S mammalian mitochondrial ribosome. *Science*, 348(6232), 303–308.
- Gustafsson, C. M., Falkenberg, M., & Larsson, N. G. (2016). Maintenance and expression of mammalian mitochondrial DNA. *Annual Review of Biochemistry*, 85, 133–160.
- Haak, W., Balanovsky, O., Sanchez, J. J., Koshel, S., Zaporozhchenko, V., Adler, C. J., et al. (2010). Ancient DNA from European early neolithic farmers reveals their near eastern affinities. *PLoS Biology*, 8(11), e1000536.
- Holland, M. M. (2012). Molecular analysis of the human mitochondrial DNA control region for forensic identity testing. *Current Protocols in Human Genetics*, Chapter 14, Unit 14.7.

- King, T. E., et al. (2014). Identification of the remains of King Richard III. *Nature Communications*, 5, 5631.
- Kühl, I., Miranda, M., Atanasov, I., Kuznetsova, I., Hinze, Y., Mourier, A., et al. (2017). Transcriptomic and proteomic landscape of mitochondrial dysfunction reveals secondary coenzyme Q deficiency in mammals. *eLife*, 6, e30952.
- Kummer, E., Leibundgut, M., Rackham, O., Lee, R. G., Boehringer, D., Filipovska, A., & Ban, N. (2018). Unique features of mammalian mitochondrial translation initiation revealed by cryo-EM. *Nature*, 560(7717), 263–267.
- Larsson, G. N., & Hällberg, B. M. (2014). Making proteins in the powerhouse. *Cell Metabolism*, 20, 226–240.
- Lee, R. G., Rudler, D. L., Rackham, O., & Filipovska, A. (2018). Is mitochondrial gene expression coordinated or stochastic? *Biochemical Society Transactions*, 46(5), 1239–1246.
- Luo, S., Valencia, C. A., Zhang, J., Lee, N. C., Slone, J., Gui, B., et al. (2018). Biparental inheritance of mitochondrial DNA in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(51), 13039–13044.
- Margulies, M., Egholm, M., Altman, W. E., Attiya, S., Bader, J. S., Bemben, L. A., et al. (2005). Genome sequencing in microfabricated high-density picolitre reactors. *Nature*, 437(7057), 376–380.
- McCormick, E. M., Muraresku, C. C., & Falk, M. J. (2018). Mitochondrial genomics: A complex field now coming of age. *Current Genetic Medicine Reports*, 6(2), 52–61.
- Mercer, T. R., Neph, S., Dinger, M. E., Crawford, J., Smith, M. A., Shearwood, A. M. J., et al. (2011). The human mitochondrial transcriptome. *Cell*, 146(4), 645–658.
- Mok, B. Y., de Moraes, M. H., Zeng, J., Bosch, D. E., Kotrys, A. V., Raguram, A., et al. (2020). A bacterial cytidine deaminase toxin enables CRISPR-free mitochondrial base editing. *Nature*, 583(7817), 631–637.
- Nicholls, T. J., & Minczuk, M. (2014). In D-loop: 40 years of mitochondrial 7S DNA. *Experimental Gerontology*, 56, 175–181.
- Ojala, D., Montoya, J., & Attardi, G. (1981). tRNA punctuation model of RNA processing in human mitochondria. *Nature*, 290(5806), 470–474.
- Pagnamenta, A. T., Wei, W., Rahman, S., & Chinnery, P. F. (2021). Biparental inheritance of mitochondrial DNA revisited. *Nature Reviews Genetics*, 22(8), 477–478.
- Pala, M., Achilli, A., Olivieri, A., Hooshiar Kashani, B., Perego, U. A., Sanna, D., et al. (2009). Mitochondrial haplogroup U5b3: A distant echo of the Epipaleolithic in Italy and the legacy of the early Sardinians. *American Journal of Human Genetics*, 84(6), 814–821.

- Perks, K. L., Rossetti, G., Kuznetsova, I., Hughes, L. A., Ermer, J. A., Ferreira, N., et al. (2018). PTC1D1 is required for 16S rRNA maturation complex stability and mitochondrial ribosome assembly. *Cell Reports*, 23(1), 127–142.
- Pipek, O. A., Medgyes-Horváth, A., Dobos, L., Stéger, J., Szalai-Gindl, J., Visontai, D., et al. (2019). Worldwide human mitochondrial haplogroup distribution from urban sewage. *Scientific Reports*, 9, 11624.
- Rackham, O., Filipovska, A. (2022). Organization and expression of the mammalian mitochondrial genome. *Nature Reviews Genetics*, 23, 606–623.
- Rackham, O., Shearwood, A. M. J., Mercer, T. R., Davies, S. M., Mattick, J. S., & Filipovska, A. (2011). Long noncoding RNAs are generated from the mitochondrial genome and regulated by nuclear-encoded proteins. *RNA*, 17(12), 2085–2093.
- Scally, A. (2016). The mutation rate in human evolution and demographic inference. *Current Opinion in Genetics & Development*, 41, 36–43.
- Silva-Pinheiro, P., & Minczuk, M. (2022). The potential of mitochondrial genome engineering. *Nature Reviews Genetics*, 23(4), 199–214.
- St John, J. C., Lloyd, R. E. I., Bowles, E. J., Thomas, E. C., & El Shourbagy, S. (2004). The consequences of nuclear transfer for mammalian foetal development and offspring survival: A mitochondrial DNA perspective. *Reproduction*, 127(6), 631–641.
- Stoneking, M., Hedgecock, D., Higuchi, R. G., Vigilant, L., & Erlich, H. A. (1991). Population variation of human mtDNA control region sequences detected by enzymatic amplification and sequence-specific oligonucleotide probes. *American Journal of Human Genetics*, 48, 370–382.
- Tallavaara, M., Luoto, M., Korhonen, N., Järvinen, H., & Seppä, H. (2015). Human population dynamics in Europe over the Last Glacial Maximum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(27), 8232–8237.
- Vafai, S. B., & Mootha, V. K. (2012). Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature*, 491(7424), 374–383.
- Wallace, D. C., Lott, M., & Procaccio, V. (2013). Mitochondrial medicine: The mitochondrial biology and genetics of metabolic and degenerative diseases, cancer, and aging. In R. A. Pyeritz, B. R. Korf, & W. W. Grody (Eds.), *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics* (pp. 1–153). Academic Press.
- Wei, W., Pagnamenta, A. T., Gleadall, N., Sanchis-Juan, A., Stephens, J., Broxholme, J., et al. (2020). Nuclear-mitochondrial DNA segments resemble paternally inherited mitochondrial DNA in humans. *Nature Communications*, 11, 1740.

11. Bölüm

Anatomi Eğitiminin Gelişimsel Süreci ve Dijital Yaklaşımlar

Ozan Alper ALKOÇ¹, Ayşe YİĞİT²

Anatomi, insanlık tarihi kadar eski bir bilim dalıdır. Kökenleri, antik çağlarda kurban edilen hayvanların ve insanların ilk basit incelemelerine kadar uzanır. Bu ilk gözlemler, zamanla modern bilim insanlarının kullandığı karmaşık analiz yöntemlerine evrilmiş ve insan vücudunun yapısı ile organların işlevleri hakkındaki bilimizin sürekli olarak derinleşmesine olanak sağlamıştır. İnsan Anatomisi, bu uzun ve zengin geçmişiyle, 19. yüzyılın sonlarına ve 20. yüzyılın başlarına kadar biyolojik bilimlerin en önde gelen disiplinlerinden biri olarak kabul görmüştür. İlk insan incelemelerinden, cesetlerin detaylı diseksiyonuna ve günümüzdeki teknolojik olarak gelişmiş yöntemlere kadar uzanan bu yolculuk, anatominin tıp eğitimindeki ve bilimsel araştırmalardaki vazgeçilmez rolünü anlamamızı sağlamaktadır (1).

Anatomi Eğitiminin Gelişimsel Süreci

Anatomi bilgisinin kökenleri, insanlığın ilk dönemlerine kadar uzanmaktadır. İnsanlar, çevrelerindeki canlıları ve kendi vücutlarını gözlemleyerek ilkel anatomi bilgilerini oluşturmuşlardır. Mısır'da mumyalama uygulamaları, vücutların korunmasına yönelik bir arayışın sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Antik Yunan'da ise anatomi, toplum için önemli bir yere sahipti. Savaşlara katılan hekimler, eklemler, kemikler ve kaslar hakkında bilgi edinmişlerdi (1).

İtalya'da yaşamış olan Croton'lu Alcmaeon (MÖ 5. yüzyıl), hayvanlar üzerinde yaptığı diseksiyonlarla anatomik gözlemlerin en eski kayıtlarını oluşturmuştur. Görme sinirini ve östaki borusunu tanımlayan ilk kişi olmuştur. Ayrıca, bilincin, zekanın ve duyguların beyinde yer aldığını öne sürmüştür (2).

Hipokrat (MÖ 460), tıp uygulamalarına ilişkin ahlaki ve etik kuralların temelini atmıştır. "Vücudun yapısı tıp biliminin başlangıcıdır" gibi ifadeleriyle "tıbbın babası" olarak kabul edilmiştir (1). Aristo (MÖ 385), hayvan ve insan organları arasında karşılaştırma yöntemini kullanmıştır (2).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

² Arş. Gör., Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı

MÖ 280 civarında İskenderiye'de Herophilus ve Erasistratus, düzenli bir şekilde diseksiyonlar yapmışlardır. Herophilus, karaciğer, beyin, cinsel organlar ve bazı sinirlerin kökenini tanımlamıştır. Helenistik dünyada, anatomi bilgisi sadece hayvan diseksiyonlarından elde edilebilmiştir (1).

MÖ 150 yıllarında, etik ve dini nedenlerle insan diseksiyonu yasaklanmıştır. Antik Roma'da Cornelius Celsus (MÖ 25), tıbbın Hipokrat'tan İskenderiye okulunun kuruluşuna kadar olan evrimini kronolojik olarak yazmıştır. Claudius Galen (MS 130), hayvanların diseksiyonuna ve sonuçlarının insan ve hayvan anatomisine uygulanmasına dayanan çok sayıda tıbbi inceleme yazmıştır (1,3,4).

Rönesans'ın yükselişiyle birlikte, insan öğreniminin sınırları aşılmıştır. Yunanistan ve Roma'nın fikirleri o dönemin bilgi teknolojilerinin başında yer alan kitaplar aracılığıyla değiştirilmiştir. Mondino de Liuzzi, Bologna'da halka açık diseksiyonlar yapmış, kendi evinde pratik dersler vermiş ve ilk diseksiyon kılavuzunu yazmıştır (1,3). Sanat aracılığıyla Leonardo da Vinci, anatomiye bilimsel yaklaşımlar getirmiş, insan ve çeşitli hayvan vücutlarında diseksiyonlarını gerçekleştirmiştir (1). Floransa'da yaşayan Michelangelo Buonarroti (1475-1564) diseksiyonlar yapmış ve insan vücudunu derinlemesine incelemiştir (3).

Tıbbi müfredatta anatomik çalışma, modern çağın başlangıcıyla birlikte önemini korumuştur (3). Modern anatomiye kuran Andreas Vesalius (1514-1564), öğrenmede dinamizm ile anatomik çalışmaların katılığını kırmış, insan vücudunun çizimlerini tanıtmıştır. Topografik anatomiye dayanan ve tıp tarihinde en iyi bilinenlerden biri olan "De Humani Corporis Fabrica" adlı kitabı yayınlamıştır. Anatomiye objektif ve mantıksal bir yapı kazandırdığı için anatominin babası olarak kabul edilen Vesalius, Galen'in fikirlerindeki hataları rapor ederken büyük şüpheler yaratmıştır (1,5,6).

19. yüzyılda, insan vücudunun portrelerinde gerçekçilik ve sofistikasyon baskın hale gelmiştir. Ayrıca, mikroskobun keşfi ile hücrelerin ve bileşenlerinin minimalist anatomisi üzerine çalışmalar derinleştirilmiştir (1,3).

Dijital Teknolojilerin Anatomi Eğitimindeki Gelişimi

Anatomi eğitimi, karmaşık yapısı ve çok fazla bilgi içermesi nedeniyle öğrencilerin zorlandığı bir alandır. Özellikle diseksiyon uygulamaları, hem kaynak yetersizliği hem de öğrencilerin psikolojik ve fiziksel zorluklar yaşaması nedeniyle ek desteklere ihtiyaç duyar. Bu noktada, dijital teknolojiler geleneksel yöntemlere destekleyici ve tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir (7).

Diseksiyon, anatomi öğreniminin temel taşı olsa da, kaynakların kısıtlılığı (kadavra ve eğitmen eksikliği) bu alanda yenilikçi yaklaşımları zorunlu kılmaktadır. Dijital atlaslar, web üzerinden yayınlanan dersler ve eğitici videolar

gibi çoklu ortam araçları, anatomi eğitimini destekleme konusunda etkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Örneğin, DiLullo ve arkadaşlarının çalışması, öğrencilerin diseksiyon videolarını sınavlara hazırlanmak ve laboratuvar uygulamalarını pekiştirmek için kullandıklarını ortaya koymuştur (10). Başka bir çalışma benzer şekilde, , diseksiyon videolarının öğrencilerin anatomik kavramları anlamalarına ve yapılar arasındaki ilişkileri görselleştirmelerine yardımcı olduğunu vurgulamıştır. Eğitimci tarafından hazırlanan kadavra videoları, öğrencilerin anatomi öğrenimini destekleyen değerli kaynaklar olarak kabul görmektedir (9).

Anatomi uygulamaları da giderek önem kazanmaktadır. Bu uygulamalar, yüksek kaliteli anatomik materyallere erişim sağlayarak öğrencilerin laboratuvar dışındaki zamanlarda da içerikleri incelemesine olanak tanır. Öğrencilerin kadavra diseksiyonlarından elde ettikleri görüntüleri güvenli bir platformda paylaşımlarına olanak tanıyan bir uygulamanın öğrenmeyi pekiştirdiği ve pratik sınavlara hazırlıkta faydalı olduğu bulunmuştur. Bu uygulama, öğrencilerin farklı örneklerdeki anatomik varyasyonları inceleyebilmeleri ve görüntüler üzerinde notlar alabilmeleri sayesinde işbirlikçi öğrenmeyi de teşvik etmektedir (11).

Mobil Uygulamaların Kullanımı

Anatomi, tıp eğitiminin temel taşlarından biri olmaya devam ederken, teknoloji de bu disiplini öğretme ve öğrenme biçiminde devrim yaratmaktadır. Özellikle mobil uygulamalar, anatomi eğitiminde yeni bir çağ açarak öğrencilere ve eğitmenlere her zaman ve her yerde erişilebilen, interaktif ve kişiselleştirilmiş öğrenme deneyimleri sunmaktadır (12).

Akıllı telefonların ve tabletlerin yaygınlaşmasıyla birlikte, mobil uygulamalar da hayatımızın ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Bu durum, eğitim alanında da bir dönüşümü tetikleyerek, mobil öğrenmenin (m-öğrenme) ön plana çıkmasına neden olmuştur. Mobil uygulamalar, özellikle anatomi gibi görsel ve uzamsal becerilerin önemli olduğu disiplinlerde, öğrencilere interaktif 3D modeller, sanal diseksiyonlar ve sınavlar gibi çeşitli öğrenme araçları sunarak öğrenmeyi daha ilgi çekici ve etkili hale getirmektedir (12).

Anatomi eğitimi için geliştirilmiş mobil uygulamalar, farklı özelliklere ve amaçlara sahip olabilir. Bazı uygulamalar, sadece bir anatomi atlası işlevi görerek yapıların 3D modellerini sunarken, bazıları ise sanal diseksiyon araçları, sınavlar, klinik vakalar ve artırılmış gerçeklik gibi özelliklerle öğrenmeyi daha interaktif ve uygulamalı hale getirmektedir (12).

Artırılmış gerçeklik, sanal gerçeklik ve yapay zeka gibi teknolojilerin gelişmesiyle birlikte, bu uygulamalar daha da interaktif, kişiselleştirilmiş ve etkili hale gelecektir. Gelecekte, mobil anatomi uygulamalarının sadece bir öğrenme

aracı olarak değil, aynı zamanda cerrahi planlama, hasta eğitimi ve tele-tıp gibi alanlarda da kullanılması beklenmektedir (12).

3D Eğitim

Anatomi, insan vücudunun karmaşık yapısını anlamayı gerektiren bir disiplin olduğundan, uzamsal görselleştirme becerileri büyük önem taşır. Geleneksel anatomi ders kitapları ve atlasları, iki boyutlu (2D) statik çizimler sunarak öğrenmeyi desteklese de, anatomik yapıların üç boyutlu (3D) dinamiklerini tam olarak yansıtmakta sınırlı kalabilmektedir. Bu durum, öğrencilerin 2D görüntüleri 3D olarak zihinlerinde canlandırmalarını ve işlevsel anatominin dinamik yönlerini kavramalarını zorlaştırabilir. Ancak son yıllarda, 3D teknolojilerinin gelişmesiyle birlikte anatomi eğitiminde de yeni bir dönem başlamıştır. 3D dijital modeller, öğrencilerin anatomik yapıları farklı açılardan incelemelerine ve manipüle etmelerine olanak tanıyarak uzamsal ilişkileri daha iyi anlamalarını sağlamıştır. 3D anatomi modellerinin kullanımının öğrencilerin öğrenme süreçlerini olumlu yönde etkilediği birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Bu modeller, öğrencilerin sadece anatomik yapıları değil, aynı zamanda çevreleyen yapılarla olan ilişkilerini de görselleştirmelerine yardımcı olarak kavramsal öğrenmeyi destekler (9,13).

3D eğitim yöntemlerinin sunduğu avantajlar şunlardır:

Uzamsal Anlayışın Geliştirilmesi: 3D modeller, öğrencilerin anatomik yapıları gerçekçi bir şekilde görselleştirmelerine olanak tanıyarak uzamsal anlayışlarını geliştirir. Öğrenciler, yapıları farklı açılardan inceleyerek ve manipüle ederek 3D zihinsel modeller oluşturabilirler (13).

Dinamik Anatominin Kavranması: 3D animasyonlar ve simülasyonlar, anatomik yapıların hareketlerini ve birbirleriyle olan etkileşimlerini görselleştirerek dinamik anatominin daha iyi anlaşılmasını sağlar. Örneğin, bir kasın kasılması veya bir eklem hareketi gibi olaylar 3D ortamda daha etkili bir şekilde gösterilebilir (13).

Etkileşimli Öğrenme: 3D modeller, öğrencilerin yapılarla etkileşim kurmasına ve kendi hızlarında öğrenmelerine olanak tanır. Öğrenciler, yapıları döndürebilir, yakınlaştırabilir, etiketlerle görüntüleyebilir ve hatta sanal diseksiyonlar gerçekleştirebilirler (13).

Sanal Gerçeklik (VR)

Sanal gerçeklik (VR), kullanıcıların farklı bir ortamdaymış gibi hissetmelerini sağlayan etkileşimli deneyimler sunar. VR, öğrencilerin anatomik yapıları üç boyutlu olarak görselleştirmelerine olanak tanıyarak mekânsal ilişkileri daha iyi

anlamalarına yardımcı olur. Google Glass, Samsung Gear VR ve Microsoft HoloLens gibi modern başa takılan ekranların geliştirilmesi, VR uygulamalarının özellikle tıp ve anatomi eğitiminde kullanım alanlarını genişletmiştir (9).

Artırılmış Gerçeklik (AR)

Artırılmış gerçeklik (AR) ise, dijital olarak oluşturulmuş 3D temsilleri gerçek dünya ortamlarına yerleştiren bir teknolojidir. VR'dan farklı olarak, AR kullanıcıların gerçek çevreleriyle etkileşim kurarken de sanal öğelerle etkileşimde bulunmalarını sağlar. AR, öğrencilerin dijital anatomik temsilleri her açıdan inceleyebilmelerine olanak tanır (9).

VR ve AR'nin Anatomi Eğitimindeki Rolü

VR ve AR, anatomi eğitiminde çeşitli avantajlar sunarak öğrenme deneyimini zenginleştirebilir:

Görselleştirme ve Uzamsal Anlayışın Geliştirilmesi: VR ve AR, öğrencilerin karmaşık anatomik yapıları üç boyutlu olarak görselleştirmelerine olanak tanır. Bu, uzamsal ilişkileri daha iyi anlamalarına ve yapıların derinlemesine kavranmasına yardımcı olur (14).

İnteraktif ve Uygulamalı Öğrenme: VR ve AR, öğrencilerin sanal ortamda anatomik yapılarla etkileşim kurmasına ve manipüle etmesine olanak tanır. Öğrenciler, sanal diseksiyonlar yapabilir, yapıları farklı açılardan inceleyebilir ve hatta sanal cerrahi prosedürler uygulayabilirler (14).

Eğlenceli ve İlgi Çekici Öğrenme: VR ve AR, öğrenme sürecini daha eğlenceli ve ilgi çekici hale getirerek öğrencilerin motivasyonunu ve katılımını artırır. Sürükleyici VR deneyimleri ve etkileşimli AR uygulamaları, öğrencilerin öğrenme materyaline daha fazla odaklanmalarını sağlar (14).

Masaüstü VR:

Sanal içeriğin standart bir bilgisayar ekranı aracılığıyla sunulduğu bu yaklaşım, VR teknolojilerinin en erişilebilir ve uygun maliyetli uygulamalarından biridir. Öğrenciler, fare ve klavye gibi geleneksel bilgisayar ekipmanlarını kullanarak sanal ortamla etkileşim kurabilirler. Ancak, masaüstü VR'nin sunduğu sürükleyicilik düzeyi, diğer VR yöntemlerine kıyasla daha düşüktür (14).

Stereoskopik Projeksiyon Sistemleri:

Bu sistemler, silindirik veya düz ekranlar üzerine stereoskopik görüntülerin yansıtılmasıyla oluşturulan görseller yardımıyla daha sürükleyici bir deneyim sunmaktadır. Öğrenciler, özel gözlükler (örneğin, anaglif gözlükler) kullanarak 3D içeriği algılayabilirler. Bu sistemler, grup halinde öğrenmeye uygun olmaları

ve daha geniş bir görüş alanı sağlamaları gibi avantajlara sahiptir. Ancak, HMD'lere (Başlığa monte edilen ekranlar) kıyasla daha az kişisel ve sürükleyici bir deneyim sunmaktadır(15,16,17).

Başlığa Monte Edilen Ekranlar (HMD'ler):

HMD'ler, kullanıcının başına takılan ve her bir göz için ayrı görüntüler sunarak derinlik algısı yaratan cihazlardır. Bu sayede, kullanıcılar tamamen sanal bir ortama girerek dış dünyayla bağlantılarını keserler. HMD'ler, en yüksek düzeyde sürükleyicilik ve kişisel etkileşim sunarak anatomi eğitiminde benzersiz bir deneyim imkanı sağlarlar. Ancak, HMD'lerin kullanımı bazı kullanıcılar için fiziksel rahatsızlığa, oryantasyon bozukluğuna veya göz yorgunluğuna neden olabilmektedir (14,18).

Artırılmış Gerçekliğin (AR) Dijital Araçlardaki Uygulamaları:

AR uygulamaları, akıllı telefonlar, tabletler veya özel AR gözlükleri aracılığıyla gerçek dünya ortamının üzerine dijital bilgilerin yerleştirilmesini sağlar. Bu sayede, öğrenciler gerçek anatomik yapıları incelerken aynı zamanda dijital olarak eklenen bilgilere de erişebilirler. AR, gerçek ve sanal dünyayı birleştirerek öğrenmeyi daha bağlamsal ve anlamlı hale getirebilir. Ancak, AR uygulamalarının sunduğu sürükleyicilik düzeyi, VR'ye kıyasla daha düşüktür ve uygulamanın kalitesi, gerçek zamanlı izleme ve kayıt doğruluğu gibi faktörlere bağlıdır (14).

Masaüstü VR ve AR uygulamaları, kolay erişilebilirlikleri ve maliyet etkinlikleri nedeniyle temel anatomi kavramlarının öğrenilmesi için uygun olabilirken, stereoskopik projeksiyon sistemleri ve HMD'ler, daha derinlemesine bir öğrenme deneyimi ve karmaşık anatomik yapıların görselleştirilmesi için ideal olabilirler (14).

Sonuç

Anatomi eğitimi, insanlık tarihinin başlangıcından bu yana süregelen ve tıp eğitiminin temel taşlarından biri olmaya devam eden köklü bir disiplindir. Geleneksel yöntemlerle öğretilen anatomi, karmaşık yapısı ve yoğun bilgi içeriği nedeniyle öğrenciler için zorlayıcı olabilmektedir. Ancak, dijital teknolojilerin gelişimiyle birlikte, anatomi eğitiminde de yeni bir dönem başlamıştır. Dijital atlaslar, web üzerinden yayınlanan dersler, eğitici videolar ve özellikle 3D modelleme, sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) gibi yenilikçi yaklaşımlar, anatomi öğrenimini destekleme ve zenginleştirme potansiyeli sunmaktadır. Bu teknolojiler, öğrencilerin uzamsal anlayışlarını geliştirmelerine, anatomik yapıları daha iyi görselleştirmelerine, interaktif bir şekilde

öğrenmelerine ve öğrenme süreçlerini daha eğlenceli hale getirmelerine yardımcı olmaktadır.

Sağlık hizmetlerinin ve tıbbi uygulamaların sürekli ilerlemesi, gelecekteki sağlık uzmanlarını yetiştirme, değerlendirme ve eğitime yöntemlerimizde köklü değişikliklere gitmemizi gerektirebilir. Bu nedenle, öğrencilerin bilgi birikimini artırmak ve gelecekteki mesleklerinde başarılı olmalarını sağlayacak temel beceri ve yetkinlikleri geliştirmelerini desteklemek giderek daha önemli hale gelmektedir. Anatomi eğitiminin bu zorluklara adaptasyonu, tıp eğitiminin sürekli değişen ve gelişen yapısına uyum sağlaması ve geleceğin sağlık profesyonellerini en iyi şekilde hazırlaması açısından kritik öneme sahiptir. Bu adaptasyon, dijital teknolojilerin geleneksel yöntemlerle entegrasyonunu, öğrencilerin uzamsal ve eleştirel düşünme becerilerini geliştirmeye odaklanmayı ve klinik uygulamayla anatomi bilgisini ilişkilendirmeyi içermelidir.

Bu noktada, dijital teknolojilerin anatomi eğitimine sağladığı önemli katkılara rağmen, geleneksel yöntemlerin (örneğin kadavra diseksiyonu) yerini tamamen alması beklenmemektedir. Dijital teknolojiler, geleneksel yöntemleri tamamlayıcı ve destekleyici bir rol üstlenerek, öğrencilerin daha kapsamlı ve etkili bir öğrenme deneyimi yaşamalarına olanak tanımaktadır. Gelecekte, dijital teknolojilerin anatomi eğitimindeki rolünün daha da artması ve bu alanda yenilikçi ve teknolojik yaklaşımların geliştirilmesi beklenmektedir.

Sonuç olarak, anatomi eğitimi, dijital teknolojiler ve geleneksel yöntemlerin akıllıca harmanlanmasıyla gelecekte daha da zenginleşecektir. Bu entegrasyon, öğrencilerin daha etkili ve anlamlı bir öğrenme deneyimi yaşamalarına ve gelecekteki sağlık hizmeti sunumunda başarılı olmalarına yardımcı olacaktır. Anatomi biliminin bu dönüşüme ayak uydurması, tıp eğitimindeki rolünü koruması ve yenilikçi yaklaşımlara açık olması, geleceğin sağlık profesyonellerinin en iyi şekilde hazırlanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

1. Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2010). Brief history of anatomy. *The University of the State of Rio de Janeiro*.
2. Malomo, A. O., Idowu, O. E., & Osuagwu, F. C. (2006). Lessons from history: human anatomy, from the origin to the renaissance. *Int J Morphol*, 24(1), 99-104.
3. Calkins, C. M., Franciosi, J. P., & Kolesari, G. L. (1999). Human anatomical science and illustration: the origin of two inseparable disciplines. *Clinical Anatomy*, 12(2), 120-129.
4. Ajita, R. (2015). Galen and his contribution to anatomy: a review. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 4(26), 4509-4517.
5. Calazans, N. C. (2013). O ensino e o aprendizado práticos da anatomia humana: uma revisão de literatura.
6. Chiarello, M. (2011). Sobre o nascimento da ciência moderna: estudo iconográfico das lições de anatomia de Mondino a Vesalius. *Scientiae Studia*, 9, 291-371.
7. Rizzolo, L. J., & Stewart, W. B. (2006). Should we continue teaching anatomy by dissection when...?. *The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 289(6), 215-218.
8. Ellis, H. (2002). Medico-legal litigation and its links with surgical anatomy. *Surgery (Oxford)*, 20(8), i-ii.
9. Quek, F. F. (2024). Revolutionising Anatomy Education: The Current Role of Digital Technologies in Enhancing Anatomy Learning for Undergraduate Medical Students. *Cureus*, 16(12).
10. DiLullo, C., Coughlin, P., D'Angelo, M., McGuinness, M., Bandle, J., Slotkin, E. M., ... & Berray, S. J. (2006). Anatomy in a new curriculum: Facilitating the learning of gross anatomy using web access streaming dissection videos. *Journal of visual communication in medicine*, 29(3), 99-108.
11. Dua, A., Coppola, K. M., Mulheron, G. W., Troupe, D., & Lebeau, R. (2021). Development of a novel peer-sharing application to supplement learning from cadaveric dissection. *Anatomical Sciences Education*, 14(4), 491-504.
12. Demirtaş, İ., Onay, T., & Günerigök, F. (2019). Anatomi eğitimi için geliştirilmiş mobil uygulamalar. *Tıp Eğitimi Dünyası*, 18(55), 41-49.
13. Azer, S. A., & Azer, S. (2016). 3D anatomy models and impact on learning: a review of the quality of the literature. *Health professions education*, 2(2), 80-98.

14. da Cruz Torquato, M., Menezes, J. M., Belchior, G., Mazzotti, F. P., Bittar, J. S., Dos Santos, G. G. R., ... & Paes, A. T. (2023). Virtual reality as a complementary learning tool in anatomy education for medical students. *Medical Science Educator*, 33(2), 507-516.
15. Tourancheau, S., Sjöström, M., Olsson, R., Persson, A., Ericson, T., Rudling, J., & Norén, B. (2012, February). Subjective evaluation of user experience in interactive 3D visualization in a medical context. In *Medical Imaging 2012: Image Perception, Observer Performance, and Technology Assessment* (Vol. 8318, pp. 314-326). SPIE.
16. Müller-Stich, B. P., Löb, N., Wald, D., Bruckner, T., Meinzer, H. P., Kadmon, M., ... & Fischer, L. (2013). Regular three-dimensional presentations improve in the identification of surgical liver anatomy—a randomized study. *BMC medical education*, 13, 1-8.
17. Moro, C., Štromberga, Z., Raikos, A., & Stirling, A. (2017). The effectiveness of virtual and augmented reality in health sciences and medical anatomy. *Anatomical sciences education*, 10(6), 549-559.
18. Handa, M., Aul, E. G., & Bajaj, S. (2012). Immersive technology—uses, challenges and opportunities. *International Journal of Computing & Business Research*, 6(2), 1-11.

12. Bölüm

T-Friedman Testi: Ayarlanabilir Bir Muhafazakârlık Ölçüsüyle Çoklu Karşılaştırma İçin Yeni Bir İstatistiksel Test

Eray YURTSEVEN ¹

1. GİRİŞ

Bilgisayar bilimi ve uygulamalarında, yeni bir algoritma veya geliştirilmiş bir sürüm (her ikisi de bu çalışmada kontrol algoritması olarak anılacaktır) önerildiğinde, bunu kanıtlamak için mevcut algoritmalarla (bu çalışmada karşılaştırma algoritmaları olarak anılacaktır) karşılaştırmak oldukça önemlidir. Kontrol algoritmasının kıyaslama algoritmalarından daha iyi performans göstermesi, yani kontrol algoritmasının sonuçlarının, dikkate alınan veri kümelerine göre kıyaslama algoritmalarından istatistiksel olarak üstün olması olarak değerlendirilmektedir. X_1 kontrol algoritmasını temsil eder ve $X_2, X_3, X_4, \dots, (K-1)X_k, \left(\{K - 1\} \right)$ karşılaştırma algoritmalarını temsil eder. Buradaki zorluk, kontrol algoritmasının olup olmadığını daha iyi değerlendirmek için yapılan testte yatmaktadır. X_1 bazı deneysel veri kümelerindeki diğer kıyaslama algoritmalarına göre önemli bir avantaja sahiptir. Eğitim ve test süreçlerindeki veri kümelerinin çeşitliliği ve çeşitli rastgele faktörler nedeniyle, kontrol algoritmasının tüm deneysel veri kümelerinde daha iyi performans göstermesi nadirdir. Bu nedenle, karar sürecini desteklemek için istatistiksel bir hipotez testi benimsemeden anlamlı bir sonuç çıkarmak zordur (21).

İstatistiksel hipotez testleri, Tablo 1 de gösterildiği gibi iki kategoriye ayrılabilir (1): parametrik istatistiksel testler ve parametrik olmayan istatistiksel testler (4, 14, 23) olarak gruplandırma yapılmaktadır. Parametrik istatistiksel testler, sonuç verilerinin bilinen bir olasılık dağılımı türünden geldiğini ve dağılımın parametreleri hakkında çıkarımlar yaptığını varsayar (14). Aksine, parametrik olmayan istatistiksel testlerin genellikle sonuç verilerinin dağılımı konusunda ön varsayımı yoktur ve bu nedenle çeşitli koşullar altında uygulanabilir. Parametrik olmayan istatistiksel testlerin çoğu, hipotez testleri için ham veriler yerine sıralamaları benimser. Kontrol ve kıyaslama algoritmalarının sıralamalarını elde etmek için bu tür istatistiksel testlerde bir dönüşüm prosedürü

¹ Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı.
ORCID: 0000-0003-0565-6407

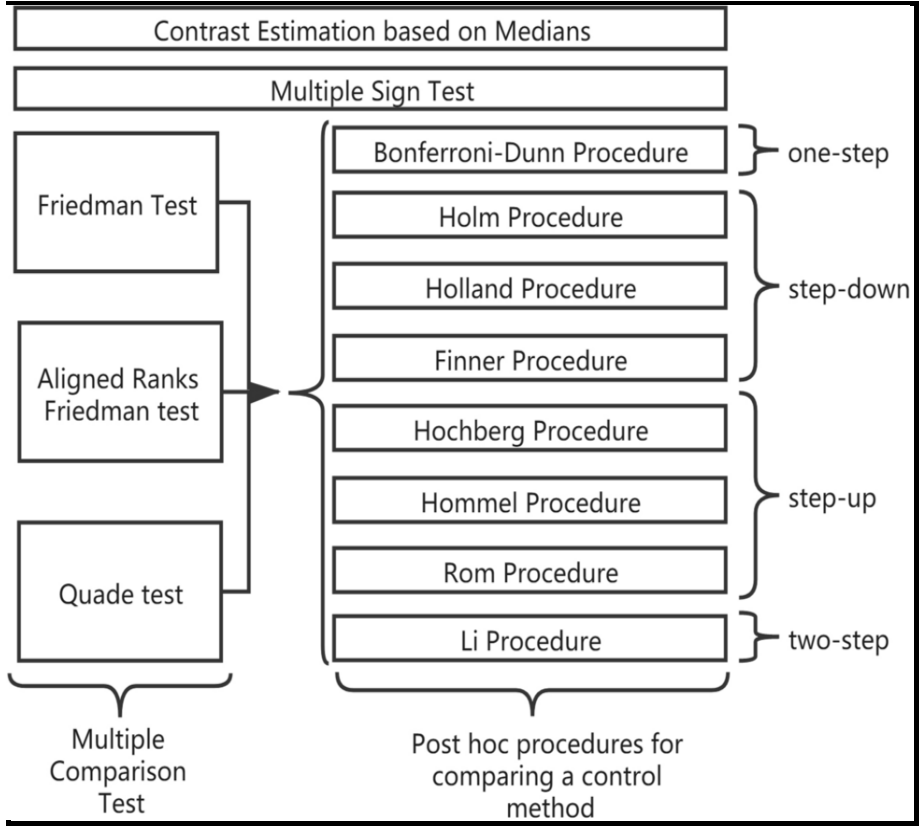
benimsenmiştir (4, 23). İstatistiksel testlerin seçimi, spesifik uygulamaya, veri özelliklerine ve özellikle araştırmacılara bağlıdır.

Tablo 1. İstatistiksel hipotez testleri

Karşılaştırma türü	Parametrik istatistiksel testler	Parametrik olmayan istatistiksel testler
İkili Karşılaştırma	t testi	İşaret Testi
	F testi	Wilcoxon testi
Çoklu Karşılaştırma	ANOVA	Friedman testi
		Çoklu işaret test
		Medyanlara dayalı kontrast tahmini

Parametrik istatistiksel testler genellikle karşılaştırma için veri özellikleriyle ilgili bir dizi varsayıma sahiptir. Örneğin, varyans analizi (ANOVA), verilerin aşağıdaki üç koşulu karşılamasını gerektirir: bağımsızlık, normallik ve homojenlik. Veriler bu varsayımları karşıladığında, parametrik istatistiksel testler genellikle daha etkilidir (14). Aksi takdirde, parametrik istatistiksel testler önyargılı sonuçlar çıkarabilir. Pratik uygulamalarda, algoritmalar tarafından farklı veri kümeleri üzerinde elde edilen sonuçların bu varsayımlara uyduğunu doğrulamak neredeyse imkânsızdır. Bu nedenle, genellikle parametrik olmayan istatistiksel testler dikkate alınır (4, 8).

Parametrik olmayan bir istatistiksel test seçerken, çiftler arası karşılaştırma ile çoklu karşılaştırmayı birbirinden ayırmak da gerekir. Çiftler arası karşılaştırmada, parametrik olmayan istatistiksel testler arasında Wilcoxon işaretli sıra testi (7) vb. bulunur. Çoklu karşılaştırma için, parametrik olmayan istatistiksel testler arasında Friedman testi, Çoklu İşaret testi [29] ve medyanlara dayalı Kontrast Tahmini (9) bulunur. Çoklu karşılaştırma için bazı popüler parametrik olmayan istatistiksel testler Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Parametrik Olmayan İstatistiksel Testler

Parametrik olmayan istatistiksel testler yaygın olarak benimsenmiş olsa da, hala tartışılması gereken bazı ilginç sorular vardır: (1) tüm adaylar arasından uygun parametrik olmayan istatistiksel testlerin seçimi, (2) sabit sayıda algoritma için minimum veri kümesi sayısı ve (3) parametrik olmayan bir istatistiksel test tarafından verilen sonucun güvenilirliği. Bu sorular birbirinden bağımsız değildir. Örneğin, sonucun güvenilirliği benimsenen parametrik olmayan istatistiksel teste ve veri kümesi sayısına bağlıdır, aynı zamanda, minimum veri kümesi sayısı da benimsenen parametrik olmayan istatistiksel teste bağlıdır. Aynı veri kümeleri ve algoritmalar için, farklı parametrik olmayan istatistiksel testler aynı muhafazakarlıkla sonuçlar çıkarmayabilir.

Yukarıdaki soruları göz önünde bulundurarak, bu çalışma farklı parametrik olmayan istatistiksel testlerin muhafazakarlığını nitel olarak analiz etmeyi, güvenilir karşılaştırma sonuçları çizmek için ampirik minimum veri kümesi sayısını vermeyi ve muhafazakarlığın nicel bir ölçüsü olan çoklu karşılaştırma için yeni bir çoklu karşılaştırma testi önermeyi amaçlamaktadır. Bu çalışma, tüm

son teknoloji parametrik olmayan istatistiksel testleri kapsamayacak, ancak yayınlanan makalelerde yaygın olarak benimsendiklerinden Friedman testinin varyantlarına (Friedman testi ve Hizalanmış Sıralar Friedman testi dahil) odaklanacaktır (3,6,26,28). Friedman testi, deneysel sonuçları elde edilen performanslarına göre sıralamalara dönüştürerek, dikkate alınan algoritmalar arasında anlamlı bir farkın varlığını yargılar. Anlamlı bir farkın varlığı durumunda, kontrollü bir Tip II hatasıyla çoklu karşılaştırmada Tip I hatasının olasılığını ifade etmek için p değerini ayarlamak üzere bir post hoc prosedürü kullanmak gerekir. Bu post hoc prosedürler ayrıca Şekil 1'de listelenmiştir. Önceki parametrik olmayan istatistiksel testler arasında Friedman testi daha etkilidir ve birçok bilim insanı tarafından yaygın olarak kullanılmaktadır (20,25).

Çoklu karşılaştırma için parametrik olmayan istatistiksel testlerin analizine ilişkin bazı benzer çalışmalar bildirilmiştir. O'Gorman (22), F testi, Friedman testi ve çeşitli Uyumlu Friedman testlerini Monte Carlo simülasyonu ile karşılaştırmış ve simülasyonda sıfır hipotezini reddetme yüzdesini performans ölçüsü olarak almıştır. Pereira ve diğerleri (24) aynı performans ölçüsünü kullanmış ve çeşitli Friedman testi ve sonradan yapılan prosedürleri karşılaştırmıştır. García ve diğerleri (21) , Friedman testini, iki varyantını ve sekiz sonradan yapılan prosedürü karşılaştırmak için performans ölçüsü olarak ayarlanmış p değerlerini (APV'ler) kullanmıştır.

Çoklu karşılaştırma için istatistiksel bir testin muhafazakarlığını ölçmek için bu çalışma, t testi ve Friedman testini birleştirerek testi daha esnek ve güvenilir hale getiren t-Friedman testi adlı yeni bir yöntem önermektedir. Deneysel sonuçların mutlak değerleriyle sıralamaları belirlemek yerine, t Friedman testindeki sıralamalar çapraz doğrulama sürecinin sonuçları üzerinde t testi ile verilir. Deneyler Monte Carlo simülasyonları ile gerçekleştirilmiştir. T-Friedman testinin deneysel sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda son teknoloji istatistiksel testlere ilginç bir alternatif olduğu kanıtlanmıştır. Deneysel sonuçlara dayalı olarak bazı öneriler verilmiştir.

Çoklu Karşılaştırma Testleri ve Post Hoc Prosedürleri

Çoklu karşılaştırma ile nicel bir sonuca varma süreci genellikle iki adımdan oluşur. İlk adım, dikkate alınan algoritmalar arasındaki önemli farkı belirlemektir. Önemli bir farkın varlığı durumunda, ikinci adım, Tip I hatası yapma olasılığını kontrol etmek için post hoc prosedürü aracılığıyla çiftler arası karşılaştırmadır.

Farklı algoritmalar arasındaki farkları karşılaştırırken, kontrol algoritması dahil olmak üzere dikkate alınan toplam algoritma sayısının K ($K \geq 3$) ve veri kümesi sayısının N olduğu varsayılır. Boş hipotez, bu N veri kümesi

üzerindeki K algoritmalarının performansları arasında anlamlı bir fark olmadığıdır ve bu genellikle H_0 ile gösterilir. Alternatif hipotez, anlamlı bir farkın var olduğudur ve bu genellikle H_1 ile gösterilir.

Burada öncelikle çoklu karşılaştırma yöntemlerinin ilgili çalışmalarını, özellikle yaygın olarak kullanılan Friedman testi ve onun değişkeni olan Aligned ranks Friedman testine odaklanılmaktadır. Daha sonra, popüler post hoc prosedürlerinin ilgili çalışmaları ve önerilen yöntem t-Friedman testi ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

Çoklu Karşılaştırma Testleri

Burada en yaygın çoklu karşılaştırma yöntemi olan Friedman testi ve onun bir çeşidi olan Uyumlu Sıralar Friedman testi ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Friedman testi (12,13) , bu algoritmalar tarafından verilen sonuçların mutlak değerine göre her veri kümesindeki K algoritmasını sıralamak zorundadır. En yüksek performansa sahip algoritmanın sıralaması 1'dir ve en düşük performansa sahip olanın sıralaması K 'dır. Daha sonra, tüm sıralamalara dayalı istatistik değeri, Denklemlerde gösterildiği gibi hesaplanır; burada r_{ij} -inci algoritmanın i -inci veri kümesindeki performansının sıralamasıdır. Bu istatistik, $K - 1$ serbestlik derecesine sahip ki-kare dağılımına uymaktadır.

$$\chi_F^2 = \frac{12N}{K(K+1)} \left[\sum_{j=1}^K R_j^2 - \frac{K(K+1)^2}{4} \right],$$

$$R_j = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N r_{ij}^j.$$

Iman ve Davenport (5), istatistiğin muhafazakar olduğunu düşündüler ve bir uzantı olarak, Denklem (3)'te gösterilen istatistiği önerdiler.

$$F_F = \frac{(N-1) \chi_F^2}{N(K-1) \chi_F^2}.$$

Yukarıda yer alan denklem 'de gösterilen istatistik F_F , $K - 1$ ve $(K - 1) (N - 1)$ serbestlik derecesine sahip F dağılımına uymaktadır. F dağılım tablosu kontrol edilerek, belirtilen anlamlılık düzeyinin altındaki kritik değer (genellikle $\alpha = 0,05$ veya $0,01$) elde edilebilir. Bu kritik değer, denklem ile hesaplanan değerle karşılaştırılarak, istatistik değeri F_F kritik değerden büyükse sıfır hipotezi reddedilir ve bu, K algoritmaları arasında anlamlı farklılıklar olduğunu gösterir. Daha sonra, kontrol algoritmasının deneylerdeki her bir kıyaslama algoritmasından anlamlı şekilde daha iyi olup olmadığını daha fazla analiz etmek için bir post hoc prosedürü yürütülebilir. Aksine, değer kritik değerden küçük veya ona eşitse sıfır hipotezi kabul edilir ve bu da K algoritmaları arasında anlamlı farklılıklar olmadığını gösterir.

Alternatif olarak, p değeri istatistik değeri F_F ve denklem de elde edilen dağılımına, yani sıfır hipotezi altında en azından gözlenen kadar uç bir sonuç elde etme olasılığına dayanarak hesaplanabilir. p değeri belirtilen önem düzeyi α 'dan düşük olduğunda, sıfır hipotezi bu önem düzeyinde reddedilebilir. Aksi takdirde, sıfır hipotezi kabul edilir.

Hizalanmış Sıralar Friedman Testi

Friedman testi, her veri kümesindeki dikkate alınan K algoritmasını ayrı ayrı sıralar. Bu işlem aslında farklı veri kümelerindeki performans farkını göz ardı eder (14). Hizalanmış sıralar Friedman testi, her veri kümesindeki tüm algoritmaların ortalama performans değerini hesaplar ve ardından farkı elde etmek için tüm algoritmaların sonuçlarından karşılık gelen ortalama değeri çıkarır. Algoritmaların sıralaması, tüm bu N veri kümesindeki farka göre elde edilir; burada en yüksek farka sahip algoritma 1, en düşük farka sahip algoritma ise $N \times K$ olarak sıralanır.

Son olarak, aşağıdaki denklem' de gösterilen istatistiğin değeri, elde edilen sıralama değerlerine göre hesaplanır:

$$T = \frac{(K - 1) \left[\sum_{j=1}^K \hat{R}_{.j}^2 - (KN^2/4) (KN + 1)^2 \right]}{\{[KN (KN + 1) (2KN + 1)] / 6\} - (1/K) \sum_{i=1}^N \hat{R}_i^2},$$

Burada R_{ij} i'inci veri setindeki tüm algoritmaların sıralamalarının toplamıdır ve R_j ise j'inci algoritmanın tüm veri setlerindeki sıralamalarının toplamıdır.

Yukarıdaki denklem’ de gösterilen istatistik T, K-1 serbestlik derecesine sahip bir ki-kare dağılımına uymaktadır. Belirtilen önem düzeyinin altındaki kritik değer ki-kare dağılım tablosunu kontrol ederek elde edilebilir. T değerini bu kritik değerle karşılaştırarak, T değeri kritik değerden büyükse sıfır hipotezi reddedilir ve bunun tersi de geçerlidir.

Açıklanan çoklu karşılaştırma testlerinde Friedman testi ve Hizalanmış Sıralar Friedman testi, deneylerdeki dikkate alınan algoritmalar arasında anlamlı farklılıklar olup olmadığını belirleyebilir. Ancak, hangisinin diğerlerinden anlamlı şekilde daha iyi olduğunu belirleyemez. Bu nedenle, bu çoklu karşılaştırma testleri tarafından sıfır hipotezi reddedildiğinde, genellikle çiftler arası karşılaştırma için bir post-hoc prosedürü benimsemek gerekir. Bu amaçla, kontrol algoritması ile her bir kıyaslama algoritması arasında anlamlı bir fark olup olmadığını değerlendirmektir, yani kontrol algoritmasının diğer K-1 kıyaslama algoritmalarıyla karşılaştırılması gerekir.

Burada açıklandığı gibi p -değeri ve belirtilen anlamlılık düzeyi α 'nın karşılaştırılmasıyla haklı gösterilebilir. Eğer p -değeri bir eşleştirilmiş karşılaştırma için çok küçükse, genellikle anlamlılık düzeyinden daha azsa, bu da sıfır hipotezini reddederken hata yapma olasılığının tolere edilebilir olduğunu gösterir, bu yüzden sıfır hipotezi reddedilebilir.

Çoklu karşılaştırmalar için istatistiksel test için K-1 eşleştirilmiş algoritma vardır. Her eşleştirilmiş algoritmanın sıfır hipotezini reddederken Tip I hatası yapma olasılığı α olur. Bu nedenle, K-1 eşleştirilmiş algoritmalarından hiçbirinin Tip I hatası yapma olasılığı olur ve bir veya daha fazla istatistiksel testin Tip I hatası yapma olasılığı olur.

Belirtilen önem düzeyi $\alpha = 0,05$ ve algoritma sayısı K 10 olduğunda, tüm istatistiksel testlerde bir veya daha fazla Tip I hatası yapma olasılığı olur (14). Çoklu karşılaştırma testlerinde ek bir işlem yapılmaması durumunda hata yapma olasılığının daha yüksek olacağı açıktır.

$$1-\alpha(1-\alpha)^{K-1}=1-(1-0.05)^{10-1}=0.3698$$

Sonradan yapılan prosedür, her eşleştirilmiş algoritmayla ilişkili olan α önem düzeyini veya p değerini, Tip I hataları yapma olasılığını azaltmak için ayarlamaktır. Ayarlanmış p değerleri kısaca APV olarak not edilir. Sonradan yapılan prosedürlere başlamadan önce, bir Friedman testinin p değeri hesaplanmalıdır. Belirli hesaplama süreçleri aşağıdaki gibidir.

İlk adım, her eşleştirilmiş algoritma için test istatistiği z 'yi hesaplamaktır.

Friedman testi:

$$z_j = \frac{(R_0 - R_j)}{\sqrt{\frac{K(K+1)}{6N}}}, j = 1, 2, \dots (K - 1),$$

Burada R_0 ve R_j , tüm veri kümeleri üzerinde kontrol algoritması ve j -inci kıyaslama algoritmasının Friedman testi ile elde edilen ortalama sıralamalarını ayrı ayrı göstermektedir.

Sıralanmış Sıralar Friedman testi:

$$z_j = \frac{(R_0 - R_j)}{\sqrt{\frac{K(N+1)}{6}}}, j = 1, 2, \dots (K - 1),$$

Burada R_0 ve R_j , kontrol algoritmasının ve j 'inci kıyaslama algoritmasının tüm veri kümeleri üzerindeki Hizalanmış Sıralar Friedman testi ile elde edilen ortalama sıralamalarını ayrı ayrı göstermektedir.

Yukarıdaki denklemler tarafından hesaplanan z değerlerinin hepsi yaklaşık olarak standart normal dağılım $N(0,1)$ 'i takip eder. Bu nedenle, karşılık gelen p değeri, aşağıdaki denklemler ' de gösterildiği gibi z değerlerine ve normal dağılım yasasına göre hesaplanabilir.

$$p_j = (1 - \phi(|z_j|)) \times 2,$$

$$\phi(x) = P(X \leq x), X \sim N(0, 1).$$

Önerilen Yöntem t-Friedman Testi

Mevcut çoklu karşılaştırma testlerinin algoritmaları sıralamada bazı dezavantajları olduğu görülebilir. Deney sürecinde rastgeleliğin etkisini azaltmak için deneylerde çapraz doğrulama yaygın olarak benimsenir, Friedman testi ve Hizalanmış Sıralar Friedman testi, varyansı dikkate almadan çapraz doğrulama sürecinin ortalama değerine göre tüm algoritmaların performansını sıralar. Bu şekilde, benzer dağılımlara sahip iki algoritmaya, ortalama değerde küçük bir farkla farklı sıralamalar verilebilir. Tablo 2'deki sonuçları örnek olarak alırsak, algoritma A ve algoritma B'nin ortalama değerleri farklı olmasına rağmen farkın çok küçük olduğu görülebilir. Friedman testi ve Hizalanmış Sıralar Friedman testi, yalnızca ortalama değeri dikkate alarak algoritma B'nin algoritma A'dan üstün olduğuna karar verecek ve sıralamaları da farklı olacaktır. Ancak aslında, iki algoritma arasında önemli bir fark olmayabilir.

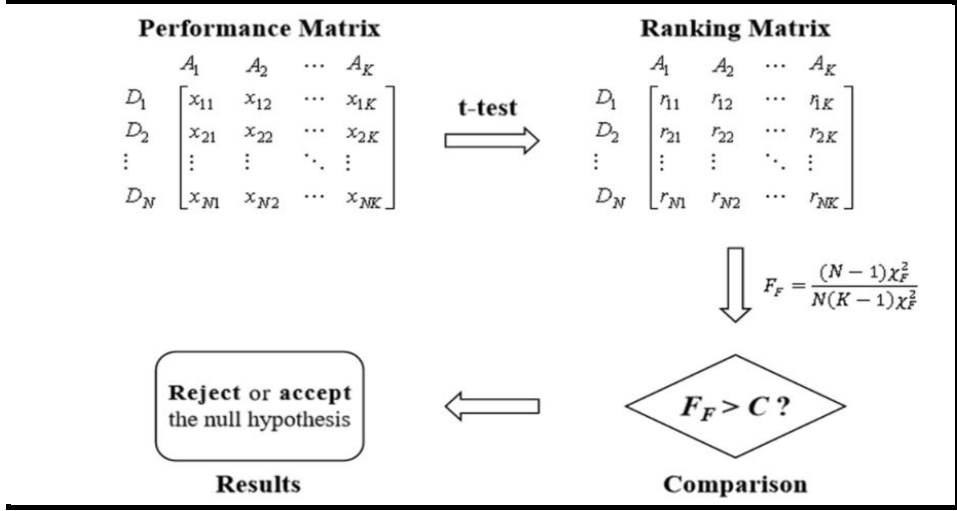
Tablo. 2 Üç algoritma ile elde edilen örnek sonuçlar

Algoritma	Ortalama değer	Standart sapma	Friedman testi sıralamaları	t-Friedman test sıralamaları
Algoritma A	0,9732	0,0958	2	1,5
Algoritma B	0,9953	0,0639	1	1,5
Algoritma C	0,6238	0,0756	3	3

Öğrenci t testi olarak da bilinen t testi, farkın olasılığını çıkarmak için t-dağılım teorisini kullanan ve ardından iki dağılımdan iki ortalama değer arasındaki farkın anlamlı olup olmadığını değerlendiren bir hipotez testidir. Yine de bir örnek olarak Tablo 2'deki sonuçları ele alalım. Algoritma A ve algoritma B'nin performansı üzerinde t_{testi} benimsendiğinde hesaplanan p değeri 0,3352'dir. Anlamlılık düzeyi $\alpha = 0,05$ olduğunda iki algoritma arasında anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılabilir .

Ek olarak, mevcut çoklu karşılaştırma testlerinin güvenilirliğini ölçmek zordur. Bu endişelere dayanarak, bu makale yeni bir çoklu karşılaştırma yöntemi olan t-Friedman testini önermektedir. Yeni yöntem, Friedman testinin sıralama sürecine t testini uygular. t-Friedman testinin çerçevesi Şekil 2'de gösterilmiştir. Friedman testinin bitişik sıralanmış algoritmaları için, çapraz doğrulama sonuçlarının dağılımlarının farkını belirlemek için t testi yapılır. Belirtilen t testi α anlamlılık düzeyi altında sıfır hipotezi kabul edilirse, bu veri kümesinde iki algoritma arasında anlamlı bir fark olmadığı kabul edilir, bu nedenle iki algoritmanın sıralamaları eşit olarak ele alınır. t-Friedman testinin,

her veri kümesinde algoritmaları sıralamak için çapraz doğrulamada algoritmaların performansının hem ortalama değerini hem de varyansını dikkate aldığı görülebilir. Ek olarak, önerilen t-Friedman testindeki t testinin anlamlılık düzeyi, deney bölümünde ayrıntılı olarak açıklanacak olan bir muhafazakarlık ölçüsü olarak benimsenebilir. t-Friedman testinin istatistiklerinin ve sonradan yapılan prosedürlerinin sonraki hesaplamaları Friedman testiyle aynıdır.



Şekil 2. t-Friedman testinin çerçevesi

Özellikle Friedman testinin, Hizalanmış Sıralar Friedman testinin ve önerilen t-Friedman testinin farklı post hoc prosedürleriyle birlikte performansını, özellikle muhafazakarlığını deneysel olarak karşılaştırır. Bu Bölümde, belirtilen sayıda algoritma için minimum veri kümesi sayısı ile ilgili bir ampirik çalışma da yürütülür. Sonuçlara dayanarak, bu çalışmada yalnızca üç post hoc prosedür (yani Bonferroni-Dunn, Holm ve Finner post hoc prosedürleri) dikkate alınmıştır, çünkü bildirilen deneylerde farklı güçler göstermektedirler. Ek olarak, önerilen t-Friedman testinin t testi $\alpha_{t'_{min}}$ farklı önem seviyelerinde performansını da araştırır.

Ana amaç, eğitim verilerinin neden olduğu rastgeleliğin etkisiyle (yani ϵ_{ij}), kontrol algoritması ile kıyaslama algoritmaları arasındaki anlamlı farkı belirlemede farklı parametrik olmayan istatistiksel testlerin performansını (muhafazakarlığını) doğrulamaktır. İlk sekiz deneysel ortamın sonuçlarını karşılaştırarak, istatistiksel testler tarafından verilen maksimum %5 Tip I hatası için minimum veri kümesi sayısını etkileyen faktörler hakkında bazı ampirik sonuçlar çıkarılabilir. Farklı algoritmaların performansı, $i \sim iv$ ve $v \sim viii$ deneysel ortamlarında ayrı ayrı normal dağılımları ve Poisson dağılımlarını takip eder. iv

ve viii ortamlarındaki küçük bir fark, kıyaslama algoritmalarının performansının aynı dağılımı takip etmemesidir. ix ve x deneysel ortamları, normal ve Poisson dağılımları altında farklı t testi anlamlılık seviyeleriyle önerilen istatistiksel testin muhafazakarlığını doğrulamak içindir.

Ek olarak, deneyde istatistiksel testler için benimsenen performans değeri X_{ij} ile rastgele oluşturulan on değer ortalamasıdır ve bu, yayınlanmış çalışmanın (2, 19) deneylerinde yaygın olarak benimsenen on katlı çapraz doğrulama sürecini temsil eder.

Oluşturulan verilerle, çoklu karşılaştırmalar için dokuz istatistiksel test çeşidi benimsenir ve APV değeri performans göstergesi olur. APV'ler, sıfır hipotezini reddederken hata yapma olasılığını temsil eder. Aynı deneysel ayarlar altında, APV'ler ne kadar küçükse, istatistiksel bir testin muhafazakarlık seviyesi o kadar düşüktür.

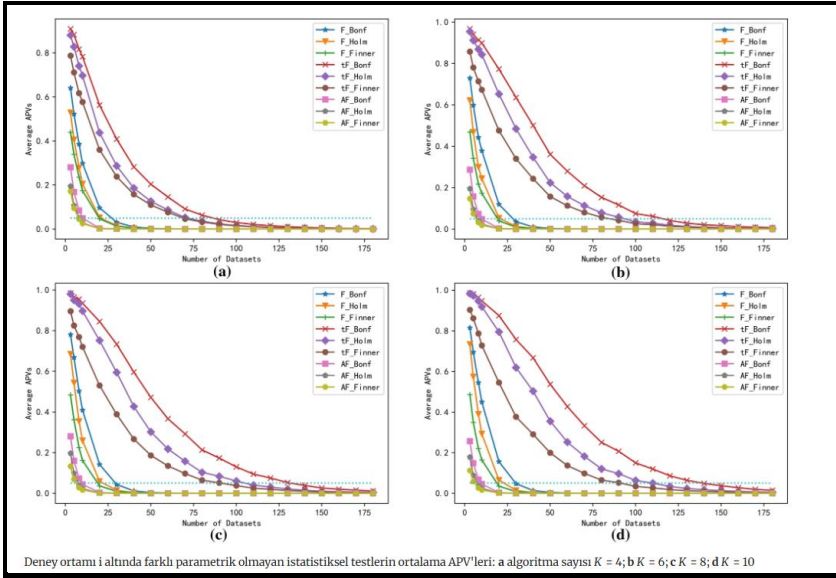
Rastgele faktörlerden kaçınmak için, önceki paragraflarda açıklanan veri oluşturma ve hipotez testi süreci Monte Carlo simülasyonu ile 1000 kez tekrarlanır. 1000 tekrarın APV'lerinin ortalama değeri, istatistiksel bir testin son performansı olarak alınır.

Sonuçların analizi yapılarak, t testinin anlamlılık düzeyi α_i , algoritmanın bilinmeyen etkisi (τ_j), veri kümesinin ve algoritmanın rastgele etkisi, veri kümesi sayısı N ve algoritma sayısı K olmak üzere farklı istatistiksel testlerin performansı üzerindeki parametrelerin etkisine ilişkin bazı ampirik sonuçlar değerlendirilmesi önem göstermektedir.

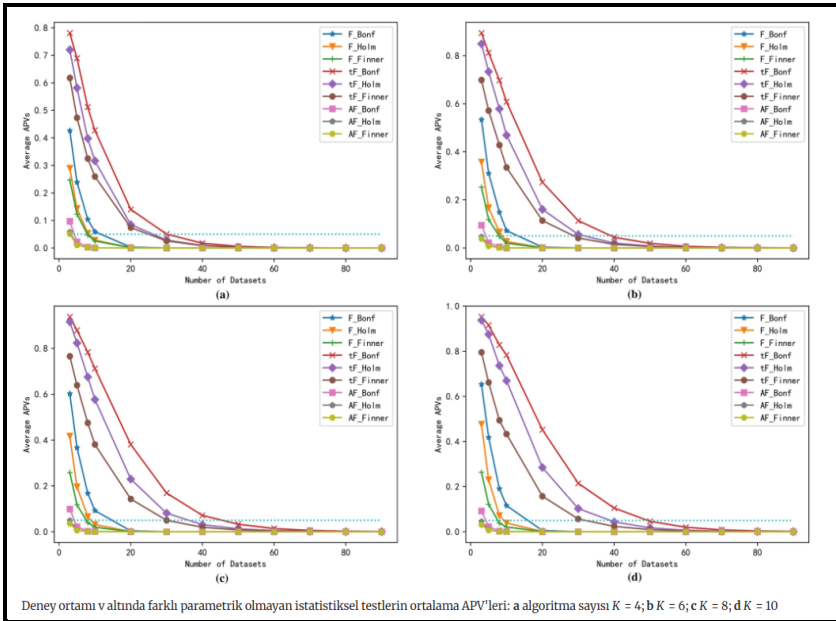
DeneySEL Sonuçlar ve Analiz

Çoklu karşılaştırma testlerinin ve post hoc prosedürlerin farklı kombinasyonları için kısaltmalar benimsenebilir. Şekil 4 ve 5, sırasıyla normal dağılımlı i ve Poisson dağılımlı v ayarlarının deneysel sonuçlarını göstermektedir. Bu şekillerde, apsis veri kümesi sayısıdır N ve ordinat 1000 Monte-Carlo tekrarının ortalama APV'leridir. Aynı sayıda algoritma K ve veri kümesi N ile, ortalama APV bir istatistiksel testin muhafazakarlığını yansıtır. Daha yüksek bir ortalama APV değeri, ilgili istatistiksel testin kontrol algoritmasının performansı ile kıyaslama algoritmaları arasında anlamlı bir farkın varlığına daha titiz bir şekilde karar verdiğini gösterir. Deneylerde, APV değeri 0,05'ten küçük olduğunda anlamlı farkın belirlendiğine dikkat edin. Farklı deneysel ayarların sonuçları oldukça tutarlı olduğundan, deneysel ayarlar ii-iv ve vi-viii'nin sonuçları Şekil 2'de gösterilmiştir. Ek'te 7, 8, 9, 10, 11, 12. Bu şekillerde, önerilen t-Friedman testindeki t testinin anlamlılık düzeyinin 0,05 olarak sabitlendiğine dikkat edin. Şekil 6, önerilen t-Friedman testinin ortalama APV'lerinin, deneysel ayar ix ile t testinin farklı anlamlılık düzeyleri α_i ile

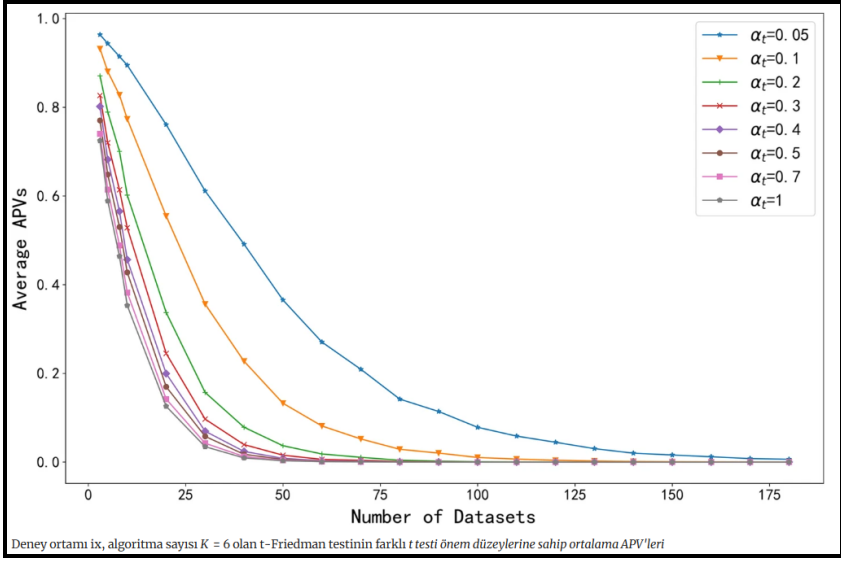
evrimini göstermektedir. Deneysel ayar x 'in sonucu Ek'te Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 4. T-Friedman Testi: Ayarlanabilir Muhafazakarlık Ölçüsüyle Çoklu Karşılaştırma İçin Yeni Bir İstatistiksel Test-1



Şekil 5. T-Friedman Testi: Ayarlanabilir Muhafazakarlık Ölçüsüyle Çoklu Karşılaştırma İçin Yeni Bir İstatistiksel Test-2



Şekil 6. T-Friedman Testi: Ayarlanabilir Muhafazakarlık Ölçüsüyle Çoklu Karşılaştırma İçin Yeni Bir İstatistiksel Test-3

Bu İstatistiksel Testlerin Uygulanmasına Yönelik Öneriler

1. Kontrol algoritması ile kıyaslama algoritmalarının gerçek uygulamadaki performans farkı tam olarak bilinmediğinden daha fazla veri setine ihtiyaç duyulmaktadır.
2. Sıfır hipotezini reddetmek için daha muhafazakar bir istatistiksel test önerilir. Friedman testi ve t-Friedman testi, Hizalanmış Friedman testiyle karşılaştırıldığında önerilir.
3. Klasik Friedman testinin önerilen t-Friedman testinin özel bir durumu olduğu ve $\alpha_{t'nin}$ l'e eşit olduğu gerçeğini göz önünde bulundurarak, gelecekteki çalışmalarında ilgili araştırmacılar için t-Friedman testi de değerlendirilebilir. Araştırmacılar istatistiksel test sonuçlarının muhafazakarlığını verebilirler. Başlıca faydalarından biri, çalışmalarının takipçilerinin araştırmacıların bildirilen sonuçlara ne ölçüde güvenebileceğini değerlendirebilmeleridir.
4. Yaygın olarak benimsenen beş veya on katlı çapraz doğrulama için, çapraz doğrulama süreci birkaç kez tekrarlanabilir. Çapraz doğrulama algoritmasının kendisinin rastgeleliği nedeniyle, t testinin normal dağılımını garantilemek için daha fazla performans değeri elde edilebilir.

Sonuçlar

Çoklu karşılaştırma için parametrik olmayan istatistiksel testler (parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi ve post hoc prosedürün kombinasyonları), bir kontrol algoritması ile kıyaslama algoritmaları arasındaki anlamlı farkı belirlemek için yaygın olarak benimsenmiştir. Parametrik olmayan istatistiksel testler farklı muhafazakârlıklarla sonuçlar çıkarır. Bir karar verici, sıfır hipotezinin reddedilmesine daha fazla güvenen daha muhafazakâr bir istatistiksel testi tercih eder. Benimsenen istatistiksel testin kendisi dışında, deneyde benimsenen veri kümelerinin sayısı ve dikkate alınan kıyaslama algoritmalarının sayısı gibi bazı diğer faktörler bir istatistiksel testin güvenilirliğini etkiler. Son teknoloji çalışma, muhafazakârlığın nicel bir ölçüsünden de yoksundur. Bu nedenle, popüler Friedman testinin ve varyantlarından birinin analizinin ardından, klasik Friedman testi ve t testi entegre edilerek t-Friedman testi önerilerek farklı bir yaklaşım düşünülebilir. Çoklu karşılaştırma testlerinin ve post hoc prosedürlerinin muhafazakarlığını nitel olarak doğrulamak için titiz deneyler tasarlanmalıdır. Ayrıca, maksimum 0,05 Tip I hatasıyla sıfır hipotezini reddetmek için minimum sayıda veri kümesi de tartışılması gerekli olan diğer önemli bir konudur. DeneySEL sonuçlar, önerilen t-Friedman testindeki t testinin güven düzeyinin muhafazakarlık ölçüsü olarak benimsenebileceğini göstermektedir. Hizalanmış Friedman testinin en az muhafazakar olduğu ve önerilen t-Friedman testinin Friedman testine, t testindeki anlamlılık düzeyi bire yaklaşıırken yaklaştığı gerçeği göz önüne alındığında, göreceli araştırmacıların önerilen çoklu karşılaştırma testini benimsemeleri ve muhafazakarlık düzeyinin farklı post hoc prosedürleri tarafından verilen APV'lerle birlikte sağlanması önerilmektedir.

Bir başka farklı yaklaşım ise, çiftler arası karşılaştırma testini çoklu karşılaştırma testine entegre etme fikrini ve çerçevesini önermek olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, belirli bir ölçüde, diğer yöntemlerin birleşiminin de uygulanabilir olduğuna inanmak makuldür. Yeni çalışmalar ile U testi veya F testini Hizalanmış Sıralar Friedman testiyle birleştirebilir sonuçlarının araştırılması düşünülmektedir. Benzer şekilde, deneylerde, önerilen t-Friedman testinin etkinliğini doğrulamak için simülasyon verilerini üretmek üzere yalnızca yaygın olarak benimsenen normal dağılım ve Poisson dağılımı seçilerek süreçlerin gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Ancak, belirli bir ölçüde, t-Friedman testinin diğer dağıtım türlerini tatmin eden veriler için etkili olma olasılığının oldukça yüksek olduğuna inanılmaktadır.

Kaynaklar

1. David Li, J.: A two-step rejection procedure for testing multiple hypotheses. *J. Stat. Plan. Inf.* (2008). <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2007.04.032>
2. Baliarsingh, S.K., Vipsita, S., Muhammad, K., Dash, B., Bakshi, S.: Analysis of high-dimensional genomic data employing a novel bio-inspired algorithm. *Appl. Soft Comput. J.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2019.01.007>
3. Chandra, T.B., Verma, K., Singh, B.K., Jain, D., Netam, S.S.: Coronavirus disease (COVID-19) detection in chest X-Ray images using majority voting based classifier ensemble. *Expert Syst. Appl.* (2021). <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2020.113909>
4. Couch, S., Kazan, Z., Shi, K., Bray, A., Groce, A.: Differentially private nonparametric hypothesis testing. *Proc. of the ACM Conf. Comput. Commun. Secur.* (2019). <https://doi.org/10.1145/3319535.3339821>
5. Davenport, J.M.: Approximations of the critical region of the friedman statistic. *Commun. Stat.-Theor Methods* (1980). <https://doi.org/10.1080/03610928008827904>
6. De Gregorio, M., Giordano, M.: An experimental evaluation of weightless neural networks for multi-class classification. *Appl. Soft Comput. J.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2018.07.052>
7. Demšar, J.: Statistical comparisons of classifiers over multiple data sets. *J Mach Learn Res.* 7, 1 (2006)
8. Derrac, J., García, S., Hui, S., Suganthan, P.N., Herrera, F.: Analyzing convergence performance of evolutionary algorithms: a statistical approach. *Inf. Sci.* (2014). <https://doi.org/10.1016/j.ins.2014.06.009>
9. Doksum, K.: Robust procedures for some linear models with one observation per cell. *Ann. Math. Stat.* (1967). <https://doi.org/10.1214/aoms/1177698881>
10. Dunn, O.J.: Multiple comparisons among means. *J. Am. Stat. Assoc.* (1961). <https://doi.org/10.2307/2282330>
11. Finner, H.: On a monotonicity problem in step-down multiple test procedures. *J. Am. Stat. Assoc.* (1993). <https://doi.org/10.1080/01621459.1993.10476358>
12. Friedman, M.: The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. *J. Am. Stat. Assoc.* (1937). <https://doi.org/10.2307/2279372>

13. Friedman, M.: A comparison of alternative tests of significance for the problem of m rankings. *Ann. Math. Stat.* (1940). <https://doi.org/10.1214/aoms/1177731944>
14. García, S., Fernández, A., Luengo, J., Herrera, F.: Advanced nonparametric tests for multiple comparisons in the design of experiments in computational intelligence and data mining: experimental analysis of power. *Inf. Sci.* (2010). <https://doi.org/10.1016/j.ins.2009.12.010>
15. Hochberg, Y.: A sharper bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika* (1988). <https://doi.org/10.1093/biomet/75.4.800>
16. Holland, B.S., Copenhaver, M.D.: An improved sequentially rejective bonferroni test procedure. *Biometrics* (1987). <https://doi.org/10.2307/2531823>
17. Holm, S.: A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scand. J. Stat.* 6, 65 (1979)
18. Hommel, G.: A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified bonferroni test. *Biometrika* (1988). <https://doi.org/10.1093/biomet/75.2.383>
19. Jain, I., Jain, V.K., Jain, R.: Correlation feature selection based improved-binary particle swarm optimization for gene selection and cancer classification. *Appl. Soft Comput.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2017.09.038>
20. Liu, J.: Fuzzy support vector machine for imbalanced data with borderline noise. *Fuzzy Sets Syst.* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.fss.2020.07.018>
21. Liu, Z., Blasch, E., John, V.: Statistical comparison of image fusion algorithms: recommendations. *Inf. Fusion* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2016.12.007>
22. O’Gorman, T.W.: A comparison of the F-test, Friedman’s test, and several aligned rank tests for the analysis of randomized complete blocks. *J. Agric. Biol. Environ. Stat.* (2001). <https://doi.org/10.1198/108571101317096578>
23. Pawar, S.D., Shirke, D.T.: Nonparametric tests for multivariate multi-sample locations based on data depth. *J. Stat. Comput. Simul.* (2019). <https://doi.org/10.1080/00949655.2019.1590577>
24. Pereira, D.G., Afonso, A., Medeiros, F.M.: Overview of friedmans test and post hoc analysis. *Commun. Stat.: Simul. Comput.* (2015). <https://doi.org/10.1080/03610918.2014.931971>
25. Petrović, M., Miljković, Z., Jokić, A.: A novel methodology for optimal single mobile robot scheduling using whale optimization algorithm. *Appl. Soft Comput. J.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.asoc.2019.105520>

26. Pulgar, F.J., Charte, F., Rivera, A.J., del Jesus, M.J.: Choosing the proper autoencoder for feature fusion based on data complexity and classifiers: analysis, tips and guidelines. *Inf. Fusion* (2020). <https://doi.org/10.1016/j.inffus.2019.07.004>
27. Rom, D.M.: A sequentially rejective test procedure based on a modified bonferroni inequality. *Biometrika* (1990). <https://doi.org/10.1093/biomet/77.3.663>
28. Shi, S., Ding, S., Zhang, Z., Jia, W.: Energy-based structural least squares MBSVM for classification. *Appl. Intell.* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10489-019-01536-y>
29. Steel, R.G.D.: A multiple comparison sign test: treatments versus control. *J. Am. Stat. Assoc.* (1959). <https://doi.org/10.2307/2282500>

13. Bölüm

Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Erişkin Hastalarda Ağrı Yönetimi

Sıdıka YETİMOĞLU¹ Ahmet ÇAKIR²

Giriş

Ağrı yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan pek çok hasta için ortak bir deneyimdir. Ağrı, huzursuzluk, ajitasyon YBÜ’de yatan hastaların en sık karşılaştığı sorunlardır. YBÜ’de yatan hastalar bazı ilaçların kesilmesinden sonra sıklıkla hipoksi, metabolik bozukluklar, ağrı ve sanrılar yaşarlar. Bu nedenle ağrının tespiti için sistematik ve özenli bir yaklaşım tavsiye edilmektedir. Cerrahi yaralar, vasküler kateter takılması ve mekanik ventilasyon kritik hastalarda ağrının en önemli nedenleri arasındadır (Panahi et al., 2018). YBÜ hastalarının yönetiminde en önemli hedef ağrıyı önlemek, kontrol etmek ve etkili bakım sağlamaktır. Sedatif ve analjezik ilaçların uygulanması özellikle mekanik ventile olan hastalarda hasta konforunu optimize etmek, ağrı ve stresi azaltmak için önemlidir ancak bu ilaçların yan etkileri, bazı hastalıkların iyileşmesini geciktirmeleri ve hatta hayati tehlike gibi sonuçları olabilir. Hastalarda ağrı ve anksiyeteyi yönetmek için genellikle düşük doz opioidler ile sürekli sedasyon sağlanır ancak sürekli sedasyon hastaların yoğun bakımda kalış sürelerini ve mekanik ventilasyondan ayrılma sürelerini uzatır. Bu nedenle aralıklı sedasyon yöntemi önerilmektedir. YBÜ’de deliryum da önemli bir sorundur. Deliryum bir beyin işlev bozukluğu olup artan mortalite, morbidite, maliyet ve hastaneden taburcu olduktan sonra bile devam eden bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilidir (Mart et al., 2021). Deliryumun önlenmesi için gereksiz sedasyondan kaçınılmalıdır. Bu bölümde kritik hastalarda ağrı yönetiminde tercih edilebilecek ajanların farmakokinetik-farmakodinamik özelliklerinden ve yan etki profillerinden bahsedilecektir.

Ağrı ve ağrı yönetimi

Ağrı hoş olmayan duyuşsal ya da duygusal bir durum olarak tanımlanabilir. Ağrı yalnızca uyanık hastalarla sınırlı olan bir durum olmayıp bilinci yerinde

¹ Arş. Gör., İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0005-2792-7679

² Dr. Öğr. Üyesi, İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, ORCID ID: 0000-0002-9843-1604

olmayan hastaların da ağrı tespiti ve yönetimi oldukça önemlidir (Bonczyk et al., 2024). Hastalarda rutin olarak ağrı izlemi yapılmalıdır. Tedavi edilmeyen ağrının kısa vadeli sonuçları arasında daha yüksek enerji harcaması ve immünomodülasyon yer alır. Daha uzun vadede ise ağrı, travma sonrası stres bozukluğu riskini artırır (Reade & Finfer, 2014). Ağrı izlemi için kullanılan ölçekler arasında; Davranışsal Ağrı Ölçeği ve Kritik Bakım Ağrı Gözlem Aracı bulunmaktadır. Bu ölçekler öz bildirim yapamayan, motor fonksiyonları sağlam, davranışları gözlemlenebilir olan tıbbi, postoperatif veya travmalı (beyin hasarı hariç) yetişkin kritik hastalarda ağrıyı izlemek için en geçerli ve güvenilir davranışsal ağrı ölçekleridir (Devlin et al., 2018).

a. Ağrı yönetiminde kullanılan analjezikler

Ağrı yönetiminin hedefleri arasında farmakolojik tedavinin yan etkilerini olabildiğince azaltmak ve hastanın konforunu sağlamak ilk sırada yer almaktadır. Diğer hedefler arasında hipermetabolizma, artan oksijen tüketimi, hiperkoagülabilitate ve bağışıklık fonksiyonunda değişiklikler gibi fizyolojik tepkilerin önlenmesi ve uzun vadede kronik ağrı sendromlarının gelişiminin önlenmesidir (Lewis et al., 1994). Ağrı yolları karmaşık olup çeşitli reseptörleri içerir. En iyi faydayı sağlamak için farklı yolların ve reseptörlerin modüle edilmesi amacıyla farklı ilaç sınıflarının eş zamanlı kullanımı multimodal yaklaşım olarak adlandırılır (Freo, 2022). Ağrı yönetiminde opioid analjezikler sıklıkla kullanılmaktadır. Opioid analjezikler solunum sistemini baskılamaları ve sedatif özellikler göstermeleri nedeniyle mekanik ventilasyon gerektiren hastalarda da kullanılırlar ancak opioid analjeziklerin olumsuz etkilerini önlemek için opioid dışı analjezik kullanımı da düşünülebilmektedir (Panahi et al., 2018). Bir opioid analjeziğe ek olarak başka bir analjezik ajanın kullanımı, tek başına opioid tedavisine kıyasla 24 saatte daha düşük bir ağrı skoruyla ilişkilendirilmiştir. Opioid tüketimi diğer analjezik ajanlar kullanılarak azaltılmıştır (Das et al., 2022). Multimodal analjezi, farklı analjeziklerin eş zamanlı kullanımının daha fazla sayıda hastada üstün bir analjezi sağlayacağı ilkesine dayanmaktadır. İdeal olarak, bir multimodal analjezi ajanı, kümülatif yan etkiler olmaksızın diğer ağrı kesici ilaç sınıflarıyla sinerjik veya ek bir analjezik etkiye sahip olmalıdır ve analjeziyi kaybetmeden, yan etkileri en aza indirerek her ilacın mümkün olan en düşük dozunun kullanılmasını sağlamalıdır (Freo, 2022). Multimodal analjezinin bileşenleri opioid analjezikler, nonopioid analjezikler, nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan analjezikler ve nonsteroidal anti inflamatuvar ilaçlardır (Lewis et al., 2025).

1. Opioid analjezikler

Opioid analjezikler yoğun bakımda kullanılan temel ilaçlar olmaya devam etmektedir (Gommers & Bakker, 2008; Soliman et al., 2001). Opioid reseptörleri beyin, omurilik ve periferde bulunmaktadır. Opioid analjezikler doza bağlı olarak solunumu baskılamaktadır. Bu ilaçlar benzodiazepinler ile kullanıldığında solunumu baskılama özellikleri artmaktadır. Sürekli infüzyon olarak uygulanmaları durumunda yoksunluk sendromuna neden olabilirler (Gommers & Bakker, 2008). Opioid analjezikler μ -, κ -, ve δ -opioid reseptörlerini etkileyerek etki gösterirler. Opiat işlevinin birincil kaynağı olan μ reseptörleri, μ_1 ve μ_2 alt reseptörlerine ayrılır. μ_1 alt reseptörlerini etkileyerek sinirlerin ağrı hissini algılamasını önlerler. Opioid analjezikler kimyasal yapılarına göre; morfin benzeri ajanlar (morfin ve hidromorfon), meperidin benzeri ajanlar (meperidin, fentanil ve remifentanil) ve difenilheptanlar (metadon) olmak üzere 3'e ayrılmaktadır (Panahi et al., 2018).

1.1. Morfin

Morfin yaklaşık 200 yıldır bilinen ve hala kullanılan en eski opioid analjeziktir. Opioidler içinde en hidrofilik olanıdır. İntravenöz yolla uygulandığında 10- 15 dakika içerisinde etkisi başlar. Yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Hepatik yolla elimine edilir. Morfin-3 glukronid (%80) ve morfin-6-glukuroniddir (%20) olmak üzere iki ayrı metaboliti vardır. Morfin-3- glukronid analjezik etkilere sahip değilken, morfin-6-glukuronid morfinden 20-40 kat daha güçlü bir analjeziktir. Metabolitleri böbrek yoluyla elimine edilmektedir. Böbrek yetmezliği durumunda metabolitleri birikebilir. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda fentanil tercih edilebilir (Panahi et al., 2018; Soliman et al., 2001). Karaciğer yetmezliği durumunda morfinin metabolitlerinde azalma meydana gelebilir. Aynı zamanda morfin klirensi azalmakta olup yarı ömrü de uzamaktadır. Morfinin metabolitlerinin böbrek yoluyla atılması nedeniyle özellikle ciddi böbrek yetmezliği olanlarda ve renal replasman tedavisi alanlarda morfinin yan etkilerinde artış meydana gelebilir. Özellikle sedasyon süresi uzayabilir (Andersen et al., 2003). Bu nedenle böbrek yetmezliği durumunda morfin kullanımından kaçınılmalıdır. Aynı zamanda morfinin solunum sistemini baskılaması ve histamin salınımına yol açması nedeniyle YBÜ'de analjezi için kullanımı çok tercih edilmemektedir.

1.2. Fentanil

Fentanil oldukça güçlü bir analjeziktir, morfinden yaklaşık olarak 50-100 kat daha güçlüdür (Panahi et al., 2018). Lipofilik olduğundan dokulardan kas ve yağlı dokuya yeniden dağılmadan önce yüksek oranda perfüze olmuş dokularda birikir.

Molekül boyutu da düşük olduğu için beyin de dahil dokulara hızla nüfuz eder. Oral biyoyararlanımı ilk geçiş metabolizması nedeniyle düşüktür (yaklaşık olarak %30). Bu nedenle oral kullanımı önerilmez, intravenöz (İV) olarak uygulanır. Fentanil kanda %86-89 oranında proteinlere bağlanır, dağılım hacmi büyüktür. Aynı zamanda iyi perfüze edilmiş dokulara hızla dağılmaktadır. Fentanil'in metabolitleri vücuttan idrarla atılır. Metabolizma hızlı gerçekleşir, çünkü metabolitler İV uygulamadan 90 saniye sonra plazmada tespit edilebilir. Metabolit seviyeleri 90 dakikada zirveye ulaşır. Yarı ömrü yaklaşık olarak 375 dakikadır. Sitokrom-P450 (CYP) aracılı reaksiyonlara bağlı olarak norfentanil metaboliti oluşur. CYP3A4 inhibitörleri ile eş zamanlı kullanım durumunda metabolit oluşumu azalabilir (Andersen et al., 2003).

Fentanil, morfin, meperidin, oksikodon ve diğerleri gibi yorgunluk, sedasyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, solunum depresyonu (yüksek dozlarda apneye yol açar), bradikardi ve bilinç kaybı, anestezi gibi olağan μ opioid merkezi sinir sistemi (MSS) etkilerini, uygulama biçiminden bağımsız olarak üretir. Göğüs duvarı sertliği, İV uygulamadan sonra görülebilir ve aynı zamanda doz ve uygulama hızıyla ilişkilidir. Fentanil kullanımından sonra, ilacın nasıl verildiğinden bağımsız olarak kabızlık meydana gelse de morfinden daha az sıklıkla kabızlığa yol açmaktadır. Kaşıntı gibi bazı durumlar bildirilse de fentanil morfin gibi histamin salınımına yol açmaz bu nedenle morfinden daha güvenli bir opioid analjeziktir (Stanley, 2014).

1.3. Remifentanil

Remifentanil, fentanilin 4-anilidopiperidin türevidir. Ultra kısa etkili bir μ reseptör agonistidir. Bir dakika içerisinde etkisi başlar ve kesidikten 3-10 dakika sonra etkisi sonlanır. Fentanilin farmokokinetiği kritik hastalarda sık görülebilen karaciğer ve böbrek yetmezliğinden etkilenmez çünkü kan ve doku esterazları ile ekstrahepatik metabolizasyona uğrar (Battershill & Keating, 2006; Yang et al., 2021). Remifentanilin diğer ajanlara göre; mekanik ventilasyon süresinde kısalma, yoğun bakım kalış süresinde azalma gibi bazı avantajları bulunmaktadır ancak mortaliteyi azaltma etkisi üzerinde ise pek fark bulunamamıştır (Yang et al., 2021).

Remifentanil diğer opioid agonistleri gibi hemodinamide instabiliteye yani kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olabilir. Akut beyin hasarı olan veya beyin cerrahisi geçirmiş mekanik ventilasyonlu kritik hastalarda ortalama intrakraniyal veya serebral perfüzyon basıncında remifentanil, fentanil ve morfin arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Battershill & Keating, 2006). Remifentanil ağrı kesici özelliği fentanil ve morfine benzer ancak remifentanil ile ek sedasyon ihtiyacı doğabilir. Remifentanil ile ilgili önemli bir endişe de

kesildikten sonra hiperaljeziye neden olabilmektedir. Bu nedenle kullanımı sınırlıdır (Joly et al., 2005).

1.4. Meperidin

Meperidin morfinden daha lipofiliktir. Etki başlangıcı bu nedenle 3-5 dakikadır. Belirli dokularda birikip tekrar dağıldığı için etki süresi kısa olup 1-4 saattir. Karaciğerde metabolize olur, metabolitleri böbrek tarafından atılır. Normeperidin güçlü bir santral sinir sistemi uyarıcısı olup böbrekler yardımıyla atılır. Bu sebeple ciddi böbrek yetmezliğinde birikip nöbetlere neden olabilir. Yoğun bakımda deliryum ve nöbetlere neden olabileceği için kullanımı önerilmez (Panahi et al., 2018).

1.5. Metadon

Metadon uzun etkili bir sentetik opioid analjeziktir. Güçlü bir analjezik olduğundan genellikle diğer opioidlere tolerans varsa kullanılır (Panahi et al., 2018). En sık oral yolla uygulanır ancak rektal, dilaltı, İV, subkütan, intramüsküler (İM), epidural ve intratekal olarak da uygulanabilir. Oral yoldan çözelti halde verildiğinde plazma pik konsantrasyonu 2,5 saat içinde sağlanırken, tablet formda 3 saat içinde sağlanır. Oral biyoyararlanımı yaklaşık olarak %70-80'dir. Rektal olarak uygulandığında yarım saat içerisinde etkisini gösterir. Oral metadon, parenteral olarak uygulanan metadondan yaklaşık %50 daha güçlüdür. Fizyolojik pH'da metadon %86-89 oranında plazma proteinine bağlanır. Nötral ve bazik ilaçlar için önemli bir plazma bağlayıcı protein olarak kabul edilen bir akut faz reaktanı olan alfa-1 asit glikoprotein, metadonun bağlandığı baskın proteindir. Metadon aynı zamanda yüksek derecede lipofiliktir (Kreutzwiser & Tawfic, 2020).

Metadonun opioid yoksunluk semptomlarını önlemek için kullanımı vardır. Günde bir kez bu amaçla kullanılır. Analjezik etkisinden faydalanmak için günde 3 defa uygulanır. Bununla beraber bazı hastalarda günde dört defa dozlama gerekebilir ancak metadonun uzun eliminasyon ömrü ve ilaç birikim potansiyeli nedeniyle, 12 saatte bir dozlama yapılması önerilir (Kreutzwiser & Tawfic, 2020). CYP 3A4 ve CYP 2D6 enzimleri ile metabolize edilir. Böbrek yetmezliği olanlarda genelde doz ayarına gerek yoktur. Son dönem böbrek yetmezliğinde %50 doz azaltımına gidilebilir. Akut karaciğer yetmezliğinde daha yüksek dozlar gerekebilir (Brown et al., 2004).

Metadon diğer opioid analjeziklere göre nöropatik ağrı gibi kronik ağrılarda daha etkilidir. Etkisine tolerans gelişmez ve kabızlık gibi sık görülen opioid yan etkileri daha az görülür ancak dozlama yapılırken dikkat edilmesi gerekenler vardır. Daha önce opioid kullanmış hastalarda metadon solunum durmasını

hızlandırabileceğinden dikkatli olunmasını gerektirir. Uyku apnesi öyküsü, şiddetli astım veya solunum yetmezliği, kalp yetmezliği, morbid obezite veya sedatif ilaçların (örneğin alkol, kas gevşeticiler) kötüye kullanımı, metadon ile solunum depresyonu veya arrest riskini artırır (Brown et al., 2004). Diğer yan etkileri; QT aralığı uzaması, gastrointestinal semptomlar, uyku hali, seksüel disfonksiyondur. Aynı zamanda, CYP 3A4 enzimi indükleyicileri (fenobarbital, fenitoin, karbamazepin) ve inhibe edicileri (rifampin) ile etkileşimler meydana gelebilir (Brown et al., 2004; Panahi et al., 2018).

1.6. Hidromorfon

Hidromorfon psödomorfin olarak adlandırılabilen sedatif ve analjezik etkileri olan bir opioiddir. Farmakodinamik açıdan hidromorfonun analjezik etkisi, morfin eşdeğer dozundan 5-10 kat daha fazladır. Oral biyoyararlanımı %24'tür. Bu nedenle sürekli infüzyon ya da aralıklı bolus dozlama ile İV uygulanır. Etkisi 5-10 dakika içinde başlar ve yarı ömrü 2-3 saattir. Morfin gibi glukuronidasyon ile karaciğerde metabolize edilir. Metabolitlerinin analjezik etkisi yoktur ancak nörotoksositeye neden olabilir (Panahi et al., 2018).

Hidromorfon akut ağrı, kronik ağrı ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılabilir. Kronik ağrı tedavisinde hidromorfon hidroklorür enjeksiyonu başarılı bulunmuş, hastaların uyku kalitesinde artış sağlamış ve daha düşük toksisite göstermiştir (Liu et al., 2025). Avantajlarının yanı sıra bazı yan etkileri de vardır; mide bulantısı, kusma, kabızlık, baş dönmesi, idrar retansiyonu ve kaşıntı, öfori, solunum depresyonu, uyuşukluğa neden olabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda, hidromorfon titreme ve ajitasyon gibi nörotoksik etkilere neden olabilir. Bu belirtilerin toksik metabolitlerinin birikmesinden kaynaklanması olasıdır. Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliğinde de dikkatle kullanılması gerekir (Liu et al., 2025). Yan etkilerine rağmen hidromorfon yüksek analjezik etkinliği ile yoğun bakımda ağrı yönetiminin vazgeçilmez bir parçasıdır.

Opioid analjeziklerin doğru bir şekilde dozlaması görülebilecek yan etkileri azaltmada oldukça önemlidir. Opioid analjeziklerin doz rejimleri ve etki süreleri Tablo 1'de yer almaktadır (Devlin et al., 2018).

Tablo 1. Opioid analjeziklerin doz rejimi ve etki başlangıç süreleri

İlaç	Yükleme dozu	Devam dozu	Etki başlangıcı	Aralıklı dozlama süresi (Dakika)
Fentanil	1-2 mcg/kg	0,35- 0,5 mcg/kg her 30 dakika ile 1 saatte bir aralıklı (25 ila 50 mcg) 0,7 ila 10 mcg/kg/saat infüzyon	1-2 dakika	30-60 dakikada bir aralıklı uygulanır.
Hidromorfon	0,5- 2 mg	0,2 ila 0,6 mg 1-2 saatte bir aralıklı 0,5 ila 3 mg/saat infüzyon	5-10 dakika	240-300 dakikada bir aralıklı uygulanır.
Morfin sülfat	2 -10 mg	- Her 1-2 saatte bir 2 ila 4 mg aralıklı 2 ila 30 mg/saat infüzyon	5-10 dakika	240-300 dakikada bir aralıklı uygulanır.
Remifentanil	Yükleme dozu genellikle kullanılmaz ancak isteğe bağlı olarak 1,5 mcg/kg olarak yükleme yapılabilir.	0,5-15 mcg/kg/saat infüzyon	1-3 dakika	İnfüzyon kesildikten sonra 5-10 dakikada bir uygulanır.
Metadon	Yükleme dozu yoktur.	- İV: 8 -12 saatte bir 2,5-10 mg aralıklı (infüzyonla uygulanmaz) - Oral: Gerektiğinde her 6 -12 saatte bir 10-40 mg	İV: 10-20 dakika Oral: 30-60 dakika	İV: 4 saat (başlangıç dozu 5 mg'dan az ise) İV: 8 -12 saatte bir Oral: Tekrarlanan oral dozlarla 8-12 saatte bir.

1.7. Opioidlerin Güvenilirliği

Yoğun bakım hastalarında opioid kullanımı ile ilgili bazı yan etkiler görülebilir. Bunlardan en sık görüleni solunum depresyonudur. Özellikle mekanik ventile olmayan hastalarda risk oldukça fazladır. Bir diğer yan etkileri

ise kemoreseptör trigger zonu etkilemeleri nedeniyle bulantı ve kusmaya neden olabilmeleridir ancak bu yoğun bakım hastalarında sık görülmez. Hemodinamik olarak stabil olmayan, kan volümü azalmış veya sempatik duyarlılığı artmış yatan hastalarda opioid kullanımı hipotansiyona neden olabilir. Morfin kullanımına bağlı hastalarda histamin salınımı görülebilir. Bu durumda hipotansiyon, ürtiker, bronkospazma neden olabilir. Bu sebeple morfin alerjisinden şüphelenilirse fentanil kullanılabilir. Yüksek doz fentanil kullanımı da kas sertliğine neden olabilir. Bu nedenle dikkatli olunmalıdır (Panahi et al., 2018; Trescot et al., 2008). Metadonun ilk 5 günden sonra dozu azaltılmazsa ya da CYP 3A4 inhibitörleri ve CYP2D6 inhibitörleri ile kullanılırsa derin sedasyona neden olabilir. Opioidler halüsinasyon, ajitasyon, öfori, anksiyete ve deliryuma neden olabilirler. Opioidler içerisinde metadon en az deliryuma neden olan ajandır. Bunun sebebi N-metil D-aspart (NMDA) reseptör antagonizmasıdır (Moryl et al., 2005). Opioidlerin bir diğer olumsuz etkileri ise gastrointestinal olumsuzluklardır. Konstipasyon çoğu hastada meydana gelebilir, bu durumlarda laksatifler kullanılır. Bir diğer yan etki ise üriner retansiyondur ancak bu yoğun bakım hastalarında sık görülmez çünkü üriner katater kullanımı yaygındır (Benyamin et al., 2008).

2. Non-opioid Analjezikler

Yoğun bakımda yatan hastalarda opioidlerin olumsuz etkileri nedeniyle bu ilaç gruplarının kullanımını azaltmak amacıyla multimodal analjezi yaklaşımı benimsenebilir. Bu yaklaşımda nonopioid analjezikler ve opioid analjezikler birlikte kullanılabilir. Böylece kullanılan opioid analjezik dozu azaltılmış olup, yan etki görülme riski de beraberinde azaltılır. Bu amaçla kullanılabilecek nonopioid ajanlar arasında; parasetamol, nonsteroidal antiinflatuar ajanlar (ketorolak, ibuprofen), alfa-2 agonistleri (deksmedetomidin, klonidin, tizanidin), NMDA reseptör antagonistleri (amantadin, ketamin), gabapentoidler (gabapentin ve pregabalin) ve antidepresanlar (amitriptilin, desipramin, duloksetin) yer almaktadır (Chia et al., 2020).

2.1. Parasetamol

Parasetamol hafif ve orta dereceli ağrı tedavisinde kullanılan analjezik ve antipiretik bir ajandır. Parasetamol oral yoldan alındığında gastrointestinal sistemden kolayca emilir. Esas olarak karaciğerde glukuronidasyon ve sülfatasyona uğrar ve metabolitleri böbreklerden atılır (Freo, 2022). Parasetamolün analjezik aktivitesinin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır ve etki alanının periferik ve merkezi sinir sistemi olabileceği düşünülmektedir (Freo et al., 2021). Parasetamol, Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesinin inhibisyonu ve inen serotoninerjik yolların aktivasyonu yoluyla merkezi bir

analjezik etki gösterir. Aynı zamanda opioid yolağı ve nitrik oksit (NO) yolağı üzerinden de etki gösterir. Parasetamolün İV formülasyonu, 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından ek opioid ilaçla orta ila şiddetli ağrının yönetimi için onaylanmıştır (Yin et al., 2022). Parasetamol terapötik dozlarda ağrı yönetimi için nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ)’dan çok daha güvenlidir. Kronik ağrı tedavisinde ilk basamak ilaç olarak önerilir ancak nadir de olsa karaciğer hasarı ile ilişkilidir. Parasetamol toksisitesinde ilk etkilenen organ karaciğerdir. Hepatotoksisiteye toksik metaboliti n-asetil-p-benzokinonimin (NAPQI) neden olur. NAPQI, glutasyon ile birleşerek inaktif hale gelir ve vücuttan atılır ancak glutasyon depoları tükendiğinde toksik metabolit birikerek hepatoksisiteye yol açar. Bu nedenle parasetamol intoksikasyonunda N-asetil sistein verilerek NAPQI inaktif hale getirilerek vücuttan atılır (Mattia & Coluzzi, 2009). Olası hepatotoksisitesi nedeniyle İV asetaminofen, şiddetli karaciğer yetmezliği veya şiddetli aktif karaciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Bu etkilerine rağmen parasetamol önerilen dozlarda ve kısa sürelerde kullanıldığında oldukça güvenli bir analjeziktir. Aynı zamanda trombosit fonksiyonunu da etkilememektedir bu da perioperatif kullanım olanağı sağlar. Nadiren de olsa böbrek fonksiyonunda bozulmalara neden olabilir. Parasetamolün oral, İV ve rektal formülasyonları vardır. YBÜ’de en sık İV formu kullanılır. Hastalarda ciddi karaciğer yetmezliği varsa doz 2g/gün olarak sınırlandırılmalı ve dikkatli kullanılmalıdır (Pillai Riddell & Craig, 2003).

2.2. Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar

NSAİİ’ler prostaglandinlerin ve diğer proinflatuar belirteçlerin yukarı regülasyonundan sorumlu bir enzim olan COX-2’yi inhibe ederek antiinflatuar ve analjezik etkiler gösterir. Multimodal yaklaşımın bir parçası olarak kullanıldığında opioid analjezik gereksinimini ve opioidlere bağlı yan etkilerde belirgin azalma sağlar. Bu gibi yararlı etkilerinin yanında bazı olumsuz etkileri de vardır. NSAİİ’ler trombosit fonksiyonunu etkileyerek gastrointestinal kanamaya, kardiyovasküler olaylara, nefrotoksisiteye ve kırıklarda geç iyileşmeye neden olabilir. Bu gibi bazı olumsuz etkilerine rağmen yine de güvenilir ilaçlardır (Chang et al., 2021). YBÜ’de genellikle İV seçeneğı olan NSAİİ’ler tercih edilir. En sık kullanılanlar arasında; ibuprofen, ketorolak, ketoprofen, diklofenak ve deksketoprofen yer almaktadır.

2.2.1. İbuprofen

İbuprofen, çoğı diğer NSAİİ’in sahip olduğı anti-inflatuar, antipiretik ve analjezik etkileri paylaşan bir propiyonik asit türevidir. İbuprofenin analjezik etkisi siklooksijenaz izoenzimlerinin inhibisyonu ile ilişkilidir. İbuprofenin

uygulanması COX-1 ve COX-2 enzimlerinin hızlı, geri dönüşümlü ve rekabetçi inhibisyonuna neden olarak prostaglandin üretimini engeller. Diğer NSAİİ'lerin çoğunda olduğu gibi, ibuprofenin analjezik, antipiretik ve anti-inflamatuar aktiviteleri esas olarak COX-2 izoenziminin inhibisyonuna dayanır, oysa COX-1 inhibisyonu istenmeyen yan etkilerden (esas olarak gastrointestinal sistem ve böbrek üzerinde) sorumludur. Yetişkinlerde ağrı tedavisi için önerilen İV ibuprofen dozu her 6 saatte bir 400-800 mg'dır. Ateş için başlangıçta 400 mg infüze edilir ve gerektiğinde her 4 ila 6 saatte bir 400 mg veya her 4 saatte bir 100-200 mg verilir. İnfüzyon süresi en az otuz dakika olmalıdır. İbuprofenin diğer olası yan etkileri diğer NSAİİ'lere benzerdir. Kardiyovasküler trombotik olaylar, gastrointestinal kanama ve ülserasyondan oluşan gastrointestinal advers olaylar, karaciğer enziminde artış, hipertansiyonun başlangıcı veya kötüleşmesi, sıvı tutulumuna neden olabilir. İbuprofen astımlı hastalarda, aspirin ve diğer NSAİİ'lere karşı alerjik reaksiyonlarda ve koroner arter müdahaleleri veya koroner arter bypass ameliyatı geçiren hastalarda kontrendikedir. İbuprofen, gastrointestinal kanama veya ülser öyküsü olan hastalarda, hepatik ve renal hastalıklarda, hipertansiyonda, kalp yetmezliğinde ve yaşlı hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Koh et al., 2015).

2.2.2. Ketolorak

Ketorolak trometamin, NSAİİ olup YBÜ'de yatan hastalarda tek başına veya diğer analjeziklerle birlikte kullanılır. Oral formunun yanında İM ve İV yolla uygulanabilmesi için formülasyonları vardır. Önerilen etki mekanizması ağırlıklı olarak COX-1 ve COX-2'nin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezinin periferik inhibisyonudur ve antiinflamatuar etkilerden daha fazla analjezik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Opioid analjezikler ile kullanılmakta olup böylece hem opioid analjezik kullanımını azaltır hem de opioidlere bağlı yan etkileri de ortadan kaldırır (Vacha et al., 2015). Ketorolak'ın güvenlik profili diğer NSAİİ'lere benzerdir. Gastrointestinal kanama ve akut böbrek yetmezliği gibi durumlara yol açabilir. Parenteral opioid analjezikleri ketorolak ile karşılaştıran bir çalışma ketorolak'ın gastrointestinal kanama riskini oldukça artırdığını ortaya koymuştur. Özellikle 5 günden uzun süren kullanım ve 65 yaştan büyük olmak bu riski artırmaktadır (Strom et al., 1996). Aynı zamanda tek kullanımda bile böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olarak, akut böbrek yetmezliği gelişimine neden olur (Vacha et al., 2015). Bu gibi sınırlamalar nedeniyle YBÜ'de yatan erişkin hastalarda diğer NSAİİ'lere kıyasla daha az kullanılmaktadır.

2.2.3. Diklofenak

Diklofenak, analjezik, anti-inflamatuar ve antipiretik aktivite gösteren bir NSAİİ'dir. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Diklofenak, nonspesifik bir COX inhibitörü olarak sınıflandırılmasına rağmen, prostaglandin-E2 ve tromboksan-A2 sentezini etkili bir şekilde inhibe eder ve aynı zamanda spesifik bir COX-2 inhibitörüdür. Ek olarak endorfinlerin plazma konsantrasyonlarını artırıp NMDA üzerinden de ağrı yönetimi için etki gösterir (Shah & Sorathia, 2020). Diklofenak'ın oral, jel, İV ve fitil formülasyonları mevcuttur. Sodyum ve potasyum tuzu halinde formüle edilmiş formülasyonları vardır. Hafif ve orta şiddetli ağrı tedavisi için endikedir ancak istenmeyen bazı etkilere neden olabilmektedir. Bunlar arasında; gastrointestinal etkiler, kardiyovasküler yan etkiler, karaciğer ve böbrek yetmezliği yer almaktadır. Bu gibi nedenlerle dikkatli kullanılmalıdır (Gan, 2010).

2.2.4. NSAİİ'lerin güvenilirliliği

NSAİİ'ler, gastrointestinal kanama, akut böbrek yetmezliği, kardiyovasküler olaylar gibi istenemeyen bazı etkilere sebep olsalar da nispeten güvenli ilaçlardır. Özellikle opioid kullanımını azaltmaları nedeniyle kritik hastalarda ağrı kontrolünde sıklıkla kullanılırlar. Kendi içlerinde güvenlik profillerini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda ibuprofenin gastrointestinal kanama açısından diklofenak ve ketorolak'tan daha güvenli olduğunu göstermiştir (Castellsague et al., 2012; Maurice-Szamburski et al., 2025; McGettigan & Henry, 2011). İV ibuprofen uygulaması; daha düşük postoperatif ağrı seviyeleri, daha düşük opioid kullanımı, daha iyi iyileşme, daha az yorgunluk ve daha az yoğun bir cerrahi stres tepkisi yani daha düşük katekolamin, kortizol ve sitokin seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (Southworth & Sellers, 2020). Bu nedenle ibuprofen diğer NSAİİ'lere göre daha güvenli olması ve etkilerinin benzer olması nedeniyle opioidlerle beraber yoğun bakım hastalarında ağrı yönetimi için kullanılabilir.

2.3. Gabapentinoidler

Gabapentinoidler olarak adlandırılan pregabalin ve gabapentin; nöropatik ağrı, epilepsi, fibromiyalji, kaygı bozuklukları, alkol yoksunluğu, postoperatif ağrı ve opioid tasarrufu sağlamak için kullanılmaktadırlar. Gabapentinoidler, gama-aminobütirik asit (GABA) ile doğrudan ilişkili değildir. Bunun yerine alfa-2-delta kalsiyum kanal ligandına bağlanarak kalsiyum akımlarını inhibe ederler ve GABA sentezinden sorumlu bir enzim olan glutamik asit dekarboksilazın aktivitesini artırabilirler. Böylelikle GABA konsantrasyonlarında artış sağlarlar (Verret et al., 2020). Gabapentin'in maksimum etkileri 2-3 saat içinde ortaya

çıkarak Pregabalin hızla emilir ve maksimum etkileri bir saat içinde ortaya çıkar. Her iki ilaç da idrarla değişmeden atılırlar. Yarı ömürleri 5-7 saattir ve böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla yarı ömürleri artar. Bu nedenle doz ayarlaması yapılması gerekebilir (Athavale & Murnion, 2023; Cucci et al., 2022). Gabapentinoidlerin analjezik ve anksiyolitik etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple opioid tasarrufu sağlamak için YBÜ’de kullanılabilir gibi görünmektedirler ancak yapılan bir çalışmada postoperatif ağrı yönetimi için perioperatif olarak verilen gabapentinoidlerin anlamlı bir ağrı kesici etkisi bulunamamıştır. Opioid kullanımı azaltma etkisi ise az ve anlamsızdır. Aynı zamanda baş dönmesi ve görme bozukluğu gibi istenmeyen etkilere yol açmıştır (Verret et al., 2020). Gabapentinoidler nispeten güvenli ilaçlar olarak algılandıkları da özellikle sedatif etkili ilaçlar ile kullanıldıklarında istenmeyen etkileri artmaktadır. Santral etkili ilaçlar olduklarından en sık görülen yan etkileri baş dönmesi ve sedasyondur. Aynı zamanda bağımlılık yapma potansiyelleri olup yoksunluk sendromlarına neden olabilmektedirler. Yoğun bakımda istenmeyen bir diğer etkileri ise solunum depresyonunu şiddetlendirmesidir (Benarroch, 2021). Yan etkileri de göz önüne alındığında nöropatik ağrı gibi belirli bir durum olmadığı sürece opioid kullanımı azaltmak ve ağrı kontrolü için YBÜ’de gabapentinoidlerin kullanımı güvenli görülmemektedir.

2.4. Alfa-2-agonistleri

Alfa-2 agonist ajanlar alfa-2 reseptörlerini etkileyerek nöromodülasyona neden olup sedasyon, analjezi, vazodilatasyon ve bradikardiye yol açarlar ve solunum üzerinde çok az etkileri vardır, bu da iyi güvenlik profillerini açıklamaktadır. Bu grupta yer alan iki önemli ilaç klonidin ve deksmedetomidindir. YBÜ’de genellikle sedasyon ve analjezi sağlamak amacıyla kullanılırlar (Nguyen et al., 2017).

2.4.1. Klonidin

Klonidin bir alfa-2 reseptör agonisti olup genellikle antihipertansif bir ajan olarak bilinir ancak sedatif ve analjezik etkileri nedeniyle kritik hastalarda kullanılmaktadır. Klonidin bu etkilerini alfa-2 reseptörlerinin belirli alt tiplerini etkileyerek gösterir. Alfa-2 adrenajik reseptörlerin; alfa-2a, alfa-2b ve alfa-2c olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. Alfa-2a reseptörlerinin uyarılmasıyla sedasyon, analjezi ve sempatik etki oluşur. Klonidin İV, oral ve transdermal olarak uygulanabilir. Klonidin yetişkinlerde yüksek oranda lipid çözünürlüğe sahiptir ve ekstrasvasküler bölgelere kolayca dağılır. Klonidin oral uygulamadan sonra hızla emilir ve 60-90 dakika içinde en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Oral yoldan antihipertansif etkiler 30-60 dakika içinde görülür.

Biyoyararlanımı yaklaşık %75-95'tir ve ilacın %20-40'ı proteinlere bağlanır. Eliminasyon, hepatik yolla inaktif metabolitlerin oluşumu ve %40-60 oranında değişmeyen ilacın idrarla atımı ile gerçekleşmektedir. Klonidin'in istenmeyen etkileri arasında uyuşukluk, ortostatik hipotansiyon, rebound hipertansiyon, ağız kuruluğu ve bradikardi sayılabilir. Rebound hipertansiyon operasyon sonrasında klonidinin ani kesilmesi nedeniyle meydana gelmektedir. Bu sebeple hipertansif krize karşı dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda kan şekeri de klonidin kullanımı süresince takip edilmelidir. Çünkü klonidin insülin salınımını engelleyebilir (Nguyen et al., 2017).

2.4.2. Deksmetomidin

Deksmetomidin seçici bir alfa-2 reseptör agonistidir. Analjezik, sedatif ve opioid koruyucu etkileri bulunmaktadır. Klonidin gibi kan basıncı üzerinde etkileri bulunmakla birlikte deksmedetomidin'in kan basıncı üzerinde dozlamaya göre iki farklı etkisi bulunmaktadır; düşük dozlarda kan basıncını düşürürken, yüksek dozlarda kan basıncında artışa neden olur. Klonidinin aksine deksmedetomidin ile ani kesilme sonrası rebound hipertansiyon görülmemekte olup kan basıncında minimal değişikliklere yol açabilir (Keating, 2015). Deksmetomidin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve lipofilik bir moleküldür. Yaklaşık 2 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Eliminasyonunda hem direkt glukuronidasyon hem de CYP 2A6 oksidasyonu yoluyla hepatik metabolizma rol oynar. Esas olarak idrarla ve az miktarda da feçesle atılır. Bazı istenmeyen yan etkileri görülebilir. Solunum depresyonu bunlardan biridir. Entübe edilmemiş ya da mekanik ventilasyon uygulanamamış hastalar solunum açısından izlenmelidir. Diğer yan etkileri ise bradikardi ve hipotansiyondur (Nguyen et al., 2017). Deksmetomidin aynı zamanda yoğun bakımda bir risk faktörü olan deliryumun önlenmesinde de faydalı olabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda sedasyon için midazolam ve lorazepam kullananlara göre deksmedetomidin kullananlarda daha az deliryum oranlarına rastlanmıştır (Mart et al., 2021; Pandharipande et al., 2007; Riker et al., 2009). Yine de deksmedetomidin'in deliryumda kullanımı ile ilgili kesin veriler bulunmamaktadır. Deksmetomidin nispeten güvenli profili, kesilme durumunda hipertansif krize neden olmaması ve aynı zamanda kısa yarı ömre sahip olmasıyla kısa sürede ekstübe edilecek hastalarda kullanım kolaylığı sağlaması nedeniyle kritik hastalarda sık kullanılan analjezik ve sedatif bir ajandır.

2.5. N-metil D-aspart (NMDA) Reseptör Antagonistleri

NMDA reseptörü en karmaşık glutamaterjik reseptördür. Hiperfonksiyonu ve hipofonksiyonu ile çeşitli hastalıklara neden olabilmektedir. NMDA reseptör

aktivasyonu hem periferik hem de merkezi duyuşal sistemde bozulmalara yol aarak nöronal uyarılmaya ve ağrı, allodini ve hiperaljezi gibi anormal ağrı semptomlarına neden olmaktadır. Periferik dokulardaki ve visseral ağrı yollarındaki NMDA reseptörleri nosisepsiyona önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Özellikle kronik ağrı koşullarında NMDA reseptörlerinin hiperaktivasyonu görülmektedir. Bu sebeple ağrı kontrolü için NMDA reseptörleri yeni bir hedef olmaktadır (Puş aşu et al., 2024). NMDA reseptör antagonistleri bu bağlamda kullanılabilecek ajanlar olmaktadır. Bu ajanlar arasında; ketamin, memantin, metadon, amantadin, karbamazepin, valproik asit, fenitoin, dekstrometorfan, riluzol bulunmaktadır. Ketamin bu amaçla daha sık kullanılmaktadır.

2.5.1. Ketamin

Ketamin ilk olarak anesteetik bir ajan olarak geliştirilse de t kutilen doza bağlı olarak anestezi indüksiyonu ve idamesinden analjezik ve sedatife kadar çeşitli farmakolojik etkilere sahip bir dissosiyatif anesteetik ajandır (Abdollahpour et al., 2020; Bell & Kalso, 2018). Tek başına veya diğer yardımcı adjuvan ilaçlarla birlikte kullanılabilir. Ketamin'in birçok terapötik özelliği NMDA reseptör antagonizmasına dayandırılmaktadır. NMDA reseptör aktivasyonu özellikle hiperaljezi ve opioid toleransına neden olmaktadır. NMDA antagonizması ile ketamin, opioid toleransını önler ve hiperaljezik durumlarda kullanılır. Özellikle kanser dışı kronik ağrı tedavisinde faydalı olabilmektedir. Nöropatik ağrı hafifletilmesinde de olumlu etkileri vardır (Abdollahpour et al., 2020; Bell & Kalso, 2018). Aynı zamanda ketamin antienflamatuar ve antidepresan etkiler de göstermektedir. Diğer sedatif ve anesteetik olarak kullanılan ilaçlara göre pek çok üstün noktası bulunmaktadır. Bronkodilatasyon yapma özelliğinden ötürü astım ve solunum güçlüğü çeken hastalar için faydalı olabilmektedir. şok veya hipotansif hastalar gibi dengesiz hemodinamiği olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Ketamin, suda ve lipid solüsyonlarda   z n r. Oral, nazal, rektal, İV, İM, subkutan, transdermal ve sublingual olarak uygulanabilir. Lipidde yüksek çözünürlüğü ve proteinlere az bağlanması nedeniyle santral sinir sistemine kolaylıkla geçmektedir. Ketamin karaciğerde metabolizmaya uğrayıp norketamin metabolitini oluşturur. Norketamin ketaminden daha az anesteetik etkiye sahiptir. Norketamin glukronidasyona uğrayıp idrar ve feçesle atılır (Abdollahpour et al., 2020). Yan etki profilinde ise en sık halüsinasyonlar, ajitasyon, anksiyete, disfori ve öfori bildirilmiştir. Ketamin uygulaması ayrıca baş dönmesi, mide bulantısı, sedasyon ve taşikardiye neden olabilir. Ketamin'in yan etkileri doza bağlıdır. Düşük dozda, analjezik etki sağlayan bir NMDA reseptör antagonisti olarak etki eder ancak daha yüksek dozlarda, dopamin D2 reseptörleri, monoaminerjik

reseptörler ve opioid reseptörleri dahil olmak üzere diğer reseptörler ve kanallar üzerinde etki eder. Psikomimetik etkilerinin arkasında bu mekanizmalar bulunuyor olabilir. Bu yan etkilerin dışında nörotoksisite ve ürotoksisite de bildirilmiştir (Bell & Kalso, 2018). Ketamin bazı yan etkilerine rağmen çoklu etki mekanizması ile yoğun bakımda sedasyon, analjezi ve anestezi sağlamak amacıyla kullanılabilir. Özellikle kronik ağrı bozukluğu olan hastalarda faydalı olabilmektedir. Bir diğer artısı da düşük dozlarda kullanıldığında opioid kullanımını azaltmasıdır.

2.6. Antidepresanlar

Trisiklik antidepresanlar (TSA) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRİ), nöropatik ağrı ve kronik ağrıların yönetimi için kullanılmaktadır. Antidepresanların neredeyse hiç antinöroseptif etkisi yoktur ancak nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisi için birinci basamak olarak tercih edilen ilaçlardır. Analjezik etkiye sahip spesifik antidepresanlar arasında uzun süredir kullanılan TSA ve nispeten yeni antidepresanlar olan SNRİ bulunur. Depresyonu tedavi etmek için sıklıkla kullanılan seçici serotonin geri alım inhibitörleri kronik ağrıya karşı etkili değildir. Kronik ağrı hissi hastalarda depresyon ve anksiyeteye yol açabilir. Bu durumda antidepresanlar kronik ağrı tedavisinde faydalı olabilirler ancak hasta depresif durumda olmasa bile antidepresanlar özellikle nöropatik ağrıyı önlemede etkilidir. Antidepresanların ağrı üzerindeki etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamasa da bazı teoriler bulunmaktadır. Bunlardan ilki noradrenalin geri alımının inhibisyonu ile esas olarak omuriliğin dorsal boynuzundaki alfa-2-adrenerjik reseptörler aracılığıyla analjezik etkiler meydana gelir. Bir diğer mekanizma ise dopamin hücre grubundan omurilik dorsal boynuzuna uzanan dopaminerjik nöronlar, omuriliğin dorsal boynuzunda dopamin salgılar ve dopamin D2 reseptörlerini aktive ederek nöroseptif iletimi engeller (Obata, 2017). Etki mekanizmalarına da dayanarak antidepresanların ağrı yönetiminde kullanılabileceği düşünülebilir. Özellikle kronik ağrı ve nöropatik ağrı tedavisinde faydalı olabilirler. Özellikle TSA'lerden amitriptilin ve imipramin ile ikincil aminlerden olan nortriptilin ve desipramin diyabetik nöropati ve postherpetik nevraljide etkili bulunmuştur (Beal & Wallace, 2016). SNRİ'ler özellikle diyabetik nöropati tedavisinde kullanılmaktadırlar. SNRİ'lerden duloksetin (60-120 mg/gün) ve venlafaksin (120-255 mg/gün) esas olarak diyabetik polinöropati için kullanılmakta olup Avrupa Nörolojik Topluluklar Federasyonu tarafından nöropatik ağrı için birinci basamak tedavi olarak önerilir. Ek olarak, duloksetin ağrılı diyabetik polinöropati için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ve Avrupa İlaç Ajansı tarafından onaylanan tek ilaçtır. Antidepresan ilaçların bazı yan etkileri arasında kabızlık, idrar retansiyonu, ağız

kuruluğu, baş dönmesi ve sedasyon yer almaktadır (Thouaye & Yalcin, 2023). Antidepresanlar genel olarak yoğun bakımda opioid kullanımı azaltmak için kullanılmazlar. Hastanın eşlik eden nöropatik ağrısı varsa ya da kanser ağrıları gibi kronik bir ağrı durumu varsa tercih edilirler.

2.7. Lidokain

Lidokain lokal anesteetik ve antiaritmik bir ilaç olarak bilinmesine rağmen analjezik etkileri de vardır. Bu amaçla İV ya da topikal olarak uygulanabilir. Lidokain analjezik, antinflamatuar ve antihiperaljezik özelliklere sahiptir. Bu etkilerini doza bağımlı olarak potasyum, sodyum ve kalsiyum kanallarını inhibe etmesine ve NMDA reseptör inhibisyonuna borçludur. Bilindiği zere NMDA reseptörleri hiperaljezi ile ilişkilidir. Ek olarak lidokain'in hasarlı sinirleri bloke etmesi de analjezik etkisine katkı sağlar. Bolus dozdan sonra 60 saniye içerisinde etki gösterir. Karaciğerde iki aktif metabolitini oluşturur. Asıl eliminasyon yolu karaciğerdir. Kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliğinde ve obeziteli bireylerde azalmış klirens ve dağılım hacminde değişimler meydana gelir. Lidokain'in İV olarak analjezi için YB'de kullanımıyla ilgili pek çalışma bulunmamaktadır. Acil serviste lidokain uygulaması tipik olarak tek bir sabit (50-150 mg) veya ağrılık bazlı (1-2 mg/kg) İV bolus şeklindeyir. Lidokain'in perioperatif kullanımı İV olarak 1,5 mg/kg bolus (aralık: 1-3 mg/kg) ve ardından 1-5 mg/kg/saat infüzyon şeklindeyir. Analjezik etki için belirli bir terapötik konsantrasyon yoktur ancak genel olarak lidokain için kardiyovasküler ve merkezi sinir sistemi toksisitesi 9 mikrogram/ml'den büyük konsantrasyonlarda görülür. İlk belirti baş dönmesi, ağızda metalik tat, kulakta ınlamadır. Bunu nöbetler ve MSS depresyonu izler. Kardiyak açıdan ise hipertansiyon, taşikardi ve disritmiler görülüp bunu kardiyak depresyon izler (Wampole & Smith, 2019). Bu bilgilere de dayanarak lidokain her ne kadar antihiperaljezik etkilere neden olsa da yan etkileri, terapötik indeksinin dar olması ve analjezik etkisi için belirli bir doz aralığı belirlenmemesi sebebiyle YBÜ'de analjezik olarak kullanılması önerilmez.

Sonuç

YBÜ'de ağrı önemli bir sorundur. Opioid analjezikler ağrı yönetimi için sıklıkla kullanılmaktadır ancak opioid analjeziklerin olası yan etkilerini azaltmak için dozlarını azaltma yaklaşımına gidilmektedir. Multimodal analjezide analjeziklerin çoklu etki mekanizmalarından faydalanmak ve opioid analjeziklerin olası yan etkilerini azaltmak amaçlanır. Bu amaçla en sık nonsteroidal antiinflamatuar ajanlar kullanılmaktadır. Buna ek olarak hastanın nöropatik ağrısı varsa gabapentinoidler ve antidepresanlar eklenebilir. Nöropatik

ağrı dışında bu ajanların opioid kullanımını azaltmak için kullanımı doğru değildir. Alfa-2 reseptör blokörü olan deksmedetomidin hem sedasyon hem de analjezik etkisinden faydalanmak için kullanılan bir ajandır. NMDA reseptör antagonisti olan ketamin ise daha çok hiperaljezik durumlarda kullanılır. Lidokain ise analjezik etkilere sahip olmasına rağmen dar terapötik indeksli bir ilaç olması sebebiyle yoğun bakımda analjezi sağlanması için kullanılmaz. Sonuç olarak opioidler bazı istenmeyen etkilere sahip olsalar da kritik hastalarda ağrı yönetiminde vazgeçilmez bir rol oynarlar. Diğer ilaçlarla beraber kullanıldıkları durumlarda yan etki potansiyelleri azalmaktadır ve ağrı yönetimi multimodal yaklaşım ile kolaylaşır.

Kaynaklar

- Abdollahpour, A., Saffarieh, E., & Zoroufchi, B. H. (2020). A review on the recent application of ketamine in management of anesthesia, pain, and health care. *J Family Med Prim Care*, 9(3), 1317-1324. https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_875_19
- Andersen, G., Christrup, L., & Sjøgren, P. (2003). Relationships among morphine metabolism, pain and side effects during long-term treatment: an update. *J Pain Symptom Manage*, 25(1), 74-91. [https://doi.org/10.1016/s0885-3924\(02\)00531-6](https://doi.org/10.1016/s0885-3924(02)00531-6)
- Athavale, A., & Murnion, B. (2023). Gabapentinoids: a therapeutic review. *Aust Prescr*, 46(4), 80-85. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2023.025>
- Battershill, A. J., & Keating, G. M. (2006). Remifentanyl : a review of its analgesic and sedative use in the intensive care unit. *Drugs*, 66(3), 365-385. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666030-00013>
- Beal, B. R., & Wallace, M. S. (2016). An Overview of Pharmacologic Management of Chronic Pain. *Med Clin North Am*, 100(1), 65-79. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.08.006>
- Bell, R. F., & Kalso, E. A. (2018). Ketamine for pain management. *Pain Rep*, 3(5), e674. <https://doi.org/10.1097/pr9.0000000000000674>
- Benarroch, E. E. (2021). What Is the Mechanism of Therapeutic and Adverse Effects of Gabapentinoids? *Neurology*, 96(7), 318-321. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000011424>
- Benyamin, R., Trescot, A. M., Datta, S., Buenaventura, R., Adlaka, R., Sehgal, N., Glaser, S. E., & Vallejo, R. (2008). Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S105-120.
- Boncyk, C., Rolfsen, M. L., Richards, D., Stollings, J. L., Mart, M. F., Hughes, C. G., & Ely, E. W. (2024). Management of pain and sedation in the intensive care unit. *Bmj*, 387, e079789. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-079789>
- Brown, R., Kraus, C., Fleming, M., & Reddy, S. (2004). Methadone: applied pharmacology and use as adjunctive treatment in chronic pain. *Postgrad Med J*, 80(949), 654-659. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.022988>
- Castellsague, J., Riera-Guardia, N., Calingaert, B., Varas-Lorenzo, C., Fourrier-Reglat, A., Nicotra, F., Sturkenboom, M., & Perez-Gutthann, S. (2012). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*, 35(12), 1127-1146. <https://doi.org/10.2165/11633470-000000000-00000>

- Chang, R. W., Tompkins, D. M., & Cohn, S. M. (2021). Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management. *Am Surg*, 87(6), 872-879. <https://doi.org/10.1177/0003134820952834>
- Chia, P. A., Cannesson, M., & Bui, C. C. M. (2020). Opioid free anesthesia: feasible? *Curr Opin Anaesthesiol*, 33(4), 512-517. <https://doi.org/10.1097/aco.0000000000000878>
- Cucci, M. D., Chester, K. W., & Hamilton, L. A. (2022). Concise Definitive Review for Reinitiation of Antidepressants, Antipsychotics, and Gabapentinoids in ICU Patients. *Crit Care Med*, 50(4), 665-673. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005415>
- Das, A., Sharma, A., Kothari, N., & Goyal, S. (2022). Are we ready to manage an opioid epidemic in the intensive care unit? *Anaesthesiol Intensive Ther*, 54(3), 271-278. <https://doi.org/10.5114/ait.2022.118881>
- Devlin, J. W., Skrobik, Y., Gélinas, C., Needham, D. M., Slooter, A. J. C., Pandharipande, P. P., Watson, P. L., Weinhouse, G. L., Nunnally, M. E., Rochwerg, B., Balas, M. C., van den Boogaard, M., Bosma, K. J., Brummel, N. E., Chanques, G., Denehy, L., Drouot, X., Fraser, G. L., Harris, J. E., . . . Alhazzani, W. (2018). Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*, 46(9), e825-e873. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000003299>
- Freo, U. (2022). Paracetamol for multimodal analgesia. *Pain Manag*, 12(6), 737-750. <https://doi.org/10.2217/pmt-2021-0116>
- Freo, U., Ruocco, C., Valerio, A., Scagnol, I., & Nisoli, E. (2021). Paracetamol: A Review of Guideline Recommendations. *J Clin Med*, 10(15). <https://doi.org/10.3390/jcm10153420>
- Gan, T. J. (2010). Diclofenac: an update on its mechanism of action and safety profile. *Curr Med Res Opin*, 26(7), 1715-1731. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.486301>
- Gommers, D., & Bakker, J. (2008). Medications for analgesia and sedation in the intensive care unit: an overview. *Crit Care*, 12 Suppl 3(Suppl 3), S4. <https://doi.org/10.1186/cc6150>
- Joly, V., Richebe, P., Guignard, B., Fletcher, D., Maurette, P., Sessler, D. I., & Chauvin, M. (2005). Remifentanyl-induced postoperative hyperalgesia and its prevention with small-dose ketamine. *Anesthesiology*, 103(1), 147-155. <https://doi.org/10.1097/00005542-200507000-00022>

- Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs*, 75(10), 1119-1130. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5>
- Koh, W., Nguyen, K. P., & Jahr, J. S. (2015). Intravenous non-opioid analgesia for peri- and postoperative pain management: a scientific review of intravenous acetaminophen and ibuprofen. *Korean J Anesthesiol*, 68(1), 3-12. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.1.3>
- Kreutzwiser, D., & Tawfic, Q. A. (2020). Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. *CNS Drugs*, 34(8), 827-839. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00743-3>
- Lewis, K., Balas, M. C., Stollings, J. L., McNett, M., Girard, T. D., Chanques, G., Kho, M. E., Pandharipande, P. P., Weinhouse, G. L., Brummel, N. E., Chlan, L. L., Cordoza, M., Duby, J. J., Gélinas, C., Hall-Melnichuk, E. L., Krupp, A., Louzon, P. R., Tate, J. A., Young, B., . . . Aldrich, J. M. (2025). A Focused Update to the Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Anxiety, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*, 53(3), e711-e727. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000006574>
- Lewis, K. S., Whipple, J. K., Michael, K. A., & Quebbeman, E. J. (1994). Effect of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. *Am J Hosp Pharm*, 51(12), 1539-1554.
- Liu, L., Xu, M., Wang, J., Hu, Y., & Huang, Z. (2025). Research Progress of Hydromorphone in Clinical Application. *Physiol Res*, 74(1), 41-48. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935354>
- Mart, M. F., Williams Roberson, S., Salas, B., Pandharipande, P. P., & Ely, E. W. (2021). Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*, 42(1), 112-126. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710572>
- Mattia, C., & Coluzzi, F. (2009). What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol*, 75(11), 644-653.
- Maurice-Szamburski, A., Quemeneur, C., Rozier, R., Cuvillon, P., & Ecoffey, C. (2025). Intravenously Administered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Clinical Practice: A Narrative Review. *Pharmacy (Basel)*, 13(1). <https://doi.org/10.3390/pharmacy13010018>
- McGettigan, P., & Henry, D. (2011). Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med*, 8(9), e1001098. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001098>

- Moryl, N., Kogan, M., Comfort, C., & Obbens, E. (2005). Methadone in the treatment of pain and terminal delirium in advanced cancer patients. *Palliat Support Care*, 3(4), 311-317. <https://doi.org/10.1017/s1478951505050479>
- Nguyen, V., Tiemann, D., Park, E., & Salehi, A. (2017). Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*, 35(2), 233-245. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2017.01.009>
- Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*, 18(11). <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>
- Panahi, Y., Dehcheshmeh, H. S., Mojtahedzadeh, M., Joneidi-Jafari, N., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2018). Analgesic and sedative agents used in the intensive care unit: A review. *J Cell Biochem*, 119(11), 8684-8693. <https://doi.org/10.1002/jcb.27141>
- Pandharipande, P. P., Pun, B. T., Herr, D. L., Maze, M., Girard, T. D., Miller, R. R., Shintani, A. K., Thompson, J. L., Jackson, J. C., Deppen, S. A., Stiles, R. A., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2007). Effect of sedation with dexmedetomidine vs lorazepam on acute brain dysfunction in mechanically ventilated patients: the MENDS randomized controlled trial. *Jama*, 298(22), 2644-2653. <https://doi.org/10.1001/jama.298.22.2644>
- Pillai Riddell, R. R., & Craig, K. D. (2003). Time-contingent schedules for postoperative analgesia: a review of the literature. *J Pain*, 4(4), 169-175. [https://doi.org/10.1016/s1526-5900\(03\)00558-3](https://doi.org/10.1016/s1526-5900(03)00558-3)
- Puşcaşu, C., Chiriţă, C., Negreş, S., & Blebea, N. M. (2024). Exploring the Therapeutic Potential of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonists in Neuropathic Pain Management. *Int J Mol Sci*, 25(20). <https://doi.org/10.3390/ijms252011111>
- Reade, M. C., & Finfer, S. (2014). Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 370(5), 444-454. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1208705>
- Riker, R. R., Shehabi, Y., Bokesch, P. M., Ceraso, D., Wisemandle, W., Koura, F., Whitten, P., Margolis, B. D., Byrne, D. W., Ely, E. W., & Rocha, M. G. (2009). Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama*, 301(5), 489-499. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.56>
- Shah, D. D., & Sorathia, Z. H. (2020). Tramadol/Diclofenac Fixed-Dose Combination: A Review of Its Use in Severe Acute Pain. *Pain Ther*, 9(1), 113-128. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00155-7>
- Soliman, H. M., Mélot, C., & Vincent, J. L. (2001). Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. *Br J Anaesth*, 87(2), 186-192. <https://doi.org/10.1093/bja/87.2.186>

- Southworth, S. R., & Sellers, J. A. (2020). Narrative Summary of Recently Published Literature on Intravenous Ibuprofen. *Clin Ther*, 42(7), 1210-1221. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.05.004>
- Stanley, T. H. (2014). The fentanyl story. *J Pain*, 15(12), 1215-1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
- Strom, B. L., Berlin, J. A., Kinman, J. L., Spitz, P. W., Hennessy, S., Feldman, H., Kimmel, S., & Carson, J. L. (1996). Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. *Jama*, 275(5), 376-382.
- Thouaye, M., & Yalcin, I. (2023). Neuropathic pain: From actual pharmacological treatments to new therapeutic horizons. *Pharmacol Ther*, 251, 108546. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108546>
- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133-153.
- Vacha, M. E., Huang, W., & Mando-Vandrick, J. (2015). The role of subcutaneous ketorolac for pain management. *Hosp Pharm*, 50(2), 108-112. <https://doi.org/10.1310/hpj5002-108>
- Verret, M., Lauzier, F., Zarychanski, R., Perron, C., Savard, X., Pinard, A. M., Leblanc, G., Cossi, M. J., Neveu, X., & Turgeon, A. F. (2020). Perioperative Use of Gabapentinoids for the Management of Postoperative Acute Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesiology*, 133(2), 265-279. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000003428>
- Wampole, C. R., & Smith, K. E. (2019). Beyond Opioids for Pain Management in Adult Critically Ill Patients. *J Pharm Pract*, 32(3), 256-270. <https://doi.org/10.1177/0897190019834479>
- Yang, S., Zhao, H., Wang, H., Zhang, H., & An, Y. (2021). Comparison between remifentanyl and other opioids in adult critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(38), e27275. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027275>
- Yin, F., Wang, X. H., & Liu, F. (2022). Effect of Intravenous Paracetamol on Opioid Consumption in Multimodal Analgesia After Lumbar Disc Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol*, 13, 860106. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.860106>

14. Bölüm

Paylaşılan Ebeveynlik (Sharenting): Sistematik Derleme

Burcu DEMİR GÖKMEN¹, Mine CENGİZ², Yonca SALMAN³

Giriş

Yirmi birinci yüzyıl ile birlikte insanlarla bütünlük halindeki Instagram, Facebook, Twitter gibi sosyal medya platformları kullanıcılara kendi içeriklerini oluşturma, oluşturdıkları bu içerikleri yükleme, başka kullanıcıların içeriklerini yanıtlama, paylaşma ve etiketleme imkanı sunmaktadır. Teknolojideki ilerlemelerle birlikte fotoğraf ve video paylaşımı daha da yaygınlaşmış, günlük olarak ortalama 100 milyon içerik sosyal medya platformlarında paylaşılmaya başlanmıştır. Paylaşımcılık akım haline gelmeye başlamasıyla ebeveynler de bu durumdan etkilenmeye başlamıştır (Erişir, 2018). Ebeveynlik pratiklerinin alışlagelen yükümlülüklerden sıyrılıp teknolojik gelişimle birlikte karmaşıklaşması, sharenting kavramının literatüre girmesinde etkili olmuştur (Kaya, 2017). ‘Sharenting’ kavramının 2010 yılından itibaren gündemde olduğu, 2015 yılında ise ilk defa Collins sözlüğü tarafından ‘Ebeveynlerin çocukları ile ilgili kendi sosyal medya hesaplarından detaylı ve düzenli olarak paylaşım yapma pratiği’ olarak tanımlanmıştır (Collins Dictionary, 2020; Baştemur vd., 2021). Bu paylaşımlarda ebeveynlerin çocukları ile ilgili özel anları, doğum öncesinden ‘bayb shower’ gibi etkinliklerle başlayıp ev içindeki günlük rutinlerle devam ettirdikleri ardından okul, tatil, iş yaşamına katılınca kadar taşıyarak sosyal medyada paylaştıkları görülmektedir (Lim, 2018). Bu kavram çerçevesinde paylaşım, rekabet, olumlu geri bildirim ve olumsuz geri bildirim kavramlarının öne çıktığı görülmektedir (Kahraman ve Alemdar, 2023). Bu durumda sosyal medyada ebeveynler tarafından yapılan paylaşımların sonuçları iyi ve kötü olarak iki yönlü değerlendirilmektedir. Paylaşımların geri bildirimleri olumlu/pozitif ve olumsuz/negatif olarak ayrışmaktadır. Paylaşımlarda olumlu geri bildirimlerden elde edilen kazanımların çocuğun benlik gelişimini olumsuz yönde etkilemediği, olumsuz geri bildirimlerde ise çocuğun benlik gelişiminin olumsuz

¹ Ağrı İbrahim Çeçen Ün. Sağlık Bilimleri Fak. Hemş.Böl. Ağrı. Türkiye ORCID: 0000-0003-2058-8924
burcudmr04@gmail.com

² Atatürk Ün. Hemşirelik Fak. Halk Sağlığı Hemş. Ana Bilimdalı. Erzurum. Türkiye ORCID: 0000-0002-2066-3464
minecengiz25@hotmail.com

³ Ağrı İbrahim Çeçen Ün. A.İ.Ç.Ü Lisansüstü Eğitim Ens. Çocuk Sağ Hemşireliği. Ağrı. Türkiye
ORCID:0009-0005-0720-9194 salmanyonca0419@gmail.com

etkileyebileceği, ihmal ve istismar edilebileceği vurgulanmaktadır. Sharenting kavramının olumsuz geri bildirimler kapsamında negatif ebeveynlik bünyesinde geliştiği görülmektedir (Günüç, 2020).

Paylaşımlarda olumlu geri bildirim; sosyal sorumluluk projeleri, engelli çocuğu için paylaşımlar yaparak farkındalığı artırmaya çalışan ebeveynler iyi birer örnektir. Çünkü kısa zamanda oldukça geniş kitlelere ulaşmayı sağlayan bu platformlar sesini ilgililere duyurarak maddi ve manevi açıdan faydalanmaktadır (Steinberg, 2017; Yüksel, 2021). Yine ebeveynlerin ilgi ve uzmanlık alanlarına göre çocuklara yönelik oluşturdukları youtube video içeriği üreticiliği, instagram fenomenliği, blog yazarlığı ile profesyonel paylaşımlarını yansıtarak aldıkları olumlu geri dönütlerle yeni mesleklerin oluştuğu görülmektedir (Ergül & Yıldız, 2021). Ayrıca sosyal medya platformlarında yapılan paylaşımların kolay ulaşılabilmesi, her daim ebeveynlerin duygu, düşünce davranış ve deneyimlerinin birçok kişi tarafından görünür olması ve geri bildirim alınması, özellikle beğenilmesi, ebeveynlerde rahatlık hissinin arttırmakta ve endişeyi azaltmaktadır (Teke, 2014; Lupton, 2016). Bu platformlar ebeveynlerin yeterliliklerini açığa çıkartan fırsat ortamlarıdır. Ebeveynin kendisini ya da çocuğunu başkalarıyla kıyaslama ihtiyacı rekabet ortamının da oluşmasına katkıda bulunur. Rekabet ortamlarının daha çok anneler arasında olduğu belirtilmektedir. Annenin kendisi hakkındaki belirsizlikleri, bilişsel yargıları, yaptığı paylaşımlar neticesinde aldığı beğenilerle, artan takipçilerle sosyal destek algısını güçlendirmektedir. Bu durum ebeveynin yenilik arayışını da destekleyen psikolojik yönden olumlu bir süreçtir (Kahraman ve Alemdar, 2023). İyi bir anne olma idealini somutlaştırmak için aracı olan sharenting, gündelik olan annelik pratiklerini harekete geçirmektedir. (Lazard vd., 2019; Baştemur vd., 2021)

Ebeveynlerin sosyal medya platformlarında çocukları ile ilgili yapmış oldukları paylaşımların farkında olarak ya da farkında olmadan istenmeyen zararlı sonuçlarının olduğu da görülmektedir. Paylaşımlarda olumsuz geribildirim sonuçları incelendiğinde; çocukların ihmal, istismar edildiğinden, mahremiyet ihlalinin ve benlik gelişiminin zedelendiğinden bahsedilmektedir. Günümüzde ‘sharenting’in çocukların benlik gelişimine oldukça zarar vereceği öngörülmektedir (Kuyumcu, 2023). Benlik gelişimini henüz tamamlamamış olan çocuğa ebeveynin sosyal medyada dijital bir kimlik oluşturması, dijital ayak izi oluşturması, ilerleyen dönemde çocuğun mahremiyet ve gizlilik algısını olumsuz yönde etkileyecektir. Çocukların kendi rızaları olsun ya da olmasın yapılan paylaşımlar, sosyal mecralarda onların korunmasını gerektirecek pek çok zararı da beraberinde getirebilmektedir. Kaldı ki çocuğun rızasının alınmasının da ne kadar etik olduğu tartışılmaktadır. Birçok şeyin farkında olmayan benlik gelişimini tamamlamış, savunmasız ve korunmaya muhtaç olan çocuğun

rızasının olması paylaşımlar için yeterli midir? Sorusunu akla getirmektedir (Demir Gökmen, 2023; Erişir, 2018; Baştemur vd., 2021). Bu nedenle ebeveynin paylaşım yaparken dikkatli olduğunda, çocuğa kendi kimliğini ilerleyen süreçte kendisinin oluşturabilmesine fırsat tanıdığında, çocuğun kendi benliğini geliştirmesine ve benimsemesine katkı sağlayacaktır (Paula, 2017). Böylece çocuğun gizliliği ve mahremiyeti ihlal edilmeyecektir.

Sosyal mecralarda ebeveynlerin yaptığı çocuklarıyla ilgili paylaşımların çocuk haklarını ihlal ettiğine dair kampanyalar başlatılmasına neden olmuştur. Blogger Toyah Diebel'in fotoğraflarıyla başlatılan bir kampanyada çocukların çekimlerde kullanıldığı şekilde poz veren iki yetişkin birey emzirilirken, klozette otururken, ağlarken, uyurken çekirmiş oldukları fotoğrafları "Böyle bir fotoğrafı asla yayınlamazsınız değil mi?, çocuğunuz da aynı şekilde." Söylemiyle destekler (Autenrieth, 2023). Araştırmalar çocukların yapılan paylaşımlardan zaman zaman utandığı, bu durumdan hoşnut olmadığı ortaya çıkarmıştır (Siibak, 2019). Ayrıca çocuklara ait paylaşılan görsel içeriklerinde kötü amaçlarla pedofililer tarafından kullanıldığını gösteren kanıtlar vardır (Demir Gökmen, 2023). Siber zorbalık, cinsel taciz, dijital çocuk kaçırma potansiyel tehlikelerden birkaçıdır (Dethloff, 2023). Çocuklara ait bilgilerin tehlike oluşturabilecek sitelerde kullanımı çocuğun psikolojik ve zihinsel gelişimine olumsuz etki edebilmektedir (Keskin vd., 2023).

Günümüzde ticaretin internet ve sosyal medya ağlarından evrildiği görülmektedir. Ebeveynlerin son zamanlarda küresel çapta sosyal medya mecralarında kendi çocuklarını maddi güç kaynağı olarak kullanmalarının, çocukları istismar ettiği, çocukların bireysel ve toplumsal gelişimini olumsuz etkilediği ifade edilmektedir (Akmeşe ve Parsa, 2019). Nitekim ürünlerin çocuklar üzerinden pazarlanmaya başlaması çocukların nesneleşmesine ve değersizleşmesine neden olmaktadır (Akmeşe, 2019). Bunların dışında ebeveynlerin sosyal medyada fazlaca vakit geçirmesi, paylaşımlara sık sık yer vermesi, takip etmesi, içerik üretmesi çocuğu ile yeterince ilgilenmemesine ve ihmale yol açmaktadır.

Özetle, yapılan bir çok çalışmada bugünün dijital ebeveynleri, bilinçli ya da bilinçsizce çocuklarını sosyal medyada sharenting aracılığıyla kullanmaktadır. Bu durum çocukları birçok yönden olumsuz şekilde etkilenmektedir. İnsanın yaşamının büyük bir bölümünde etkili olan sosyal medya kullanımının, 'sharenting' in, bu sebeple kötü sonuçlarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Çünkü çocuklar ve toplum bir ülkenin geleceğidir, mirasıdır ve korunmalıdır. Bu bağlamda ebeveynlerin dijital ebeveynliğe karşı sorumluluklarını bilmeleri ve geliştirmeleri oldukça önemlidir.

21.yüzyılda dikkatleri üzerine çeken bir konu olan sharenting konusunu içeren çalışmaların çoğunluğunda “paylaşımların sonuçlarına” vurgu yapılmıştır. Bu araştırmada sharenting konusunda yapılan çalışmalar sistematik derleme yoluyla belirlenmeye çalışılmıştır.

Araştırmanın Amacı

Bu araştırmanın temel amacı sharenting konusunda yapılan nicel çalışmaları sistematik derleme yoluyla incelemektir. Araştırma amacıyla hareketle aşağıda yer verilen sorulara yanıt aranmıştır;

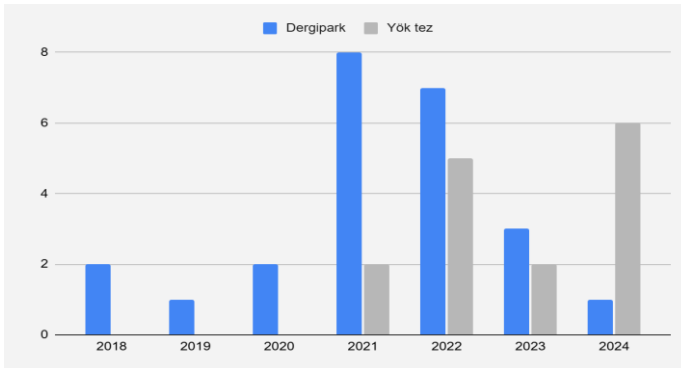
1. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmalarda vurgulanan kavramlar nelerdir?
2. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmalarda amaçlar nelerdir?
3. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmaların yönteme göre dağılımı nasıldır?
4. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmaların örnekleme göre dağılımı nasıldır?
5. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmaların örneklem sayısına ve türüne göre dağılımı nasıldır?
6. Sharenting konusunu içeren nicel çalışmaların bulgu ve sonuçlarından çıkarımlar nelerdir ?

Yöntem

Sistematik derlemenin kullanıldığı araştırmada, ülkemizde Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmalar incelenmiştir. Sistematik derleme yöntemi ile herhangi bir konuda yapılan çalışmalar kapsamlı bir tarama yoluyla detaylı bir şekilde ele alınmaktadır. Bu yöntem nitel, nicel ve karma çalışmalarda kullanılabilir. Objektif, kapsamlı, yinelenebilir olması, kriter belirlenmesi ve hatasının az olması nedenleri ile birçok bilimsel alanda tercih edilmektedir (Karaçam, 2013). Sistematik derlemenin çeşitli aşamaları vardır ve bu aşamalara dikkat etmek gerekir (Karaçam, 2013):

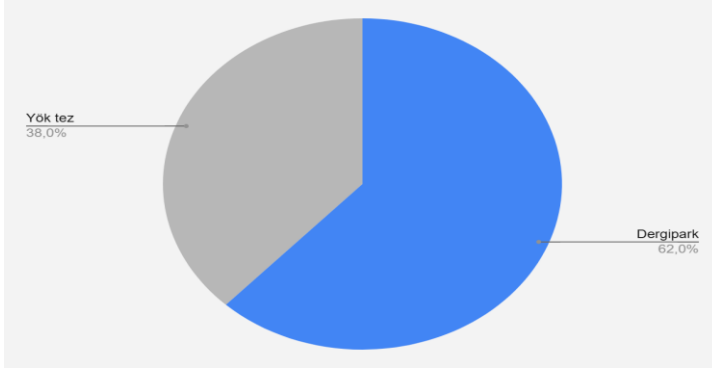
1. Aşama: İşin Tanımlanması; Bu aşamada Sharenting konusunda ilk olarak sorular hazırlanmıştır. Sorularda; Araştırmada Sharenting konusunda ele alınan kavramlar, kullanılan yöntemler, örneklem ve sayısı, veri toplama araçları, kullanılan analizler ve bunların sonuçları incelenmiştir. Bunlarla birlikte kullanılacak veri tabanları, veri tabanlarındaki çalışmaların dağılımı ve bilim alanlarında kullanımı belirtilmiştir. Sonuçlarına göre çalışmaların araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri belirlenmiştir. Sonrasında çalışmaların kalitesini değerlendirmek amacıyla Sharenting için belirlenen soruların cevaplandırılması amacıyla bir değerlendirme formu kullanılmıştır.

2. Aşama: Bilgi İçin Tarama Yapma; Araştırmanın amacına uygun olarak ‘sharenting’ anahtar kavramı ile belirlenen veri tabanlarından tarama yapılmıştır. Ulaşılan çalışmalar arasından, araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri oluşturulmaktadır. Bu araştırmada ülkemizde sharenting konusunda 2018-2024 yılında yapılan tez ve makalelerin genel bir taraması Türkçe dilinde yapılmıştır. Yök tez tarama merkezi ve Dergipark, veri tabanı kullanılmıştır. Tarama sonucu Yök Tez Tarama Merkezi’nden 15 ve Dergipark’tan 24 çalışmaya ulaşılmıştır. Öncelikli olarak sharenting konusunda yazılan yayınların özet bölümleri araştırmacı tarafından incelenmiştir. Çalışmalar araştırma kapsamına alınırken, işlem zaman çizelgesinden yararlanılmıştır. 1. hafta yayınlar veri tabanından indirilmiş ve veri tabanına göre sınıflandırılmış, 2. hafta yayınların özet bölümleri analiz edilmiş, 3. hafta dahil edilme ve dışlanma kriterleri belirlenmiş, 4.,5., ve 6. haftalarda yayınların yöntem, bulgular ve tartışma konuları detaylı bir şekilde okunmuştur. Elde edilen bilgiler kontrol listesine kaydedilerek, başka bir araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucu 39 yayına ait bilgiler Grafik 1, 2 ve 3 yer almaktadır.



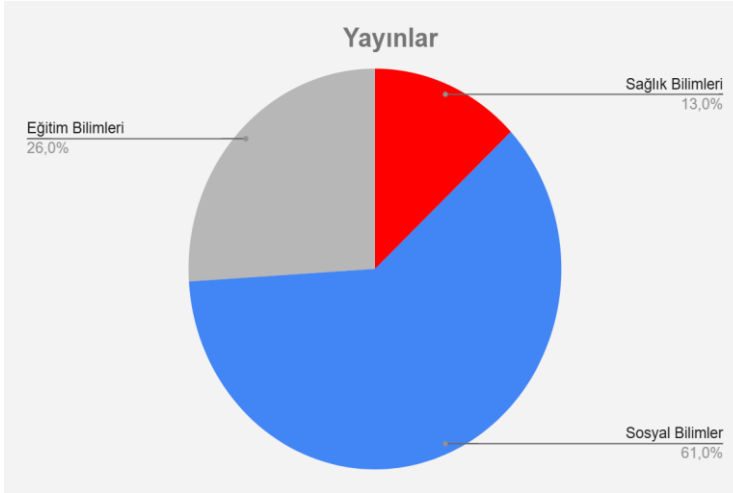
Grafik 1. Sharenting konusunu içeren çalışmaların yıllara göre dağılımı

Grafik 1’de görüldüğü üzere, sharenting ile ilgili yök tez çalışmalarının 2021 ve 2024 yılları arasında, en fazla sayıda (6) çalışmanın 2024 yılında yapıldığı görülmektedir. Dergiparkta ise yayınların en fazla 2021- 2022 yılları arasında yapıldığı ve en fazla sayıda (10) yayının ise 2022 yılında yapıldığı görülmektedir. Bu çalışmaların veri tabanlarına dağılımı Grafik 2’de verilmiştir.



Grafik 2. Sharenting konusunu içeren çalışmaların veri tabanlarına göre dağılımı

Grafik 2’de görüldüğü üzere, çalışmaların %62’sine Dergipark, %38’ine ise YÖK tez tarama veri tabanından ulaşılmıştır. Veri tabanlarından ulaşılan makalelerin bilim alanlarına dağılımları Grafik 3’de verilmiştir. Grafik 3’de görüldüğü üzere, yayınlarının %61’si Sosyal, %26’ü Eğitim Bilimleri ve %13’ü Sağlık Bilimleri alanında yapılmıştır.



Grafik 3. Araştırma kapsamına alınan yayınların bilim alanlarına göre dağılımı

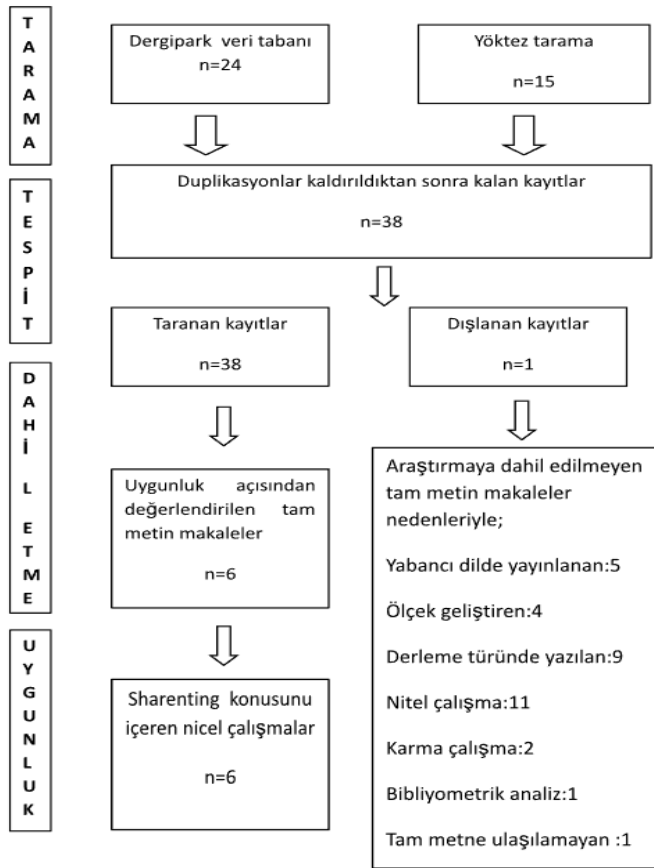
3. Aşama: Kanıt Kalitesinin Değerlendirilmesi ve Analiz; Yapılan değerlendirmeler sonucunda sharenting kavramı ile ilgili makalelerin kavramsal çerçevesi, yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç bölümleri arasındaki benzer ve farklılıklar araştırmacı tarafından not edilmiştir. Alınan notlar sonucunda alan yazıda bulunan kavramlara ve verilerden çıkan kavramlara göre işlem yapılarak

çeşitli kodlar oluşturulmuş ve bir başka uzman görüşü de alınmış ve Uzman görüşü geri bildirimleri sonucunda uzman ve araştırmacının veriler hakkındaki güvenilirliği hesaplanmıştır. Güvenirlik hesaplaması için Miles ve Huberman'ın (1994) güvenilirlik formülü ($\text{güvenirlik} = \frac{\text{Görüş birliği}}{\text{Görüş birliği} + \text{Görüş ayrılığı}}$) kullanılmış ve güvenilirlik değeri .94 olarak bulunmuştur.

4. Aşama: Kanıtın Sunumu ve Özetlenmesi; Yapılan analizler bulgular bölümünde sıralanmış ve özetlenmiştir.

5. Aşama: Kanıtın Tartışması; Bulgular bölümünde grafik ve tablolar halinde gösterilen çalışmalar sharenting konusu ile ilgili yapılan diğer çalışma sonuçlarıyla desteklenerek tartışılmış ve sonrasında çeşitli öneriler sunulmuştur.

6. Aşama: SistematiK Derlemenin Sunumu; Bu aşamada Moher, Liberati, Tetzlaff ve Altman (2009) tarafından geliştirilen PRISMA Bildirimi kontrol listesi dikkate alınmış, sonrasında araştırmaya dahil edilen ve dışlanan çalışmalar sayısal verilerle Şekil 1 üzerinde gösterilmiştir.

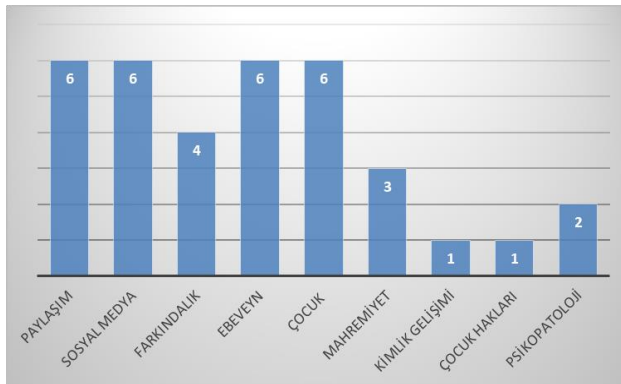


Şekil 1. Derlemeye dâhil edilen çalışmaların PRISMA akış şeması

Şekil 1’de görüldüğü üzere, Yök Tez Tarama (15) ve Dergipark (24) veri tabanından toplamda 39 çalışmaya ulaşılmıştır. İncelenen çalışmaları derlemeye dahil etme kriterleri; Dilinin Türkçe olması ve çalışmada nicel araştırma yönteminin kullanılması olarak belirlenmiştir. Dışlama kriterleri ise yayınlanma dilinin Türkçe olmaması, nitel çalışmalar, karma çalışmalar, özet kısmı anlaşılmayanlar, tam metnine ulaşılmayanlar, deneysel yöntemle yapılanlar, ölçek geliştiren yayınlar, derleme ve bibliyometrik analizle yapılmış olan çalışmalardır. Tarama sonucunda ulaşılan 39 çalışmadan; 1 tanesi duplikasyondan dolayı, 1 tanesi özet kısmının açıklayıcı olmaması, 1 tanesinin tam metnine ulaşılmaması, 5 tanesinin farklı dilde olması, 9 tanesinin derleme, 4 tanesinin metodolojik, 11 tanesinin nitel, 2 tanesinin karma ve 1 tanesinin bibliyometrik çalışma olması nedeniyle toplamda 33 çalışma çıkarılmıştır. Araştırma kapsamına 2020 -2024 yılları arasında yapılan 6 çalışma alınmıştır.

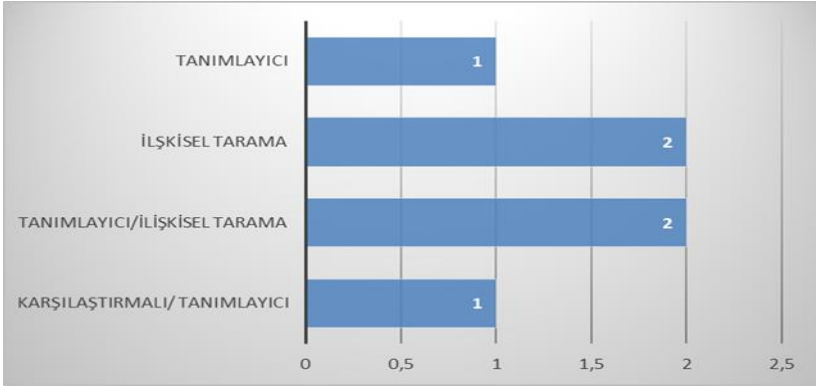
Bulgular

Sharenting ile ilgili yapılan nicel çalışmalarda vurgulanan diğer kavramlara ilişkin bulgular Grafik 4’de yer almaktadır. Sharenting ile ilgili 6 nicel çalışmada anahtar kelimeler ve yayın tam metin okumalarında üzerinde durulan kavramlar dikkate alınarak yapılan analiz sonucunda öncelikle çocuk, ebeveyn, paylaşım, sosyal medya kavramlarının ilk sırada yer aldığı, ardından farkındalık, mahremiyet, kimlik gelişim, çocuk hakları kavramlarının sıralandığı görülmektedir. Sharenting kavramında özellikle geri bildirimlerin olumlu ve olumsuz olabileceği, olumsuz geribildirimlerde ise çocuğun kimlik gelişiminin zedelendiği, ebeveynin ise benlik sunumunun olumsuz yönde etkilendiği belirtilmektedir. Olumlu geri bildirimlerde ise ebeveynler arasında olumlu davranışların gelişmesi açısından rekabet ortamının olumlu olacağı üzerinde durulmaktadır (Otero, 2017).



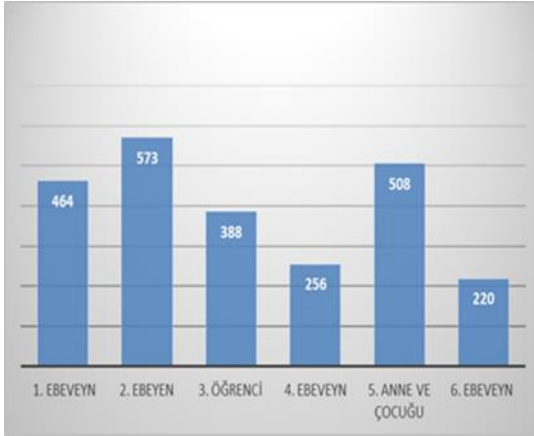
Grafik 4. Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmalarda vurgulanan diğer kavramlar

Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmaların yöntemlerine göre dağılımına ilişkin bulgular Grafik 5’de yer almaktadır. Sharenting konusunda yapılan 6 nicel makalenin yöntem bölümünde 2 ilişkisel tarama, 2 tanımlayıcı ve ilişkisel tarama, 1 tanımlayıcı ve 1 tanımlayıcı karşılaştırma modellerinin kullanıldığı görülmektedir.



Grafik 5. Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmaların yöntemlerine göre dağılımı

Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmaların örnekleme yöntemi incelendiğinde bütününde ulaşılabilir olan evrenden kolayda örnekleme modelinin seçildiği görülmektedir. Örneklem sayısına ve türüne göre dağılımına ilişkin bulgular ise Grafik 6’da yer almaktadır. Araştırmada örneklem sayılarının 220 ile 573 arasında değiştiği görülmektedir. Örneklem türü ele alındığında ise Esgin ve ark. (2022)’lerinin çalışmasında öğrencileri seçtiği, Taşcı ve Önal (2024)’ in anne ve çocuğunu birlikte seçtiği, diğer 4 çalışmada ise ebeveynlerden birinin seçildiği görülmektedir.



- 1.EBEVEYN, Akpınar ve ark., 2020
- 2.EBEVEYN, Eyrice ve Ziyalar, 2022
- 3.ÖĞRENCİ, Esgin ve ark., 2022
- 4.EBEVEYN, Bat ve Şahin, 2024
- 5.ANNE VE ÇOCUĞU, Taşcı ve Önal, 2024
6. EBEVEYN, Aydoğan, Öztürk ve Derin, 2024

Grafik 6. Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmalarda kullanılan örneklem sayısına ve türüne göre dağılımı

Sharenting konusunda yapılan nicel çalışmaların özellikleri Tablo 1’ verilmiştir. Araştırmada çalışmaların amaçları, çalışmalarda kullanılan veri toplama araçları, yapılan analizler, elde edilen bulguların genel özellikleri ve sonuçları görülmektedir.

Tablo 1’de sharenting konusunda ele alınan çalışmaların amaçları incelendiğinde; Akpınar ve arkadaşlarının (2020) ve Eyrice ve Ziyalar’ın (2022) yaptıkları çalışmalarda ebeveynlerin sharenting konusundaki bilgi, tutum ve paylaşım düzeylerini ve farkındalıklarını belirlediği, Esgin ve arkadaşlarının (2022) çalışmasında ebeveynlerin çocuklarına yönelik içerik paylaşımlarının çocuğun (18-21 yaş) dijital kimlik inşasındaki rolünü incelediği, Bat ve Şahin (2024) çalışmasında, ebeveynlerin sharenting tutumlarını etkileyen faktörleri ve bu davranışların ebeveynlerin psikolojik sağlığı ile olan ilişkisini belirlediği, Taşcı ve Önal (2024) çalışmasında, ebeveynlerin sharenting konusundaki paylaşımları, farkındalıkları ve çocukların problemlili internet kullanımına olan etkisini incelediği, Aydoğan ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında ise annelerde sharenting eyleminin altında yatan psikotraumatik dinamikleri belirlemek için yapıldığı görülmektedir (Tablo 1).

Araştırmada ele alınan çalışmaların veri toplama araçlarına bakıldığında; Akpınar ve arkadaşlarının (2020) ve Eyrice ve Ziyalar’ın (2022) yaptıkları çalışmalarda anket, Esgin ve arkadaşlarının (2022), Bat ve Şahin’in (2024), Taşcı

ve Önal'ın (2024), Aydoğan ve arkadaşlarının (2024) çalışmalarında ise anket ve ölçeklerin birlikte kullanıldığı görülmektedir (Tablo 1).

Araştırmada incelenen tüm çalışmalarda tanımlayıcı istatistiklerin kullanıldığı görülmektedir. Bir çalışmada ki-kare testi, üç çalışmada bağımsız gruplar arası t testi, anova, dört çalışmada Pearson Korelasyon analizi, iki çalışmada çoklu regresyon analizi, Mann-Whitney U testi, Kruskal-Wallis testlerinin kullanıldığı görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1'de sharenting konusunda ele alınan çalışma bulgularının özellikleri ebeveyn farkındalıklarına yönelik veriler sunulmuştur. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde; Akpınar ve arkadaşlarının (2020) ve Eyrice ve Ziyalar'ın (2022) yaptıkları çalışmalarda ebeveynlerin sharenting konusunda hassasiyetlerinin yeterli olmadığı ve ebeveynlerin bu konuda farkındalıklarının düşük olduğu belirtilmektedir. Bat ve Şahin (2024) çalışmasında ebeveynlerin duygusal ve bilişsel ihtiyaçlarını karşılamak için çocukları ile ilgili paylaşım yaptıkları ve ebeveynlerin psikolojik semptomlarının artmasının ebeveynlerin yaptıkları paylaşımları arttırdığı ifade edilmektedir. Esgin ve arkadaşlarının (2022) öğrencilerle yürüttüğü çalışmasında ebeveynlerin çocukların yapılan paylaşımlardan rahatsızlık duymalarını bilmelerine rağmen paylaşımlara devam ettikleri ve çocukların ise bu durumdan memnun olmadıkları görülmektedir. Taşçı ve Önal'ın (2024) çalışmasında ebeveynlerin bilinçli medya kullanımı ve paylaşan ebeveynlik hakkında yeterli bilgi sahibi olmadıkları, paylaşımlarını bilişsel ihtiyaçlarını gidermek için yaptıkları, fakat sosyal medyanın risklerinden çocuklarını koruyabildikleri problemlili internet kullanımını azaltabildikleri belirlenmiştir. Aydoğan ve arkadaşlarının (2024) çalışmasında da sosyal medya kullanan ve kullanmayan anneler arasında yapılan karşılaştırma da çocukları ile ilgili paylaşım yapan annelerde psikiyatrik belirti düzeylerinin çocuklarını sosyal medyada paylaşmayan annelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Araştırma Kapsamına Alınan Çalışmaların Özellikleri

Araştırma	Amaç	Yöntem	Örneklem	Ölçüm araçları	Yapılan analizler	Bulgular	Sonuç
Alkınar ve ark., 2020	Ebeveynlerin Sharenting konusunda farkındalık düzeylerini artırmak, bilgi ve tutumlarını değerlendirmek	Karşılaştırmalı/ tanımlayıcı	Kolayda örneklem, 464 ebeveyn/anne ya da baba	Anket	Tanımlayıcı istatistikler, ki-kare testi, bağımsız gruplar arasında t testi	Ebeveynlerin; -%65,3'ü çocuğun fotoğraf-videolarını sosyal medyada paylaşmanın mahremiyet ihlaline girdiğini bildiği, -%62,9'u fotoğraf-videoların başkaları tarafından kullanılabileceğini düşündüğü -%55,2'si paylaşılan fotoğraf-videoların ileride rahatsızlık duyabileceğini düşündüğü, -%65,5'i çocuk ile ilgili komik olayları sadece eş ile paylaşmadığı, -%73,3'ü çocuğun deniz, havuz kenarında çıplak şekilde fotoğrafını paylaştığı belirlenmiştir.	Ebeveynlerin sosyal medyada çocuklarına ilişkin paylaşım yapmalarına karşın sharenting konusunda hassas oldukları ancak farkındalıklarının yeterli olmadığı görülmektedir.
Eyice ve Ziyalar, 2022	Türkiye'deki ebeveynler arasında sharenting davranışının sıklığı ve ebeveynlerin konuyla ilgili farkındalığını ölçmek	Tanımlayıcı	Kolayda örneklem, 573 ebeveyn/anne ya da baba	Anket	Tanımlayıcı istatistikler,	Ebeveynlerin; -%68,2'si sosyal medya platformlarında çocuklarının görüntülerini paylaşmakta, -Görüntülerini en fazla Instagram'da (%87,2), paylaştığı, -Paylaşılan fotoğrafların %94,1'inde çocuğun yüzünün görüldüğü, -%33'ü paylaşım yaparken çocuktan izin aldığı -%53,5'i izinsiz görüntü paylaşımı için bir yaptırım uygulanması olmasının gerektiğini düşündüğü belirlenmiştir.	Ebeveynler arasında sharenting davranışının yaygın olduğu ve farkındalıklarının yeterli olmadığı görülmektedir.
Eğin ve ark., 2022	18-21 yaş grubunun, dijital yerlere yönelik	İlişkisel tarama modeli	Kolayda örneklem, 388 öğrenci	Anket	Tanımlayıcı istatistikler,	Öğrencilerin ebeveynleri tarafından;	Ebeveynlerin çocuğunun benlik saygısının, kişisel bilgileri üzerindeki kontrol

	İçerik paylaşımlarının dijital kimlik inçacundaki rolünü incelemek			Ölçeği Paylaşımlara Yönelik Tutum Ölçeği	bağımsız gruplar arası t testi, Anova, Pearson Korelasyon	-Sosyal medyada içerik paylaşılmasından önce kendilerinden izin alınmasını istedikleri, -Paylaşımın menunun olmadıkları takdirde kaldırılmasını talep ettikleri, -Kendileri ile ilgili içerik paylaşım sayısını arttırmaya menunun olmadıkları, -Kendilerine yönelik eğitim-öğretim hayatları ile ilgili paylaşımlarından menunun olmadıkları ve bunu mahremiyet ihlali olarak gördükleri, -Kendileri ile ilgili en çok video paylaşımından rahatsız oldukları, -Kendileriyle ilgili olarak daha çok sosyal motivasyonu ve ebeveyn tavsiyesi motivasyonu için paylaşım yaptıklarını düşündükleri belirlenmiştir.	hakların, kişiliğinin dijital dünyadaki temsil yetisinin ve bütünlüğünün korunması adına, sosyal medyada içerik paylaşımlarında hassasiyet göstermelerinin bir zorunluluk haline geldiği görülmektedir.
Bar ve Şahin, 2024	Ebeveynlerin sharenting tutumlarını etkileyen faktörleri ve bu davranışların ebeveynlerin psikolojik sağlığı ile olan ilişkisini anlamak	Tanımlayıcı / ilişkisel tarama modeli	Kolayda örnekleme, 256 ebeveyn	Kişisel Bilgi Formu, Sharenting Ölçeği Belirti Tarama Listesi (SCL-90R)"	Tanımlayıcı istatistikler, yüzde Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis test Pearson Correlation	Ebeveynlerin; -%62,9'unun sharenting düzeyinin orta düzeyde olduğu -Paylaşım yaparak en fazla bilişsel-duygusal ihtiyaçlarını karşıladıkları, -Eğitim düzeyleri arttıkça duygusal ihtiyaçlarının azaldığı, -Çocuk hakkında karar vermede kendini yetkili gördükçe sharenting puanının arttığı, Psikolojik semptomları arttıkça, sharenting puanlarında arttığı belirlenmiştir.	Ebeveynlerin psikolojik sağlığının sharenting davranışına etki edebileceği sonucuna ulaşılmıştır.
Taycı ve Onal, 2024	Çocukları ile ilgili fotoğraf ve bilgi paylaşma davranışlarının,	Tanımlayıcı / ilişkisel tarama modeli	Kolayda örnekleme, 254 ebeveyn ve	Veri formu Paylaşım Ebeveynlik Ölçeği Dijital	Tanımlayıcı istatistikler,	Ebeveynlerin; -Çocuklarını dijital dünyanın etkili kullanımına yönlendiremediği, fakat, sosyal dünyanın risklerinden korumada	Ebeveynlerin paylaşım davranış ve bilinçli medya kullanım konusundaki

	dijital farkındalıklarının ve tutumlarının çocukların problemleri internet kullanımını düzeylerine etkisinin incelenmesi	bu ebeveynlerin 254 çocuğu	Ebeveyn Farkındalık Ölçeği Dijital Ebeveyn Tutum Ölçeği (çocuklara) İnternet Bağımlılık Ölçeği	çoklu doğrusal regresyon	etkili olduğu problemleri internet kullanımını azalttığı, -Çocuğunun paylaşılan ebeveynlik hakkında bilgi sahibi olmadığı, bu konudaki bilgi düzeylerinin düşük olduğu, -Çocuğun çocuklarının fotoğraflarını düzenli aralıklarla paylaştığı ve bu paylaşımların sebeplerinden en ön plana çıkanın bilizel ihtiyaçlar olduğu belirlenmiştir.	farkındalığın düşük olduğuna ulaşılmıştır.
AydoğanÖztürk ve Derin, 2024	ilişkisel tarama modeli	Kolayda örneklem, 220 ebeveyn (110 sosyal medya paylaşan anne ve 110 sosyal medya paylaşmayan anne)	Demografik ve Psikotraumatooloji Temelli Görüşme Formu, Paylaşılan Ebeveynlik Ölçeği, Çocukluk Çağı Ruhsal Travma, Disosiyatif Yaşantılar ve Kümlatif Travma Ölçeği ve Kısa Semptom Envanteri	Tanımlayıcı istatistikler, bağımsız gruplar arası t testi, Anova, Mann-Whitney U, Pearson Korelasyon, Çoklu doğrusal regresyon	Ebeveynlerin (annelerin); -Çocuğunun sosyal medyada paylaşan annelerin disosiyatif yaşantılarının, çocukluk çağı travmalarının, kümlatif travmalarının ve psikiyatik belirti düzeylerinin çocukların sosyal medyada paylaşmayan annelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.	Ebeveynlerin ruhsal sağlığının sosyal medya kullanımlarına etkilediği görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda giderek yaygınlaşan ve ebeveynlerin çocukları hakkındaki kişisel bilgileri ve görüntüleri paylaşması olarak bilinen sharenting davranışı ile ilgili Türkiye’de yapılan nicel çalışmalar araştırılmıştır. Literatür incelendiğinde sharenting konusunda genellikle yapılan çalışmaların nitel çalışma olduğu görülmüştür. İlgili konu ile alakalı nicel çalışma sayısının sınırlı sayıda olduğu görülmektedir. Yapılan nitel çalışmalarda, sharenting konusunda yapılan paylaşımlara yönelik içerik analizlerini yapma, ebeveyn tutum ve farkındalıklarını belirlemeye yönelik ölçekler ve başka ölçüm araçları geliştirme ve alan yazına yönelik derlemelerin, nicel çalışmalarda ise sharentingi belirlemek, farkındalığını değerlendirmek, ilişkili olabilecek diğer faktörlerin araştırıldığı görülmektedir. Bu sistematik derlemelerde ise sharenting davranışını ele alan nicel çalışmaların özellikleri ve sonucuna ilişkin çıkarımları, ilgili literatür kapsamında tartışılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde;

1. Ebeveynlerin yaptıkları paylaşımlardan çocuklarının memnun olmadıkları ve çocuklarından genelde izin almadıkları, çocuklarının mahremiyetine ve kimlik gelişimine zarar verdikleri,
2. Ebeveynlerin çocukları ile ilgili paylaşım yapmalarının kendi duygusal ve bilişsel ihtiyaçlarını karşıladığı,
3. Ebeveynlerin sharenting konusunda hassasiyetlerinin yeterli olmadığı ve ebeveynlerin bu konuda farkındalıklarının düşük olduğu,
4. Ebeveynlerde psikolojik semptomlar arttıkça çocukları ile ilgili daha fazla bilgiyi sosyal medyada paylaştıkları sonucuna varılmıştır.

Sharenting konusunda yapılan bu çalışmada ele alınan çalışmalarda, sharenting kavramı genel olarak ebeveyn, çocuk, paylaşım, sosyal medya kavramları çerçevesinde açıklanmıştır. İnsanlar internetin gelişimiyle birlikte sosyal medya ağlarını oldukça yaygın bir şekilde birçok amaç için kullanmaya başlamıştır. Bugünün ebeveynleri, çocukları ile ilgili paylaşım ortamı olarak sosyal medya platformlarını kullanmayı, bir çeşit ebeveynlik deneyimi olarak görmektedirler (Archer ve Kao, 2018). Sharenting kavramı çalışmalarda genellikle olumsuz ebeveynlik çerçevesinde bahsedilmektedir. Ebeveynlerin de hem kendileri ile hem de çocuklarına ilişkin bilgi ve içerikleri bilinçli ya da bilinçsizce sosyal medyada paylaştıkları görülmektedir. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan bir çok çalışmada katılımcıların çoğunluğunun çocukları ile ilgili paylaşım yaptıkları belirlenmiştir (Kopecky ve et al., 2019; Eyryce 2022). Ancak ülkemizde sosyal medya kullanımının yüksek olmasına rağmen paylaşım oranının daha az olması, ebeveynlerin geleneksel olarak profil kullanmak istememelerine bağlanmaktadır. Bu paylaşımlarda paylaşılan birçok verinin

neden paylaşıldığı, paylaşımların ahlaki, etik ve yasal açıdan uygunluğu en çok tartışılan ve araştırılan konulardan biri olmuştur (Baloğlu, 2023). Ebeveynlerin kendilerine ait bilgi ve içerikleri paylaşmaları önemli bir sorun olarak görülmezken, çocuklarına ait paylaşımların doğru olmadığına yönelik görüşlerin ise her geçen gün artan kanıtlarla desteklendiği dikkat çekmektedir. Sosyal medya ağlarında ebeveynlerin, çocukları henüz anne karnındayken paylaşımlara başladığı, özel süreçleri olan ilk adım atma, dış çıkarma, uyuma, ağlama dahil birçok özel anını içeren ergenlik yaşlarına kadar olan eylemlerini paylaştıkları görülmektedir. (Eyrice, 2022; Marasli ve ark., 2016; Erişir ve Erişir, 2018). Paylaşımlar sayesinde ebeveynler henüz kim olduğunun bile farkında olmayan çocukları için internet ortamında paylaştıkları video ve fotoğraf içerikleri ile çocuklarının dijital ayak izini oluşturmaktadır. Dijital ayak iziyle istenilen herhangi bir zamanda internet ortamında her şeyin paylaşılabılır, aranabilir ve korunabilir olması çocuk ile ilgili bilgilere kolayca ulaşabilme ve ifşa olabilme imkanı sunar. Bu bağlamda çocuk henüz dijital kimliğini oluşturmamışken ebeveynler tarafından dijital ayak izinin oluşturulması çocuklarda hak ihlallerine neden olmaktadır. Sonuçta ebeveynin paylaşım yapma özgürlüğü ile çocukların mahremiyeti bozulmaktadır. Bu durumun çocukların yaşamını ilerleyen süreçte olumsuz olarak etkileyebileceği, çocuğun benlik saygısına ve kimlik gelişimine zarar verebileceği üzerinde durulmaktadır (Barnes ve Potter, 2021; Steinberg, 2017; Brosch, 2018, Kopuz ve ark. 2022; Küçükali ve Serçemeli, 2019; Otero, 2017). Ayrıca ebeveyn tarafından çocuk için oluşturulan bu dijital kimlik ve ayak izi, çocukların ileride kendilerini bu platformlarda temsil etmek istedikleriyle uyuşmayabilir. Yapılan çalışmalarda çocukların, ebeveynlerinin sosyal medyada kendileriyle ilgili içerikleri paylaşmadan önce sorgulanmasını ve izin alınmasını istedikleri belirtilmektedir (Sarkadi ve ark., 2020; Doğan Keskin ve ark., 2023).

Ebeveynlerin yaptığı paylaşımlarla çocukların karşılaşacağı diğer risklerden biri kimlik hırsızlığıdır. Özellikle çocuğa ait kişisel bilgiler (tam ad soyad, doğum tarihi, doğum yeri gibi) çalınarak kullanılabilir. Ayrıca gönderi ve paylaşımlarda çocuğun gittiği kreş ya da kurslara ait bilgilerin paylaşılması, kötü niyetli kişiler tarafından istismar ve kaçırılmaya sebep olabilmektedir. Çocuklar için özel kalması gerekli olan her türlü psikolojik ve sosyal bilgiler ve başka kişiler tarafından suistimale açık ve utanmaya sebep olacak bilgi ve görüntüleri paylaşılmamalıdır. Çocukken çekilen fotoğraflar sevimli olarak görülse de ileride küçük düşürücü, alay edici, tehdit ve şantaj gibi durumlarla karşı karşıya kalınmasına sebep olabilmektedir. (Baloğlu, 2023; Durmuş, 2020; Günüç, 2020). Ayrıca çocuklarına özel hesaplar açan ebeveynler, “instagram ünlüsü”, “instagram annesi” olarak durumu daha ileri taşımakta ve çocuklarını böylelikle popüler bir ticari ürüne dönüştürebilmektedirler (Durmuş, 2020; Günüç, 2020).

Bu durum yine çocuğun ihmal ve istismarına neden olmaktadır. Böylelikle çocuğun benlik gelişimi olumsuz etkilenebilmektedir.

Sosyal medyadaki sharenting paylaşımlarının geri bildirimlerinin olumsuz olduğu kadar olumlu sonuçları da vardır. Ebeveynler, sorumluluklarını yerine getirme konusunda toplumun onayını almak için sharentingi psikolojik bir tatmin aracı olarak kullanmaktadırlar (Holiday vd., 2022). Ebeveynlerin paylaştıkları içeriklere gelen beğeni ve yorumlar ebeveynlik rolünde memnuniyeti arttırmaktadır. Burada en önemli motivasyon kaynağının paylaşımların izlenmesi, arkadaşlar ve akrabalarla bağlantı içinde olma isteği ve diğer ebeveynlerden gelecek olan önerilerin olduğu belirtilmektedir (Bessant, 2018). Başka bir deyişle, hem paylaşım yapma hem de paylaşımlardan öğrenim sağlama açısından sosyal medyada yer alan ebeveyn gönderileri önem taşımaktadır. Günümüzde ebeveynler iyi ebeveynlik statülerini kamuoyuna duyurma ve kanıtlama ihtiyacını, çocuklarının hayatlarını ve alışkanlıklarını sosyal ağlarda paylaşarak karşılıyorlar; bu nedenle gerçek sosyal tatminin sanal sosyal platformlardan geçtiği görülüyor (Conti ve ark., 2024). Hayatların teknoloji tarafından derinden etkilendiği ve gerçek kimliklerin dijital kimliklerle örtüştüğü bu zamanda, yapılan paylaşımlarda ebeveynler kendi benliklerini de sunmaktadırlar. Kendilerini başkalarının görmesini istediği şekliyle sunma çabası ve ideal benlik anlayışına dayanarak bunu gerçekleştirirler. Goffman'ın (1959) Benlik Sunumu Kuramına dayanan bu yaklaşımda ebeveynlerin sosyal medya ağlarında paylaşımlarının beğenilmesi şarttır. Paylaşımda beğeni arttıkça ebeveynin başkaları tarafından kabulü, tanınırlığı, popülerliği ve aynı zamanda bilişsel ve duygusal açıdan tatminkarlığı da o oranda artmaktadır. Paylaşımlarda ebeveyn gerçek benliğini değil ideal benliğini yani başkaları tarafından beğenilen benliğini sunar. Goffman (1959) bu durumu tiyatro metaforuyla açıklarken gerçek benliğin bir oyuncu olduğunu, oyuncu benliğin ise ideal benliği sunan aktör olduğunu ifade eder. Böylece ideal benlik için çaba sarf edilirken başkalarının onayı ve beğenisi esastır (Goffman, 1959; Albayrak, 2019; Walrave vd., 2022). Ayıca bir diğer önemli etken ebeveynlerin ilgi ve uzmanlık alanlarıdır. Ebeveynlerin ilgi ve uzmanlık alanlarına göre yaptıkları paylaşımlarda, toplumda olumlu bir rol model olabilme ve faydalı bilgiler verme açısından sosyal medya platformları önemli bir fırsat ortamı sağlamaktadır. Ebeveynlerin paylaşımlarda çocukları kullanmadan ve ön plana çıkarmadan çocuk büyüme, çocuk eğitimi ve gelişimi gibi ebeveynlere çeşitli bilgi ve önerileri sunan yaklaşımların olumlu katkıları vardır. Böylece müzisyen anne, gezgin anne, doğal anne, oyuncu anne bunların yanı sıra akademisyen anne, öğretmen anne, uzman anne gibi farklı kullanıcı isimleri ile oluşturulmuş olan sosyal medya hesapları da gün geçtikçe artmaktadır (Steinberg, 2017).

Ebeveynler çocuklarıyla geçirdikleri anıları ve vakitleri arşivlemek daha sonrasında dönüp tekrar bakabilmek adına da sosyal medyada paylaşımlar yapabilmektedirler. Ebeveynlerin bu tür paylaşımlarının arkasındaki neden, çocuklarının büyüdüklerinde geçmişe dönük anıları görebilmelerini sağlamak istemeleridir. Ayrıca ebeveynlerin çocuklarının motor ve psikososyal gelişimlerini görsel ve videolar ile kayıt altına almalarının bir başka nedeni ise çocukların gelişim dönemlerini takip edebilmek ve değerlendirmek olduğu da belirtilmektedir (Latipah ve diğ., 2020).

Araştırma kapsamında ve yurt dışında yapılan diğer çalışmalarda ebeveynlerin sharenting yaptıklarında dikkat edilecek noktaların neler olduğunu bilmedikleri ve çocuklarının yaşayabileceği riskleri yeterince bilmedikleri belirlenmiştir. Ayrıca ebeveynlerin paylaşımlarla ilgili mevzuatın durumu ve sosyal medya platformlarının gizlilik politikalarına ilişkin farkındalıkları da eksiktir (Conti ve ark., 2024; Sarkadi ve ark., 2020; Verswijvel ve ark., 2019). Sharenting hakkında “farkındalıklı ebeveynlik”in beş temel özelliği vardır (Geurtzen vd., 2015). (1) Çocuğun iletmeye çalıştığı şeyi doğru bir şekilde algılayabilmek için tüm dikkatle dinlemek, (2) Ebeveynin kendisini ve çocuğunu yargısız kabul etmesi gerekir. Bunun için çocuğun özelliklerini takdir etmek, zorluklar, hatalar ve karşılanmayan beklentiler olacağını kabul etmek, ancak aynı zamanda çocuğun davranışı için net standartlar belirlemek önemlidir. (3) Ebeveyn çocuğun duygusal ihtiyaçlarına daha az önem vermeli ve daha fazla yanıt vermeli; kendisinin ve çocuğunun duygularının farkında olmalı, doğru bir şekilde tanımalıdır. (4) Ebeveynler hedeflerine ve değerlerine uygun ebeveynlik yapmalıdır. (5) Ebeveynin kendisine ve çocuğuna şefkatli olması gerekir (Shorey ve Ng, 2021).

Sharenting risklerini azaltmak ve bilinçli yapılması sağlamak için, gizliliği sağlayan stratejiler vardır. Ebeveynlerin uygulayabileceği belirli stratejiler çocuğa odaklanmayı azaltır ve görüntülerin fotoğrafik ve mekansal bağlamlarını vurgular. Çocuğu tanınmaz hale getirmeye odaklanan beş tür fotoğrafik uygulama vardır. Bunlar; (1) ‘Gizli çocuk’ çocuğu tanınmaz hale getirmek için eşarp veya gözlük gibi niteliklerin kullanılması, (2) ‘Uzaktaki çocuk’ çocuğu daha az tanınabilir hale getirmek için onu uzaktan fotoğraflamak, (3) ‘Arkadan çocuk’ arkadan ve daha geniş bir bağlamda fotoğraflamak, (4) ‘Aralıklı çocuk’ çocuğun belirli bir vücut bölümünü, örneğin bir eli veya ayağını fotoğraflamak, (5) ‘Dijital olarak işlenmiş çocuk’ çocuğu yada belirli bir vücut bölümünü seçerek fotoğrafı tanınmaz hale getirmek için bir ifade kullanmaktır (Davidson-Wall, 2018). Fotoğrafi çekme ve düzenleme yönteminin ötesinde, bazı ebeveynler için diğer potansiyel tanımlayıcı bilgilerden kaçınmak da önemlidir. Örneğin, bazıları yalnızca bir çocuğun baş harflerini veya bir takma ad kullanır.

Ebeveynler sosyal medya gönderilerinin erişimini ayarlayabilir ve belirli bir takipçi grubuyla paylaşabilirler. Bu stratejiler sharenting'in dezavantajlarını azaltmak ve sharenting'in sunduğu avantajlardan yararlanmak için kullanılabilir (Autenrieth, 2018; Ranzini vd., 2020).

Çocuklarını sosyal medyada paylaşan ve paylaşmayan ebeveynlerle yapılan çalışmalarda geçmişte ya da sonrasında bireylerin yaşadığı psikolojik semptomların, psikopatolojilerin ebeveyn olduktan sonra da sharenting durumlarını etkileyebildiği görülmektedir (Aydoğan, 2024; Bat ve Şahin, 2024; Ocakoğlu ve ark., 2023). Kendilerini diğer ebeveynlerle karşılaştıran ebeveynlerin çocuklarıyla ilişkilerinde duygusal olarak daha az ulaşılabilir oldukları belirtilmiştir (Bayraktar ve Çelik, 2025).

Sonuç ve Öneriler

Tanım olarak ele alındığında “sharenting” ebeveynin gerçekleştirmiş olduğu bir davranıştır. Çocuğun sorumluluğunun ebeveynlere ait olduğu düşünüldüğünde çocuk ve çocuk ile ilgili yapılan paylaşımlar ebeveynlerinin inisiyatifinde gerçekleştirilmektedir. Karar verici ve kararları uygulayıcın anababalar olduğu göz önüne alındığında paylaşımlar noktasında ebeveynlerin durumlara ve hangi durumlarda paylaşım yapmaya yaklaşımları önemlidir. Ebeveynler daha çok çocuk odaklı paylaşımlar yapmaktadır, bununla birlikte dijital ortamların taşıdığı olası risklerin farkında olmalı, paylaşımlarda nelere dikkat etmeleri gerektiğini bilmeli ve çocuklarının mahremiyetine dikkat etmelidir. Bu kapsamda ebeveynler ve çocuklar sosyal medyanın doğru kullanımı ile ilgili doğabilecek sorunlar hakkında bilgilendirilmeleri sağlanmalı ve bu bireylere farkındalık kazandırılmalıdır. Çocuğun kişiliğini, güvenliğini ve birey olarak varlığını herhangi bir tehlikeye düşürmeyecek şekilde yapılan paylaşımların “makul” dur. Ancak “makul” düzeyini tam anlamı ile ifade eden, herkesçe kabul gören bir ölçüt bulunmamaktadır. Bu yönüyle değerlendirildiğinde anababaların çocukları hakkında hangi bilgileri, hangi düzeyde paylaşabileceklerine dair bazı düzenlemeler yapılabilir. Çocuk hakları ve çocuk çıkarlarını korumak için ulusal düzeyde politikalar, yasalar oluşturulmalı, çocuklarını bu şekilde sosyal medya platformlarında malzeme haline getiren ebeveynler hakkında ilgili yasal süreçler başlatılmalıdır. Bu nedenlerle medyanın desteğini alarak, sharenting farkındalığını yaratmak önemlidir (Garmendia ve ark., 2022).

KAYNAKLAR

- Akkoç, B., & Ayyıldız, T. (2022). Yeni bir çocuk hakları ihlali şekli: “Paylaşan ebeveynlik” ve pediatri hemşirelerinin rolü. *Akdeniz Hemşirelik Dergisi*, 1(2), 77–82.
- Akpınar, B. H., Paylan, N., Etlik, Ş., Erus, B., & Karakoç, H. (2020). “Sharenting” konusunda ebeveynlerin farkındalık düzeyleri. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(2), 8–18.
- Alemdar, E. (2022). Annelerin paylaşan ebeveynlik (Sharenting) eylemlerini inceleyen ölçek geliştirme çalışması [Yüksek lisans tezi, Beykent Ünivers.] YÖK Tez Merkezi.
- Alemdar, E., & Kahraman, S. (2023). Annelerin paylaşan ebeveynlik (sharenting) eylemlerini inceleyen ölçek geliştirme çalışması. *International Journal of Social Sciences and Education Research*, 9(1), 70–82.
- Archer, C., & Kao, K. T. (2018). Mother, baby and Facebook makes three: Does social media provide social support for new mothers? *Media International Australia*, 168(1), 122–139.
- Aslan, S. (2022). Ebeveynlerin çocuklarıyla ilgili sosyal medya paylaşımlarının (sharenting) incelenmesi [Yüksek lisans tezi, İnönü Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Autenrieth, U. (2023). The case of “Sharenting” Parental action strategies in the contested field of visualizing children in online environments. In *Families and new media: Comparative perspectives on digital transformations in law and society* (pp. 113–129). Springer Fachmedien Wiesbaden.
- Ayçiçek, İ. G. (2024). Thinking about children before posting: An intervention for changing parents' attitudes towards sharenting [Yüksek lisans tezi, Bahçeşehir Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Aydoğan, M. (2024). Paylaşan ebeveynliğin psikotraumatojik bileşenleri ve dissoanalitik dinamikleri [Yüksek lisans tezi, İstanbul Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Bahar, G., & Oğuz, Y. (2023). Dijital çağda çocuğun mahremiyet hakkının korunması: Paylaşan anne-babalar özelinde sosyal medya ve çocuk istismarı [Yüksek lisans tezi, İstanbul Bilgi Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Baloğlu, E. (2023). Instagram çağının dijital ebeveynleri: Sharenting bağlamında bir inceleme. *TRT Akademi*, 8(19), 766–785.
- Barnes, R., & Potter, A. (2021). Sharenting and parents’ digital literacy: An agenda for future research. *Communication Research and Practice*, 7(1), 6–20.

- Baştemur, Ş., & Kurşuncu, M. A. (2022). Sharenting: Why parents share their children's photos on social media? *Ordu Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Sosyal Bilimler Araştırmaları Dergisi*, 12(3), 2911–2928.
- Baştemur, Ş., Borucu, D. H., & Bulut, S. (2021). Ebeveynlerin çocuklarının fotoğrafını sosyal medyada paylaşmasının (sharenting) psikolojik sonuçları: Bir sharenting olgu incelemesi. *Turk Journal of Child and Adolescent Mental Health*, 28(2), 166–173.
- Bat, İ. (2024). Ebeveynlerin okul öncesi çocukları ile ilgili sosyal medya paylaşımlarına dair tutumları ve ilişkili faktörlerin incelenmesi [Yüksek lisans tezi, Giresun Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Bayraktar, F., & Çelik, D. (2025). The mediating role of social comparison between parental self-efficacy and sharenting. *Türk Psikiyatri Dergisi*. Advance online publication.
- Bekdaş, A. (2021). Sharenting: Sosyal medyada ebeveyn ve çocuk olmak [Yüksek lisans tezi, Ordu Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Brosch, A. (2018). Sharenting—Why do parents violate their children's privacy? *The New Educational Review*, 54(4), 75–85.
- Cansızlar, M. M. (2023). Beliren yetişkinlerin sharenting yaşantılarına ilişkin görüşleri: Nitel bir çalışma [Yüksek lisans tezi, Aksaray Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Collins Dictionary. (2020). Sharenting. <http://www.collinsdictionary.com/submission/11762/Sharenting>
- Conti, M. G., Del Parco, F., Pulcinelli, F. M., Mancino, E., Petrarca, L., Nenna, R., Di Mattia, G., Matera, L., La Regina, D. P., Bonci, E., Caruso, C., & Midulla, F. (2024). Sharenting: Characteristics and awareness of parents publishing sensitive content of their children on online platforms. *Italian Journal of Pediatrics*, 50(1), Article 135.
- Çimke, S., Yıldırım Gürkan, D., & Polat, S. (2018). Sosyal medyada çocuk hakkı ihlali: Sharenting. *Güncel Pediatri*, 16(2), 261–267.
- Çitil Akyol, C., & Sumbas, E. (2023). Sosyal medyada ebeveyn olmak: Babalar nerede? *Abant Sosyal Bilimler Dergisi*, 23(3), 1282–1292.
- Dethloff, N., Kaesling, K., & Specht-Riemenschneider, L. (2023). Families and new media: Comparative perspectives on digital transformations in law and society (p. 272). Springer Nature.
- Doğan Keskin, A., Kaytez, N., Damar, M., Elibol, F., & Aral, N. (2023). Sharenting syndrome: An appropriate use of social media? *Healthcare (Basel)*, 11(10), 1359. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101359>

- Dursun, C. (2019). Ebeveynlerin çocuklarını sosyal medyada teşhiri: Çocuk hakları bağlamında bir değerlendirme. *Çocuk ve Medeniyet*, 4(8), 195–208.
- Erdem, M. I. (2022). Sosyal medyada sharenting kavramı ve ulusal mevzuatta incelenmesi. *Küllüye*, 3(2), 165-183.
- Ergül, G., & Yıldız, S. (2021). Sosyal medyada sosyal annelik: Instagram anneliği. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 11(2), 611-627.
- Erişir, R. M., & Erişir, D. (2018). Yeni medya ve çocuk: Instagram özelinde “sharenting” “paylaşanabalık” örneği. *Yeni Medya*, 4, 50-64.
- Er, S., Özgül, T., Yılmaztürk, N. H., & Çok, F. (2022). Anababaların çocuklarıyla ilgili sosyal medya paylaşımları. *Ankara University Journal of Faculty of Educational Sciences (JFES)*, 55(1), 239-262.
- Er, S., Yılmaztürk, N. H., Özgül, T., & Çok, F. (2022). Parents’ shares on Instagram in the early days of the COVID-19 pandemic. *Turkish Journal of Education*, 11(1), 1-15.
- Esgin, Y., Gezmen, B., & Özsürünç, R. (2022). Sosyal medyada ebeveynlerin dijital yerlilere yönelik içerik paylaşımlarının dijital kimlik inşasındaki rolü. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 21(4), 2079-2102.
- Eyryce, E. C. (2022). Sharenting davranışı (paylaşan ebeveynlik) ve ebeveyn farkındalığı: 2021 Türkiye örnekleme (Yüksek Lisans tezi, İstanbul Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi.
- Garmendia, M., Martínez, G., & Garitaonandia, C. (2022). Sharenting, İspanyol çocuklarda ebeveyn arabuluculuğu ve gizlilik. *European Journal of Communication*, 37, 145-160.
- Gökmen, B.D. (2022). Teknoloji bağımlılığı ve mücadele. 1. Baskı. Akademisyen Yayıncılık. 35-124.
- Göral, S. (2022). Paylaşanabalık (sharenting) ölçeği geliştirme çalışması (Yüksek Lisans tezi, Haliç Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi.
- Günüç, S. (2020). Sharenting eyleminin psikolojik açıdan değerlendirilmesi: Türk ve İngiliz annelerinin karşılaştırılması. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 12(Suppl. 1), 281-297.
- Holiday, S., Norman, M. S. ve Densley, R. L. (2022). Sharenting and the Extended Self: Self-Representation in Parents’ Instagram Presentations of their Children. *Popular Communication*, 20(1), 1-15.
- Karaçam, Z. (2013). Sistemik derleme metodolojisi: Sistemik derleme hazırlamak için bir rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 6(1), 26-33.
- Karakoç, E., & Ünlü, T. T. (2021). Oyun mu iş mi? Youtube kidfluencerları üzerine karşılaştırmalı bir analiz. *TRT Akademi*, 6(12), 468-493.

- Karataş, S., & Aydoğan, Ş. (2024). Sosyal medyada ihlal “sharenting” üzerine bibliyometrik bir analiz. İnönü Üniversitesi İletişim Fakültesi Elektronik Dergisi (İNİF E-Dergi), 9(1), 134-157.
- Kopuz, T. (2021). Ebeveynlerin dijital dünyada paylaşımları: Sharenting (Yüksek Lisans tezi, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi.
- Kopuz, T., Turgut, Y. E., & Aslan, A. (2022). Sharenting: Kavramsal bir çözümleme. *Intermedia International E-Journal*, 9(17), 379-390.
- Kopuz, T., Turgut, Y. E., & Aslan, S. A. (2022). Dijital ebeveynlik tutumu ile çocukların güvenli internet kullanımları arasındaki ilişki üzerine bir inceleme. *Adıyaman Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 42, 123-153.
- Küçükali, A., & Serçemeli, C. (2019). Çocukların sosyal medyadaki mahremiyet hakları ve “sharenting” üzerine bir uygulama: Atatürk Üniversitesi örneği. *The Journal*, 12(68).
- Lazard, L., Capdevila, R., Dann, C., Locke, A., & Roper, S. (2019). Sharenting: Pride, affect and the day-to-day politics of digital mothering. *Social and Personality Psychology Compass*, 13(4), e12443.
- Lupton, D., & Williamson, B. (2017). The datafied child: The dataveillance of children and implications for their rights. *New media & society*, 19(5), 780-794.
- Marasli M., Er S., Yilmazturk NH, Cok F. Ebeveynlerin çocukları hakkında sosyal paylaşım sitelerinde yaptıkları paylaşımlar: Sharenting. *Anthropol.* 2016;24:399–406.
- Mascheroni, G., Ponte, C., & Jorge, A. (2018). Digital parenting: The challenges for families in the digital age, yearbook 2018. Nordicom, University of Gothenburg.
- Morva, O., & Gül Ünlü, D. (2022). Parenting Blogs and Children’s Online Privacy: On the Privacy Management of Parent Blogs in Turkey. *Ankara Üniversitesi İlef Dergisi*, 9(1), 9-30.
- Ocakoğlu, F. T., Ocakoğlu, B. K., Mutlu, C., Duran, B., Güneş, A., & Karaçetin, G. (2023). Neden 'sharenting'? Ebeveynlerin veya çocukların psikiyatrik semptomlarıyla ilişkili mi? *Türk Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*, 30, 44-52.
- Omur, S., & Uyar, M. (2022). Sharenting: Türkiye’de ebeveynlerin paylaşım eğilimleri üzerine bir değerlendirme. *Kastamonu İletişim Araştırmaları Dergisi*, 9, 23-45.
- Ong, L. L., Fox, A. K., Cook, L. A., Bessant, C., Gan, P., Hoy, M. G., ... & Steinberg, S. B. (2022). Sharenting in an evolving digital world: Increasing online

- connection and consumer vulnerability. *Journal of Consumer Affairs*, 56(3), 1106-1126.
- Orhan Kılıç, B., Kılıç, S., & Ulukol, B. (2024). Exploring the relationship between social media use, sharenting practices, and maternal psychological well-being. *Archives of Pediatrics*, 31(8), 519-526.
- Otero, P. (2017). Sharenting... should children's lives be disclosed on social media? *Arch Argent Pediatr*, 115(5), 412-413.
- Öden Akman, A., Çuhacı Çakır, B., & Kocabaş, C. N. (2021). Çocukların sosyal medyadaki dijital ayak izleri: mahremiyet ihlalinde hassas noktalar. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 15(6), 553-555.
- Ögel H. Demographic, social network structure and instagram use related factors predicting parents' sharenting behaviors. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. Aralık 2022;14(Ek 1):28-36.
- Özüölmez, P. K. (2024). Dijital ebeveynlik olgusu olarak sharenting [Doktora tezi, Mersin Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Parsa, A. F., & Akmeşe, Z. (2019). Sosyal medya ve çocuk istismarı: Instagram anneleri örneği. *Kadem Kadın Araştırmaları Dergisi*, 5(1), 163-191.
- Romero-Rodríguez, J. M., Kopecký, K., García-González, A., & Gómez-García, G. (2022). Sharing images or videos of minors online: Validation of the Sharenting Evaluation Scale (SES). *Children and Youth Services Review*, 136, 106396.
- Sarkadi, A., Dahlberg, A., Fängström, K., & Warner, G. (2020). Çocuklar, 'sharenting' yapmadan önce ebeveynlerinden izin almalarını isterler. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(6), 981-983.
- Shorey, S., & Ng, E. D. (2021). Dikkatli ebeveynlik müdahalelerinin etkinliği: Sistematik bir inceleme ve meta-analiz. *International Journal of Nursing Studies*, 121, 103996.
- Siibak, A., & Traks, K. (2019). The dark sides of sharenting. *Catalan Journal of Communication & Cultural Studies*, 11(1), 115-121.
- Söğütü, A. (2024). 3-6 yaş arasında çocuğu olan annelerin paylaştan ebeveynlik, ebeveyn öz yeterliliğı ve aile uyumları arasındaki ilişkinin incelenmesi (Yüksek Lisans tezi, Marmara Üniversitesi). YÖK Tez Merkezi.
- Şeref, C., & Akbulut, H. İ. (2024). Türkiye'de Eğitim Alanında Sanal Laboratuvar ile İlgili Yapılan Lisansüstü Tezlerin İçerik Analizi: 2003-2023. *Buca Faculty of Education Journal/Buca Eğitim Fakültesi Dergisi*, (61).
- Teke, B. (2023). Ebeveynlerin Dijital farkındalığının Dijital Tutum davranışları üzerine Etkisi (Master's thesis, Dokuz Eylül Üniversitesi (Turkey)).

- Taşçı, B. (2024). Paylaşan ebeveynlik (sharenting) ve ebeveynlerin dijital farkındalığının çocukların problemleri internet kullanımına etkisinin çocuk hakları bağlamında incelenmesi: Giresun ili örneği [Yüksek Lisans tezi, Giresun Üniversitesi]. YÖK Tez Merkezi.
- Turgut, Y. E., Kopuz, T., Aslan, A., Eryılmaz Toksoy, S. (2021). Factors Affecting Parents' share on social media about their children. Çukurova Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi, 50(1), 276-292.
- Verswijvel K., Walrave M., Hardies K., Heirman W. Sharenting, iyi bir şey mi yoksa kötü bir şey mi? Ergenlerin sosyal ağ sitelerinde sharenting hakkında nasıl düşündüklerini ve hissettiklerini anlamak. Çocuk. Gençlik Hizmetleri. Rev. 2019;104:104401.
- Walrave, M., Robbé, S., Staes, L., & Hallam, L. (2023). Mindful sharenting: how millennial parents balance between sharing and protecting. Frontiers in psychology, 14, 1171611.
- Walrave M., Verswijvel K., Ouvrein G., Staes L., Hallam L., Hardies K. (2022). Sharenting'in sınırları: İletişim gizliliği yönetimi teorisi merceğinden ebeveynlerin ve ergenlerin Sharenting sınırlarını keşfetmek. Ön. Educ. 7:803393.
- Yüksel, H. (2021). Şarenting bağlamında sosyal medyada çocuk imajının inşası. Akademik Düşünce Dergisi(4), 50-68.
- Zorluoğlu Yılmaz, A. (2021). Sharenting ve velayet hakkının sınırları. Selçuk Üniversitesi Hukuk Fakültesi Dergisi, 29(4), 3383-34

15. Bölüm

Düşme Rehabilitasyonu

Yasemin SALKIN¹

Düşme

Dünya Sağlık Örgütü düşmeyi “Ev eşyalarına, duvara veya diğer objelere dayanıp dinlenme pozisyonuna geçilmesi hariç olmak üzere zemine veya daha alt bir seviyedeki pozisyonuna istemeden gelmesi” olarak tanımlamaktadır (1). Düşme sıklığının geçen 12 ay içerisinde ikiden çok olması durumuna tekrarlı düşme adı verilir. Düşmeler ve yürüyüş bozuklukları sıklığı en yüksek olan geriatrik sendromlardan biri olarak kabul edilir ve yaşlanmaya bağlı olarak artış eğilimi gösterir (2). Düşmeler kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla görülür ve yaşla artar. Yaşlıların üçte biri yılda en az bir kez düşerler ancak bu düşmelerin %5’i kırık ile sonlanır. Bir yıl içerisinde en az bir kez düşen yaşlı oranı 65 yaş ve üzerinde %28-35 iken 75 yaş ve üzeri grupta %32-42’ye yükselmektedir. 80 yaş ve üzeri bireylerin ise düşme oranı yılda %50’dir ve bu düşmeler tekrarlı hale gelmektedir. Düşme nedeniyle hastaneye başvuru oranı 85 yaş ve üzeri grupta 65-70 yaştaki gruba göre 6 kat daha fazladır. Hastanede yatan ya da bakım evinde kalan yaşlılarda düşme daha sık görülmektedir. Ancak düşme doğal yaşlanma sürecinin bir ögesi değildir. Yaşlı bireylerin bu durumu bilmesi önemlidir (3).

21. yüzyıl boyunca beklenen yaşam süresindeki artış nedeniyle yaşlılarda düşme ve düşmeye bağlı yaralanmalar Avrupa’da ve tüm dünyada sağlık ve bakım harcamalarını arttıran önemli bir sorun haline gelmiştir. Düşmeler yaşlılar arasında sık karşılaşılan en ciddi ve ev kazalarındandır ve sıklıkla hastane ve bakım evine yatırılmaya neden olan başlıca sebeplerdendir (4). Yaşlı nüfustaki artışla beraber düşmeyle ilişkili yaralanmalar beklenilenden çok daha hızlı bir şekilde artmaktadır. Her yıl yaşlıların %10’unda düşmeye bağlı olarak ciddi bir yaralanma meydana gelmektedir. Yaşlı nüfusu büyük ölçüde etkileyen düşmeler kırıklar ve yumuşak doku hasarı gibi travmatik komplikasyonlarla sonuçlanır. Yaşlının mobilite ve fonksiyonel bağımsızlığını olumsuz yönde etkiler. Düşme sonrası herhangi bir fiziksel komplikasyon görülmediği durumlarda bile yaşlıda güvensizlik ve korku hissi kişiyi pasif ve sedanter bir yaşama yönlendirmekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır (5).

¹ Öğr. Gör. Dr., Mersin Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri MYO, Sağlık Bakım Hizmetleri Bölümü, Yaşlı Bakımı Programı, Mersin, Türkiye. yaseminsalkin@mersin.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7674-8934

Düşmeye Yol Açan Faktörler

Yaşlılarda postür kontrolü, denge refleksleri, kas kuvveti, kas tonusu ve adım uzunluğu azalır. Postüral instabilite, yürürken salınımın artması, deformitelere bağlı pozisyon hissini azalması ve yürüme problemleri düşmeye zemin hazırlayan başlıca faktörlerdir (6). Yaşlanmayla birlikte adım uzunluğu, yürüme hızı ve basma şekli değişir. Görme, işitme ve denge problemleri, hafıza kayıpları, kullanılan ilaçların yan etkileri bu durumu kötüleştirir. Ayrıca aritmi ve diğer kardiyak problemler de birer senkop ve düşme nedenidir. Bu kişisel faktörlerin yanında düşmeye neden olabilecek çevresel risk faktörleri, uygun olmayan ayakkabı kullanımı, akut ve kronik hastalıklar, depresyon, konfüzyon da mutlaka göz önüne alınmalıdır. Düşmelerin büyük kısmı çok faktörüdür ve her birinin atlanmadan değerlendirilmesi önemlidir (7). Düşmelerin intrinsik ve ekstrinsik risk faktörleri Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 1: Düşmeye neden olan intrinsik risk faktörleri (8)

Risk Faktörleri	
Yaş	Vertigo ve baş dönmesi
Kadın cinsiyet	Görme problemleri
Düşme öyküsü	Ortostatik hipotansiyon
Düşme korkusu	Kognitif bozukluklar
Denge problemleri	Hipertansiyon
Alt ekstremitte kas güçsüzlüğü	Aritmi
Depresyon	Atriyal fibrilasyon
Polifarmasi	İnkontinans

Tablo 2: Düşmeye neden olan ekstrinsik risk faktörleri (8)

Eve Ait Risk Faktörleri	Ev Dışı Risk Faktörleri
Zayıf aydınlatma	Bozuk yollar ve kaldırımlar
Kaygan ve ıslak zeminler	Kaygan, ıslak ve buzlu zeminler
Ev içindeki halı ve kilimler	Uygunsuz bina girişleri
Klozet yüksekliğinin uygun olmaması	Sokaklardaki yetersiz aydınlatma
Korkuluğu bulunmayan ve basamak yüksekliği uygun olmayan merdivenler	Engibeli zeminler

Hasta Değerlendirmesi

Anamnez

Anamnez alınırken düşme için bilinen risk faktörleri hakkında spesifik sorular sorulmalıdır. Önceki düşme öyküleri ve bunlara neden olan koşullar hakkında mutlaka bilgi alınmalıdır çünkü son bir yıl içinde düşmüş olan yaşlıların tekrar düşme olasılığı 2,3-2,8 kat daha yüksektir (9).

Terapist her zaman çevresel tehlikeler hakkında anamnez almalıdır. Çevresel tehlikelerin en yaygın olanları arasında zayıf aydınlatma, halılar, elektrik kabloları, kaygan yüzeyler, basamaklar ve merdivenler yer almaktadır. Hastalar bu tehlikelerden bazılarının önemini küçümseme eğiliminde olduğundan, terapist mümkün olduğunca diğer aile üyelerini de anamnez sürecine dahil etmelidir. Yaşlının temel ve enstrümantal günlük yaşam aktiviteleri gerçekleştirme becerisini de içeren fonksiyonel bir öykü her zaman alınmalıdır. Bunun için geçerliği ve güvenilirliği kanıtlanmış ölçeklerden yararlanılabilir (7).

Fizik Muayene

Eklem deformiteleri, ödem ve ekimozların incelenmesi muayenenin önemli bir bileşenidir. Eklem instabilitesi ve alt ekstremitte eklemleri ile omurganın ana eklemlerindeki pasif ve aktif hareket açıklığı, kısıtlılığa neden olabilecek yumuşak doku gerginliğinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere fizik muayene yapılmalıdır (10). Yaygın olarak karşılaşılan sorunlar arasında sırasıyla diz ve kalça ekstansiyonunu sınırlayan hamstring ve iliopsoas kas gerginliği bulunur. Bu hareket kısıtlılığı normal yürüyüş düzenini ve dolayısıyla vücudun ağırlık merkezini değiştirerek yürüyüş paterni sırasında daha fazla enerji tüketimine ve denge problemlerine neden olmaktadır (11).

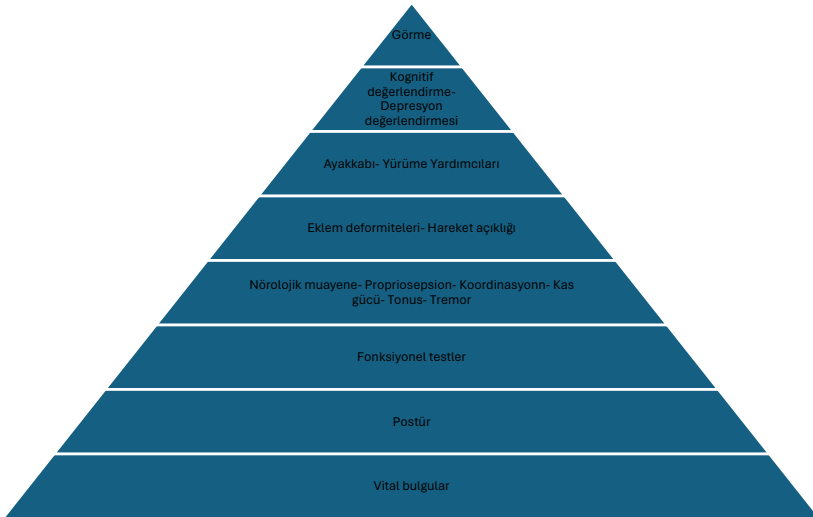
Postür, özellikle de yaşlı kişilerde yaygın olarak görülen aşırı kifoz, vücudun ağırlık merkezini önemli ölçüde değiştirebilir. Sınırlı boyun ekstansiyonu ile başın öne doğru tilti de ağırlık merkezini değiştirir ve postürel dengesizliğe neden olarak fonksiyonel periferik görme alanını sınırlar. Ayrıca ideal ayakkabılar ayağa tam oturmalı, rahat olmalı (halluks valgus ve pes kavus gibi yaygın ayak deformiteleri göz önünde bulundurularak), geniş destek ve stabilize sağlamalı ve yürüyüşün itme fazında kolaylık sağlamak için hafif olmalıdır (12).

Duyusal bozukluklar (özellikle propriyosepsiyon) ve güçsüzlük gibi eksiklikleri tespit etmek için nörolojik muayene mutlaka yapılmalıdır. Örneğin bir nöropatinin neden olduğu propriyoseptif bozukluk, yaşlılarda denge bozukluğunun yaygın bir nedenidir. Gözler kapalıyken kötüleşen ve terapist tarafından küçük bir destek verildiğinde iyileşen denge, propriyoseptif sorunlar için bir başka ipucudur. Ek olarak, terapist koordinasyon, tremor, kognitif değerlendirme ve depresyon değerlendirmesi yapılmalıdır (13).

Yürüyüşün değerlendirilmesi, düşme riski taşıyan kişileri belirlemek için önemli bir adımdır. Gözlemsel yürüme analizi hız, adım uzunluğu, antajik hareketler, denge, duruş ve simetriyi değerlendirmelidir. Normal ve işlevsel görünüyorsa, bireyden ayak parmakları ve topuklar üzerinde yürümesi istenerek hareket zorlaştırılmalıdır. Tandem, geri geri yürüme ve tek ayak üzerinde durma, daha ince denge sorunlarının tespiti için özellikle yararlı testlerdendir. Bunlar

dikkatli bir şekilde yapılmalı ve terapist düşmeyi önlemek için güvenlik önlemlerini almak zorundadır (12).

Otur kalk testi de proksimal güç, denge ve koordinasyonu aynı anda test eden bir fonksiyon beceri testidir. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi gibi diğer fonksiyonel testler de güvenilirdir ve uygulanması kolaydır. Berg Denge Ölçeği ve Performans Odaklı Mobilite Değerlendirmesi gibi testler de yapılabilir ancak daha fazla zaman alır. Fonksiyonel Uzanma Testi, postüral stabilite için bir başka güvenilir, geçerli ve hızlı tanı testidir (14). Fizik muayene olası ortostatik hipotansiyona özel dikkat gösterilerek hayati belirtilerin elde edilmesi ve işitme, görme sorunları için taramalar yapılmadan tamamlanmaz. Kardiyovasküler rahatsızlıklar yaşlı yetişkinlerde oldukça yaygındır. Bazı aritmiler; senkop ve düşmelere yol açabilir. Cochrane incelemesi, kalp pillerinin karotis sinüs aşırı duyarlılığı olan kişilerde düşme oranını azalttığı sonucuna varmıştır. Uygun şekilde değerlendirildiğinde, klinik olarak anlamlı postüral hipotansiyon yaşlı kişilerin yaklaşık %30'unda tespit edilir, ancak ne yazık ki, postüral hipotansiyonu olan bazı yaşlı kişiler baş dönmesi veya sersemlik gibi semptomlarını bildirmez (14). Şekil 1 düşme riski olan yaşlılar için fiziksel muayenenin temel bileşenlerini göstermektedir.



Şekil 1: Fizik muayene bileşenleri (11)

Düşmelere neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesinde ölçekler ve skorlama sisteminden de yararlanılabilir. Bu amaçla kullanılacak STRATIFY, DENN, Morse, Hendrich II Düşme Ölçeği gibi çok sayıda ölçek bulunmaktadır. (15).

Rehabilitasyonun amaçları yaşlılarda denge problemlerine ve düşmeye neden olabilecek risk faktörlerini belirlemek, oluşmasını önlemek, denge reaksiyonlarını geliştirmek, düşmeler sonucunda ortaya çıkabilecek problemlerin etkilerini en aza indirerek yaşlının fonksiyonel düzeyini arttırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmektir (16).

Egzersiz Yaklaşımları

Egzersiz eğitimi, yaşlılarda düşmelerinin önlenmesinde ve inin risk faktörlerinin değiştirilmesine önemli bir role sahiptir. Etkinliği gösterilmiş çok sayıda egzersiz bulunmaktadır. Yaşlılarda egzersiz programı genellikle esnekliği, dayanıklılığı, gücü ve dengeyi koruyan veya artıran aktivitelerin dahil edilmesini içerir. Egzersiz planlanırken fiziksel aktiviteyi artırmak için kademeli bir yaklaşım uygulanmalıdır. Kas güçlendirme aktiviteleri, yaşa bağlı kas kütlesi, kemik mineral kaybını önlemedeki rolleri göz önüne alındığında, yaşlıların programında özellikle önemlidir (2).

Egzersiz planlanırken seçilen egzersizin güvenli uygulanabilir ve etkin bir program olduğundan emin olunmalıdır. Yaşlının tüm değerlendirmeleri yapılmış riskler ortaya konulmuş ve aşamalı olan bir egzersiz programı oluşturulmalıdır. Yaşlılığın kognitif durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Meta-analizler, egzersizin doğru ilerleme ve yoğunlukta uygulandığında sağlıklı yaşlı popülasyonlarında düşmeleri azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. Bir diğer çalışma grup halinde uygulanan egzersiz programlarının, Tai Chi ve bireysel olarak evde uygulanan egzersiz programlarıyla benzer şekilde düşme oranını ve riskini azalttığını ortaya koymuştur. Bir meta-analiz, egzersizin toplumda yaşayan yaşlı kişilerde düşme oranını %21 oranında azalttığını, denge ve koordinasyon egzersizlerinin yoğun olduğu ve haftada 3 seanstan fazla yapılan egzersiz programlarının daha etkili olduğu sonucuna varmıştır (17). Araştırmacılar ayrıca egzersizin Parkinson hastalığı veya kognitif bozukluğu olan toplum içinde yaşayan yaşlılarda düşmeyi önleyici bir etkiye sahip olduğunu da göstermiştir (18).

Egzersiz programı içerisinde temel olarak güç, dayanıklılık, esneklik ve denge yer almaktadır. Bu müdahaleleri sonuçlarını değerlendiren bir Cochrane incelemesi, bu bileşenlerden en az ikisini hedefleyen programların düşme oranını azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca, Tai Chi gibi grup egzersizleri ve bireysel olarak reçete edilen ev egzersiz programları da etkilidir. Çalışmalar düşmeyi önlemede egzersiz ve fizyoterapinin önemini ortaya koymaktadır (13).

Çalışmaların çoğunda egzersiz programı haftada 1-3 kez 30-90 dakikalık süreyle en az 12 hafta boyunca uygulanmıştır. Avrupa Düşmeyi Önleme Grubuna göre egzersiz programları yürüyüş, denge, kas gücünü arttırmaya yönelik direnç

eğitimi, esneklik, üç boyutlu egzersizler (Tai Chi, dans gibi) fiziksel aktivite ve endurans eğitimini içermelidir (19).

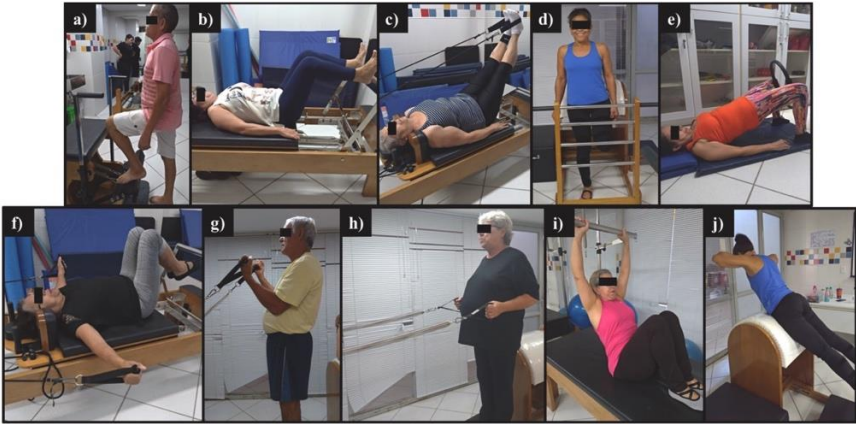
Yaşlılar için seçilen egzersizlere 5-10 dakikalık germe ve solunum egzersizlerini kapsayan ısınma ile başlanmalı ve ana egzersiz dönemini takiben yaklaşık 10 dakikalık soğuma periyodu olmalıdır. Soğuma periyodunda da ısınma ile benzer şekilde solunum egzersizleri, gevşeme egzersizleri veya yavaş hızda yürüme yapılabilir.

Egzersizler

1. Direnç Egzersizleri

Yaşlılarda direnç/kuvvetlendirme egzersizleri kas kütlesini artırarak, motor ünitelerin katılımını iyileştirerek ve ateşleme oranlarını yükselterek kas gücünü artırır. Kas kütlesi, bireysel maksimum istemli kontraksiyonun %60 ile %85'ine karşılık gelen bir yoğunluktaki antrenmanla artırılabilir (19). Kuvveti geliştirmek, gençlerde olduğu gibi yaşlılarda da yüksek yoğunlukta antrenman gerektirir. Güncel literatür sağlıklı yaşlı bireylerin direnç eğitiminden en iyi sonucu alabilmesi için haftada 3 veya 4 kez antrenman yapmasını önermektedir. Başlangıçta sedanter kişiler daha az sıklıkta antrenmanla bile gelişme sağlayabilirler. Kişinin yaşam tarzı ne kadar az aktifse, yaşa bağlı değişiklikler o kadar erken ortaya çıkar (22). Motor kapasitede ve görsel ve vestibüler becerilerde azalma, bu değişikliklerin en başında gelir. Kas liflerindeki azalmaya ek olarak (özellikle alt ekstremitelerde tip 1 ve özellikle tip 2 lifler), bunun sonucunda nöronal faktörlerde (spinal motor nöronlarda veya spinal inhibisyonlarda azalma) ve mekanik kas fonksiyonundaki bozukluklarda (örneğin maksimum frekansta veya elastikiyette azalma) yatmaktadır (21). Kas gücü 30 yaşından itibaren yaklaşık 50 yaşa kadar kademeli olarak azalır. 60 yaşından sonra kas gücü kaybı %15 ve 80 yaşa gelindiğinde bu kayıp %30'a kadar çıkabilir. Bu durum, inter-intramusküler koordinasyon kalitesinde bir azalma ile sensörimotor bilgi alışverişinde önemli bir bozulmaya neden olur. Güç ve denge kapasitesinde işlevsel kayıplar ve artan yürüyüş bozuklukları bunun sonucudur. Düşmeler, yaralanmalar ve kronik dejeneratif hastalıklar nedeniyle akut sorunların riski artar. Birçok çalışma, direnç egzersizlerinin yaşa bağlı bozuklukları ortadan kaldıracılabileceğini göstermiştir (20,21). Kuvvet kapasitesini korumada en önemli faktör kas kütlesindeki artıştır. Ek olarak, izometrik ve dinamik kas çalışması sırasında kas aktivitesinde ve sıklığında artış gözlemlenmiştir. Bu nedenle yaşlılarda majör kas gruplarına (quadriseps, hamstring, abdominal kaslar, sırt ekstansörleri) direnç egzersizleri uygulanmalıdır. Makine, serbest ağırlıklar, top, elastik bandaj ile çalışılabilir. Süre 20-30 dakika kadardır. 60 dakikayı geçmemelidir. (23).

Her bir kas grubu için, bireyin 8-12 tekrar sonunda zorlanmasını sağlayacak ağırlıklar seçilerek 1-2 set uygulanması önerilmektedir. Aerobik egzersizlerle birlikte direnç çalışması yapılacaksa, ısınma sonrasında 4-5 büyük kas grubuna yönelik egzersizler gerçekleştirilebilir. Sadece direnç antrenmanı yapılacak günlerde ise, büyük kas gruplarını hedefleyen 8-10 farklı egzersiz uygulanabilir. Bu program haftada en az 2, en fazla 4 kez tekrarlanmalıdır. Özellikle 60 yaş üzerindeki bireyler ve yaralanma riski yüksek olan kişiler, daha düşük dirençlerle 12-15 tekrar şeklinde çalışabilirler. Yaşlılarda uygulanabilecek üst ve alt ekstremité kuvvetlendirme egzersizlerine örnekler Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: Kuvvetlendirme Egzersizleri (a:leg press, b: çift bacak press, c: sırt üstü bacak daireleri, d: Kuadriceps germe, e: köprü kurma, f: omuz adduksiyonu, g: Biceps kuvvetlendirme, h: Trapez kuvvetlendirme, i: Oturma pozisyonunda Trapez kuvvetlendirme, j: Tüm vücut ekstansiyonu) (24)

2. Denge Egzersizleri

Statik ve dinamik denge ile nesneyle denge, görsel ve işitsel reaksiyon süresi, vücudun koordineli hareket yeteneği (oryantasyon, ritim, hareketlerin birleştirilmesi, pozisyonun korunması, hareketin iletimi ve elastikiyeti) gibi propriyosepsiyonla ilişkili özelliklerin (denge ve koordinasyon egzersizleri yoluyla) fiziksel olarak geliştirilmesi, yaşlılık döneminde büyük önem taşımaktadır. Kas kuvveti, esneklik ve propriyosepsiyon düzeyi yüksek olan yaşlı bireylerde, bu dönemde en sık karşılaşılan ve ciddi sonuçlara yol açabilen düşmelerin önlenmesinde önemli bir ilerleme kaydedilmektedir. Yapılan çalışmalar, denge egzersizlerinin yaşlı kadın ve erkeklerde düşme oranlarını yaklaşık %50 oranında azalttığını göstermektedir (24). Klasik yoga duruşlarının uyarlanmış halleri arasında, kolların yanlarda olduğu ve topukların bitişik tutulduğu dik oturma pozisyonu ile tek ayak üzerinde durma gibi egzersizler

önerilmektedir. Bu pozisyonların her biri 30 saniye ile 1 dakika arasında korunarak tekrarlanabilir. Ayrıca, tek bir çizgi üzerinde yürümek de tavsiye edilen denge geliştirme egzersizleri arasında yer almaktadır. Rodríguez ve ark.'nın randomize kontrollü çalışmasında, 14 yaşlı kadından oluşan bir deney grubuna, her seans 50 dakika olmak üzere haftada iki kez statik ve dinamik egzersizleri içeren denge egzersiz eğitimi uygulanmıştır. Her egzersiz 60 saniye sürdürülmüş ve egzersizler arasında 60 saniye dinlenme arası verilmiştir. Egzersizler iki kez tekrarlanmıştır. Eğitim sonunda denge değerlendirmesi Berg Denge Ölçeği ile yapıldı. 6 haftalık müdahalenin sonunda deney grubunda denge ölçüsünde artış, kontrol grubunda ise azalma gözlenmiştir (25). Literatürde denge egzersizlerinin düşmeyi önlemedeki etkisi gösterilmiş olup yaşlılarda egzersiz programı içerisinde denge egzersizlerinin yer alması gerektiği vurgulanmaktadır. Denge egzersiz örnekleri Şekil 3, Şekil 4 ve Şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 3: Oturma pozisyonunda denge egzersizleri (24)



Şekil 4: Ayakta, farklı yüzeylerde denge egzersizleri (24)



Şekil 5: Rotasyonlu denge egzersizleri (24)

3. Germe Egzersizleri

Esneklik ve germe egzersizleri, yaşlı bireyler için egzersiz programlarının temel bileşenlerinden biridir. Bu tür egzersizler, üst ve alt ekstremiteler kas gruplarına özgü olarak dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Egzersizlere başlamadan önce mutlaka uygun bir ısınma süreci tamamlanmalı ve germe hareketleri, ağrıya yol açmayacak bir seviyede yapılmalıdır. Germe ve gevşeme şeklinde uygulanır. Bu egzersizler, eklem esnekliğini artırarak düşme ve yaralanma riskini azaltmada önemli bir rol oynar. Ayakta, oturur pozisyonda veya yatarak gerçekleştirilebilir. Egzersize başlamadan önce birey rahat bir pozisyon almalı, ardından düzgün bir solunum eşliğinde 20-30 saniye boyunca germe pozisyonunda kalmalı ve sonrasında kaslarını olabildiğince gevşeterek başlangıç pozisyonuna dönmelidir (25). Omuz ekleminde, 90 derece yana açılma, sırtın arkasına geçecek şekilde iç rotasyon ve başın arkasına ulaşacak şekilde dış rotasyon sağlanmalıdır. Ön kol için ise, 45 derece dışa ve içe rotasyon hareketleri yapılmalıdır. Kalça eklemi 90 dereceye, diz eklemi ise 110 dereceye kadar esnetilebilmelidir. Eklem hareket açıklığı egzersizlerine küçük açılarla başlanmalı ve hareketler nazikçe uygulanmalıdır. Üst ekstremitelerde kolları esnetme, alt ekstremitelerde bacakları germe ve ayak parmakları üzerinde yükselme ile kollar öne uzatılmış şekilde dizleri bükerek yapılan çömelme hareketleri, esneklik egzersizlerine örnek olarak verilebilir (26). Vücut esnekliğini geliştiren bu germe egzersizleri, aynı zamanda kan dolaşımını hızlandırır. Tüm vücut kas gruplarının aktif olarak çalışmasını sağlayarak kas performansını artırırken, kasların gevşemesine de katkıda bulunur. Germe odaklı egzersizler, postüral hizalanmayı destekleyerek artan torakal kifozun önlenmesine yardımcı olur ve vücut koordinasyonu ile motor becerileri geliştirerek dik duruşun korunmasını sağlar (27).

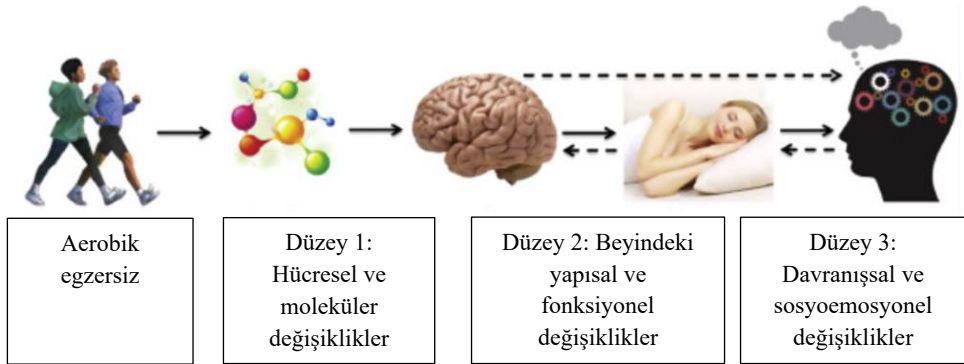
4. Tai Chi Egzersizleri

Çok yönlü ağırlık aktarımı, vücut farkındalığının artırılması, hareketlerin kapsamlı bir şekilde koordine edilmesi ve düzenli solunumun sağlanması bu egzersizlerin temel bileşenlerindendir. Yapılan araştırmalar, bu egzersizlerin yaşlı bireylerde denge ve esneklik üzerinde olumlu etkiler yarattığını ve güven hissini güçlendirdiğini ortaya koymuştur. Uygulama protokolü olarak, 8 hafta boyunca haftada 7 seans ve her seans 1 saat olacak şekilde planlanmıştır. Seansların başında 10 dakikalık ısınma, sonunda ise 10 dakikalık soğuma egzersizleri yer almakta; ana bölümde ise 40 dakika boyunca Tai Chi egzersizleri uygulanmaktadır (23). Zhao ve ark.'nın çalışmasında; denge egzersiz protokolü grubu, Tai Chi grubu ve kontrol grubunu içeren çalışmada deney grubuna, kütle merkezini, hareket aralığını ve ayak bileği eklemi propriosepsiyonunu

içeren egzersiz protokolü uygulanmıştır. Tai Chi grubu 10 seans Tai Chi programı gerçekleştirmiş, kontrol grubuna ise hiçbir tedavi uygulanmamıştır. Çalışmada denge değerlendirmesi otur kalk testi ile yapılmıştır. Müdahaleden sonra deney grubunda ve Tai Chi grubunda denge ölçümünde sırasıyla %15,8 ve %15,2'lik bir artış elde edilmiştir. Kontrol grubunda da yaklaşık %5'lik bir artış elde edilmiştir. Denge ölçümü açısından iki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır (28). Çalışmaya göre Tai Chi dengeyi geliştirmek için klinikte uygulanabilecek bir egzersiz türü olabilir.

5. Aerobik Egzersizler

Mevcut literatür aerobik egzersizin yaşlanmada beyin sağlığını ve işlevini geliştirmede, bilişsel bozukluk ve demans riskini azaltmada etkili olabileceğini göstermektedir. Hayvan modelleri, egzersizin nöroplastisitede yer alan büyüme faktörlerinin ifadesini artırdığına dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır. Bu büyüme faktörleri, beyinde yeni sinyaller oluşturarak, hipokampüste çoğalmayı, nörojenezi, nöral farklılaşmayı ve hücre sağ kalımını ve genel olarak beyin genelinde anjiyogenezi ve sinaptik plastisiteyi ve nöral büyümeyi teşvik eder (29). Bu büyüme faktörü kaynaklı etkiler, egzersizin hafızayı geliştirmesinde etkili olan mekanizmayı açıklar. Aerobik egzersiz, beyin sağlığını korumak için ümit verici bir farmakolojik olmayan tedavi yöntemidir. Egzersizlerin etkisi Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 6: Aerobik egzersizlerin etkileri (29)

Egzersizlerin şiddeti, bireyin maksimum kalp hızının %50'sini geçmemeli ve her iki haftada bir %5 oranında artırılmalıdır; ancak, hiçbir zaman %70'in üzerine çıkılmamalıdır. Yaşlı bireyin egzersize olan toleransı, basit bir konuşma testiyle değerlendirilebilir: Egzersiz sırasında konuşmada zorluk yaşıyorsa, uygulanan yoğunluk fazla kabul edilir. Haftalık toplam egzersiz süresi genellikle üç gün ve her seans 20-30 dakika olacak şekilde planlanmaktadır. Aerobik aktiviteler, aynı

zamanda denge ve koordinasyonun geliştirilmesine de katkı sağlar. Vücut ağırlığı ile yapılan aerobik egzersizlerin evde ya da açık alanda uygulanması arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır; ancak, egzersiz sırasında düşme riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir (30).

6. Egzersizlerin Uygulanma Sıralaması

Isınma aşaması, 10-15 dakika boyunca düşük yoğunluklu aktiviteler ve hem statik hem de dinamik germe egzersizleriyle gerçekleştirilir. Ardından, denge ve koordinasyonu geliştirmeye yönelik egzersizler yaklaşık 10-15 dakika süreyle uygulanır. Direnç antrenmanları ise, kişinin kendi vücut ağırlığı veya ek ağırlıklar kullanılarak, 15-20 dakika boyunca 5-6 farklı kas grubunu hedef alacak şekilde yapılır. Aerobik egzersizler, uygun kalp atım aralığında 20-30 dakika süreyle gerçekleştirilmelidir. Egzersiz programının sonunda ise, en az 10 dakika sürecek şekilde, ana bölümde yapılanlara kıyasla daha düşük şiddette aktiviteler ve statik esneklik egzersizleriyle soğuma sağlanır. Statik ve dinamik germe egzersizleri, egzersiz programının farklı aşamalarında ve aralarda da uygulanabilir (31).

Sonuç

Düşmeler, yaşlı bireylerde hem fiziksel hem de psikososyal açıdan ciddi sonuçlara yol açabilen, yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Düşmeye yol açan intrinsik ve ekstrinsik risk faktörlerinin dikkatle değerlendirilmesi, bireyselleştirilmiş bir rehabilitasyon programının oluşturulmasında temel teşkil etmektedir. Özellikle kas gücü, denge, esneklik ve propriyosepsiyonun geliştirilmesine yönelik egzersizlerin, düşme riskini azaltmada ve yaşlı bireylerin fonksiyonel bağımsızlığını korumada etkili olduğu bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir. Direnç, denge, germe, Tai Chi ve aerobik egzersizlerin uygun sıralama ve yoğunlukta uygulanması hem fiziksel kapasitenin artırılmasına hem de yaşam kalitesinin iyileştirilmesine katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, yaşlılarda düşme rehabilitasyonu multidisipliner bir yaklaşım gerektirir ve egzersiz temelli müdahaleler bu sürecin vazgeçilmez bir parçasıdır. Egzersiz programlarının bireyin ihtiyaçlarına göre planlanması, düzenli takip ve motivasyonun sağlanması, düşme riskinin azaltılmasında ve yaşlı bireylerin aktif, bağımsız bir yaşam sürdürmesinde anahtar rol oynamaktadır. Bu kapsamda, sağlık profesyonellerinin yaşlı bireyleri bütüncül bir bakış açısıyla değerlendirmesi ve kanıta dayalı egzersiz yaklaşımlarını uygulaması büyük önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

1. WHO. Global report on falls Prevention in older. 2007.
2. Sherrington C, Tiedemann A. Physiotherapy in the prevention of falls in older people. *J Physiother*.2015;61(2):54-60.
3. Gawler S, Skelton DA, Dinan-Young S, Masud T, Morris RW, Griffin M, vd. Reducing falls among older people in general practice. *Arch Gerontol Geriatr*.2016;67:46-54.
4. Elley CR, Robertson MC, Garrett S, Kerse NM, McKinlay E, Lawton B, vd. Effectiveness of a falls-and-fracture nurse coordinator to reduce falls: A randomized, controlled trial of at-risk older adults. *J Am Geriatr Soc*.2008;56(8):1383-9.
5. Day LM. Fall prevention programs for community-dwelling older people should primarily target a multifactorial intervention rather than exercise as a single intervention, *Journal of the American Geriatrics Society*. Blackwell Publishing Inc.;2013; 284-295.
6. Pfortmueller C. Reducing fall risk in the elderly: risk factors and fall prevention, a systematic review. *Minerva Med*. 2014;275-81.
7. Salzman B. Gait and balance disorders in older adults. *Am Fam Physician*.2010; 82(1):61-8.
8. Menz HB MMLSR. Footwear characteristics and risk of indoor and outdoor falls in older people. *Gerontology*. 2006;52(3):174-80.
9. Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA*. 2007;297(1):77-86.
10. Park SH. Tools for assessing fall risk in the elderly: a systematic review and meta-analysis, *Aging Clinical and Experimental Research*. Springer International Publishing; 2018.
11. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):780-791.
12. Cuevas-Trisan R. Balance problems and fall risks in the elderly. C. 28, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. s. 727-37.
13. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, Lamb SE. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD007146.
14. Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):42-9.

15. Sun M, Min L, Xu N, Huang L, Li X. The effect of exercise intervention on reducing the fall risk in older adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23):12562.
16. Thomas E, Battaglia G, Patti A, Brusa J, Leonardi V, Palma A, Bellafiore M. Physical activity programs for balance and fall prevention in elderly: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16218.
17. Sherrington C, Michaleff ZA, Fairhall N, Paul SS, Tiedemann A, Whitney J, Cumming RG, Herbert RD, Close JCT, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017;51(24):1750-1758.
18. Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall N, Close JC, Lord SR. Exercise to prevent falls in older adults: an updated meta-analysis and best practice recommendations. *N S W Public Health Bull*. 2011;22(3-4):78-83.
19. Lamb SE, Becker C, Gillespie LD, Smith JL, Finnegan S, Potter R, Pfeiffer K; Taxonomy Investigators. Reporting of complex interventions in clinical trials: development of a taxonomy to classify and describe fall-prevention interventions. *Trials*. 2011;12:125.
20. Petrella RJ, Chudyk A. Exercise prescription in the older athlete as it applies to muscle, tendon, and arthroplasty. *Clin J Sport Med*. 2008; (6):522-30.
21. Aagaard P, Suetta C, Caserotti P, Magnusson SP, Kjaer M. Role of the nervous system in sarcopenia and muscle atrophy with aging: strength training as a countermeasure. *Scand J Med Sci Sports*. 2010;(1):49-64.
22. Daniels R, van Rossum E, de Witte L, Kempen GI, van den Heuvel W. Interventions to prevent disability in frail community-dwelling elderly: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:278.
23. Soygüden A, Cerit E. Yaşlılar için egzersiz uygulamalarının önemi. *Hitit Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 2015;8(1):197-224.
24. Conradsson D, Löfgren N, Nero H, Hagströmer M, Ståhle A, Lökk J, Franzén E. The effects of highly challenging balance training in elderly with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2015;(9):827-36.
25. Leiros-Rodríguez R, García-Soidan JL. Balance Training in Elderly Women Using Public Parks. *J Women Aging*. 2014; (3):207-218.
26. Vogel T, Brechat PH, Leprêtre PM, Kaltenbach G, Berthel M, Lonsdorfer J. Health benefits of physical activity in older patients: A review. *Int J Clin Pract*. 2009;63(2):303-320.
27. Beitz R, Dören M. Physical activity and postmenopausal health. *Journal of the British Menopause Society*. 2004;10(2):70-74.

28. Zhao Y, Chung PK, Tong TK. Effectiveness of a balance-focused exercise program for enhancing functional fitness of older adults at risk of falling: A randomised controlled trial. *Geriatr Nurs.* 2017;38(6):491-497.
29. Jonasson LS, Stillman C, Erickson KI. Impact of aerobic exercise on brain structure in models of aging: hippocampus and beyond. *Factors Affecting Neurological Aging: Genetics, Neurology, Behavior, and Diet.* 2021 ;403-413.
30. Shen Y, Shi Q, Nong K, Li S, Yue J, Huang J, vd. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2023;14(3):1199-1211.
31. Lu L, Mao L, Feng Y, Ainsworth BE, Liu Y, Chen N. Effects of different exercise training modes on muscle strength and physical performance in older people with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):708.

16. Bölüm

Yağlı Karaciğer Sendromu¹

Ali Fırat ÖZBEY², Betül APAYDIN YILDIRIM³

ÖZET

Yağlı karaciğer sendromu, özellikle süt sığırı yetiştiriciliğinde en önemli metabolik hastalıklardan biri olup ciddi verim kayıplarına yol açmaktadır. İnfertilite, süt veriminde azalma, artan tedavi giderleri ve veteriner hekimi masrafları gibi pek çok açıdan işletmeler için yüksek maliyetler oluşturur. Bu sendrom, genellikle tek başına bir hastalık olarak değil; enerji alımındaki yetersizlikler veya diğer metabolik hastalıkların sonucu olarak gelişen bir durumdur. Aynı zamanda bağışıklık sistemini zayıflatarak diğer hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bazı durumlarda yağlı karaciğer hızlı bir şekilde gelişebilir; yem tüketiminin azalmasından sadece 24 saat sonra karaciğer parametrelerinde değişiklikler gözlenebilir. Karaciğerdeki yağ birikimi teorik olarak geri dönüşümlüdür. Ancak lipoprotein yapısındaki trigliseritlerin atılımının yavaş olması, bu durumun uzun süre devam etmesine neden olabilir. Sorunun ortadan kalkması, ancak hayvanın yeterli düzeyde yem tüketimine başlamasıyla mümkündür. Karaciğerde biriken yağların tamamen temizlenmesi ise birkaç haftayı bulabilir.

Bu kitap bölümünde karaciğerin anatomik yapısı, fonksiyonları, karaciğer fonksiyon testleri, lipoproteinler tanımlanarak yağlı karaciğer sendromu ile ilişkileri açıklanmıştır. Yağlı karaciğer sendromunun etiyolojisi, patofizyolojisi, klinik belirtileri, tanısı, biyokimyasal parametrelerdeki değişiklikler, tedavisi, prognozu ve korunması ile ilgili yapılan çalışmalarda bilgileri doğrultusunda bu konuda yapılan araştırmalara destek olmak planlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, lipid, AST, ALT, trigliserit

¹ Birinci yazarın mezuniyet tezinden alınmıştır.

² Lisans Öğrencisi, Atatürk Üniversitesi, ORCID NO: 0009-0004-1267-582X, Email: vetalifirat.com@gmail.com

³ Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, ORCID NO: 0000-0002-0361-6148, Email: betul_apaydin@hotmail.com

FATTY LIVER SYNDROME

SUMMARY

One of the most significant metabolic disorders, fatty liver syndrome significantly reduces yields, particularly in dairy cattle breeding. It causes infertility, reduced milk production, higher treatment costs, and veterinarian bills, among other expensive costs for enterprises. Inadequate energy intake or other metabolic disorders are the causes of this syndrome, which is typically not a disease in and of itself. Additionally, it compromises the immune system and creates the conditions for various illnesses. In certain instances, fatty liver can develop quickly; only 24 hours after the feed consumption drops can changes in liver parameters be seen. It is potentially possible to reverse the accumulation of fat in the liver. However, this situation may persist for a long time due to the lipoprotein structure's delayed elimination of triglycerides. Only when the animal begins to eat enough feed will the issue be resolved. The liver's built-up fat may not be entirely removed for a few weeks.

The graduation thesis defines lipoproteins, explains their relevance to fatty liver syndrome, and discusses the liver's anatomical structure, functions, and liver function tests. By developing a thesis that covers the etiology, pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis, changes in biochemical markers, treatment, prognosis, and protection of fatty liver syndrome, it is intended to shed light on the research on this topic.

Keywords: Liver, lipid, AST, ALT, triglyceride

1. GİRİŞ

Geçmişten bugüne dünya çapında her alanda ilerlemeler ve gelişmeler yaşanırken aynı durum hayvancılık sektöründe de yaşanmaktadır. Artan dünya nüfusuna paralel olarak mevcut olan her şeyden en üst seviyede faydalanmayı zorunluluğu getirmiştir. Bu amaçla yapılan ıslah ve genetik çalışmalarla genetik kapasitesi çok yüksek hayvanlar elde edilmiştir. Böylece hemen hemen aynı işçilikle çok daha fazla verim elde edilmektedir.

Yükselen genetik kapasiteyle birlikte hayvan besleme yönünden hayvanların enerji ihtiyaçları da maksimum seviyede olmaktadır. Düzenlenecek rasyonlar, hayvandan alınan verimle orantılı olmadığı zamanlarda hayvanların çeşitli organ ve sistemlerinde metabolizma ile ilişkili hastalıklar ön plana çıkmaktadır. Bunların başında metabolizmada çok büyük rolü olan karaciğer de ortaya çıkmaktadır.

Karaciğer, hayvan vücudundaki kritik organlardan biri olup, çeşitli biyokimyasal ve fizyolojik fonksiyonları yerine getiren önemli bir yapıdır. Bu organ, besinlerin sindiriminden enerji üretimine kadar çeşitli temel işlevi yerine getirir. Karaciğer, besin maddelerinin depolanması, detoksifikasyon işlemleri, protein sentezi ve yağ metabolizması gibi kritik işlemleri yerine getirir (1). Özellikle karaciğerin yağın metabolize olmasındaki rolü, bu organın fonksiyonları arasında ciddi bir öneme sahiptir. Yağlı karaciğer, karaciğer hücrelerinde ve parankimde normalden fazla miktarda yağ birikmesiyle birlikte gelişen bir hastalık olup (2), karaciğerin fonksiyonlarını bozarak önemli sağlık sorunlarına yol açabilir. Bu hastalık, farklı hayvan türlerinde gözlemlenmekle birlikte, sığırlarda daha büyük ekonomik kayıplara neden olan önemli bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır (3).

Yağlı karaciğer sendromu, tüm hayvan türlerinde görülmesi muhtemel önemli bir sorundur. İnsanlar, obezite, alkol tüketimi ve metabolik hastalıklar gibi sebeplerle karaciğer yağlanmasıyla etkilenebilirken, bu durum sığırlarda özellikle laktasyon dönemi ve enerji dengesizliği ile ilişkilidir. Diğer hayvan türlerinde de benzer şekilde, koyunlar, keçiler ve domuzlar gibi farklı türlerde de yağlı karaciğer görülebilmektedir (4). Ancak, sığırlarda bu sendrom, genellikle laktasyon öncesi ve sonrası dönemde daha yaygın olarak ortaya çıkar (5, 6). Her bir türde bu durumun patofizyolojisi farklılıklar göstermekle birlikte, karaciğerin yağla aşırı yüklenmesi, tüm türlerde benzer biyolojik sonuçlar doğurur.

Süt ineklerinde geçiş dönemi, partur son 21 günden, postpartum 21 güne kadar olan dönemi kapsar. Bu dönem, hayvanların laktasyon, sistemsel fonksiyonları gibi çeşitli parametrelerin fizyolojik olarak (metabolik, endokrin, bağışıklık, sindirim) ayarlanmalarıyla karakterizedir (7).

Sığırlarda yağlı karaciğer sendromu özellikle yüksek süt verimi gösteren ineklerde yaygın bir şekilde görülmektedir. Laktasyon dönemi, hayvanın vücudundaki enerji dengesinin zorlandığı bir süreçtir. Yüksek süt üretimi, ineklerin

enerji ihtiyacını artırırken, vücutları bu enerjiyi karşılamak için yağ depolarını kullanmaya başlar. Ancak bu süreç, karaciğerde aşırı yağ birikmesine ve karaciğerin normal fonksiyonunu yerine getiremeyecek hale gelmesine yol açabilir. Bu durum, sığırlarda sıkça görülen hepatik lipidoz, yani karaciğer yağlanması ile sonuçlanabilir (8, 9, 10). Yağlı karaciğerin gelişimi, beslenme yetersizlikleri, aşırı enerji tüketimi ve stres gibi faktörlerin birleşimi ile daha belirgin hale gelir. Bu hastalık, genellikle enerji dengesizliği ve aşırı yağ mobilizasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar ve sığırlarda verim kayıplarına neden olabilir (11).

Yağlı karaciğerin patofizyolojisi, temel olarak enerji dengesizliği ve yağ mobilizasyonunun bir sonucu olarak şekillenir. Vücut, enerji gereksinimlerini karşılamak için yağ depolarını kullanmaya başlar. Ancak, bu yağlar karaciğere taşındığında, normalde depolanması gereken miktarın çok üzerinde bir birikim olabilir. Aşırı yağ birikimi, karaciğerin fonksiyonlarını bozarak, karaciğer hücrelerinde oksidatif stresin ve inflamasyonun artmasına yol açar (5, 6, 12). Bu durum, karaciğerin sağlığını daha da bozarak, metabolik hastalıkların gelişimine zemin hazırlar (13). Özellikle, bu sendromun erken aşamalarında hayvanlarda iştah kaybı, süt veriminde azalma ve zayıflama gibi belirtiler görülebilir (14, 15). Karaciğerin aşırı yağla yüklenmesi, daha sonra hepatik lipidozun şiddetlenmesine yol açar ve tedavi edilmezse bu durum karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir (16).

Yağlı karaciğer sendromunun tedavisi, sığır yetiştiriciliği ile ilgili ciddi ekonomik kayıpların önüne geçmek için büyük önem taşır (12, 17, 18). Yapılan son çalışmalar ışığında YKS'nin ileri evresi olan ketozisin tedavi maliyeti hayvan başına 145 amerikan dolarıdır (5). Erken teşhis ve uygun müdahaleler, bu hastalığın yönetilmesinde kritik rol oynar. Beslenme stratejileri, enerji dengesinin düzenlenmesi ve genetik faktörlerin göz önünde bulundurulması, yağlı karaciğer sendromunun önlenmesi için önemli tedavi yöntemleridir (12). Bunun yanında, sığırlarda yağlı karaciğer sendromunun tedavisinde halihazırda kullanılan bazı farmakolojik müdahaleler de mevcuttur (19). Bu tedavi yöntemleri arasında, metabolik hastalıkların yönetilmesi ve hayvanların genel sağlık durumunun iyileştirilmesi de önemli bir yer tutmaktadır (20).

Diğer hayvan türlerinde de yağlı karaciğer sendromu gözlemlenmektedir. Koyun ve keçi gibi küçük ruminantlarda da benzer metabolik sorunlar görülebilir. Fakat bu türlerde hastalığın görülme sıklığı sığırlara göre daha az olmasına karşın daha çok pozitif enerji dengesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Domuzlarda da benzer durum söz konusu olmaktadır. Bu türlerde de özellikle aşırı yemleme stratejileri altında, karaciğer yağlanmasından söz edilebilir (4). Ancak, sığırlarda yağlı karaciğer sendromu hem daha yaygın hem de daha karmaşık bir patofizyolojiye sahiptir. Bu nedenle, sığırlarda bu sendromun önlenmesi ve tedavisi, hayvancılık sektöründe özel bir önem taşımaktadır.

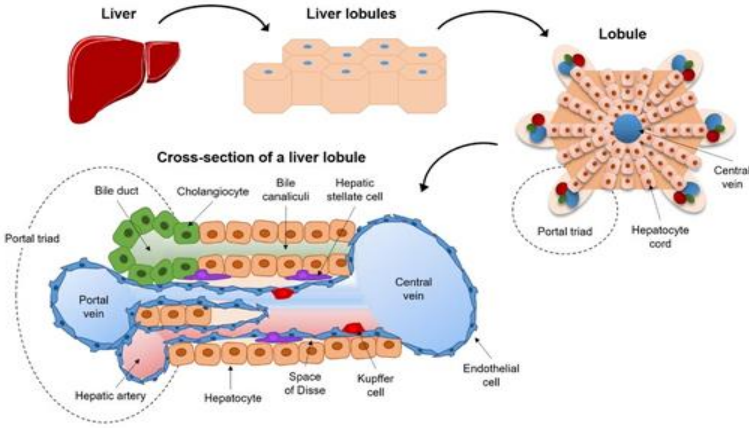
Sonuç olarak, sığırlarda yağlı karaciğer sendromu, özellikle yüksek verimli süt ineklerinde sıklıkla görülen ve hayvan sahiplerine önemli ekonomik kayıplar yaşatan bir sağlık sorunudur. Yağlı karaciğer sendromunun erken tanısı ve teşhisi, doğru tedavi metotlarıyla kontrol altına alınması, hayvancılık ve hayvansal üretim sektörünün sürdürülebilirliği açısından kritik bir öneme sahiptir. Bu tez, özellikle sığırlarda yağlı karaciğer sendromunun etiyolojisini, patofizyolojisini, klinik belirtilerini, tanı ve tedavi yöntemlerini detaylı bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

İneklerin karaciğeri, karın boşluğunun sağ tarafında, diyaframın altında yer alır. Anatomik yeri olarak sağda 13. kostanın kaudalinden başlayarak, 5-12. kostalar arasında yer almaktadır. Normalde karaciğer, sağda alt kaburgaların hemen altında, midede ve bağırsaklarda bulunan diğer organlarla ilişkilidir. Karaciğer, yaklaşık olarak bir hacim kaplar ve ineklerin büyük vücutlarına göre boyutları oldukça geniştir. Sol ve sağ olmak üzere iki ana lobdan oluşur. Bu loblar, her biri kendi özel işlevlerine sahip küçük lobüllere ayrılmıştır. İki ven ve bir arter ile kan dolaşımı sağlanmaktadır (21)(Şekil 1).

Karaciğer; lipid, karbonhidrat ve protein metabolizması dahil ve bunlarla sınırlı olmamak üzere çok sayıda işlevi yerine getirir; vitaminlerin depolanması, metabolizması ve vücut içerisindeki aktivasyonu; minerallerin, glikojenin ve trigliseritlerin depolanması; ekstrasmedüller hematopoez, pıhtılaştırıcı, antikoagülan ve bazı akut faz proteinlerinin sentezi gibi çeşitli yerlerde işlevleri vardır (22). Aynı zamanda immün yanıtın oluşumunda önemli ölçüde katkı sağlar. Safra asitlerinin sentezi ve enterohepatik dolaşımı ve birçok endojen ve eksojen molekül, toksin ve ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu yoluyla sindirime yardımcı olur. Karaciğer büyük bir fonksiyonel rezerv ve rejenerasyon yeteneğine sahip olduğundan, karaciğer doku hasarı, direkt karaciğer fonksiyon bozukluğuna veya yetmezliğine neden olmak için ciddi, kronik ve/veya tekrarlayan hastalıklar olmalıdır. Karaciğer, sistemik dolaşım ve gastrointestinal sistem arasındaki sentinel pozisyonu ve vücuttaki en büyük sabit makrofaj (Kupffer hücreleri) popülasyonunu içermesi nedeniyle ikincil yaralanmaya yatkındır (23).

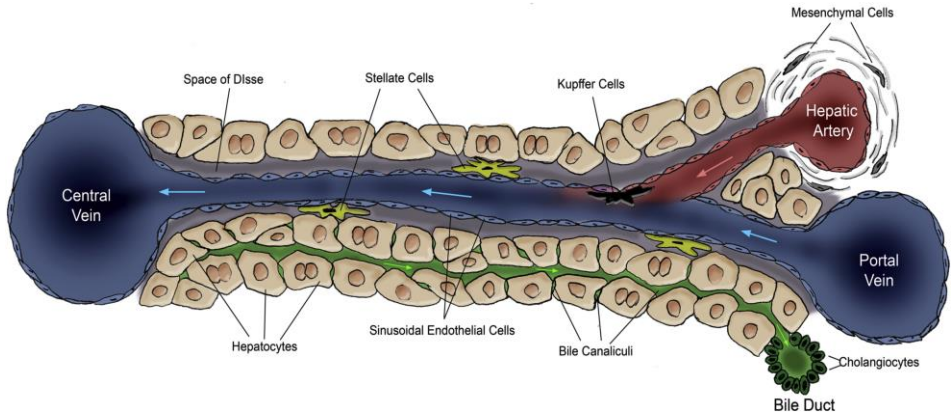


Şekil 1. Karaciğer lobülünün yapısı (23).

Karaciğer hasarının klinik belirtileri, etkilenme durumuna, mekanizmasına ve kronikliğine bağlı olarak değişkenlik. Yaygın klinik belirtiler arasında iştahsızlık, kusma, diare, kilo kaybı ve yüksek ateş sayılabilir. Şiddetli, yaygın karaciğer hasarı ile hayvanlar sarılık haline gelebilir ve poliüri ve polidipsi (PU / PD), pıhtılaşma bozuklukları ve asites görülebilir (2, 12,19, 23).

2.2 Karaciğer Hücreleri

Karaciğerde başlıca 4 hücre tipi bulunmaktadır: Hepatositler, kupffer hücreleri (retikülo endotelyal hücreler), stellat (ito veya yağ biriktirici) hücreler ve endotelyal hücrelerdir. Bunların yanı sıra safra kanalı, düz kas ve çeşitli kan hücrelerinin yanında doğal öldürücü (NK) hücreler ve dentritik hücreler gibi birçok küçük hücre yapıları da yer almaktadır (24)(Şekil 2).



Şekil 2. Karaciğerin şematik gösterimi ve temel hücre tipleri (24).

2.2.1 Hepatositler

Karaciğerin ana doku kitlesi hepatositlerdir ve karaciğer hücrelerinin %60'a yakını oluşturur. Hepatositler, genellikle poligonal şekilli, büyük ve çekirdekli, 20-30 mikrometre çapında hücrelerdir. Sitoplazmalarında bol miktarda organel bulunur; bunlar arasında endoplazmik retikulum (ER), golgi cisimciği, mitokondri ve lizozomlar yer alır. Çoğunluğu çift çekirdekli olan hepatositlerde belirgin bir çekirdekçik bulunur. Endoplazmik retikulum ve golgi aparatı gibi organeller açısından zengindir. Çok sayıda ve büyük mitokondrinin yanı sıra lizozomlar ve peroksizomları da içerirler (25).

Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasına katılması hepatositlerin başlıca görevlerindendir. Hepatositler albümin, taşıyıcı proteinler, pıhtılaşma faktörleri ve büyüme faktörleri gibi serum proteinlerini üretiminde; safra asitleri, kolesterol, lesitin ve fosfolipidlerin sentezlenmesi ve taşınmasında; bilirubin ve ksenobiyotik ilaçların detoksifiye edilmesinde kritik rol oynar (25). Çok sayıda ksenobiyotik, hepatositlerde bulunan monooksidazlarca metabolize edilir.

Karaciğer lobülü içerisindeki hepatositlerin yapısı ve işlevi, periportal veya perivenöz bölgelere olan mesafesine bağlı olarak büyük ölçüde farklılık gösterir. Periportal tip hepatositler çoğunlukla daha küçüktür, ancak perivenöz tiplerle kıyaslandığında daha büyük mitokondriye ve daha büyük bir golgi cisimciğine sahiptir. Perivenöz hepatositler ise daha büyük ER' a sahiptir. Periportal hepatositler glukoneojenezde daha fazla rol alırken perivenöz hepatositler de glikoliziste daha aktiftir. (26).

2.2.2 Karaciğer Sinüzoidal Endotel Hücreler (KSEH)

Fizyolojik denge altında, karaciğerdeki baskın paranşimal olmayan hücre tipi olan KSEH'ler, sadece hepatik sinüzoidde koruyucu bir duvar oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda madde filtrasyonu, antijen sunumu ve lökosit alımı gibi önemli fizyolojik işlevleri de yerine getirir. Bu hücreler ayrıca ekstraselüler matris bileşenleri ve bağışıklık kompleksleri için büyük endositik kapasiteye sahiptirler (1, 27). KSEH'lerin fenestraları, kan ve Disse aralığı arasındaki madde alışverişini kolaylaştırmak için gerekli olan yüzeylerinde bulunan çok küçük boyutlu gözenekleri veya pencereleri ifade eder (28). Bu fenestraların sayısının azalması veya tamamen kaybolması filtreleme ve detoksifikasyon işlemlerini yapamayacağından kan dolaşımında karaciğer hasarına neden olabilecek maddelerin yeterli miktarda atılamaması sonucu karaciğer problemleri baş gösterir.

2.2.3. Stellat Hücreler

Ito hücreleri, yıldız hücreleri, yağ biriktirici hücreler olarak da isimlendirilen bu hücreler disse aralığında bulunur ve çoğunlukla birkaç sinüzoidle temas edecek şekilde çıkıntı oluşturur. Ekstraselüler matrisin dönüşümünü kontrol etme ve sinüzoidal kasılmayı düzenleme işlevi görürler. Karaciğer fibrojeninde anjiyogenezisi teşvik eder. (29) Bu hücreler de büyük yağ vakuolleri bulunur. Hücre sitoplazmaları içindeki lipid damlacıkları büyük miktarlarda retinol ve retinil palmitat bulundurlar (1, 30). Karaciğerde vitamin A depolayan temel hücrelerdir. Karaciğer rejenerasyonu, gelişimi ve doku bütünlüğü ve dengesi gibi görevleri vardır (29). Stres durumlarında aktive olabilirler. İnflamatuvar fibrinelle yanıtta miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşerek salgı yapabilme özelliği bulunur. Bunlar daha sonraki dönemlerde disse boşluğuna kolajen salma ile asılma gevşeme ile sinüzoidal portal basıncı kontrol eder.

2.2.4 Kupffer Hücreleri

Karaciğerdeki yerleşik makrofaj olan Kupffer hücreleri, vücuttaki yerleşik doku makrofajlarının en büyük popülasyonunu oluşturur. Kupffer hücreleri doğuştan gelen immün yanıtta kritik bir rol oynar; hepatik sinüzoidteki konumları, portal veya arteriyel dolaşımdan karaciğere giren patojenleri etkili bir şekilde fagosite etmelerini sağlar. Kupffer hücreleri ayrıca portal dolaşım yoluyla gastrointestinal sistemden geçen partiküllere ve immün reaktif materyale karşı primer savunma hattı görevi görür ve barsak bariyer fonksiyonunda son adım olarak düşünülebilir. Bu nedenle Kupffer hücreleri, bu barsaktan türetilen immün reaktif maddelerin hepatik sinüzoidi geçmesini önleyerek önemli bir anti-inflamatuvar işlevi görür. Kupffer hücreleri ayrıca, sistemik dolaşımdan parçacıkların, ölü ve ölmekte olan eritrositler ve hepatik parankimadaki hücrelerin yok edilmesi için de oldukça hazırdır. Bu nedenle Kupffer hücreleri, klasik olarak retikuloendotelial sistem olarak adlandırılan ve şimdi daha uygun bir şekilde mononükleer fagositik sistem olarak isimlendirilen sistemin ana fagositik aktivitesini oluşturur (31).

Kupffer hücrelerinin fonksiyonel aktivitesinde bir değişiklik, çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. Kupffer hücreleri, ilaç kaynaklı karaciğer tahribatı (33) ve toksin kaynaklı fibrozis (32), dahil olmak üzere pek çok yerde koruyucu olabilirken; Kupffer hücrelerindeki anti-inflamatuvar cevapların hassas kontrolündeki düzensizlik, birçok karaciğer hastalıklarında karaciğerdeki kronik inflamasyona fayda sağlayabilmektedir (34).

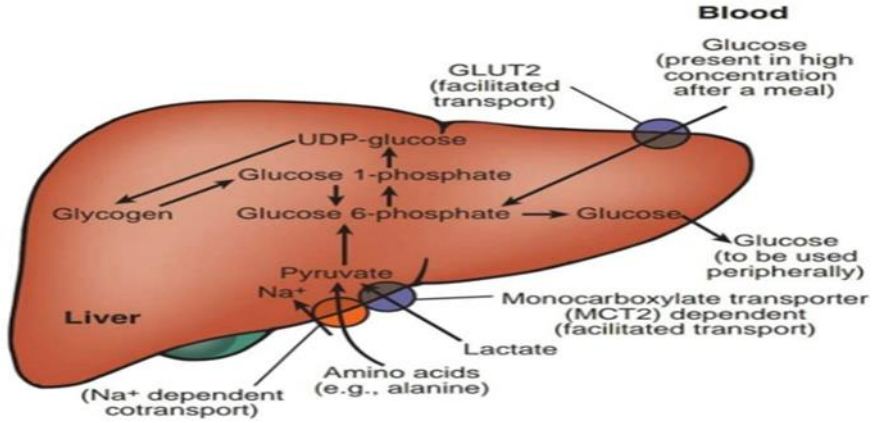
2.3. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin temel görevi sindirim sistemiyle beraber vücuda alınan besinlerin kan dolaşımına verilmeden önce bir nevi kontrol noktası olmasıdır. Karaciğerdeki herhangi bir aksaklık tüm vücut dengesini bozacaktır. Şimdi karaciğerin başlıca bazı fonksiyonları üzerinde duracağız. Ancak karaciğerin bilinen 500'den fazla görevi bulunmaktadır. Adeta bir beyin görevi görür.

2.3.1. Karaciğerde Karbonhidrat Metabolizması

Karaciğer, besinlerin alınması sonrası hücre metabolizmasında, kan şekerinin düzenlenmesinde ve birçok göreve sahip bir organdır. Vücut, enerji ihtiyacının %55 gibi büyük bir kısmını karbonhidratlar karşılar. Besin içeriğindeki karbonhidratlar özellikle glukoz canlıların en önemli enerji kaynağıdır (35). Gastrointestinal sistemde gıdaların sindirilmesi ile karbonhidrat metabolizması başlar ve bağırsak hücreleri tarafından monosakkarit olarak emilimi ile devam eder. Emilen monosakkaritler açlık durumunda tüketilmek üzere glikolizis yolu, pentoz fosfat geçiti ve sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü) ile aerobik ve anaerobik solunum için hücrelere gönderilir. Hücreler glukozu ihtiyaç duymadığında monosakkaritler iskelet kası hücrelerinde ve karaciğer epitel hücrelerindeki granülsüz endoplazmik retikulumda ana karbonhidrat deposu olan glikojen olarak depo edilirler (36).

Kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla hepatositler tarafından glukoz alınarak glikoz 6- fosfata ve UDP glukozu dönüştürülür. UDP-glikoz glikojen sentezi veya glikojenez için kullanılabilir. Glikojen molekülü çok dallı bir ağaca benzer. Glikoz birimleri α -1,4- (düz zincir oluşturmak için) veya α -1,6 (dallı zincir oluşturmak için) glikozidik bağlar yoluyla bağlanır. Böyle bir konfigürasyonun avantajı, glikojen zincirinin birden fazla bölgede parçalanabilmesi ve böylece glikoz salınımının, düz zincirli bir polimere göre çok daha verimli hale getirilmesidir. Açlık durumunda glikojen, glikojenoliz yoluyla monomerlere ayrılır. Glikojen fosforilaz enzimi, glikojenin glikoz 1-fosfata dönüşmesini kontrol eder. Glikojen fosforilaz yalnızca α -1,4-glikosidik bağa etki eder. α -1,6-glikozidaz enzimi ise α -1,6- glikosidik bağları parçalamak için kullanılır. Glukoz-1-fosfat da fosfoglukomutaz tarafından glukoz-6-fosfata çevrilir. Kas ve beyinde bulunmayan karaciğerde bulunan glukoz-6-fosfataz glikoz 6-fosfatı glikozu çevirir. Bu reaksiyon karaciğerin glikozu kan dolaşımına salmasına olanak sağlar. Glikoz 6-fosfat, karbonhidrat metabolizmasında önemli bir ara maddedir çünkü kan şekeri sağlamak veya glikojen oluşumu için kanalizasyon edilebilir (37)(Şekil 3).



Şekil 3. Karaciğerdeki karbonhidrat mekanizması (38).

Hem glikojenoliz hem de glikojenez hormonların kontrolünde düzenlenir. Pankreas, İnsülini vena portadaki lana pankreas salgılar. Bu nedenle karaciğer, plazma insülin değerlerinin değişimine cevap veren ilk organdır. Vena portadaki kandaki insülin konsantrasyonunun iki katına çıkması sonucu hepatik glikoz üretimi tamamen durmaktadır. Karaciğerden ilk geçişte insülinin yaklaşık yarısı uzaklaştırılır. İnsülin hormonu glikojenezi uyararak, glukoneogenezi ve glikojenolizi baskılayarak kan şekerini düşürür. Glukagon ise glikojenolizi ve glukoneogenezi uyararak glukozu yükseltir. Epinefrin hormonu da glikojenolizi uyararak kan glukoz düzeyini artırır.

2.3.2. Karaciğerde Lipit Metabolizması

Karaciğer lipid metabolizmasında kritik bir rol oynar. Karaciğer plazmadan serbest yağ asitlerini ve lipoproteinleri alır. Lipid, lipoproteinler olarak plazmada dolaşır çünkü lipit ve su birbirine karışmaz; lipit damlacıkları sulu bir ortamda birleşir. Lipoprotein partiküllerinin 12 yüzeyindeki protein ve fosfolipid, partikülün hidrofobik trigliserit merkezini dengede tutar. Açlık durumunda yağ dokusu yıkımlanarak yağ asitleri açığa çıkarak karaciğere taşınır. Hepatositlerde yağ asitleri β -oksidasyona uğrayarak enerji elde edilir, keton cisimcikleri oluşur ve VLDL oluşturmak için gerekli trigliseridleri sentezlemek için kullanılır. Tokluk durumunda ince bağırsaktaki şilomikronlar periferik olarak metabolize edilir ve oluşan şilomikron kalıntıları hızla karaciğer tarafından alınır. Şilomikron kalıntılarının trigliseritlerinden üretilen yağ asitleri VLDL'lerin oluşumunu sağlar yada β -oksidasyon yoluyla enerji üretimini sağlar (1,38).

2.3.3 Karaciğerde Protein ve Amino asit Metabolizması

Karaciğer, esansiyel amino asitlerden esansiyel olmayan aminoasitlerin sentezlenmesinde rol oynayan en önemli organların başında gelir. Vücut, protein sentezi için gerekli olan aminoasitlerin dokuz tanesi hariç hepsini sentezleyebilir. Örneğin fenilalanininden tirozin, metiyonininden ise sistein sentezlenebilir. Glutamik asit ve glutamin, 13 karaciğerdeki bazı aminoasitlerin biyosentezinde önemlidir (1, 38).

En önemlisi albümin olmak üzere karaciğer dolaşımdaki plazma proteinlerinden pek çoğunu sentezleyebilir. Karaciğer günde yaklaşık 3 g albümin sentezleyebilmektedir. Albümin, plazmanın kolloidal ozmotik basıncını koruyarak doku sıvı dengesinin ve plazma hacminin korunmasında önemlidir. Serbest yağ asitleri, salisilat ve penisilin gibi ilaçları plazma albümini kanda taşır. Karaciğer tarafından sentezlenen diğer başlıca plazma proteinleri komplemant sisteminin bileşenleri, kan pıhtılaşma kaskadının bileşenleri (protrombin ve fibrinojen) ve demir taşınmasında rol oynayan hemopeksin, transferin ve haptoglobin proteinleridir (38).

2.3.4. Karaciğerin Depolama Fonksiyonu

Yağda çözünen vitaminlerin ve demirin depolanması ve metabolize olması karaciğerin bir diğer önemli görevidir. Suda çözünen bazı vitaminler, özellikle B12, B14 vitamini de burada depolanır. Depolanan bu vitaminler, ihtiyaç duyulduğunda kan dolaşımına salınır. Karaciğer hücreleri, pıhtılaşma proteinlerinin hem üretiminde hem de yıkımında rol alır. Bilinen pıhtılaşma faktörlerinin ve inhibitörlerinin çoğu, bazıları sadece hepatositler tarafından salgılanır. Ek olarak, çeşitli pıhtılaşma ve antikoagülasyon proteinlerinin, özellikle faktör II, VII, IX ve X ile S ve C proteinlerinin etkili olabilmeleri için sentezlemenin sonrasında K vitaminine bağlı bir değişime ihtiyaç duyar. Karaciğerin monosit-makrofaj sistemi, pıhtılaşma faktörlerinin ve faktörinhibitör komplekslerinin temizlenmesinde önemli bir sistemdir (38).

Steroid yapıları bir hormon olarak bilinen D vitamini bitkisel kökenli ergokalsiferol ve hayvansal kökenli (deride güneş parçacıklarının birikiminin 7-dehidrokolesterolden sentezlenen) kolekalsiferol şeklinde sınıflandırılmıştır. Vücuda alınan ergokalsiferol ve kolekalsiferol aynı metabolik yollarla metabolize edilmektedir. İlk olarak hastalıkta D vitamini karaciğerde 25. karbon atomundan hidroksillenerek 25 (OH)D₃'e çevrilir, D vitamini kaynaklı proteinle dolaşıma geçerek böbreğe taşınır. Böbrekte D vitamininin aktif formülü olan 1,25 (OH)₂D₃'e dönüştürülür. 1,25 (OH)₂D₃ hücre içindeki reseptörüne bağlanarak göstermektedir. D vitamininin temel görevi kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesidir. Organizmada D vitamini sentezi, Emilimi ve metabolizması

güneş alma süresi, yaşanan coğrafya, deri pigmentasyonunun miktarı, yaş gibi birçok faktörden etkilenmektedir (39).

Protrombinin hepatik sentezinde önemli görev alan K vitamini yağda çözünen bir vitamindir (38). γ -glutamil karboksilaz enzimi için kofaktör olan K vitamini, kemik ve kas dengesinin sağlanmasında önemli bir rol oynayan osteokalsin ve matriks Gla proteininin translayon sonrası aktifleşmesi için gereklidir (40). Genel olarak K vitamini eksikliğinde pıhtılaşma bozuklukları şekillenir.

A vitamini hem hayvansal hem de bitkisel kökenli olup, doymamış izoprenoid zincir yapısıyla karakterize edilen, yağda çözünen bir bileşik grubudur. Tüm A vitamini formları, organizmada benzer bir yapıya ve aynı fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Bu bileşikler, doğal veya sentetik yapıya sahip dört izoprenoid biriminin ortak yapısına sahip bileşikler de dahil olmak üzere retinoidler olarak da sınıflandırılır. Hayvan vücudu A vitaminini doğrudan sentezleyemez ve bu nedenle, onu önceden yapılmış A vitamini veya provitamin A karotenoidleri formunda rasyondan almaları gerekir. Bu vitamin redüksiyon-oksidasyon homeostazına da katılır (41).

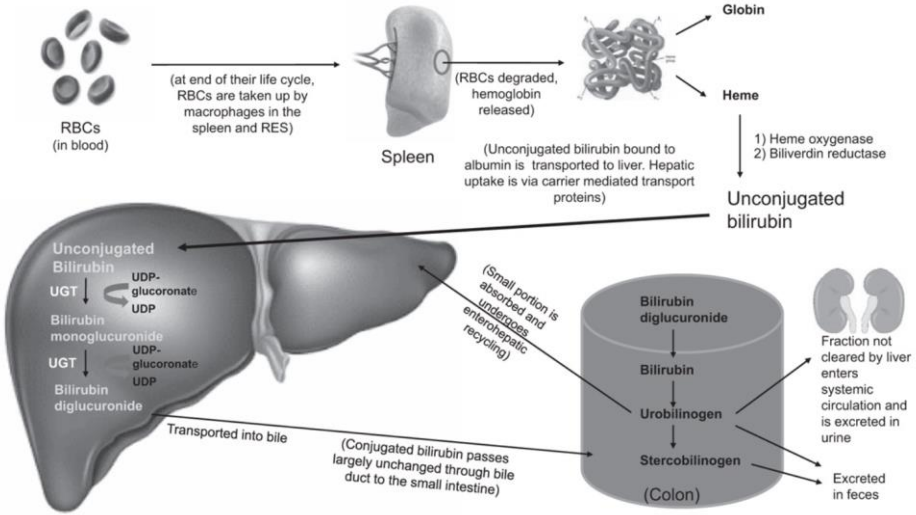
Karaciğer, demirin taşınması ve metabolizmasında rol oynayan çeşitli proteinlerin sentezinin ana merkezidir. Transferrin proteini, demirin kanda taşınmasında ve homeostazisinde hayati bir rol oynar. Dolaşımdaki plazma transferrin seviyesi ile vücudun demir yüküyle ters orantılıdır; hepatositlerdeki ferritin konsantrasyonu ne derece yüksek olursa, transferrin sentezi oranı da o kadar düşük seviyede olur. Demir eksikliği sırasında karaciğerde transferrin sentezi önemli ölçüde uyarılır ve demirin bağırsaklardan emilimi artar. Haptoglobin kandaki serbest hemoglobini kendine bağlar. Hemoglobin-haptoglobin kompleksi karaciğer tarafından hızla uzaklaştırılarak demirin vücutta korunması sağlanır. Karaciğer tarafından sentezlenen ve kanda serbest dolaşan hem'in taşınmasında rol oynayan hemopeksin önemli bir proteindir. Serbest hem ile kompleks oluşturarak karaciğer tarafından hızla uzaklaştırılmaktadır (1, 38).

Karaciğerdeki Kupffer hücreleri ayrıca zarar görmüş eritrositleri, özellikle de orta derecede zarar görmüş olanları yok etme özelliğine sahiptir. Kupffer hücreleri tarafından alınan zarar görmüş kan hücreleri, hem salgılamak üzere ikincil lizozomlar tarafından hızlıca lize edilir. Mikrozomal hem-oksidaz hem'den demiri serbest bırakır, bu demir daha sonra serbest demir havuzuna girer ve ferritin olarak depolanır veya kan dolaşımına salınır (38).

2.3.5 Karaciğerde Bilirubin Metabolizması

Karaciğerdeki hepatositler, birincil olarak bilirubin metabolizmasından ve atılımından sorumludur. Canlıların vücudu günde yaklaşık 4 mg/kg kadar bilirubin üretir (42). Bunun yaklaşık %80'i, eritrositlerdeki hemoglobinin (Hb)

parçalanmasından (esas olarak yaşlı eritrositlerden, küçük bir kısmı genç eritrositlerden ve bir miktarı intravasküler hemoliz gibi kaynaklardan ileri gelir) ve geri kalanı miyogloblin ve sitokrom gibi hemoproteinlerin dönüşümünden gelir (43). Bir eritrositin (RBC) ortalama ömrü yaklaşık 120 gündür, bundan böyle RBC'ler retikuloendotelial sistemdeki makrofajlar tarafından fagozite edilir. Bu işlem sırasında, hemoglobin, globin ve heme, bir siklik tetrapirole parçalanır (42)(Şekil 4).



Şekil 4. Bilirubin metabolizması (44).

Hem, çok adımlı bir enzimatik süreç sonunda daha çok parçalanır. Birincisi, hem'in tetrapirrol halkasını kesen ve karbonsuzlaştıran ve biliverdin IX alfa, karbon monoksit ve demir üreten hem-oksijenaz sistemini içerir (42). Biliverdin IX alfa daha sonra sitozolik biliverdin redüktaz ile bilirubin-IX alfa'ya indirgenir (45). Bu konjuge olmayan bilirubin, plazmaya salınır ve burada albümine reverzible olarak bağlanır. Bu, normal fizyolojik koşullar altında gerçekleşir ve karaciğere taşınmasını kolaylaştırır. Hepatosit alımının kesin mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da zarla bağlantılı organik anyon taşıma proteinlerini (OATP'ler) içeren taşıyıcı aracılı bir süreç gibi göz önünde olmaktadır (46). Hepatositin içine girdikten hemen sonra, bilirubin glutatyon- *S*- transferaza bağlanır ve konjugasyonun meydana geldiği düz endoplazmik retikuluma taşınır (46). Uridin difosfat-glukuronosiltransferaz izoformu (UGT1A1), konjuge olmayan bilirubine tek bir glukuronid ekleyerek monoglukuronid ve ardından bir sonraki reaksiyondan sonra diglukuronid oluşturmada görev alan enzimdir (42). Bilirubin daha sonra apikal plazma membranından safra kanalikülüne ATP'ye

bağımlı çoklu ilaca dirençli ilişkili protein 2 (MRP2) ile taşınır. Daha sonra duodenuma girer ve kolona ulaşana kadar formasyona uğramadan geçer. Kolonda, bakteriler bilirubini hidrolize eder ve yaklaşık %90'ı dışkıyla atılan ürobilinojenler olarak bilinen tetrapirolleri üretmek amacıyla indirger. Kalan ürobilinojenler yeniden emilir ve sonunda karaciğer tarafından tekrardan atıldıkları portal dolaşıma girer, ancak küçük bir kısmı böbreklere ulaşarak ve idrarla atılır (44).

2.4. Karaciğer Enzimleri -Fonksiyon Testleri

Karaciğer, aynı anda birçok metabolik fonksiyonu yerine getirir. Bu süreçte safra salgısı ve kan dolaşımına çeşitli metabolik maddeler karışır. Karaciğer hastalıklarında bu maddelerin bazıları ya da birkaçı kanda artış gösterebilir. Karaciğerin işlevsel durumunu değerlendirmek amacıyla yapılan testlere **karaciğer fonksiyon testleri** denir (47, 48).

Bu testler arasında:

- AST ve ALT, karaciğer hücrelerindeki hasarı,
- GGT ve ALP, karaciğerin yanı sıra safra yollarındaki hasarı,
- Albümin, pıhtılaşma testleri ve INR, karaciğerin fonksiyonel yetersizliğini gösterir (47).

2.4.1 Alanin Transaminaz (ALT)

Diğer adı serum glutamik pirüvik transaminaz (SGPT)'dir. Bu bir enzimdir ve protein üretimi sırasında kullanılır. Karaciğer hücrelerinin lize olmasıyla kan dolaşımına karışır. Karaciğer hasarını tespit etmek amacıyla en sık kullanılan testtir. Karaciğer hasarında kana çok miktarda karışır ve ALT yükselir. ALT yalnızca karaciğerde bulunur. ALT düzeyinin yüksek olması, karaciğerde hasar olduğunu gösterir. Karaciğer hastalıklarının tanısında, mevcut hastalıkların takibinde ve uygulanan tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla ALT testi yapılır. Bu test, tek başına ya da diğer karaciğer fonksiyon testleriyle birlikte istenebilir. ALT, karaciğer hastalıklarının teşhis ve izlenmesinde AST'ye göre daha spesifik bir göstergedir (47).

2.4.2 Aspartat Aminotransferaz (AST, Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz / SGOT)

AST, karaciğer hücrelerinin içinde bulunan ve protein üretiminde görevli bir enzimdir. Karaciğer hücrelerinin hasar görmesiyle parçalanmaları sonucunda kana karışır ve düzeyi yükselir. Ancak AST sadece karaciğerde değil, kalp ve iskelet kaslarında da bulunur. Bu nedenle AST yüksekliği, karaciğerin yanı sıra kalp veya kas kaynaklı bir problemi de işaret edebilir.fidrec

ALT/AST oranı, karaciğer hastalıklarının seyri hakkında önemli bilgiler verir:

- **Kronik hepatit** süresince genellikle **ALT > AST** olur.
- **Siroz** geliştiğinde ise bu oran **AST > ALT** şeklinde değişir.
- **AST/ALT > 2** → toksik karaciğer hastalıklarını düşündürür.
- **AST/ALT < 1** → toksik olmayan karaciğer hastalıklarında daha sık görülür (47).

2.4.3. Gamma Glutamik Transferaz (GGT/ γ -glutamil transpeptidaz)

GGT, safra kanallarının yüzeyini döşeyen hücrelerde bulunan bir enzimdir. Kolestaz (safra akışının bozulması) durumlarında GGT düzeyleri artar. GGT genellikle ALP ile birlikte paralel artış gösterir, bu da kolestatik bir tabloyu düşündürür.

Kolestaza yol açabilen hastalıklar arasında:

- Nodüler hiperplazi
- Toksik etkenler
- Tümörler (neoplazi)
- Safra kesesi problemleri (örneğin mukosel) yer alır.

GGT, karaciğer ve safra yolları hastalıklarının hassas ve özgül bir göstergesidir. Eğer GGT normal ise, mevcut sorun karaciğer kaynaklı olmayabilir (49).

2.4.4. Albümin

Albümin, karaciğerde sentezlenen ana vücut proteindir ve kandaki düzeyi yüksektir. Bazı karaciğer hastalıklarında albümin üretimi azalır, bu da kandaki albümin seviyesinin düşmesine neden olur. Düşük albümin düzeyi, karaciğerin protein sentez kapasitesinin azaldığını gösterir (30).

Yarılama ömrü 7-10 gün olduğu için ağırlıklı olarak kronik hastalıklarda düşmesi beklenir. ALB/GLOB oranının değerlendirilmesi de klinik açıdan önemlidir. Karaciğer fonksiyonunun %80 kaybolduğu durumlarda Albümin azalır (50).

2.4.5. Total protein

Total protein, kandaki albümin ve diğer proteinlerin toplam miktarını ölçen bir testtir. Albüminin yanı sıra, pıhtılaşma faktörleri ve diğer bazı önemli proteinler de karaciğerde üretilir. Karaciğer hastalıklarında bu proteinlerin üretimi bozulabilir ve bu durum kanda protein düzeyinin düşmesine yol açar (47).

2.4.6. Bilirubin

Bilirubin, safra sıvısına rengini veren bir maddedir. Kandaki bilirubin düzeyinin yükselmesi sarılığa (ikterus) neden olur. Bilirubin, ömrünü tamamlayan kırmızı kan hücrelerinin parçalanmasıyla ortaya çıkan hemoglobinden oluşur. Bu bilirubin karaciğere taşınır, burada bir şeker molekülü eklenerek konjuge bilirubin hâline getirilir ve safraya atılır (47).

Bilirubin Türleri ve Anlamları:

• Konjuge Bilirubin Yüksekliği:

Safra akışında bir sorun olduğunu gösterir.

Safra yollarının tıkanması, hepatit gibi karaciğerin şişmesine neden olan hastalıklar veya pankreas başı tümörleri gibi durumlar buna yol açabilir.

• Unkonjuge (Konjuge edilmemiş) Bilirubin Yüksekliği:

Aşırı kırmızı kan hücresi yıkımı sonucu oluşur.

Hemolitik anemi, büyük hematomlar gibi durumlarda görülür.

Genellikle konjuge/unkonjuge bilirubin oranı dengelidir, ancak bu dengenin bozulması altta yatan hastalık hakkında bilgi verir (47).

2.4.7. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

Atlar için önemli bir enzimdir. Elektroforetik olarak 5 izoenzimi ayırt edilmiştir. Miyokardiyum LDH-1 ve LDH-2 ile karaciğer ve iskelet kasları LDH-4, LDH-5 bulundurulur. Bu organlarda oksijensiz metabolizma aktivitesi fazla olduğundan spesifiktir. Alfa hidroksibutiratdehidrogenaz (a-HBDH), LDH-1 ve LDH-2'yi tanımlar ve kalp kası için spesifiktir. Doku spesifik bir enzim değildir. Bu yüzden hastalık tanılarında tek başına değerlendirilmez (51).

2.4.8. Pıhtılaşma testleri ve INR

Pıhtılaşma faktörlerinin çoğu karaciğerde üretilir. Karaciğer hastalıklarında bu faktörlerin üretimi azalabilir ve pıhtılaşma bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu nedenle, pıhtılaşma testleri ve INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran), karaciğerin sentez kapasitesini değerlendirmek için önemli testler arasında yer alır. Koagülasyon testleri, karaciğerin genel işleyişi hakkında da değerli bilgiler sağlar (47, 52).

2.5. Lipoproteinler

Kolesterol ve trigliseritler gibi lipitler suda çözünmediği için, bu lipitler dolaşımında proteinlerle (lipoproteinler) birlikte taşınmalıdır. Gıdalardan gelen büyük miktardaki yağ asitleri toksisiteden kaçınmak için trigliseritler formunda taşınması gerekir. Bu lipoproteinler, ince bağırsak tarafından diyet lipitlerinin

emiliminde ve taşınmasında, lipitlerin karaciğerden periferik dokulara taşınmasında ve lipitlerin periferik dokulardan karaciğere ve bağırsağa taşınmasında (ters kolesterol taşınması) büyük bir rol oynar. İkincil bir fonksiyonu, bakteriyel toksinler gibi toksik yabancı hidrofobik ve amfipatik bileşikleri enfeksiyon alanlarından uzaklaştırmaktır. Örneğin, lipoproteinler gram negatif bakterilerden endotoksini (LPS) ve gram pozitif bakterilerden lipoteikoik asidi bağlayarak toksik etkilerini minimum seviyeye düşürür (53). Ayrıca, HDL parçacıklarıyla ilişkili olan apolipoprotein L1, Trypanosoma brucei brucei parazetine karşı paraçalayabime aktivitesine sahiptir ve lipoproteinler virüsleri nötralize edebilir (54).

2.5.1. Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (VLDL)

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler, ana olarak karaciğerde üretilen ve trigliseritleri karaciğerden çeşitli dokulara taşımakta görevli lipoproteinlerdir. VLDL parçacıkları, LDL'ler ve HDL'ler gibi lipoproteinlerden daha büyük boyuta ve daha düşük yoğunluğa sahiptir (55). Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler, karaciğerde sentezlenir ve trigliseritler, kolesterol, fosfolipitler ve apolipoproteinlerden oluşur. Oluştuktan sonra, VLDL'ler kana salınır ve enerji depolaması veya harcanması için yağ dokusu ve kas hücrelerinde trigliseritlerin birincil taşıyıcısı olarak görev yapar. Kan dolaşımında, VLDL'ler kan damarlarının yüzeyindeki lipoprotein lipaz enzimiyle etkileşime girer (56). Lipoprotein lipaz, VLDL'ler içindeki trigliseritleri, dokuların enerji üretimi veya depolaması için aldığı serbest yağ asitlerine ve gliserole parçalar. Sonuç olarak, parçacıklar yapılarını değiştirir ve IDL'ler ve sonunda LDL'ler formuna gelir. Kanda yüksek VLDL düzeyleri aynı zamanda dislipidemi ile ilişkilendirilir ve ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır (57). Dengeli rasyonlar ve düzenli fiziksel aktivite gibi yaşam tarzı değişiklikleriyle VLDL düzeylerini idare etmek, kardiyovasküler sağlığı korumak için önemlidir (58).

2.5.2. Orta Yoğunluklu Lipoproteinler (IDL; VLDL Kalıntıları)

Kas ve yağ dokularında, VLDL parçacıklarından trigliseridlerin uzaklaştırılmasıyla kolesterol bakımından zenginleşmiş IDL parçacıkları oluşur. Bu lipoproteinler, apolipoprotein B-100 ve E içerir. IDL, yapısı gereği pro-aterojenik (damar sertliğine neden olma potansiyeli yüksek) özellik taşır (58).

2.5.3. Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler (LDL)

LDL parçacıkları, VLDL ve IDL'nin dönüşümünün son ürünüdür ve kolesterol bakımından daha da zengindir. Dolaşımdaki kolesterolün büyük kısmı LDL aracılığıyla taşınır. Yapısında baskın olarak apolipoprotein B-100 bulunur

ve her bir LDL parçacığı yalnızca bir Apo B-100 molekülü taşır. LDL parçacıkları, boyut ve yoğunluk açısından değişkenlik gösterir. Özellikle küçük ve yoğun LDL parçacıkları, aşağıdaki durumlarla ilişkilendirilir:

- Hipertrigliseridemi
- Düşük HDL düzeyleri
- Obezite
- Tip 2 diyabet (metabolik sendrom)
- Enfeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar

Bu küçük ve yoğun LDL parçacıkları, ateroskleroz açısından büyük LDL parçacıklarına göre daha risklidir. Bunun başlıca nedenlerinden biri, LDL reseptörlerine olan düşük afiniteleri nedeniyle dolaşımda daha uzun süre kalmalarıdır. Bu da damar çeperinde birikme ihtimalini artırır (59). Bunlara ek olarak, arter duvarına daha kolay girerler ve onları arter duvarında bağlayan intra-arteriyel proteoglikanlara daha kaliteli bir biçimde bağlanırlar. Son olarak, küçük yoğun LDL parçacıkları, oksidasyona daha duyarlıdır ve bu da makrofajlar tarafından daha iyi fagosit edilmesine sebep olabilir (54).

2.5.4. Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler (HDL)

HDL parçacıkları heterojendir (60). Proteinler ve lipitler, boyut, şekil ve yük bakımından farklılıklar gösterirler. HDL protein içeriğinde büyük ölçüde değişiklik gösterebilir. Başlıca proteinler apoA-I ve apoA-II'dir (61). HDL parçacıkları, fosfolipitlerden, serbest kolesterolden ve protein yapılı bir kabukla çevrili, kolesterol esterleri ve bazı trigliseritlerden oluşan hidrofobik bir çekirdek içerir. HDL parçacıkları farklı lipitlerin farklı oranlarına sahiptir: TG, kolesterol esterleri (CE), serbest kolesterol (FC) ve fosfolipitler (PL). Bazı HDL parçacıkları lipit yönünden fakir veya lipitsizdir.

Boyutları 7,5 nm ile 15 nm arasında değişir; albümin boyutundan LDL boyutuna kadar değişebilirler. Şekilleri farklıdır. Birçok canlı küresel HDL parçacıklarına sahiptir ve bazılarının diskoidal HDL parçacıkları vardır (62).

Birkaç plazma proteini, enzim ve transfer proteini HDL' nin yeniden şekillenmesinde ve metabolizmasında önemli rol oynar ve bu da HDL heterojenliğine yol açar (63). HDL'nin her bir parçası plazmaya ayrı ayrı girer ve HDL partikülü plazmada bir araya getirilir.

2.5.5. APOLİPOPROTEİNLER

Apolipoproteinler, lipoprotein metabolizmasında kritik roller üstlenen proteinlerdir. Yapısal destek sağlamak, lipoprotein reseptörlerine bağlanarak ligand görevi görmek, lipoproteinlerin oluşumunu yönlendirmek, lipoprotein

metabolizmasında görev alan enzimleri aktive etmek veya inhibe etmek gibi temel görevleri vardır. Bu fonksiyonlar sayesinde apolipoproteinler, lipoproteinlerin taşınması, dönüşümü ve yıkımı gibi metabolik süreçlerde anahtar rol oynar (64).

3. YAĞLI KARACİĞER SENDROMU

Özellikle süt sığırı yetiştiriciliğinde en önemli metabolik hastalıkların başında gelen yağlı karaciğer sendromu çok ciddi verim kayıplarına sebep olmaktadır. İnfertilite, süt veriminde düşüş, tedavi masrafları, veteriner hekim giderleri gibi birçok noktada çok büyük maliyetler ortaya çıkarır. Bu durumda işletme karlılığını olumsuz etkiler. Son dönemlerde hastalık profili orta dereceli vakalardan yüksek dereceli vakalara doğru kaymıştır. Bu durumun ana sebepleri arasında büyük pay sahibi olan daha yüksek verim kabiliyetine sahip ırklar yetiştirilmesinden gelir (7, 12, 17, 18). Yağlı karaciğerin etiyojisinde negatif enerji dengesi yatar (65).

Süt ineklerinde geçiş dönemi, prepartum son 21 günden, postpartum 21 güne kadar olan dönemi içerir. Bu dönem içerisinde inekler çeşitli fonksiyonel ve süt verimi için gerekli ön metabolik hazırlıkları tamamlamaktadır. Bu süreçte çeşitli fizyolojik, hormonal, doğumla beraber bağışıklık sistemi ve sindirim sistemi düzenlenir (65).

Peripartum dönemde hayvanlarda ketozis, yağlı karaciğer, deplasmanlar yaygın olarak görülür. En temel sebebi hayvanın metabolik açlık çekmesinden ileri gelir. Ketozis ve YKS de temel metabolizma özelliği katabolizmadır. Bunları birbirinden ayıran en temel farklılık şekillenme dönemidir. YKS daha çok peripartum dönemde öne çıkarken ketozis daha çok süt üretimiyle beraber, süt verim pikini yakaladığı dönemde rastlanır. (Primer ketozis). Diğer ketozis tipi olan sekonder ketozis ise çeşitli hastalıklar sebebiyle hayvanlarda kuru madde tüketiminin yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Her ketozis şekillenen inek YKS iken her YKS görülen hayvan ketotik değildir (66).

Yağlı karaciğer sendromu tek başına bir hastalık olmaktan ziyade başka hastalıkların veya enerji alımındaki aksaklıklar sonucunda şekillenen bir durumdur. Bununla beraber de düşen immün sistem nedeniyle diğer pek çok hastalığa davetiye çıkarır (67). Hepatik lipidoziste klinik semptomlar net bir şekilde belirgin değildir. Geline noktada hayvanın fizyolojik ihtiyaçları çerçevesinde rasyonlarının düzenlenmesi ve uygulanması en kritik noktayı oluşturmaktadır.

3.1. Etiyolojisi

Günümüzde yağlı karaciğer sendromu artık postpartum dönem sorunu olmaktan çıkıp peripartum dönem sorunu olmaya başlamıştır. Şişman inekler, kuru madde tüketimi ve yağ doku rezervinden bakımından daha yatkındır (9, 10). Yapılan çalışmalar doğuma 20 günden daha az kala karaciğerdeki trigliserit miktarında 4-5 kat artış görüldüğü bildirilmiştir (2).

Negatif enerji dengesi ortaya çıktığında, hayvanlar vücut yağ rezervlerini yıkımlamaya başlar. Bu olaylar hormonal uyarılarla düzenlenir (12). Devamında ya dokusundan serbest yağ asitlerinin (NEFA) salınımı gerçekleşir. Karaciğer, dolaşımdaki NEFA'ların %15 ila 20'sinin sebebidir bu durumda, dolaşımdaki NEFA konsantrasyonlarının arttığı dönemlerde karaciğerde daha fazla birikir. En net artışlar genellikle doğumla beraber ortaya çıkar; plazmadaki yoğunluğu genellikle 1.000 $\mu\text{Eq/l}$ 'nin üzerine çıkabilir. Şayet hayvan yeteri kadar gıdaya erişim sağlayamazsa, NEFA seviyeleri büyük boyutlara ulaşabilir ve karaciğere alınan NEFA'lar ya oksitlenir ya da esterleştirilir. Esterleşmenin birincil ürünü trigliseritten (TG) oluşur. Çıkan bu ürünler farklı şekillerde değerlendirilir. Bu trigliserit ya çok düşük yoğunluklu lipoproteinlere (VLDL) dönüştürülerek dışarıya atılır ya da karaciğer hücrelerinde depolanır. VLDL atılımı diğer hayvanlarla kıyaslandığında ruminantlarda daha yavaştır. Bu nedenle, karaciğere gelen NEFA miktarı ve esterifikasyonu durumlarında fazlaca trigliseritler birikir. NEFA'ların oksidasyonu, ya TCA döngüsünde ATP üretimine ya da peroksizomal ya da β -oksidasyon yoluyla keton cisimlerinin oluşumuna yol açar (23). Keton cisimleri %70 BHB, %28 asetoasetat ve %2 asetonan oluşur (68). Hayvanlarda kan glikoz düzeyi azaldığında keton oluşumu daha çok gözlenir (23). Her ketotik inekte hepatik lipidozis şekillenir ancak her hepatik libidozisli inekte ketozis şekillenmeyebilir (69). Kan glikoz düzeyi ve insülin seviyelerinin düşük olması da yağlı karaciğer sendromunun gelişmesine zemin hazırlar, çünkü insülin, yağ dokusundan yağ mobilizasyonunu baskılar (12).

Karaciğer trigliseritlerinde en büyük artış genellikle doğumla beraber ortaya çıkar. Peripartum dönmede veya hayvanın hasta olduğu dönemlerde yetersiz beslenmesiyle beraber hayvanda var olan yağ doku rezervleri, karaciğerdeki trigliserit miktarını da belirler. Karaciğer hücrelerinde aşırı intraselüler trigliserit birikimi, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ve hücre hasarına sebep olur.

Yağlı karaciğer sendromu bazı durumlarda çok hızlı bir şekilde de ortaya çıkabilir. Gıda alım sürecinin sekteye uğramasından 24 saat sonrasında karaciğer değerlerinde değişimler meydana gelir. Karaciğerde yağ birikimi geri dönüşümlü olabilir. Ancak lipoprotein yapısında olan trigliseritlerin atılımının yavaş olmasından dolayı sorunlar uzun süre devam edebilmektedir. Yağlı karaciğer durumunun ortadan kalkması ancak hayvan yeteri gıda almaya başlamasıyla

beraber ortadan kalkmaya başlar ve karaciğer içerisindeki yağların yok olması birkaç haftayı bulabilir (23).

Yağ dokusunla lipogenez

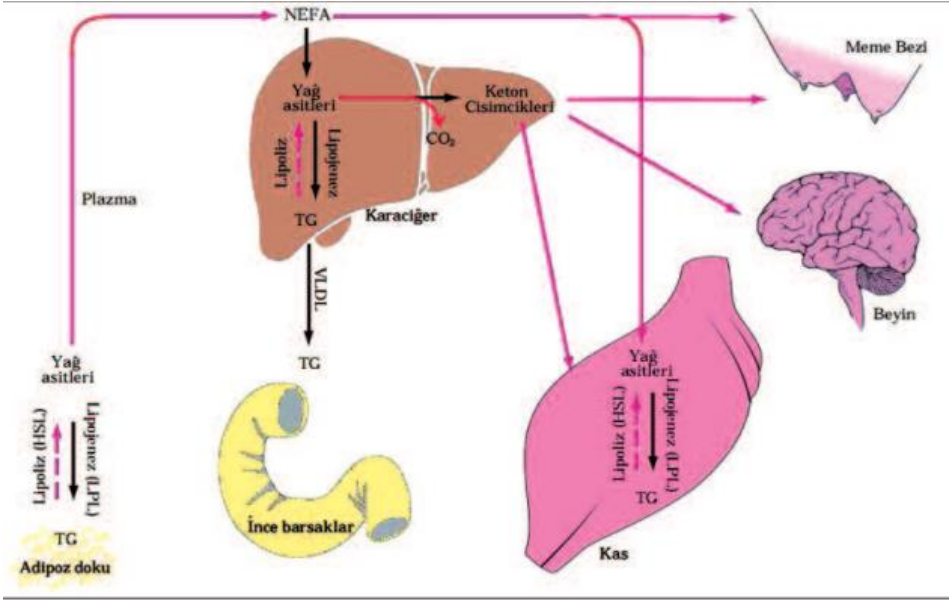
Yağ dokusunun en önemli görevi, süt üretimi için gerekli enerjiyi temin etmektir. Bunun yanı sıra yağ asitlerinin depolanıp kan dolaşımına salınmasında görev yapar. Lipitler vücutta çok önemli, hayati fonksiyonları olan immün sistem, endokrin, termoregülasyon gibi sistemlerin temel yapıtaşlarını oluşturur (70).

Hayvanda lipojenez ve lipoliz olayları genel hayvanın durumuna ve metabolizmasına göre endokrin sistemin kontrolü altında şekillenir. (Şekil 2). Anabolizma sırasında insülin lipoprotein lipaz (LPL) enzimini aktif hale getirerek trigliserit oluşması için yağ asitleri ve gliserolü esterleştirir. Geviş getiren hayvanlarda lipojenez olaylarının büyük bir kısmı yağ doku içerisinde şekillenir. Ruminantlarda glukoz doğrudan lipojenez olaylarına katkı sağlamaz, ancak asetattan TG sentezlenebilmesi için gereken NADPH₂'nin hekzoz-monofosfat yoluyla üretilmesinde rol alır. (71) Katabolik durumda ise norepinefrin ve glukagon ATP'yi cAMP'ye çeviren protein kinaz A ve hormon-duyarlı lipazı (HSL) aktifleştirerek TG'lerin YA'leri ve gliserole hidrolize olmasını sağlar. Lipoliz sonucu açığa çıkan gliserol, gliserol kinaz aktivitesinin yağ dokuda düşük olması nedeniyle tekrar esterifikasyonda kullanılmaz, glukoz üretimi için karaciğere gönderilir (12).

Karaciğer de lipogenez

Yağ dokusundaki lipoliz olayları sonucu meydana gelen NEFA'lar, karaciğerde enerji üretimi için mitokondrilerde beta-oksidasyona ve keton üretimi için tam olamayan beta-oksidasyona uğrar. NEFA'ların vücutta değerlendirilmesini belirleyen en temel kriter kan NEFA konsantrasyonudur. Bu durumda yağ dokuda yıkım ne kadar büyük ise karaciğer NEFA kapasitesi de o kadardır.

Ruminantlardaki lipogenez olayları diğer hayvanlardan farklı olarak ana merkezi karaciğer değildir. Anabolik olaylarda yağ asitleri, yağ dokuda lipojeneze uğrarken katabolizma olaylarında karaciğerde beta-oksidasyona uğrar ve lipojenez ile ketojeneze için değerlendirilir (Şekil 5)(12).



Şekil 5. Lipogenez olayları (12).

Sonrasında karaciğerde biriken trigliseritler çeşitli formlarda vücuttan uzaklaştırılır. Trigliseritlerin ruminantlarda dokudan atılım süreci daha yavaştır. Bundan dolayı da karaciğerde birikimi fazlalaşır ve yağlı karaciğer şekillenir (12, 72). Karaciğer kökenli trigliseritleri oluşturan palmitik asit de yağ doku kökenlidir (12).

Meme Dokusunda lipogenez

Lipoliz ve lipojenez olayları meme dokusunda yoğundur. Süt yağının çok büyük kısmı trigliserittir, bunlar: a) dolaşımdaki TG ve yağ asitleri ve b) meme bezinde sentezlenen lipidlerden oluşur. Büyük kısmı asetat olmakla beraber BHB meme bezindeki lipojenezin öncü maddeleridir.

3.2. Patofizyolojisi

Yağlı karaciğer sendromu, genellikle doğuma 20 günden az bir süre kala yavrunun büyümesi hızlanmasına karşılık kuru madde tüketimi (KMT) %20- 40 gibi ciddi oranda düşüş göstererek yüksek süt verimli ineklerde negatif enerji dengesizliğine sebep olarak ortaya çıkan önemli metabolik hastalıktır (2, 73). Bu dönemlerde şekillenmesinin sebebi doğumla beraber süt sekresyonunun artmasıyla beraber KMT'nin buna karşılık aynı hızda artmaması sonucu vücudun bunu tolere edememesidir. Postpartum dönemde hayvan vücut kondisyonu ve canlı ağırlığında önemli bir kayıp yaşar (74). Bunun sonucunda yağ rezervlerinin

mobilizasyonuna gidilir. Mobilizasyonla beraber kan dolaşımına yoğun miktarda NEFA salınımı şekillenir. Açığa çıkan yağ asitleri enerji üretimi için karaciğere gelir. Gelen yağ asitleri fazla miktarda olduğunda ya keton cisimlerine dönüştürülür ya da trigliserit formunda depolanır. Ancak sığır karaciğeri, açığa çıkan trigliseritleri yeterince VLDL' ye (very low density lipoprotein) dönüştüremez. Uygun şekilde kan dolaşımına bırakma özelliği yoktur. Karaciğere kapasitesinin üstünde yağ asidi geldiği zaman hepatositlerde birikir. Biriken bu yağ asitleri karaciğer dokusunda çeşitli patolojik durumlara yol açar (75).

Hastalığın patogenezinde hormonal dengelerin değişimi de önemlidir. Postpartum dönemde büyüme hormonunda (GH) artış meydana gelir, bununla beraber insülin hormonunun konsantrasyonunda düşüş meydana gelir. Sonucunda yağ dokusunda lipoliz olayları tetiklenir. Şekil 3.2.6'da da anlatıldığı gibi yağ dokuda lipolizin artışıyla NEFA miktarı da artar. İnsülin yoğunluğunun düşük olması yağ asitlerinin oksitlenmesini ve karaciğer glikoz üretimini de arttırır. Ancak yağ asitlerinin oksidasyonundaki yetersizlik doğrudan hepatositlerde birikmeye yol açar. Ayrıca doğum sonrası stres ve hastalıklar (örneğin ketosis veya metritis gibi) metabolik hastalıklarının şekillenmesine davetiye çıkarır. İnsülin direnci meydana geldiği durumlarda vücut ortaya çıkabilecek sistemik olumsuzlukları kompanze edebilmek için glikoneogeneze yönelir. Bu andan itibaren NEFA'ların trigliseritlere dönüşümü azalır ve karaciğerde birikmeye başlar. Bu durum, karaciğerin geri dönüşümsüz olarak fonksiyon kaybı yaşamasına yol açabilir (76).

Karaciğerdeki şekillenen olaylar daha komplike hal almasından sonra NEFA seviyesi ve lipid peroksidasyon, karaciğer hücrelerinde oksidatif stresin artmasına yol açar. Oksidatif stres hücrelerin membran bütünlüğünü bozarak hücrelerin ölümüne neden olur. Bu süreçte pro-inflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF- α ve IL-6) salınımı artar. Salınan sitokinler karaciğerdeki hasarını şiddetlendirmesinin yanı sıra hayvanda iştahın bozulmasına, negatif enerji dengesini şiddetlendirir. Karaciğer parankimindeki yangının sonucunda karaciğerde fibrozis mekanizmasını uyarabilir, bu durumda hastalığın kronik hal alması kaçınılmaz son haline gelir. Gelinek noktada hayvandan verim almak artık mümkün olmayabilir. Üreme, süt verimi, besi, genel sağlık durumu ciddi sorunlar olarak karşımıza çıkmaktadır (12, 77).

3.3. Sınıflandırılması

Başlıca iki tipte görülen yağlı karaciğer, primer ve sekonder olarak ayrılır. Primer yağlı karaciğer direkt yetersiz beslemeye bağlı olarak negatif enerji dengesi sonucu şekillenir. Sekonder yağlı karaciğer ise bazı hastalıklar (diabetes

mellitus, pankreatit, inflamatuvar hepatobiliyer hastalık, gastrointestinal hastalık, böbrek yetmezliği ve neoplazi) sonucunda gıda alımında azalmaya bağlı gelişir (78).

Yağlı karaciğer sendromunda karaciğerin içerdiği TAG konsantrasyonuna göre; <%1 TAG oranlı normal karaciğer, %1 ila %5 arası az yağlı karaciğer, %5 ila %10 arası orta yağlı karaciğer ve %10 ve üzeri yağlı olması da klinik yağlı karaciğeri ortaya koymaktadır. Bu standartlar ölçümlerde tedavinin öngörümü, verilebilecek yanıtı ve hayvan hakkındaki kararları belirlemede yardımcı olur (71, 78)(Tablo 1).

Tablo 1. Karaciğer yağlanması sınıflandırılması

Yağlanma düzeyi	TAG düzeyi	Açıklama
Normal	<%1	Karaciğerin yağ içeriği ihmal edilebilir düzeydedir.
Düşük seviyede Yağlı	<%1-5	Hafif yağlı karaciğer, klinik belirti göstermez.
Orta seviyede Yağlı	%5- 10	Yağ birikimi artmıştır, klinik belirtiler vermeye başlar.
Belirgin Seviyede Yağlı	≥%10	Bu noktada ciddi derece de yağlanma artmıştır. Tedavi gerektirir.

3.4. Klinik Belirtiler

Yağlı karaciğer sendromunda doğrudan klinik belirtiler çok spesifik değildir ancak ileri durumlarda baş göstermeye başlar (12). Ketonüri, ileri derecede iştah kaybı ve zayıflık, depresyon, süt ve reproduktif verimde azalma, miyopati ve sepsis gibi belirtiler gözlenmektedir (14, 15). Sonraki aşamalarda sinirsel semptomlar görülmeye başlar. Plazmada ve serebrospinal sıvıda amonyak artışına bağlı yağlı karaciğerde hepatoensefalopati gelişmekte, bunun sonucunda yeme içme ve geviş getirme gibi fonksiyonlar durmakta, ataksiler şekillenebilir. Bu noktadan sonra vücut dengesini sağlamakta zorlanır, koma durumuna girer (19). Erken dönemde doğru tanı konulmaması ve hızla tedaviye başlanmaması halinde, inekte karaciğer fonksiyonlarında geri dönüşümsüz hasarlarla birlikte oluşan organ yetmezliği nedeniyle ölüm görülmektedir (12, 14).

3.5. Teşhis

İneklerde yağlı karaciğer tanısında karaciğerin normal lokasyonu da önemlidir. Çünkü patolojik bir durum şekillendiğinde radyografik veya USG muayenelerde bunu bilmek yardımcı olacaktır. Karaciğer anatomik olarak 13. Kostanın kaudalinden itibaren 5-12. Kostalar arasında konumlanmıştır. Yağlı karaciğer gibi patolojik

durumlarda karaciğer abdomene doğru kaymış, hacimce artış göstermiş ve parانشim dokusundaki ekojenitede artış meydana gelmiştir (19).

Yağlı karaciğer sendromunu hayvanlarda teşhis etmek oldukça güçtür. Bu amaçla yapılan hiçbir tanı testi kesin bir sonuç ortaya koymaz (79). Karaciğer hasarlarında geçmişten süre gelen karaciğer enzimleri ve kan parametrelerinin yorumlanması şeklinde kullanılmıştır. Bununla birlikte biyokimyasal parametreler de çok önemlidir ancak tanı koymada gecikilmesi durumunda çok da sağlıklı sonuçlar vermeyebilir. Karaciğer enzimleri ve metabolitlerindeki artışlar veya düşüşler ciddi karaciğer hasarlarında şekillenir. Bu sebepten ötürü yapılacak tedavinin başarısı veya koruma için alınacak tedbirlerin hızlı ve erken bir şekilde belirlenmesi gerekmektedir (73). Tanı için altın standart olarak kabul edilen karaciğer trigliserit içeriğidir. Bunların yanı sıra karaciğer biyopsilerinden histopatolojik yapısı gibi yöntemler de tercih edilir (80). Bu yapılması istenilen testlerden özellikle karaciğer biyopsisi komplikasyon şekillenmesine çok açıktır (81).

Tanıda kullanılan diğer bir yaygın yöntem ise USG ile muayenedir. Bu muayene yönteminde karaciğer lob, lobülünün yapısına, dokuların kalınlığına bakılır. Bu yöntemin dezavantajlarından en önemlisi orta ve düşük şiddetteki karaciğer yağlanmalarını belirlerken yanıltmasıdır. Şiddetli karaciğer hastalıklarında tercih edilmesi daha olumlu, doğru sonuçlar verir (82-84).

Tanıda kullanılabilecek diğer bir yöntem ise ince iğne aspirasyon sitolojisidir. Bu yöntem biyopsiye göre daha kolay ve uygulanabilir. Komplikasyonlarında az olduğu bu teknikte minimal invazif yöntemlerden kabul edilir. Uygulanması daha kolay, maliyeti çok daha az ve daha hızlı sonuçlar verebilmektedir (85)

Bu sendromun tanısında serum NEFA, BHBA, TAG, glikoz, glikojen, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), total bilirubin, total protein, albümin, üre, TAG/glikojen oranı, akut faz proteinleri ve tiroit hormon düzeyleri de önem taşımaktadır. Yağlı karaciğer sendromunda NEFA, BHBA, total bilirubin düzeyi artarken, tiroit hormon konsantrasyonu, insülin, glikoz, IGF-1 düzeyi düşmektedir. Ancak karaciğerde yoğun yağ infiltrasyonu olmasına rağmen TG düzeyinde her zaman artış olmayabilir, dolayısıyla tanı amacıyla TG düzeyinin tek başına güvenilir olmadığı bildirilmektedir. TG içeriği altın standarttır ama tek başına yeterli değildir (86).

Tıpta dünyasında her gün pratiğe yönelik yeni adımlar atılırken veteriner tıbbında da aynı şekilde gelişmeler yaşanmaktadır. Bu noktada çiftlik hayvanlarında en sık gözlenen hastalık gruplarından olan metabolik hastalıkların noktasında da yeni ve hızlı tanı yöntemlerine gidilmektedir. Bunun için hızlı tanı kitleri yapılmaktadır, bu kitler süt BHB ve Rothera testleriyle süt asetoasetat (AcAc) ve asetonların düzeyini belirlemek için geliştirilmiştir. Bu testlerin çalışma prensibi kan BHB düzeyi prensibine dayanmaktadır. AcAc ve asetonlara karşı hassasiyetleri düşük olsa da

spesifikliği iyi düzeydir. Bununla beraber süt BHB düzeylerine karşılık hassasiyet ve spesivitede iyi düzeyde yanıt verir (12, 87).

Hayvanın beslenme çeşidine göre süt yağı ve proteini de benzer şekilde değişiklik gösterir (88). Ketozis yağlı karaciğerin ilerlemiş vakalarının sonucu olarak karşımıza çıkar (1). Bu durumda genel olarak, ketoziste süt yağı ($\geq 4,8$) artış gösterirken, sütün proteininde ($\leq 3,2$) azalma meydana gelir. Bunlar da verim kaybı olarak karşımıza çıkmaktadır (12, 89) Doğumdan sonraki ortalama 15 gün süt yağının yaklaşık % 40'ından fazlasını NEFA kökenlidir. Yağ dokudaki yoğun yağ yıkımı sonucunda süt yağında YA'leri azalmış buna karşın toplam yağ, palmitik, stearik ve oleik asit düzeyleri artmıştır (12).

Tanı çok çeşitli alternatif yöntemler olsa da erken tanı için şüphelenmelerden ziyade rutin kontroller daha değerlidir. Çünkü hayvan klinik belirtiler vermeye başladığında artık geri dönüşümsüz hasarlar şekillenmiş olabilir.

3.6. Tedavi

Hastalıklarda tedavi süreci belirlenirken öncelikle hayvanın genel durumuna, hastalığın şiddetine, kar-zarar hesabına göre yapılmaktadır. Günümüzde bir hayvanın tedavi maliyetinin ortalama 145\$ olduğu belirlenmiştir (2, 12). Bu hayvanlar aynı zamanda kasaplık hayvanlar da oldukları için bu şartlar göz önüne alınarak büyük çaplı işletmelerde kar/zarar hesabı yapılarak karar verilmesi daha doğru bir tercih olacaktır.

Hastalıkta tedavinin öncelikle tedavi stratejisi belirlenmelidir. Her ne kadar lipit metabolizmasının bozukluğu olsa da asıl amaç kan glikoz düzeyinin yükseltilmesidir (12). Bu noktada asıl sebep olan negatif enerji dengesinin pozitive döndürülmesidir. Bu amaçla glukoplastik maddeler verilir. Daha sonraki aşamada hayvanda yoğun yağ yıkımını durdurucu ajanlar ve karaciğerdeki yağ atılımına yönelik farmakolojik ajanlar tercih edilir. Vücuttaki yağ metabolizmasında etkili olan safra salgısını arttırıcı ilaçlar, glukokortikoidler ve sindirim düzenleyici ve uyarıcı ilaçlara başvurulur. Kan dolaşımı da bir sonraki aşamada hızlanması tercih edilir ve yağ metabolizmasının olduğu yerde riskli olan oksidasyonları ve endotoksemileri önlemek için antioksidanlar ve antiendotoksemik ilaçlara yönelir (12, 74).

Hastalıkların tedavisinde veya korunmasında altta yatan sebebin elemine edilmesi ve semptomların ortadan kaldırılması esasına dayanır. Bu nedenle doğru rasyon ve postpartum ilk 3 ay enerji bakımından doğru rasyonlar verilmelidir.

Tedavinin ilk aşamasına glikoz bakımından hiperozmotik sıvılar tercih edilir. Bunun için %30- %50' lik dekstroze serumları, yavaş infüzyon şeklinde verilmesi ilk tercih olmaktadır. Nüksetmesi durumunda aynı şekilde devam edilmelidir. ACTH hormonu ve glukokortikoidler (deksametazon, prednizolon, metilprednizolon, 10-20 mg/gün, IM) glikoneogenezisi uyarması amacıyla uygulanmalıdır. Dekstroze

serumun içine insülin veya glukokortikoidlerin katılması daha hızlı ve etkili sonuçlar verdiği bildirilmiştir (12, 23). Glukokortikoidlerin uzun süre kullanılması immunsupresyona ve proteinlerin yıkımlanmasıyla sonuçlanır (69).

Sütçü sığırlarda prepartum öncesi rasyona glukoplastik maddeler (propilen glikol (PG), propiyonat, laktat ve gliserin) katılması hayvanı pozitif enerji dengesinde tutar (12, 90). Böylece doğumla beraber şekillenecek olan yem alımında azalmayla birlikte metabolizma bunu tolere edebilecek durumda olur. Bu maddelerin tercih edilmesinin sebebi rumende hızlı bir şekilde emilmesiyle birlikte ketonların oluşmasının da önüne geçmektedir. Glukoneogenezin üzerinden kan glikoz düzeyini de artırır. Glukoneogenezin başlatılmasından aminoasitlerden (glutamin, alanin, glisin, serin) de faydalanılır (91).

Propilen glikolün çok önemli antiketojenik bir özelliği olduğu bildirilmiştir. Hayvana verildikten sonra NEFA ve kotonların miktarlarında önemli bir azalma görülmüş ve insülin glikoz konsantrasyonları artış göstermiştir (90). Ayrıca süt işletmelerinde günlük hayvan başına 250-300 gr propilen glikol verilmesiyle reproduktif parametrelerde, süt veriminde, yemden yararlanmada önemli bir artış olduğu bildirilmiştir (91).

Monensin bir antikoksidiyat bir ilaçtır. Özellikle subklinik ketozis insidasını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Ketotik ineklerin aynı zamanda yağlı karaciğerli olduğu bilindiği ortamda tedavi stratejileri de paralellik gösterir (92).

Kolin, vücutta önemli taşıyıcı proteinlerin yapı taşlarını oluşturur. Hücre zarının yapısında bulunan lesitin fosfolipid türevidir ayrıca asetilkolinin de yapısına katılır. Bu yüzden diğer vitaminlerle karşılaştırıldığında vücutta daha fazla ihtiyaç duyulur. Kolin eksikliğinde, karaciğerden sisteme yağların taşınmasını sağlayan fosfolipitlerin yetersizliği sonucunda karaciğerde yağ birikimi şekillenir. Kolin lipotropik bir etkiye sahiptir. Bu etkisinden dolayı karaciğerde yağ birikiminin de önüne geçmektedir (91).

Tedavilerden daha olumlu sonuçlar orta ve düşük şiddetteki yağlı karaciğeri olan hayvanlarda alınır. Şiddetli olgularda yapılacak tedavilere sonuç alınması pek olası değildir. Çünkü karaciğer dokusu geri dönüşümsüz hasar almaya başlamıştır. Bu noktaya gelmiş bir hayvanda karar verilmesi gerekir.

3.7. Koruma-Kontrol

Yağlı karaciğer sendromu gibi ciddi metabolik hastalıkları tedavi etmekten ziyade koruma/kontrol önlemlerinin alınması çok daha büyük bir öneme sahiptir (12). Bunun için hayvanların korunmasında başlıca bazı temel parametrelere dikkat edilerek sürdürülebilirlik sağlanmalıdır. Hastalığın önlenmesinde temel kriterler; a) genel vücut kondisyonu kontrol altında tutulmalı, b) hayvanın prepartum son 2-3 haftada immün sisteminin desteklenmesiyle beraber vitamin-mineral dengesinin ayarlanmalı, rasyona antioksidanlar da eklenmelidir. c) rasyona glisemik indeksi

yüksek yem maddeleri ilave edilmeli, d) prepartum son 2-3 haftada hayvanların rasyonuna glikoplastik ve ketozis önleyici maddeler eklenmelidir. (11) Koruma kısmını üç genel başlık altında inceleyebiliriz. 1) Vücut kondisyon skorunun (VKS) yönetimi, 2) Beslenme programları, 3) Diğer başlıklar şeklinde sırayla inceleyeceğiz (91).

VKS yönetimi

Vücut kondisyon skoru (VKS), hayvanların genel vücut yapısının verim ve ihtiyaca göre kalitesini; içinde bulunduğu fizyolojik dengenin durumuna göre bazı standart yerlere (Sağrı yüksekliğinin vücuda oranı, kaburgaların belirginliği, açlık çukurluğu vs.) bakılarak 1 ile 5 arasında puanlama ile derecelendirilmesidir (93). Artışlar veya azalmalar 0.25 şeklinde oynanır.

Özellikle süt sığırlarında vücut kondisyon skoru ve kuru madde tüketimi çok önemli bir yakınlık içerisinde. Kilolu hayvanlarda prepartum son 2-3 haftada yavrunun da hızla büyümesiyle KMT azalır ve daha büyük metabolik açlık çekerler. Erken laktasyon döneminde KMT tüketiminin azalmasıyla vücut bu eksikliği yağ dokunun yıkamakla tolere etmeye çalışır, devamında şiddetli bir negatif enerji dengesi şekillenir (94). VKS'daki 1 puanlık kayıp canlı ağırlıkta ortalama 60-65 kg'lık bir düşüşe tekabül eder. Bu da süt üretimi bazında çok büyük kayıplara karşılık gelir. Kuru dönemden sonraki laktasyon sürecinde ve negatif enerji dengesiyle beraber immün sistem düşer. Hayvanlar sekonder hastalıklara açık hale gelir (8). Hayvanlar doğum sırasında yaklaşık 3.25 VKS' ye sahip olmaları ideal olanıdır. Genel anlamda kuru dönem boyunca hayvanın kilo olması kontrol altında tutulup, obez olması engellenmelidir (12, 95).

1) Beslenme Programlarının Düzenlenmesi

Hayvanların kuru dönem ve laktasyon dönemi boyunca uygun rasyonla beslenmesi önemlidir. Bu süreçte endotoksemi ve ruminal asidoz gibi diğer metabolik hastalıklardan korunmalı, hastalık var ise çok hızlı bir şekilde tedaviye başlanmalıdır. (2, 96). Periparturient dönemde hayvanın pozitif enerji dengesinde olması yağlı karaciğerden korunmada önemlidir. Bu amaçla en yaygın kullanılan glukoplastik madde propilen glikoldür ve hem korunmada hem de tedavi amacıyla tercih edilir. Bu madde doğumla birlikte kullanıldığında NEFA seviyelerinde azalma ve süt veriminde artış kaydedildiği bildirilmiştir (97).

Metionin Apolipoproteinlerin öncü maddesidir. Apolipoproteinler de VLDL sentezinde görev almaktadır (98). Bu özelliğinden faydalanarak trigliseritten VLDL sentezini hızlandırılması noktasına metionin ilavesi tercih edilir. Tek başına metionin de eklenebilir ya da lizin ile birlikte rasyona katılabilir. Lizin ile beraber rasyona

katılmasından sonra süt verimi ve sütteki proteinlerin artığı belirlenmiştir. Ancak bu uygulamaların sonuç vermediğini bildiren çalışmalar da vardır (2, 70).

Monensin gibi bileşiklerin de kullanımı faydalı olmaktadır. Monensinin rasyona katılmasıyla rumen florasında propiyonik asit kullanımını arttır. Böylece yağ dokudan yağların mobilizasyonunu ve ketonların oluşmasını engeller (99).

Doğuma 45 günden daha az bir süre kala rasyonların enerji düzeyi arttırılmaya başlanılır ve 15 günden az bir süre kala da maksimum seviyeye çıkarılır (66). Burada süt üretimi başlamasıyla birlikte propilen glikol gibi maddelerin kullanımı daha verimli ve etkili olacaktır. Propilen glikolün sindirimi sonucu propiyonik asit meydana gelir ve bu madde glukoneogenezi uyarır, insülinin salınmasına destek olur (100)

Sonuç olarak,

1. Yağlı karaciğer sendromu, süt sığırlarında özellikle doğum sonrası dönemde görülen ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan yaygın bir metabolik bozukluktur.
2. Enerji dengesizliği sonucu karaciğerde aşırı yağ birikimiyle ortaya çıkar ve süt veriminde düşüş, infertilite ve bağışıklık sisteminin zayıflaması gibi sorunlara neden olur.
3. Erken tanı konulmaz ve uygun önlemler alınmazsa diğer hastalıkların gelişme riskini arttırarak hayvanın genel sağlığını tehdit eder.
4. Tedavi ve bakım maliyetlerinin artması, işletmelerin k rlılığını ciddi şekilde düşürebilir.
5. Bu nedenle, geçiş döneminde besleme yönetimi ve metabolik sağlık takibi, yağlı karaciğer sendromunun önlenmesi açısından büyük önem taşır.

KAYNAKÇA

1. Bennink RJ, Tulchinsky M, De Graaf W, Kadry Z, Van Gulik TM. Liver function testing with nuclear medicine techniques is coming of age. In *Seminars in nuclear medicine*, WB Saunders. 2012; 42 (2), 124-137.
2. Kabu M, Cıngı C, Civelek T. Süt ineklerinde yağlı karaciğer sendromu ve korunma yolları. *Kocatepe Vet J.* 2008;1(1):83–88.
3. Van Saun RJ. Ruminant liver health and disease. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2009;25(1):177–198.
4. Mason CJ, McMullin JM, Paine AE. Non-alcoholic fatty liver disease in livestock. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2010;26(3):537–550.
5. Başoğlu A, Sevinç M. Evcil hayvanlarda metabolik ve endokrin hastalıklar. Konya, Türkiye: Pozitif Matbaacılık; 2004.
6. Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influences on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2000;16:215–230.
7. Melendez P, Pinedo P. Update on fatty liver in dairy cattle with major emphasis on epidemiological patterns, pathophysiology in relationship to abdominal adiposity, and early diagnosis. *Dairy.* 2024;5(4):672–687.
8. Gross JJ. Hepatic lipidoses in ruminants. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2023;39(2):371–383.
9. Fronk TJ, Schultz LH, Hardie AR. Effect of dry period overconditioning on subsequent metabolic disorders and performance of dairy cows. *J Dairy Sci.* 1980;63(7):1080–1090.
10. Roche JR, Kay JK, Friggens NC, Loores JJ, Berry DP. Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2013;29(2):323–336.
11. Bell AW. Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation. *J Anim Sci.* 1995;73(9):2833–2849.
12. Hayırlı A, Kaynar Ö, Serbest U. Hepatik lipidoz ve ketozis. *Türk Klin J Vet Sci.* 2012;3(1):38–69.
13. Sutherland MA, Callan RJ, Habing GG. Metabolic disease in dairy cattle: diagnostic aspects and treatment. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2005;21(3):459–474.
14. Bastan A, Gürbulak K. Metabolik bozukluklar. In: Kaymaz M, Fındık M, Rışvanlı M, Köker A, editors. *Çiftlik Hayvanlarında Doğum ve Jinekoloji*. 3rd ed. Malatya: Medipress Matbaacılık Yayıncılık Ltd. Şti.; 2019.
15. Peek SF, Diver TS. Rebhun'un Sığır Hastalıkları. 3rd ed. Güzel M, translator. Malatya: Medipress Yayıncılık; 2020.

16. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and molecular life sciences*. 2018; 75, 3313-3327.
17. Gruffat D, Durand D, Graulet B, Bauchart D. Regulation of VLDL synthesis and secretion of the liver. *Reprod Nutr Dev*. 1996; 36:375–389.
18. Goff JP, Horst RL. Physiological changes at parturition and their relationship to metabolic disorders. *J Dairy Sci*. 1997; 80:1260–1268.
19. Acar DB, Tunç E. Yağlı karaciğer sendromu ve fertilité ilişkisi. *Türk Klin Vet Sci Obstet Gynecol-Spec Top*. 2023;9(2):30–35.
20. Duffield TF, Lissemore KD, McBride BW, Leslie KE. Impact of hyperketonemia on health and production of dairy cows. *J Dairy Sci*. 2009;92(8):3457–3466.
21. Smith MC, Sherman DM. *Large Animal Internal Medicine*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2009.
22. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017;27(21):R1147–R1151.
23. Kahn CM, Line S. *The Merck Veterinary Manual*. 11th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co.; 2016.
24. Fanti M, Gramignoli R, Serra M, Cadoni E, Strom SC, Marongiu F. Differentiation of amniotic epithelial cells into various liver cell types and potential therapeutic applications. *Placenta*. 2017;59:139–145.
25. Butura A. Drug and alcohol induced hepatotoxicity [PhD thesis]. Stockholm: Karolinska Institutet, Department of Physiology and Pharmacology; 2008.
26. Canoğlu E. İnek corpus luteumunun hücresel yapısı ve işlevi. *Erciyes Univ Vet Fak Derg*. 2019;16(3):236–242.
27. Shetty S, Lalor PF, Adams DH. Liver sinusoidal endothelial cells – gatekeepers of hepatic immunity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(9):555–567.
28. Ishikawa T, Yokoyama H, Matsuura T, Fujiwara Y. Fc gamma RIIb expression levels in human liver sinusoidal endothelial cells during progression of non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One*. 2019;14(1):e0211543.
29. Luo N, Li J, Wei Y, Lu J, Dong R. Hepatic stellate cell: a double-edged sword in the liver. *Physiol Res*. 2021;70(6):821–829.
30. Knook DL, Blansjaar N, Sleyster EC. Isolation and characterization of Kupffer and endothelial cells from the rat liver. *Exp Cell Res*. 1977;109(2):317–329.

31. Thomson AW, Knolle PA. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(11):753–766.
32. Ramachandran P, Iredale JP. Macrophages: central regulators of hepatic fibrogenesis and fibrosis resolution. *J Hepatol.* 2012;56(6):1417–1419.
33. Ju C, Reilly TP, Bourdi M, Radonovich MF, Brady JN, George JW, et al. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice. *Chem Res Toxicol.* 2002;15(12):1504–1513.
34. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol.* 2013;3(2):785–797.
35. Altınışık M. Karbonhidrat metabolizması bozukluklarına biyokimyasal yaklaşım. *ADÜ Tıp Fak Derg.* 2010;11:51–59.
36. Dashty M. Biyokimyaya hızlı bir bakış: karbonhidrat metabolizması. *Klinik Biyokimya.* 2013;46:1339–1352.
37. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2014;4(1):177–197.
38. Tso P, McGill DJ. Physiology of the liver. In: Unknown editor. [Yayın detayları eksik]; 2003.
39. Karadağ MG, Koçyiğit E. D vitamini sentezi, emilimi ve metabolizması. *Türk Klin Beslenme Diyetetik-Özel Konular.* 2019;5(3):1–5.
40. Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann M. Role of vitamin K in bone and muscle metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):178–196.
41. Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová LK, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A update: forms, sources, kinetics, detection, function, deficiency, therapeutic use and toxicity. *Nutrients.* 2021;13(5):1703.
42. Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF. Schiff's diseases of the liver. 11th ed. Hoboken (GB): Wiley-Blackwell; 2011.
43. Adamson J, Longo D. Anemia and polycythemia. In: Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York (NY): The McGraw-Hill Companies; 2012.
44. Sullivan JJ, Rockey DC. Diagnosis and evaluation of hyperbilirubinemia. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(3):164–70.
45. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2013;19(38):6398–407.
46. Memon N, Weinberger BI, Hegyi T, Aleksunes LM. Inherited disorders of bilirubin clearance. *Pediatr Res.* 2016;79(3):378–86.
47. Anonim. Karaciğer fonksiyon testleri [Internet]. 2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://enfeksiyonhastaliklari.com/karaciger-fonksiyon-testleri/>

48. Anonim. Liver function test [Internet]. 2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/article/003436.htm>
49. Anonim. Köpeklerde Karaciğer Enzimleri (ALT, AST, ALP, GGT) ve Yüksekliği [Internet]. 2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.vetklinigi.com/kopeklerde-karaciger-enzimleri-alt-ast-alp-ggt-ve-yuksekligi/>
50. Anonim. Veteriner Klinik Laboratuvar Yorumlama Platformu [Internet]. 2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.hasvet.com.tr/veteriner-klinik-laboratuvar-yorumlama-platfomu>
51. Anonim. Biyokimyasal kan muayeneleri [Internet]. 2025 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=biyokimyasal-kan-muayeneleri.pdf>
52. Güney T, Karataş A. Karaciğer fonksiyon testleri ve güncel gelişmeler. In: Hepatoloji. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2020. p.167–76.
53. Feingold KR, Grunfeld C. Lipids: a key player in the battle between the host and microorganisms. *J Lipid Res.* 2012;53(12):2487–9.
54. Feingold KR. Introduction to lipids and lipoproteins. In: Feingold KR, editor. Endotext [Internet]. MDText.com, Inc.; 2024 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305896/>
55. Pechlaner R, Tsimikas S, Yin X, et al. Very-low-density lipoprotein-associated apolipoproteins predict cardiovascular events and are lowered by inhibition of APOC-III. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):789–800.
56. Eisenberg S, Bilheimer DW, Levy RI, Lindgren FT. On the metabolic conversion of human plasma very low density lipoprotein to low density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 1973;326(3):361–77.
57. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med.* 1982;156(1):230–42.
58. Krauss RM, King SM. Remnant lipoprotein particles and cardiovascular disease risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023;37(3):101682.
59. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002;43(9):1363–79.
60. Kontush A, Lindahl M, Lhomme M, et al. Structure of HDL: particle subclasses and molecular components. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:3–51.
61. Tailleux A, Duriez P, Fruchart JC, Clavey V. Apolipoprotein A-II, HDL metabolism and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2002;164(1):1–13.

62. Tosheska Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017;18(2):149–54.
63. Barter PJ. Hugh Sinclair lecture: the regulation and remodelling of HDL by plasma factors. *Atheroscler Suppl*. 2002;3(4):39–47.
64. Breslow JL. Human apolipoprotein molecular biology and genetic variation. *Annu Rev Biochem*. 1985;54:699–727.
65. Mooli RGR, Ramakrishnan SK. Emerging role of hepatic ketogenesis in fatty liver disease. *Front Physiol*. 2022;13:1300.
66. Guliński P. Ketone bodies - causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review. *Vet World*. 2021;14(6):1492–506.
67. Angeli E, Rodríguez FM, Rey F, et al. Liver fatty acid metabolism associations with reproductive performance of dairy cattle. *Anim Reprod Sci*. 2019;208:106104.
68. Tufarelli V, Puvača N, Glamočić D, Pugliese G, Colonna MA. The most important metabolic diseases in dairy cattle during the transition period. *Animals (Basel)*. 2024;14(5):816.
69. Grummer RR. Hepatic lipidosi. In: *The Merck Veterinary Manual*. 9th ed. Whitehouse Station (NJ): Merck & Co Inc.; 2005. p.824–7.
70. Grummer RR. Etiology of lipid-related metabolic disorders in periparturient dairy cows. *J Dairy Sci*. 1993;76(12):3882–90.
71. Zhang C, Shao Q, Liu M, et al. Liver fibrosis is a common pathological change in the liver of dairy cows with fatty liver. *J Dairy Sci*. 2023;106(4):2700–15.
72. Tchkonina T, Thomou T, Zhu YI, et al. Mechanisms and metabolic implications of regional differences among fat depots. *Cell Metab*. 2013;17(5):644–56.
73. Melendez P, Whitney M, Williams F, et al. Evaluation of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of fatty liver in dairy cattle. *J Dairy Sci*. 2018;101(5):4483–90.
74. Batista CP, Gonçalves RS, Contreras LVQ, Valle SF, González F. Correlation between liver lipidosi, body condition score variation, and hepatic analytes in dairy cows. *Braz J Vet Med*. 2022;44:e005121.
75. Drackley JK. Biology of dairy cows during the transition period: the final frontier? *J Dairy Sci*. 1999;82(11):2259–75.
76. Oikawa S, Katoh N. Pathogenesis of fatty liver and hepatic lipidosi in dairy cows. *J Vet Med Sci*. 2002;64(9):889–94.

77. Kessler EC, Gross JJ, Bruckmaier RM, Albrecht C. Cholesterol metabolism, transport, and hepatic regulation in dairy cows with hepatic lipidosis. *J Dairy Sci.* 2020;103(5):4491–501.
78. Hayirli A, Grummer RR, Nordheim EV, Crump PM. Models for predicting dry matter intake of Holsteins during the prefresh transition period. *J Dairy Sci.* 2003;86(5):1771–9.
79. Kalaitzakis E, Panousis N, Roubies N, et al. Clinicopathological evaluation of downer dairy cows with fatty liver. *Can Vet J.* 2010;51(6):615.
80. Farid AS, Honkawa K, Fath EM, Nonaka N, Horii Y. Serum paraoxonase-1 as biomarker for improved diagnosis of fatty liver in dairy cows. *BMC Vet Res.* 2013;9:73.
81. Swecker WS. Trace mineral feeding and assessment. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2014;30(3):671–88.
82. İmamoğlu FG, İmamoğlu Ç, Çiledağ N, Arda K, et al. Karaciğer yağlanması ultrasonografi ile sınıflandırılması ve yağlanma derecesinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine etkisinin incelenmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üni Tıp Derg.* 2015;2(3):23–8.
83. Grzybowska D, Sobiech P, Tobolski D. Ultrasonographic image of fatty infiltration of the liver correlates with selected biochemical parameters and back fat thickness of periparturient Holstein-Friesian cows. *Pol J Vet Sci.* 2023;26(4):723–32.
84. Doğusan MM, Yılıdız R. Büyük hayvanlarda karaciğer hastalıklarına ultrasonografik yaklaşım. *Manas J Agric Vet Life Sci.* 2019;9(2):112–6.
85. Komemushi A, Kanno S, Suzuki S, et al. Evaluation of an aspiration-type semiautomatic cutting biopsy needle. *Minim Invasive Ther Allied Technol.* 2015;24(4):250–2.
86. Sun Y, Wang B, Shu S, et al. Critical thresholds of liver function parameters for ketosis prediction in dairy cows using receiver operating characteristic (ROC) analysis. *Vet Q.* 2015;35(3):159–64.
87. Krogh MA, Toft N, Enevoldsen C. Latent class evaluation of a milk test, a urine test, and the fat-to-protein percentage ratio in milk to diagnose ketosis in dairy cows. *J Dairy Sci.* 2011;94(5):2360–7.
88. Grummer RR. Effect of feed on the composition of milk fat. *J Dairy Sci.* 1991;74(9):3244–57.
89. Gruber S, Mansfeld R. Herd health monitoring in dairy farms – discover metabolic diseases. An overview. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2019;47(4):246–55.

90. Altaş T, Yıldırım R, Tepe A, Acar A, et al. Farklı glikoz öncüllerinin süt ineklerinde süt üretimi ve bileşimi üzerindeki etkileri. *Biyolojik ve Çevre Bilimleri Dergisi*. 2024;16(48):14–21.
91. Grummer RR. Nutritional and management strategies for the prevention of fatty liver in dairy cattle. *Vet J*. 2008;176(1):10–20.
92. Heuer C, Schukken YH, Jonker LJ, Wilkinson JI, Noordhuizen JP. Effect of monensin on blood ketone bodies, incidence and recurrence of disease and fertility in dairy cows. *J Dairy Sci*. 2001;84(5):1085–97.
93. Özhan M, Tüzemen N, Yanar M. Büyükbaş hayvan yetiştirme. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Offset Tesisi; 2012.
94. Treacher RJ, Reid IM, Roberts CJ. Effect of body condition at calving on the health and performance of dairy cows. *Anim Sci*. 1986;43(1):1–6.
95. Drackley JK, Donkin SS, Reynolds CK. Temel süt sığırı beslenmesinde önemli gelişmeler. *Süt Bilimi Dergisi*. 2006;89(4):1324–36.
96. Leal Yepes FA, Mann S, Overton TR, Behling-Kelly E, Nydam DV, Wakshlag JJ. Hepatic effects of rumen-protected branched-chain amino acids with or without propylene glycol supplementation in dairy cows during early lactation. *J Dairy Sci*. 2021;104(9):10324–37.
97. Overton TR, Waldron MR. Nutritional management of transition dairy cows: strategies to optimize metabolic health. *J Dairy Sci*. 2004;87:105–19. *(Cilt ve sayfa sayısı eksikse lütfen düzeltmemi isteyin.)*
98. Piepenbrink MS, Marr AL, Waldron MR, Butler WR, Overton TR, Vázquez-Añón M, et al. Feeding 2-hydroxy-4-(methylthio)-butanoic acid to periparturient dairy cows improves milk production but not hepatic metabolism. *J Dairy Sci*. 2004;87(4):1071–84.
99. Melendez P, Arévalos A, Duchens M, Pinedo P. Effect of an intraruminal monensin bolus on blood β -hydroxybutyrate, peripartum diseases, milk yield and solids in Holstein cows. *Rev Mex Cienc Pecu*. 2019;10(1):84–103.
100. Ingvarlsen KL. Feeding- and management-related diseases in the transition cow: physiological adaptations around calving and strategies to reduce feeding-related diseases. *Anim Feed Sci Technol*. 2006;126(3–4):175–213.