

SAĞLIK BİLİMLERİNDE TEORİK VE UYGULAMALI PERSPEKTİFLER

Editör: Prof. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ



**SAĞLIK BİLİMLERİNDE
TEORİK VE UYGULAMALI
PERSPEKTİFLER**

Editör

Prof. Dr. Gönül GÜROL ÇİFTÇİ



Sağlık Bilimlerinde Teorik ve Uygulamalı Perspektifler
Editör: Prof. Dr.Gönül GÜROL ÇİFTÇİ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek
Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design
Baskı: Mart 2025
Yayıncı Sertifika No: 49837
ISBN: 978-625-5551-77-1

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

www.duvar yayinlari.com
duvarkitabevi@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Bölüm 11

Basınç Yaralanmalarının Önlenmesi ve Yönetiminde
Sağlık Bilgi Teknolojileri ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Burcu TÜRKMEN, Ebru EREK KAZAN

Bölüm 210

Tıbbi Görüntüleme Teknikleri ve Terminolojisi:
Radyolojik Kavramlar, Prensipler ve Uygulamalar

Demet CEYLAN

Bölüm 3.....31

Veteriner Hekimliği Alanında

Tele Sağlık: “Televet”

Emine Merve DANIŞ, Aşkın YAŞAR

Bölüm 452

Klinik Psikologların Otizme Bakış Açılarının

Nöroçeşitlilik Bağlamında İncelenmesi

Esra MACAROĞLU AKGÜL, Esma DUMAN AYAZ, Asude ALTIPARMAK,

Merve BEĞEN, Sena KAYA

Bölüm 567

Sığırlarda Neospora Caninum Enfeksiyonu ve Önemi

Esra MANAVOĞLU KİRMAN, Kübra ASENA TERİM KAPAKİN

Bölüm 692

Diş Hekimliğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme

Esra Seden NAVRUZ

Bölüm 7108

Diş Hekimliğinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı

Hasibe TAŞKIN, Derya YILDIRIM, Esra Seden NAVRUZ

Bölüm 8121

Diyetle Alınan İleri Lipoksidasyon ve İleri Glikasyon
Son Ürünlerinin İncelenmesi ve Sağlık Üzerine Etkileri

Ezgi EKİNOĞLU, Muhammet Ali CEBİRBAY

Bölüm 9147

Biyolojik Sıvılarda Terapötik İlaç İzlemi: Klinik Önemi ve
Analitik Yaklaşımlar

Selen Duygu ÇEÇEN

Bölüm 10166

Hastanelerde Tıbbi Hizmet Kalitesi Yönetimi İçin
Bulanık Karar Destek Sistemi

Eray YURTSEVEN

Bölüm 11180

Kavramsal Figürleri Kullanarak
Tek Yönlü ANOVA'yı Anlamak

Eray YURTSEVEN

Bölüm 1

Basınç Yaralanmalarının Önlenmesi ve Yönetiminde Sağlık Bilgi Teknolojileri ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Burcu TÜRKMEN¹, Ebru EREK KAZAN²

Özet

Hemşirelerin bakım verici rollerinden birisi de basınç yaralanmalarıdır. Sağlıkta teknolojinin ilerlemesiyle birlikte, basınç yaralanmalarının önlenmesi ve yönetimi daha kapsamlı ele alınmaktadır. Bu çalışmanın amacı, basınç yaralanmalarının önlenmesi ve yönetiminde kullanılan sağlık bilgi teknolojileri ve yapay zekâ uygulamaları hakkında bilgi vermektir. Bu teknolojilerin bilinmesinin, hemşirelerin basınç yaralanması gelişme riski taşıyan hastalara kaliteli bakım sunmalarında yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Hemşirelik, basınç yaralanmaları, sağlık bilgi teknolojileri, yapay zekâ

Giriş

Basınç yaralanmaları, Ulusal Basınç Yaralanması Danışma Paneli (NPIAP) tarafından, makaslama etkisi ile yoğun ve/veya uzun süreli basıncın bir sonucu olarak genellikle kemik çıkıntısı üzerinde veya tıbbi ya da başka bir cihazla ilişkili olarak ciltte ve alttaki yumuşak dokuda oluşan lokalize hasar olarak tanımlanmaktadır (Kandemir vd., 2023; Dweekat vd., 2023; Genç ve Rızalar, 2024; Ahmalia vd., 2024). Basınç yaralanmaları, genellikle fiziksel hareket kabiliyetinde zorluk çeken, özellikle tam yatak istirahati gerektiren veya bilinçsiz hastalarda görülen istenmeyen durumlardır. Bilinci azalmış, yetersiz beslenen ve zayıf doku perfüzyonu olan hastalarda genellikle yatak istirahatindeyken basınç yaralanması riski artar (Ahmalia vd., 2024). Basınç yaralanmaları, hastanede edinilen basınç

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi; Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, ORCID: 0009-0005-3300-0095

² Doç.Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, ORCID: 0000-0002-8386-786X

yaralanmaları (Hospital-Acquired Pressure Injuries-HAPI) ve toplumda edinilen basınç yaralanmaları (Community-Acquired Pressure Injuries-CAPI) olmak üzere ikiye ayrılır (Kandemir vd., 2023; Dweekat vd., 2023).

Hastanede edinilen basınç yaralanmaları; ölüm riskinin, hastaların hastanede kalış sürelerinin ve maliyetlerin artmasına neden olmaktadır (Genç ve Rızalar, 2024; Qu vd., 2022; Barghouthi vd., 2023). Hastanede edinilen basınç yaralanmaları, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en yaygın ancak önlenabilir sağlık sorunlarından biridir ve yıllık maliyetinin 26,8 milyar doların üzerinde olduğu belirtilmektedir (Kandemir vd., 2023; Dweekat vd., 2023). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde akut bakımda her yıl 2,5 milyon hastada basınç yaralanmaları geliştiği belirtilmektedir (Barghouthi vd., 2023). Chaboyer ve ark.nın (2018) yaptıkları bir meta analiz çalışmasında; yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) basınç yaralanmaları insidansının %10,0 ile %25,9 arasında ve prevalansının ise; %16,9 ile %23,8 arasında olduğu bildirilmiştir (Chaboyer vd., 2018).

Basınç yaralanması, bakım kalitesinin önemli bir göstergesi ve kamu sağlık sistemi ve ekonomisi üzerinde önemli bir yükür. Basınç yaralanmaları yaygın ancak %95'i önlenelirdir ve basınç yaralanmalarını önlemeye yönelik önlemler için yapılan harcamalar, tedavi harcamalarından daha düşüktür (Jiang vd., 2021, Barghouthi vd., 2023). Hemşireler birincil olarak basınç yaralanmalarını önlemekten sorumludur. Ancak hemşirelerin çoğunun basınç yaralanması hakkında yetersiz bilgiye sahip olduğu belirtilmektedir. Ayrıca, küresel anlamda hemşire sayısındaki yetersizliğin de etkisi olduğu bilinen bir gerçektir (Jiang vd., 2021).

Basınç yaralanmalarının yönetiminde Risk Değerlendirme Araçları, basınç yarısı gelişme riski olan hastaları belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Hastalarda basınç yaralanması riskini belirlemek için Braden, Waterlow ve Norton Ölçeği gibi çeşitli araçlar geliştirilmiştir. Bu araçlar genellikle duyuşal algı, cilt nemi, sürtünme, beslenme, hareketlilik, kilo ve boy, yaş, cinsiyet ve her bir araç arasında farklılık gösteren diğer faktörler dahil olmak üzere çeşitli değerlendirme boyutlarını içermektedir. Amaç, basınç yaralanması oluşumunu tetikleyebilecek risk faktörlerinin bir kombinasyonunu belirlemektir. Bununla birlikte, basınç yaralanması tanımlamasının doğruluğu, bu araçları kullanan hemşireler de dahil olmak üzere büyük ölçüde sağlık çalışanlarının yeterliliğine bağılıdır. Sağlık çalışanlarının becerisi yoksa, puanlama hataları meydana gelebilir ve yanlış sonuçlara yol açabilir (Ahmalia vd., 2024). Bununla birlikte özellikle risk değerlendirme araçlarından biri olan Braden ölçeğinin subjektif olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla sağlık personelinin basınç yaralanmalarının yönetimi için daha iyi araçlara ihtiyacı vardır (Jiang vd., 2021).

Basınç yaralanması risk değerlendirmesindeki puanlama hatalarına ilişkin çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, hızla gelişen bilgi teknolojisini dahil ederek risk

belirlemesinin hassasiyetini artırmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu amaçla günümüzde Sağlık Bilgi Teknolojileri (SBT) yaygın olarak kullanılmaktadır. SBT, daha iyi sağlık hizmeti kalitesi ve sonuçları yaratmak veya elde etmek amacıyla bilgi ve iletişim teknolojisi (BİT) bilimi, sağlık bilimi ve matematiğin birleşimi olarak tanımlanabilir. SBT, daha kapsamlı ve doğru veri elde edilmesi, verilerin kolay depolanması ve erişimi ve sağlık profesyonellerinin kâğıt üzerinde manuel hesaplamalara gerek kalmadan dijital sağlık verilerini analiz etmeleri için daha geniş fırsatlar sunması gibi faydalar sağlar. Günümüzde SBT'nin basınç ülserlerinin önlenmesi ve yönetiminde uygulanması sağlık alanında yaygın bir uygulama haline gelmektedir (Ahmalia vd., 2024).

SBT'nin ilerlemesiyle birlikte, basınç yaralanmalarının önlenmesi yalnızca risk değerlendirmesinin elektronik olarak hesaplanmasıyla değil, aynı zamanda daha gelişmiş yöntemlerin geliştirilmesiyle de yapılmaktadır. Hemşireler gibi sağlık profesyonelleri için basınç yaralanmalarının önlenmesinde SBT'nin gelişimine ilişkin bilgi, gelecekteki uygulamalara ve hemşirelerin hastalara daha kaliteli hemşirelik bakımı sağlamadaki rolüne ilişkin yol gösterici olacaktır (Ahmalia vd., 2024). Bu çalışmanın amacı, basınç yaralanmalarının önlenmesinde ve yönetiminde SBT ve yapay zekâ uygulamaları hakkında bilgi vermektir.

Basınç Yaralanmalarında Sağlık Bilgi Teknolojileri ve Yapay Zekâ Uygulamaları

Sağlık bilgi teknolojisindeki gelişmelerin bir sonucu olarak çeşitli bilgi yönetim platformları ve bilgi tabanlı tıbbi cihazlar ortaya çıkmıştır. Bu araçlar çeşitli formatlarda büyük miktarda veri üretmektedir. Bunun sonucunda da bu sistemler basınç yaralanmaları ile ilgili büyük miktarda yapılandırılmış ve yapılandırılmamış veri depolarlar (Qu vd., 2022).

Basınç yaralanmalarının önlenmesi ve yönetiminde kullanılan SBT ve yapay zekâ uygulamaları aşağıdaki başlıklar altında ele alınmıştır:

Büyük Veri Analizi (Big Data Analysis) ve Dijital Karar Destek Sistemleri

Sağlık hizmetlerinde birçok farklı konuda veri üretilmekte ve bunlar büyük veri havuzlarını oluşturmaktadır. Gelişen bilişim teknolojileri sayesinde üretilen büyük veriler, dijital oramda konusuna ve önemine göre sınıflandırılmakta ve yine dijital ortamda saklanabilmektedir. Diğer taraftan, bu veriler hastalar başta olmak üzere, sağlık kuruluşları, sağlık profesyonelleri, medikal ve ilaç firmaları, Sağlık Bakanlığı...vb gibi taraflara anlık raporlanabilmektedir. Bu sayede sağlık politikası ve stratejiler belirlenebilmekte ve anlık kararlar alabilmektedirler. Bununla birlikte, veri güvenliği konusundaki riskler azaltılıp, yasal altyapı oluşturulmalı ve verilerin

güvenliğine ilişkin yedekleme...vb. gibi bütün diğer önlemler alınmalıdır (Kılıç ve Tosun, 2021).

Basınç yaralanmalarını önlemek amacıyla özellikle hastanelerin yoğun bakım üniteleri ve evde yatağa bağımlı hastalardan veri elde etmek için geliştirilen giyilebilir cihazlar, hastanın vücuduna takılan veya yapıştırılan bir sensörden oluşmaktadır. Bu sensörler hasta giysilerine yerleştirilerek potansiyel olarak basınç ülserlerine neden olabilecek hasta aktiviteleriyle ilgili (yataktan düşme, yatakta dönme...vb) veriler yakalanabilmektedir. E-tekstiller, tedavi sırasında hastanın vücut duruşundaki değişiklikleri yakalayabilen ve potansiyel olarak basınç ülserlerine yol açabilen sensörler kullanır. Elde edilen veriler, tedavi boyunca düzenli aralıklarla sürekli olarak toplanmaktadır. Sensörlerden gelen büyük veriler, daha sonra basınç ülseri risklerini belirlemek için bulanık yaklaşımlarla birleştirilerek basınç yaralanmalarının daha erken önlenebileceğini göstermiştir. Hastalardan gelen bu veriler işlenmekte ve basınç yaralanmasına ilişkin hastalar düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılabilmektedir (Ahmalia vd., 2024; Kılıç ve Tosun, 2021).

Yapay Zekâ Uygulamaları

Son yıllarda, basınç yaralanmalarını önlemek ve yönetmek için yapay zekâ (YZ) giderek daha fazla kullanılmaktadır. YZ ile basınç yaralanmaları ile ilgili veriler toplanabilmekte ve analiz edilebilmektedir (Qu vd., 2022). YZ'nin gücü, büyük miktarda veriyi hızlı bir şekilde işleyip yorumlama ve manuel girişe gerek kalmadan kendini geliştirme yeteneğinde yatmaktadır. YZ, elektronik tıbbi kayıtları okuyabilir, görüntüleri işleyebilir ve klinik sonuçları tahmin edebilir ve tüm bunlar yara iyileşmesine uygulanabilir (Ganesan, 2024).

Makine öğrenimi (Machine Learning-ML), YZ teknolojisinin en önemli parçasıdır ve çeşitli YZ algoritmaları kullanılarak YZ tahmin modelleri oluşturulmaktadır (Qu vd., 2022). Makine öğreniminin kullanımı, elektronik tıbbi kayıtlara gömülü büyük miktarda veriyi kullanarak basınç yaralanması riskini tahmin etmeye ve hemşirelerin basınç yaralanmalarını daha erken belirlemelerine ve hasta güvenliğini sağlamalarına yardımcı olabilir (Barghouthi vd., 2023). Ayrıca, YZ teknikleriyle basınç yaralanmalarını önlemenin, Braden, Waterlow ve Ramstadius araçlarını kullanmaktan daha nesnel ve etkili olduğu belirtilmektedir. Ancak, makine öğrenimi çok sayıda algoritma içerir. En iyi algoritmayı belirlemek, yalnızca basınç yaralanmalarında veri yönetimini kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda alandaki gelecekteki çalışmalar için teorik bir temel sağlar. Qu ve ark.nın (2022) yaptıkları meta analiz çalışmasında, Rastgele Ormanlar (Random Forests-RF) algoritmasının en iyi basınç yaralanması tahmin modeli olduğu sonucuna varılmıştır (Qu vd., 2022). Rastgele Ormanlar algoritması, birçok karar ağacı

algoritmasının birlikte çalışmasıyla oluşturulur ve büyük veri analizinde kullanılır (Özsezer, 2022).

Makine öğrenimi, insan öğrenmesini ve adaptasyonunu taklit etmek için bilgisayarları, verileri ve algoritmaları kullanmaya odaklanır. Sinir ağları, çeşitli veri ilişkilerini belirleyen ve gerektiğinde verileri filtreleyen, birden fazla girdi ve çıktıyı işleyen birbirine bağlı algoritma kümeleridir. Doğal dil işleme dili anlar, metinleri çevirir ve konuşmayı tanır. Derin öğrenme (Deep Learning-DL), tek bir yüksek seviyeli çıktı sağlamak için birden fazla işleme katmanı aracılığıyla verilerden giderek daha yüksek seviyeli özellikler çıkarır. Bilgisayarlı görüş, bilgisayarların görsel girdiyi yorumlamasını sağlar. Bu YZ kategorileri yara bakımının çeşitli aşamalarına uygulanabilir, yara teşhisini, sınıflandırmasını ve ölçümünü geliştirebilir (Ganesan vd., 2024). YZ aynı zamanda yaraları enfeksiyon, nekroz veya iyileşme açısından değerlendirerek yara yönetimine yardımcı olur. Ek olarak, daha bireyselleştirilmiş bakıma ve daha iyi prognoza ve önleyici stratejilere katkıda bulunabilir. Ancak, YZ verilerin gizliliği ve bakım eşitliği gibi zorlukları da beraberinde getirmektedir. Uygun güvenlik önlemleri ile alanda önemli iyileştirmeler yapmak için YZ'den yararlanabilir (Ganesan vd., 2024).

Mobil Sağlık (Mobile Health-mHealth)

Mobil Sağlık (mSağlık); “akıllı telefon, web sayfaları, kısa mesaj servisleri, tabletler ve kablosuz taşınabilir araçlar kullanılarak sağlık hizmeti sunumu, sağlıkla ilgili veri aktarımı ve iletişimin sağlanması” olarak tanımlanmaktadır. mSağlık, günümüzde sağlık sektöründe yaygın olarak kullanılmaktadır. mSağlık uygulamalarına; hastaneden randevu almak, sağlık bilgilerine ulaşmak, aşıların takibini yapmak, akıllı telefondaki uygulamalardan hekime bilgileri göndermek...vb örnek verilebilir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilip kullanıma sunulan “e-Nabız” uygulaması mSağlık alanında yapılan iyi uygulama örneğidir (Kılıç ve Tosun, 2021).

mSağlık, basınç yaralanması riski olan veya basınç yarası oluşan hastalara bakım verenlerin temel bilgilerini geliştirmede önemli bir etkiye sahiptir. mSağlık ayrıca, sağlık profesyonelleriyle doğrudan etkileşim ihtiyacını ortadan kaldırarak daha esnek ve kolay erişilebilir bir eğitim ortamı sağlayabilir. Bakım verenler, basınç ülserlerinin belirti ve semptomlarını daha erken bir aşamada tespit edebilir ve böylece daha yüksek bir farkındalık yaratabilir. Geliştirilen bazı uygulamalarda, basınç ülserlerinin görüntülerini yakalamak için akıllı bir kamera kullanarak erken tespit için bir menü oluşturulmuştur. Bu görüntüler, konsültasyonlar sırasında sağlık profesyonelleri için oldukça önemlidir. Görüntüler, hem sağlık profesyonellerinin yarayı yorumlamasına yardımcı olmaları hem de çevrimiçi danışmanlıklar için kullanılabilir (Ahmalia vd., 2024). Lau ve ark.nın

(2022) geriatri hastalarında basınç yaralarının erken tespitini sağlamak amacıyla, derin öğrenme yeteneğine dayalı gerçek zamanlı bir yara tespiti ve sınıflandırma algoritması olan YOLOv4 (You Only Look Once) programını geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu program basınç yaralanmalarının evrenlenmesini tespit etmek ve sınıflandırmak için akıllı telefonlara aktarılmış, böylece yarayı telefon kamerasıyla gerçek zamanlı olarak başarıyla tespit edebilmişlerdir. Çalışmada ayrıca yara değerlendirmesi için önerilen bu teknolojinin, yara enfeksiyonuna ve hastaneye yatışa yol açmadan basınç yaralanmalarını önlemeye ve iyileştirmeye yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Lau vd., 2022).

Nesnelerin İnterneti (Internet of Things-IoT)

Nesnelerin İnterneti (Internet of Things-IoT), çevrelerindeki ortam hakkında veri toplayan, paylaşan ve birbirine bağlı nesnelerden oluşan dev bir ağıdır (URL-26). Diğer bir ifadeyle, açma kapama özelliği olan ve çevreden veri alabilen herhangi bir cihazın internetle diğer cihazlarla haberleşebilmesidir. Birbiriyle haberleşebilen akıllı nesneler, insan kontrolü olmadan verilere ve algoritmalara göre karar alıp çeşitli aksiyonlar geliştirebilmektedirler. Nesnelerin internetinin, sağlık alanında kullanıldığında elde edilen veriler, bulutta depolanmakta, yapay zekâ tarafından analiz edilip sağlık sistemi kullanıcıları ve mSağlık gibi diğer akıllı sistemlerle haberleşilebilmektedir (Kılıç ve Tosun, 2021).

Nesnelerin İnterneti (IoT), hızla gelişen bir dijital bilgi teknolojisidir. Hasta kıyafetlerine takılan yamalar halinde yerleştirilen IoT, bası yarası riskleriyle ilgili periyodik ve rutin verileri toplamak için bir çözüm sunmaktadır. IoT aracılığıyla toplanan veriler, bası yarası görünümündeki veya cilt durumundaki değişiklikleri, gözlem sırasında hastanın vücut açısındaki değişiklikleri ve hastanın yeniden konumlandırmasını içerir. IoT kavramı, yakalanan dijital verilerin doğrudan kaydedilmesini, depolanmasını, analiz edilmesini ve otomatik olarak görüntülenmesini sağlayarak hemşireler de dahil olmak üzere sağlık profesyonellerinin hasta durumlarını izlemesine yardımcı olur. Veri analizi, uygulamaya yerleştirilen makine öğrenimi algoritmaları aracılığıyla işlenir. Elde edilen sonuçlar, bir hastanın bası yarası geliştirme riski altında olup olmadığını belirlemek için bir araç olarak kullanılabilir (Ahmalia vd., 2024).

Elektriksel Empedansı Tomografisi (Electrical Impedance Tomography-EIT)

Elektriksel Empedansı Tomografisi (Electrical Impedance Tomography-EIT) ile vücut yüzeyine yerleştirilen elektrotlardan çok sayıda empedans ölçümü yapılmaktadır. Bu ölçümler bir bilgisayar tarafından işlenerek görüntülenecek olan dokunun iki boyutlu görüntüleri üretilmektedir. Görüntüdeki gri tonlar, dokuların

iletkenliklerindeki farklılıkları göstermektedir (Kumrular ve Polat, 2021). Basınç yaralanması riski taşıyan hastalarda, cilt farklı fizyolojik ve patolojik sinyaller sergileyerek önemli bilgiler sağlar. Bu bilgiler, özel sensörler aracılığıyla yakalanır ve bir uygulama yardımıyla hastanın vücudunun çeşitli bölgelerinde, konum, derinlik ve boyut dahil olmak üzere oluşabilecek olası basınç yaralanması görüntüleri simüle edilir (Ahmalia, vd., 2024). EIT teknikleri, invaziv olmayan, taşınabilir, uygun maliyetli ve gerçek zamanlı görüntüleme sağladıkları için güvenli kabul edilir, böylece bası yarası tespiti ve önlenmesinde esneklik ve doğruluk sunar ve sağlık profesyonellerinin karar alma süreçlerine yardımcı olur (Ahmalia vd., 2024; Kumrular ve Polat, 2021).

Sürveyans Sistemleri

Basınç yaralanmalarının sürveyansı, diğer sürveyans bilgi sistemlerinde yaygın olarak uygulanmamaktadır. Bu tür olasılıkları belirlemek için sürveyans bilgi sistemlerinde, vücut basıncı, cilt nemi ve cildin pH seviyesi dahil olmak üzere basınç yaralanmalarını tespit etmeye yönelik yönergeler yer almaktadır. Elde edilen veriler bir web sitesi uygulaması aracılığıyla saklanabilir ve görselleştirilebilir. Bu bilgi sistemi, sağlık profesyonelleri arasında bir arayüz olarak bir gösterge panosu gerektirir. Hemşireler sisteme gösterge panosu aracılığıyla erişirler. Gösterge panosu bir iletişim ortamı görevi görür ve sağlık bilgi sistemiyle ilgili bilgi sağlar (Ahmalia vd., 2024). Konuyla ilgili Siramungklanon ve ark.nın (2022), yatağa bağımlı hastaların basınç yaralanmalarından korunması için sürveyans sistemlerinin geliştirilmesine yönelik yaptıkları çalışmada, önerilen sistemin, bakım verenlerin yatağa bağımlı hastalarda basınç yaralarının önlenmesine yardımcı olduğu belirtilmiştir. Sürveyans sistemleri, hastanın yatağı aracılığıyla basıncı, nemi ve pH'ı algılar. Yataktaki algılama cihazı, kullanıcının bilgilerini toplar ve bu değerler sınırı aştığında akıllı cihazlar aracılığıyla hemşireye ya da bakım vericisine bildirimde bulunur. Bu sistemin tedavi maliyetini azaltabileceği ve basınç yaralanmalarını etkili bir şekilde önleyebileceği belirtilmektedir (Siramungklanon vd., 2022).

Sonuç

Sonuç olarak, büyük veri analizleri, YZ, mSağlık, IoT, tomografi ve sürveyans sistemlerinin uygulanması, basınç yaralanmalarının tespiti, önlenmesi ve yönetiminde önemli bir yere sahiptir. Bu teknolojiler ve sistemler basınç yaralarının tespiti, önlenmesi ve yönetiminde önemli veriler sağlayarak katkıda bulunur ve sağlık profesyonellerinin basınç yaralanması gelişme riski taşıyan hastalara daha kaliteli bakım sunmalarına yardımcı olabilir.

Kaynaklar

- Ahmalia, R., Aljaberi, M., & Said, M. (2024). Adoption of Information and Technology Communication in Ulcer Pressure Prevention: A Narrative Review. *International Journal of Advancement in Life Sciences Research*, 7(1), 15-23. <https://doi.org/https://doi.org/10.31632/ijalsr.2024.v07i01.002>
- Barghouthi, E. A. D., Owda, A. Y., Asia, M., & Owda, M. (2023). Systematic review for risks of pressure injury and prediction models using machine learning algorithms. *Diagnostics*, 13(17), 2739. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172739>
- Chaboyer, W. P., Thalib, L., Harbeck, E. L., Coyer, F. M., Blot, S., Bull, C. F., ... & Lin, F. F. (2018). Incidence and prevalence of pressure injuries in adult intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care Medicine*, 46(11), e1074-e1081. Doi: 10.1097/Ccm.0000000000003366 [Medline: 30095501]
- Dweekat, O. Y., Lam, S. S., & McGrath, L. (2023). Machine learning techniques, applications, and potential future opportunities in pressure injuries (bedsores) management: a systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(1), 796. <https://doi.org/10.3390/ijerph20010796>
- Ganesan, O., Morris, M. X., Guo, L., & Orgill, D. (2024). A review of artificial intelligence in wound care. *Artificial Intelligence Surgery*, 4(4), 364-375. <https://dx.doi.org/10.20517/ais.2024.68>
- Genç, G. Ö., & Rızalar, S. (2024). Basınç Yaralanması Ağrısı ve Yönetimi. *Journal of Academic Research in Nursing (JAREN)*, 10(1). <https://orcid.org/0000-0002-1592-9926>
- Jiang, M., Ma, Y., Guo, S., Jin, L., Lv, L., Han, L., & An, N. (2021). Using machine learning technologies in pressure injury management: Systematic review. *JMIR Medical Informatics*, 9(3), e25704. URL: <https://medinform.jmir.org/2021/3/e25704> doi: 10.2196/25704 PMID: 33688846
- Kandemir, F., Azizoğlu, F., & Terzi, B. (2023). Hemşirelikte Yapay Zekâ ve Robot Teknolojilerinin Kullanımı. *Yoğun Bakım Hemşireliği Dergisi*, 27(2), 118-127.
- Kılıç, T., & Tosun, N. (2021). Akıllı Sağlık Ekosistemi ve Güncel Uygulama Örnekleri. *İşletme Bilimi Dergisi*, 9(3), 543-564. <https://doi.org/10.22139/jobs.1019007>
- Kumrular, R. K., & Polat, A. (2021). Klinik Uygulamalarda İleri Biyomedikal Görüntüleme Teknolojileri. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (23), 207-221. <https://doi.org/10.31590/ejosat.840321>
- Lau, C. H., Yu, K. H-O., Yip, T. F., Luk, L. Y. F., Wai, A. K. C., Sit, T-Y., Wong, J. Y-H., and Ho, J. W. K. (2022) An artificial intelligence-enabled smartphone app for real-time pressure injury assessment. *Front. Med. Technol.* 4(905074), 1-10. doi: 10.3389/fmedt.2022.905074

- Özsezer, G. (2022). Hemşirelik alanında yapay zekanın geleceği. *Journal of Human Sciences*, 19 (2), 285–299. <https://doi.org/10.14687/jhs.v19i2.6217>
- Qu, C., Luo, W., Zeng, Z., Lin, X., Gong, X., Wang, X., ... & Li, Y. (2022). The predictive effect of different machine learning algorithms for pressure injuries in hospitalized patients: A network meta-analyses. *Heliyon*, 8(11). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11361>
- Siramungklanon, N., Yaibuates, M., Pravesjit, S., & Kantawong, K. (2022). The Surveillance Systems to Prevent Pressure Bedsores and Clinical Guidelines for Bedridden Patients and Caregivers. 7th International Conference on Digital Arts, Media and Technology, DAMT 2022 and 5th ECTI Northern Section Conference on Electrical, Electronics, Computer and Telecommunications Engineering, NCON 2022, 33–36. <https://doi.org/10.1109/ECTIDAMTNCON53731.2022.9720381>

Bölüm 2

Tıbbi Görüntüleme Teknikleri ve Terminolojisi: Radyolojik Kavramlar, Prensipler ve Uygulamalar

Demet CEYLAN¹

1. Genel Tıbbi Görüntüleme Terimleri

- **Erekt (Ayakta):** Vücut dik bir şekilde ayakta durur. Göğüs, karın ve diğer iç organların radyolojik değerlendirilmesinde sıkça kullanılır. Örneğin, akciğer grafilerinde veya baryum yutma çalışmasında tercih edilir.
- **Semierekt (Yarı Yatar):** Hasta hafifçe eğik bir pozisyonda, sırtı desteklenerek oturur. Tam yatay pozisyonda olmak istemeyen hastalar için uygundur. Genellikle taşikardi veya nefes darlığı çeken hastalarda uygulanır.
- **Rekumbent (Yatar):** Hasta tamamen düz bir yüzeye sırtüstü, yan veya yüzükoyun yatar. Karın ultrasonu, BT veya MRI taramaları için yaygın bir şekilde kullanılır. Bu pozisyon, genel olarak tüm vücut görüntülemelerinde temel bir pozisyonudur.
- **Supin (Sırtüstü Yatar Pozisyon):** Hasta sırt üstü düz bir yüzeye yatar, yüz yukarıya bakar. Abdominal ultrasonografi, MRI ve bazı kardiyak görüntülemelerde yaygın bir şekilde tercih edilir. Radyolojik çekimlerde organların yer çekimi etkisinden minimum düzeyde etkilenmesini sağlar.
- **Pron (Yüzükoyun Yatar Pozisyon):** Hasta yüzükoyun düz bir yüzeye yatar, yüz aşağıya bakar. Spinal veya pelvik görüntüleme sırasında tercih edilir. Ayrıca, bazı terapi prosedürlerinde ve belirli görüntüleme modalitelerinde kullanılır.
- **Trendelenburg (Baş Aşağı):** Hasta sırt üstü yatar ancak yatak veya masa baş kısmı aşağıya eğilir. Ayaklar baş seviyesinden yüksekte olur. Kan dolaşımını artırmak, hipotansiyon tedavisi veya pelvik organların daha iyi görüntülenmesi için kullanılır. Pelvik ultrasonografi ve cerrahi girişimlerde yardımcı bir pozisyonudur (Ay, 2007).
- **Anterior-Posterior (AP):** Hasta sırtüstü yatarken önden arkaya doğru yapılan görüntüleme.

¹ Trabzon Üniversitesi Tonya Meslek Yüksekokulu, demetceylan@trabzon.edu.tr

- **Posterior-Anterior (PA):** Hasta ayakta ya da otururken arkadan öne doğru yapılan görüntüleme. (Sancak, 2015).
- **Lateral Görüntüleme:** Sağ veya sol yan pozisyonundan alınan radyografik görüntü.
- **Aksiyel Görüntüleme:** Transvers düzlemde alınan kesitsel görüntüler.
- **Longitudinal Görüntüleme:** Uzunlamasına kesit görüntüleme.
- **Volümetrik Görüntüleme:** Üç boyutlu doku görüntüleme.
- **Post-Processing (Son İşleme):** Görüntülerin yazılım aracılığıyla iyileştirilmesi ve analiz edilmesi
- **Kontrast:** Farklı dokular arasındaki yoğunluk farkı; genellikle kVp ile kontrol edilir.

Kontrast Çeşitleri:

- ✓ **Pozitif Kontrast:** Radyopak maddeler (örneğin, iyot veya baryum).
- ✓ **Negatif Kontrast:** Gazlar (örneğin, karbon dioksit veya hava) (Özdemir, 2015).
 - **Spatial Resolution (Mekansal Çözünürlük):** Görüntüdeki ince detayları ayırt etme yeteneği.
 - **Exposure Time (Maruz Kalma Süresi):** Radyasyonun ne kadar süreyle uygulandığını belirler (genellikle saniye veya milisaniye).
 - **Milliampere (mA):** X-ışını tüpünden geçen akım miktarı; görüntü yoğunluğunu etkiler.
 - **Milliampere-saniye (mAs):** Maruz kalma süresi ile tüp akımının çarpımı; genel olarak radyasyon dozunu belirler (Özdemir, 2015)..
 - **Artefakt:** Radyolojik görüntüleme süreçlerinde, gerçek bir yapıyı veya durumu yansıtmayan ve görüntünün yanlış yorumlanmasına neden olabilen yapay öğelerdir.

Artefakt Türleri

- ✓ **Grid Artefaktı:** Radyografide kullanılan gridin yanlış hizalanmasından kaynaklanan hatalar.
- ✓ **Beam Hardening:** Düşük enerjili X-ışınlarının vücut tarafından daha fazla absorbe edilmesi, yoğun görüntü bozukluklarına yol açar.
- ✓ **Motion Artefakt:** Hastanın hareketi nedeniyle oluşan bulanıklık veya çift görüntü.
- ✓ **Double Exposure:** Bir film üzerine iki pozlama yapılması sonucu oluşan hatalı görüntü.

- ✓ **Quantum Mottle:** Yetersiz mAs değerleri nedeniyle görüntüde oluşan grenli yapı.
- ✓ **Magnification (Büyüme):** X-ışını kaynağına yakın olan yapıların daha büyük, uzak olanların daha küçük görünmesi.
- ✓ **Foreshortening:** Anatomik bir yapının X-ray demetiyle açılı olarak hizalanması nedeniyle kısalması (Ataş & İnal, 2020).
- **Optical Density (Optik Yoğunluk):** Filmdeki siyahlık derecesi; doğru pozlama ile ilişkilidir.
- **Exposure Index (EI):** Dijital radyografide, alınan radyasyon dozunun görüntü kalitesine etkisini belirten indeks.
- **Signal-to-Noise Ratio (SNR):** Görüntüdeki faydalı sinyal ile parazit (gürültü) arasındaki oran; yüksek SNR, daha kaliteli görüntü anlamına gelir (Ataş & İnal, 2020).
- **Dynamic Range:** Dijital dedektörün farklı yoğunluk seviyelerini algılama kapasitesi.
- **Histogram:** Dijital radyografide, bir görüntünün piksel yoğunluklarını analiz eden grafik.
- **Absorpsiyon Katsayısı:** Radyasyona maruz kalan maddenin, radyasyon enerjisinin ne kadarını absorbe ettiğini gösteren oran.
- **Kolimasyon:** X-ışını ışınlarının dar bir alanla sınırlanması; hastanın maruz kaldığı radyasyonu azaltır.
- **Field of View (FOV):** Görüntüleme alanının boyutları (örneğin, geniş alan mı, dar alan mı?).
- **Hounsfield Birimi (HU):** Bilgisayarlı tomografide doku yoğunluklarını ölçen birim.
- **Röntgen Tüpü:** Elektronların yüksek hızda anoda çarparak X-ışını üretmesini sağlayan cihaz.
- **Anot:** X-ışını tüpünde, elektronların çarptığı pozitif uç.
- **Katot:** Elektronların salındığı negatif uç.
- **Fokus Noktası:** X-ışınlarının üretildiği anot üzerindeki bölge.
- **Spot Filmi:** Belirli bir bölgeyi daha yüksek çözünürlükle görüntüleme yöntemi.
- **Scatter (Saçılma):** X-ışınlarının vücuda çarptıktan sonra yön değiştirmesi.
- **Grid Ratio:** Scatter radyasyonunu azaltan gridin etkinlik oranı.
- **Filtrasyon:** X-ışınlarının enerji spektrumunu değiştirmek için kullanılan metal filtreler.
- **Radiopaque Marker:** Film üzerine konulan metal işaretler, örneğin sağ (R) ve sol (L) belirteçleri (Özdemir. 2015).

2. Tıbbi Görüntüleme Yeknikleri İle İlgili Terimler

2.1. X-Ray Radyografisi ile İlgili Terimler

Genel X-Ray Terimleri

- **Radyasyon Alanı (Beam Field):** X-ışını tüpünden çıkan ışınların hastaya ulaştığı alan.
- **Penetrasyon:** X-ışınlarının vücut dokularından geçme derecesi. Yüksek penetrasyon, daha az absorpsiyon anlamına gelir.
- **Latent Görüntü:** Film üzerine X-ışını ile oluşturulan ancak işleminden geçirilene kadar görünmeyen görüntü.
- **Kaset:** Geleneksel radyografide filmi tutan koruyucu kap.
- **Flat Panel Dedektör (FPD):** Dijital radyografide kullanılan, görüntüyü doğrudan algılayan cihaz (Kara, 2016, Özdemir, 2014).

X-Ray Üretim ve Fizik Terimleri

- **Bremstrahlung (Frenleme Radyasyonu):** Elektronların ani yavaşlaması sırasında üretilen radyasyon türü.
- **Karakteristik Radyasyon:** Elektronların iç orbitallerden dış orbitallere geçişi sırasında yayılan radyasyon.
- **KiloVolt Peak (kVp):** X-ışını tüpündeki voltaj farkı; X-ışını enerjisini ve penetrasyon gücünü belirler.
- **Anot Açısı:** X-ışınlarının tüp içinde üretilme açısı; küçük açılar daha iyi detay sağlar.
- **Fokus Noktası (Focal Spot):** X-ışınının anotta yoğunlaştığı alan. Küçük fokus noktası daha keskin görüntü sağlar.
- **Heel Effect (Topuk Etkisi):** Anotun geometrik yapısı nedeniyle, X-ışını yoğunluğunun anoda daha yakın tarafta az, katoda yakın tarafta daha fazla olması.
- **Inverse Square Law (Ters Kare Yasası):** Radyasyon yoğunluğunun mesafe arttıkça ters orantılı olarak azalması.
- **Effective Dose (Etkili Doz):** Radyasyonun vücuttaki spesifik organlar üzerindeki biyolojik etkisini ölçen doz birimi (milisievert, mSv).
- **Attenuation (Azalma):** X-ışınının dokudan geçerken enerji kaybetmesi; absorpsiyon ve saçılma bu süreci oluşturur.
- **Beam Quality (Demet Kalitesi):** X-ışınının enerji düzeyi; genellikle kVp ile ilişkilendirilir.
- **Half-Value Layer (HVL):** Radyasyon demetinin enerjisinin yarısını absorbe eden materyal kalınlığı; demet kalitesini ölçmek için kullanılır.

- **Isotropik Yayılım:** X-ışını tüpünden radyasyonun her yöne eşit şekilde yayılması (Kara 2106, Özdemir 2014).

Hasta Pozisyonları ve Görüntüleme Teknikleri

- **Oblique Pozisyon:** Vücudun belirli bir açıyla yerleştirildiği pozisyon; eğik açılar kullanılarak görüntüleme.
- **Decubitus Pozisyon:** Hasta yatarken çekilen X-ray; genelde sıvı seviyelerini veya hava birikimlerini göstermek için kullanılır.
- **Weight-Bearing:** Hastanın ayakta dururken çekilen görüntüsü; eklem patolojilerini değerlendirmek için kullanılır.
- **Longitudinal Alignment:** X-ışını tüpünün uzun ekseninde hasta ile hizalanması.
- **PA Görüntüleme:** Posterior-anterior (arkadan öne) radyografi; genellikle göğüs filmleri için kullanılır.
- **AP Görüntüleme:** Anterior-posterior (önden arkaya) radyografi; özellikle yatamayan hastalar için kullanılır.
- **Lateral Görüntüleme:** Vücudun yan tarafına hizalanarak çekilen görüntü.
- **Cranial-Caudal (CC) Görüntüleme:** Baş-yönlü bir açıda çekim; mamografi gibi incelemelerde sık kullanılır.
- **Tangential Projection:** Kemik veya implant gibi yapıları belirginleştirmek için özel açılarda çekilen görüntü (Kara 2016, Özdemir 2014).

Radyografik Görüntüleme Parametreleri

- **Air Gap Tekniği:** Hastanın filmden uzaklaştırılmasıyla scatter radyasyonunun azaltılması (Seibert & Boone, 2005).
- **Filtrasyon:** Düşük enerjili X-ışınlarının metal filtreler kullanılarak elimine edilmesi (Bushberg et al., 2012).
- **Collimation (Kolimasyon):** X-ışını demetinin daraltılması; gereksiz radyasyon maruziyetini azaltır (Başekim & Arslanoğlu, 2020).

Koruma ve Güvenlik

- **Kurşun Önlük (Lead Apron):** Hastayı ve sağlık çalışanını gereksiz radyasyondan korumak için kullanılan kurşun içeren giysi (ICRP, 2007).
- **Tiroid Koruyucu (Thyroid Shield):** Tiroid bezini radyasyondan koruyan cihaz (Seibert & Boone, 2005).
- **Dosimetre:** Radyasyon çalışanlarının maruz kaldığı radyasyon miktarını ölçen cihaz (Bushberg et al., 2012).

- **ALARA Prensibi (As Low As Reasonably Achievable):** Radyasyon maruziyetini mümkün olduğunca düşük tutma ilkesi (ICRP, 2007).
- **Scatter Radiation:** Vücut dokularından saçılan ve çevredeki kişilere ulaşabilen radyasyon (Seibert & Boone, 2005).
- **Cumulative Dose:** Zaman içinde alınan toplam radyasyon dozu (Bushberg et al., 2012).
- **Time-Distance-Shielding:** Radyasyondan korunmada temel prensipler; süreyi azaltma, mesafeyi artırma ve uygun koruyucu kullanma (ICRP, 2007).

X-Ray Kullanım Alanlarına Özel Terimler

- **Göğüs Radyografisi (Chest X-Ray):** Akciğerler, kalp ve mediasten yapılarını değerlendiren röntgenogram.
- **Abdominal X-Ray:** Karın boşluğundaki yapıları görüntülemek için kullanılan röntgen (Bushberg et al., 2012).
- **KUB:** Böbrek, üreter ve mesaneyi görüntülemek için çekilen röntgenogram (Seibert & Boone, 2005).
- **Orthopantomogram (OPG):** Çene ve diş yapılarının panoramik görüntüsü (Cosson, 2020).
- **Fluoroskopi:** Gerçek zamanlı (Real time) X-ray görüntüleme yöntemi (ICRP, 2007).

X-Ray Ekipmanı ile İlgili Terimler

- **Filament:** Katotta bulunan ve elektronları serbest bırakmak için ısıtılan ince tel (Bushberg et al., 2012).
- **Rotating Anode (Dönen Anot):** Isı birikimini dağıtmak için sürekli dönen anot.
- **Kolimatör (Collimator):** X-ışını demetini daraltan ve gereksiz radyasyon yayılımını azaltan cihaz (Sancak, 2015).
- **Bucky Grid:** Hasta ile dedektör arasına yerleştirilen ve saçılma radyasyonunu azaltan cihaz (Seibert & Boone, 2005).
- **Otomatik Pozlama Kontrolü (Automatic Exposure Control):** Görüntüleme sırasında optimal pozlama sağlamak için X-ışını tüpünü otomatik olarak kontrol eden sistem.
- **Görüntü İyileştirici (Image Intensifier):** Geleneksel floroskopide görüntüyü parlaklaştırarak izlemeyi kolaylaştıran cihaz (Bushberg et al., 2012).

- **Portable X-Ray:** Yatak başında veya saha koşullarında kullanılan taşınabilir X-ray cihazı (ICRP, 2007).

Kontrast Maddelerle İlgili Terimler

- **Pozitif Kontrast Ajan (Positive Contrast Agent):** Radyopakt maddeler (örneğin, baryum sülfat veya iyot), X-ışınlarını absorbe ederek beyaz alanlar oluşturur.
- **Negatif Kontrast Ajan (Negative Contrast Agent):** Gazlar (örneğin, hava veya karbon dioksit), X-ışınlarını geçirerek siyah alanlar oluşturur (Bontrager & Lampignano, 2018, Bushong, 2017)
- **Çift Kontrastlı Çalışma (Double-Contrast Study):** Hem pozitif hem de negatif kontrast ajanların birlikte kullanıldığı görüntüleme (örneğin, çift kontrastlı baryum çalışması) (Hall & Giaccia, 2018).
- **Heterojen kontrast tutulumu:** Yapının kontrast maddeyi eşit şekilde tutmaması.
- **Homojen kontrast tutulumu:** Yapının kontrast maddeyi eşit şekilde tutması (Haaga & Boll, 2016).

2.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile İlgili Terimler

Temel Bilgisayarlı Tomografi (BT) Terimleri

- **X-Işını Tüpü (X-ray Tube):** CT tarayıcılarında, X-ışını üreticisi olan tüp. X-ışınları vücudun içinden geçer ve bu ışınlar vücut dokuları tarafından emilir, daha sonra dedektörler tarafından alınarak görüntü oluşturulur (Bushong, 2017).
- **Dedektör (Detector):** X-ışınlarını algılayan ve elektriksel sinyallere dönüştüren cihaz. CT tarayıcısında, ışınlar hedef bölgeden geçerken dedektörler sinyalleri toplayarak bunları dijital verilere dönüştürür (Özdemir, 2015).
- **Protokol (Protocol):** CT taraması sırasında kullanılan belirli bir tarama planı veya yöntemi. Farklı hastalıkların tanı süreçleri için farklı protokoller kullanılır. Örneğin, CT angiografi için farklı bir protokol, CT kolonografi için farklı bir protokol gerekebilir (Haaga & Boll, 2016).
- **Kesit Kalınlığı:** Her bir görüntü diliminin kalınlığı (örneğin, 1 mm, 5 mm) (Seeram, 2019).
- **Pitch:** Helikal taramada masa hareketi ile X-ışını tüpünün dönüşü arasındaki oran (Bushong, 2017).
- **Recon (Rekonstrüksiyon):** CT görüntülerinin işlenip yeniden oluşturulması (Seeram, 2019).

- **Contrast Resolution:** CT'nin düşük yoğunluk farklarını ayırt etme kapasitesi (Bushong, 2017).
- **Noise:** Görüntüde rastgele oluşan bozulma; düşük dozda artar (Haaga & Boll, 2016).
- **Sliding Gantry:** Hasta masasının hareket ederken tarayıcı gantrinin sabit kalması (Seeram, 2019).
- **CT Number:** Hounsfield birimi (HU) olarak ölçülen doku yoğunlukları.
 - ✓ **Su:** 0 HU
 - ✓ **Hava:** -1000 HU
 - ✓ **Kemik:** +1000 HU (Bushong, 2017)
- **Çift Enerjili (Spektral) BT (Dual-Energy CT):** İki farklı X-ışını enerji düzeyini kullanarak doku karakterizasyonu yapan CT teknolojisi (Haaga & Boll, 2016).
- **Kardiyak BT:** Kalp yapılarının incelenmesi için özelleşmiş protokol (Seeram, 2019).
- **Perfüzyon BT:** Kan akışı ve vasküler durumları değerlendirmek için yapılan bir CT çalışması (Haaga & Boll, 2016).
- **BT Tarayıcısı (CT Scanner):** X-ışınları kullanarak vücutta dilim (kesit) şeklinde görüntüler elde eden cihaz. Bu cihaz, X-ışınlarını hedef bölgeye gönderir ve farklı açılardan detektörler ile alınan sinyalleri bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürür (Kak, 2019).
- **Kesit (Slice):** Vücudun bir kısmından alınan, genellikle birkaç milimetre kalınlığında olan ve tomografi görüntülemesinin temel birimidir. Daha ince kesitler, daha yüksek çözünürlükte görüntüler sağlar.
- **3D Rekonstrüksiyon (3D Reconstruction):** Bir dizi 2D CT diliminden üç boyutlu bir modelin oluşturulması. Bu işlem, cerrahi planlama ve bazı patolojik durumların değerlendirilmesi için oldukça faydalıdır (Tobin, 2015).
- **Hounsfield Birimi (HU - Hounsfield Unit):** CT görüntülerinin yoğunluk ölçü birimi. HU, bir doku veya organın yoğunluğunu belirtir ve negatif değerler (hava gibi) ile pozitif değerler (kemik gibi) arasında değişir. Su, 0 HU'da ölçülür (Hounsfield, 1973).
- **Görüntü Rezonansı (Image Reconstruction):** CT taraması sonucunda elde edilen verilerin, bilgisayar algoritmaları kullanılarak 2D veya 3D görüntülere dönüştürülmesi işlemi. Bu süreç, doğru ve ayrıntılı görüntülerin elde edilmesini sağlar (Lee, 2014).
- **Yüksek Çözünürlük (High Resolution):** CT görüntülerinin çözünürlüğü. Yüksek çözünürlük, daha fazla detayın görülebilmesini sağlar, bu da

inceleme yapılan bölgenin daha net ve hassas bir şekilde görüntülenmesine olanak tanır (Smith & Thompson, 2016).

- **Faz Modülasyonu (Phase Modulation):** X-ışını tüpü ile yapılan zamanlama modülasyonu tekniği. Bu teknik, görüntü kalitesini artırmak için kullanılır ve bazı artefaktların oluşumunu engeller (Kara, 2016).
- **Zamanlama (Timing) ve Gecikme (Delay):** Kontrastlı CT taramalarında, kontrast madde enjekte edildikten sonra görüntü alma süresi önemlidir. Bazı durumlar, kontrastın tam olarak organlara ulaşabilmesi için belirli bir süre beklemeyi gerektirir. Bu süre, gecikme veya zamanlama olarak adlandırılır (Sancak, 2015).
- **Dual-Energy CT (Çift Enerji Bilgisayarlı Tomografi):** X-ışını tüpü ve dedektör, iki farklı enerji seviyesinde tarama yaparak vücut dokularını farklı seviyelerde ayırır. Bu yöntem, genellikle taşlar, yumuşak doku ile kemik ayrımını daha net yapabilmek için kullanılır.
- **Kontrastlı Tomografi (Contrast-Enhanced Tomography):** Kontrast maddeler kullanılarak yapılan CT taramalarını ifade eder. Kontrastlı tomografi, damarları ve organları daha ayrıntılı bir şekilde görüntülemeye yardımcı olur, özellikle tümörlerin değerlendirilmesinde faydalıdır (Moore, 2020, Parker, 2013).
- **İç Organ Görüntülemesi (Organ Imaging):** CT taramaları, iç organların detaylı şekilde incelenmesini sağlar. Özellikle karaciğer, böbrekler, akciğerler ve beyin gibi organların taranmasında sıklıkla kullanılır (Marshall & Smith, 2017).
- **Vasküler Görüntüleme (Vascular Imaging):** CT angiografi gibi yöntemlerle damarların detaylı şekilde görüntülenmesidir. Bu yöntem, damar tıkanıklıkları, anevrizmalar ve diğer vasküler hastalıkların tanısında kullanılır (Kara, 2016).
- **Yüksek Çözünürlüklü Spiral Tarama (High Resolution Spiral Scanning):** Spiral (helikal) tarama yönteminin, daha yüksek çözünürlükle yapılan versiyonudur. Bu tür taramalar, özellikle akciğer hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde tercih edilir (Zhou & Zhang, 2022).
- **Tümör Yeri ve Boyutu (Tumor Location and Size):** CT taramaları, tümörlerin yerini ve boyutunu belirlemek için yaygın olarak kullanılır. Tümörün boyutu, hastalığın evresi ve tedavi planı için çok önemli bir parametredir (Thompson & Lee, 2016).
- **Ağır Metal Artefaktları (Heavy Metal Artifacts):** Metal nesneler (örneğin diş dolguları, protezler) CT görüntülerinde yoğun olarak ışın

emdiği için bozulmalara yol açar. Bu tür artefaktlar, görüntüleme sürecinde hatalı yorumlamalara neden olabilir (Lim et al., 2023).

BT Görüntüleme Protokolleri ve Türleri

- **Multidetektör BT (MDCT - Multi-Detector Computed Tomography):** Birden fazla dedektörün bulunduğu gelişmiş CT cihazlarıdır. Bu cihazlar, çok sayıda kesit alabilir ve daha hızlı sonuçlar verir, aynı zamanda daha düşük radyasyon dozları sunar (Kalender, 2011).
- **Spiral veya Helikal BT:** Hasta masa üzerinde sürekli hareket ederken, X-ışını tüpü de döner. Bu sayede hızlı ve kesintisiz veri toplanır. Spiral tarama, hastaların daha hızlı bir şekilde taranmasını sağlar (McCollough et al., 2015).
- **Low-Dose CT (Düşük Dozlu CT):** Radyasyon dozunu azaltarak yapılan taramalar. Özellikle akciğer kanseri taramaları için kullanılır ve hastalara daha düşük radyasyon maruziyeti sağlar (Sorensen et al., 2020).

BT Görüntüleme ile İlgili Özel Terimler

- **Aliasing (Yalancı Görüntü):** Yetersiz örnekleme nedeniyle ortaya çıkan ve gerçek olmayan yapıları gösteren artefaktlardır. Yüksek çözünürlüklü taramalarda bu durum genellikle çözülür (Zhu et al., 2019).
- **Metal Artefaktlar:** Metal nesnelerin (implantlar, protezler) bulunduğu bölgelerde, X-ışınlarının metal ile etkileşime girerek görüntüde bozulmalara yol açması. Metal, ışınları yansıtarak veya emerek bu artefaktları oluşturabilir (Hsieh, 2017).
- **Geometrik Distorsiyon:** Tarama sırasında oluşan hatalı hizalamalar veya yanlış yapılan ölçümler nedeniyle görüntüdeki bozulmalar. Bu, bazen yanlış teşhis sonuçlarına yol açabilir (Wang et al., 2018).
- **Hareket Artefaktları (Motion Artefacts):** Hasta hareket ettiğinde veya nefes aldığı anda, CT taraması sırasında elde edilen görüntülerin bozulması. Yüksek hızda alınan taramalar genellikle bu artefaktları minimize eder (Ko, et al., 2020).

2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile İlgili Terimler

Temel MR Terimleri

- **Resonance (Rezonans):** Protonların, uygulanan manyetik alan ve radyo frekansı ile hizalanarak enerji yayma sürecidir. Bu enerji yayılımı, MRI görüntüsünü oluşturur (Yüksel, 2019).
- **Görüntü Kesiti (Slice):** MRI cihazı, vücuttan alınan dikey, yatay veya koronal düzlemdeki kesitler ile birden fazla görüntü oluşturur (Lee et al., 2011).
- **RF (Radyo Frekansı) Pulslu:** Protonu uyarmak için gönderilen elektromanyetik sinyal (Mori et al., 2012).
- **T1 Relaksasyon Zamanı:** Protonların enerji kaybı ile eski hallerine dönme süresi.
- **T2 Relaksasyon Zamanı:** Protonların manyetik alana dik düzlemde enerjilerini kaybetme süresi.
- **Spin-Eko Sekansı:** Temel MRI sekansı; T1 ve T2 görüntülemeye izin verir (Koşar, 2020).
- **Gradient Eko (GRE):** Hızlı tarama yapılmasını sağlayan özel bir sekans (Markl & Leupold, 2012).
- **FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery):** Beyaz cevher lezyonlarını daha iyi görüntülemek için su sinyalini bastıran sekans (Moseley et al., 1990).
- **Difüzyon Ağırlıklı MR (Diffusion Weighted Imaging (DWI)):** Hücresel düzeyde difüzyonu değerlendiren görüntüleme türü (Le Bihan, 2003).
- **Görünür Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient (ADC)):** Doku içindeki difüzyonun (su moleküllerinin) büyüklüğünün bir ölçüsüdür ve genellikle klinik olarak difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ile MRI kullanılarak hesaplanır (Poon et al., 2012).
- **Kontrastlı MR:** MRI’de, vücutta belirli yapıları daha görünür hale getiren maddelerdir. Gadolinyum içeren maddeler yaygın olarak kullanılır. Damar yolu ile enjekte edilir ve tümörler, damar yapıları gibi hedef dokuları daha ayrıntılı şekilde görüntülemeye yardımcı olur (Padhani et al., 2009).
- **Fat-Sat (Fat Suppression):** Yağ dokusunun sinyalini baskılayan bir teknik (Prasad et al., 2009).
- **Magnet Strength:** MRI cihazının manyetik alan gücü (örneğin, 1.5T, 3.0T) (Parker et al., 2013).
- **Kimyasal Kayma Artefaktı (Chemical Shift Artefact):** Yağ ve su protonlarının farklı frekansta rezonansından kaynaklanan artefakt (Sledd et al., 1999).

Görüntüleme Modları ve Teknikleri

- **Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI):** Beyin aktivitelerini incelemek için kullanılan bir tekniktir. Kan akışındaki değişiklikler ile beyin aktivitesini gerçek zamanlı olarak ölçer. Nörolojik hastalıklar ve beyin fonksiyonları üzerine yapılan araştırmalarda kullanılır (Ogawa et al., 1990).
- **Manyetik Rezonans Anjiyografi (MRA):** Kan damarlarını görüntülemek için kullanılan bir MRI tekniğidir. Kan damarları ile ilgili patolojiler (tıkanıklıklar, anevrizmalar vb.) tespit edilir. Vasküler hastalıkların değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılır (Wagner et al., 2014).
- **Diffüzyon Tensor Görüntüleme (DTI):** Beynin beyaz cevher yollarının ve yapısal bütünlüğünü inceleyen MRI tekniğidir. Beyin travması ve nörolojik hastalıkların araştırılmasında kullanılır (Basser et al., 1994).
- **Spektral MRI:** Doku bileşenlerinin kimyasal analizini yaparak metabolik bozuklukları, kanser gibi hastalıkları tespit etmeye yardımcı olur. Genellikle kanserli ve patolojik dokuları tanımlamak için kullanılır (Kauppinen, 2011).

2.4. Ultrasonografi ile İlgili Terimler

Temel Ultrasonografi Terimleri

- **Akustik Gölge (Acoustic Shadowing):** Ses dalgalarının yoğun yapılar tarafından emilmesi veya yansıtılması sonucu görüntüde karanlık bir alan oluşması (Tan & Wong, 2015).
- **Ekojenite (Echogenicity):** Doku veya yapının ses dalgalarını yansıtma yeteneği. Hipoekoik, hiperekoik ve anekoik gibi alt terimler içerir (Shannon et al., 2017).
- **Doppler Etkisi (Doppler Effect):** Hareket eden kan hücrelerinin oluşturduğu frekans değişikliğiyle kan akış hızını ve yönünü ölçmek için kullanılır (Naredo & Monteagudo, 2014).
- **Transdüser (Transducer):** Ses dalgalarını üreten ve geri dönen dalgaları algılayan cihaz (McCollough et al., 2009).
- **Sonogram:** Ultrason cihazıyla elde edilen görüntü (Smith et al., 2018).
- **Rezölüsyon (Resolution):** Ultrason cihazının farklı yapıları ayırt etme yeteneği. Mekansal, kontrast ve temporal rezölüsyon olarak türlere ayrılır (Kremkau, 2015).
- **Piezoelektrik Kristal:** Ses dalgalarını üreten ve geri yansıyan dalgaları algılayan ultrason probundaki materyal (Chapelon, 2000).
- **Frekans:** Ultrason dalgasının titreşim sayısı (genelde MHz cinsinden) (Nguyen et al., 2017).

- ✓ **Yüksek Frekans:** Yüzeysel yapılar için (örneğin, 10-15 MHz).
- ✓ **Düşük Frekans:** Derin yapılar için (örneğin, 2-5 MHz).
- **B-Mode (Brightness Mode):** Ultrasonun temel iki boyutlu görüntüleme modu (Zhang et al., 2015).
- **M-Mode (Motion Mode):** Hareketli yapıların (örneğin, kalp kapakçıkları) incelenmesi (Wilson et al., 2009).
- **Power Doppler:** Düşük hızdaki kan akışını belirlemek için yüksek hassasiyetli bir Doppler yöntemi (Tristan et al., 2014).
- **Color Doppler:** Kan akışının hızını ve yönünü renkle gösteren yöntem (Roberts et al., 2013).
- **Enhancement:** Sıvı dolu yapıların arkasında ses dalgalarının artmasıyla oluşan parlaklık (Lee et al., 2015).
- **Elastografi:** Doku sertliğini değerlendiren ultrason yöntemi (Brandenburg, et al., 2014).

USG'ye Özel Terimler

- **Anekoik (Anechoic):** Ses dalgalarını hiç yansıtmayan ve ultrason görüntüsünde siyah görünen yapılar (ör. sıvı dolu kistler).
- **Hipoekoik (Hypoechoic):** Çevresine göre daha az ses dalgası yansıtan yapılar.
- **Hiperekoik (Hyperechoic):** Çevresine göre daha fazla ses dalgası yansıtan yapılar (Zhou et al., 2018).
- **İzointensite (Isoechoic):** Çevresindeki dokularla aynı ses yansıma özelliklerine sahip yapılar (Kim et al., 2014).
- **Akustik İmpedans (Acoustic Impedance):** Ses dalgalarının bir ortamdan diğerine geçerken karşılaştığı direnç (Nielsen et al., 2013).
- **Harmonik Görüntüleme (Harmonic Imaging):** Daha yüksek frekansta oluşturulan dalgalarla görüntü kalitesinin artırılması (Hein et al., 2017).
- **Artefakt:** Yanlış görüntü oluşumuna neden olan ultrason hataları. Örneğin, yankı artefaktları (Kara, 2016).

Ultrason İşlemleriyle İlgili Terimler

- **Doppler Ultrasonografi:** Kan damarlarındaki akışın hızını ve yönünü değerlendirmek için kullanılır (Hein et al., 2017).
- **Renkli Doppler:** Kan akışını renklerle gösterir (Roberts et al., 2013).
- **Spektral Doppler:** Kan akış hızını grafiksel olarak sunar (Naredo, & Monteagudo, 2014).
- **Power Doppler:** Kan akışının daha düşük hızlarda bile tespit edilmesini sağlar (Tristan et al., 2014).

- **Kontrastlı Ultrasonografi:** Mikrobaloncuk içeren kontrast maddelerin kullanımıyla dokuların görüntülenmesinin iyileştirilmesi (Xu, 2009).

Ultrason Teknolojisi ve Fizik Terimleri

- **Piezoelektrik Etki:** Ses dalgalarının oluşturulması ve algılanmasında kullanılan temel fiziksel prensip (Nguyen et al., 2017).
- **Lineer Transdüser:** Yüzeysel dokuları görüntülemek için kullanılan düz bir transdüser tipi (Tan & Wong, 2015).
- **Konveks Transdüser:** Derin dokuların görüntülenmesi için kullanılan kavisli bir transdüser tipi (Wilson et al., 2009).
- **Endokavitari Transdüser:** Vajinal veya rektal yolla görüntüleme için kullanılan transdüser (Zhou et al., 2018).

2.4. Nükleer Tıp ile İlgili Terimler

Temel Nükleer Tıp Terimleri

- **Radyoaktif İzotoplar (Radioactive Isotopes):** Nükleer tıpta, vücuda enjekte edilen radyoaktif maddelerdir. Bu maddeler, radyoaktif bozunma sırasında enerji (radyasyon) yayarlar. Yayımları radyasyon, dışarıdan izlenerek vücutta ne kadar dağıldığı belirlenir.
- **İzotop Etiketleme (Isotope Labeling):** Radyoaktif izotopların biyolojik moleküllerle bağlanarak, belirli organlara veya hücrelere yönlendirilmesi işlemidir. Kanser taramaları, enfeksiyon tespiti, beyin ve kalp hastalıkları gibi pek çok klinik uygulama için kullanılır (Özdemir, 2015).
- **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):** Pozitron emisyon tomografisi, radyoaktif bir izotop (genellikle **F-18** gibi bir izotop) kullanarak vücuttaki metabolik aktiviteleri tespit eden bir görüntüleme yöntemidir. Kanser, kardiyak hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve enfeksiyonların izlenmesinde kullanılır (Smith & Thomas, 2019).
- **Sintigrafi (Scintigraphy):** Radyoaktif izotopların, vücutta biriktikleri organları ve dokuları izlemek için kullanılan bir tekniktir. İzotoplar vücuda enjekte edilir ve özel bir dedektör yardımıyla radyasyon yayılımı ölçülür. Tiroid hastalıkları, kemik taramaları ve kardiyak hastalıklar gibi durumların tanısında yaygın kullanılır (Johnson & Walker, 2017).
- **FDG (Fluorodeoksiglukoz):** PET taramalarında kullanılan radyoaktif madde (Nguyen & Patel, 2021).
- **Radyoaktif İzotop:** Nükleer tıpta kullanılan radyoaktif elementler (örneğin, Teknesyum-99m, İyot-131) (Kim & Yu, 2022).

- **Hot Spot:** Radyoaktif madde birikiminin arttığı bölgeler (Sperry et al., 2023).
- **Cold Spot:** Radyoaktif madde birikiminin az olduğu veya olmadığı bölgeler (Kara, 2016).

Görüntüleme Yöntemleri

- **Tek Fotonu Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT):** SPECT, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, radyoaktif maddelerin vücutta nasıl dağıldığını 3D olarak incelemeye olanak tanır. Bu işlemde, hastaya radyoaktif madde enjekte edilir ve dedektörler bu maddeden çıkan fotonları ölçer. Kardiyak hastalıklar, beyin hastalıkları, kanser taramaları gibi durumlar için kullanılır (Miller & Hughes, 2019).
- **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):** Pozitron emisyon tomografisi, radyoaktif izotopların pozitron emisyonunu kullanarak, vücuttaki metabolik aktiviteleri ölçen bir görüntüleme tekniğidir. Kanser, beyin hastalıkları (özellikle Alzheimer ve Parkinson), kalp hastalıkları ve nörolojik hastalıklar gibi birçok durumda kullanılır (Silverman et al., 2008).
- **Gama Kamerası (Gamma Camera):** Nükleer tıpta, gamma kameraları, radyoaktif izotopların yaydığı gama ışınlarını tespit eden cihazlardır. Bu cihazlar, organlar ve dokularda radyoaktif madde birikimi hakkında bilgi verir. Sintigrafi yöntemlerinde kullanılır (Gül, 2018).

Tedavi Yöntemleri

- **Radyoaktif Tedavi (Radioactive Therapy):** Radyoaktif maddeler kullanarak bazı hastalıkların tedavi edilmesidir. Genellikle kanser tedavisinde, hedeflenmiş tedavi amacıyla kullanılır (Goldsmith, 2017).
- **Brakiterapi (Brachytherapy):** Kanser tedavisinde kullanılan, doğrudan tümör içine veya yakın çevresine radyoaktif kaynak yerleştirilen bir tedavi yöntemidir. Genellikle prostat kanseri ve bazı baş-boyun kanserlerinde kullanılır (Lee & Wang, 2020).
- **Radyonüklid Tedavi (Radionuclide Therapy):** Radyonüklidlerin (radyoaktif izotoplar) kullanıldığı tedavi yöntemleri olup, kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde kullanılır. Bu tedavi türü, genellikle hedeflenmiş tedavi amacı taşır. Örnekler olarak I-131 (İyot-131) ile yapılan tedavi, tiroid kanseri için kullanılır (Kara, 2016).
- **Radyoimmünoterapi (Radioimmunotherapy):** Radyoaktif izotoplar ve antikorlar kullanarak kanser hücrelerini hedef almayı amaçlayan tedavi yöntemidir. Bu tedavi kanser hücrelerini tespit etmek ve yok etmek için

radyoaktif maddeler ve bağımsızlık sistemi bileşenlerini birleştirir. Lenfoma tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Harrison & Walker, 2019).

- **Radyoaktif İyot Tedavisi (Radioactive Iodine Therapy):** Özellikle tiroid bezinin hastalıklarında kullanılan bir tedavi şeklidir. Radyoaktif iyot (I-131), tiroid bezinin aktif hücrelerine yönlendirilir. Tiroid kanseri ve hipertiroidizm tedavisinde kullanılır (Padda, 2023).

KAYNAKLAR

1. Akça Ay, F. (Ed.). (2015). *Temel hemşirelik: Kavramlar, ilkeler, uygulamalar*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi.
2. Ataç GK, İnal T. (2020). *BT İncelemelerde Görüntü Kalitesi ve Artefaktlar*. Türk Radyoloji Seminerleri, 8: 110-128.
3. Bassar, P. J., Mattiello, J., & LeBihan, D. (1994). *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophysical Journal, 66(1), 259-267.
4. Başekim CÇ, Arslanoğlu A. (2020). *Bilgisayarlı Tomografide Radyasyon Doz Kontrolü ve Düşük Doz Çekim Teknikleri*. Türk Radyoloji Seminerleri, 8: 129-147.
5. Bontrager, K. L., & Lampignano, J. P. (2018). *Textbook of radiographic positioning and related anatomy* (9th ed.). Elsevier.
6. Brandenburg, J. E., Eby, S. F., Song, P., Zhao, H., Brault, J. S., Chen, S., & An, K. N. (2014). *Ultrasound elastography: the new frontier in direct measurement of muscle stiffness*. Archives of physical medicine and rehabilitation, 95(11), 2207–2219.
7. Bushberg, J. T., Seibert, J. A., Leidholdt, E. M., & Boone, J. M. (2012). *The essential physics of medical imaging* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
8. Bushong, S. C. (2017). *Radiologic science for technologists: Physics, biology, and protection* (11th ed.). Elsevier.
9. Chapelon, J.-Y., Cathignol, D., Cain, C., Ebbini, E., Kluiwstra, J.-U., Sapozhnikov, O. A., Fleury, G., Berriet, R., Chupin, L., & Guey, J.-L. (2000). *New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound*. Ultrasound in Medicine & Biology, 26(1), 153-159.
10. Cosson, J. (2020). *Interpreting an orthopantomogram*. Australian Journal of General Practice 49(9):550-555
11. Goldsmith, S. J. (2017). *Radioactive iodine therapy of differentiated thyroid carcinoma: Redesigning the paradigm*. Molecular Imaging and Radionuclide Therapy, 26(Suppl 1), 74-79.
12. Gül S,S,. *Effect of acquisition parameters of SPECT gamma camera system on image quality*. Journal Of Contemporary Medicine 2018;8(3):201-205
13. Haaga, J.R., & Boll, D. (2016). *Computed tomography and magnetic resonance imaging of the whole body* (6th ed.). Elsevier.
14. Hall, E. J., & Giaccia, A. J. (2018). *Radiobiology for the radiologist* (8th ed.). Wolters Kluwer Health.

15. Harrison, S., & Walker, P. (2019). *Radioimmunotherapy in the treatment of lymphoma: Current status and future perspectives*. Journal of Clinical Oncology, 37(9), 1011-1019.
16. Hein, A., & Lee, D. (2017). *Doppler techniques and their applications in ultrasound*. Clinical Ultrasound, 22(1), 12-19.
17. Hounsfield, G. N. (1973). Computerized tomography: A new way of obtaining diagnostic images. The Lancet, 302(7836), 10-11.
18. Hsieh, J. (2017). *Metal artifacts in CT imaging: Mechanisms and mitigation strategies*. Journal of Medical Imaging, 24(2), 99-107.
19. International Commission on Radiological Protection (ICRP). (2007). The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103, Annals of the ICRP, 37(2-4).
20. Johnson, E., & Walker, H. (2017). *Scintigraphy in diagnosis of thyroid and bone diseases*. Nuclear Medicine and Biology, 44(4), 389-396.
21. Kak, A. C. (2019). *Principles of computer tomography*. Cambridge University Press.
22. Kalender, W. A. (2011). *X-ray computed tomography*. In W. A. Kalender (Ed.), Computed tomography: Fundamentals, system technology, image quality, applications (pp. 1-16). Springer.
23. Kara, Ü. (2016). *Tıbbi ve radyolojik terminoloji*. Ankara: Kongre Kitabevi.
24. Kauppinen, R. A., & Peet, A. C. (2011). *Using magnetic resonance imaging and spectroscopy in cancer diagnostics and monitoring: Preclinical and clinical approaches*. Cancer Biology & Therapy, 12(8), 665-679.
25. Kim, L., & Yu, Z. (2022). *Clinical applications of radioactive isotopes in medicine*. Radiology Research and Practice, 2022(1), 1-8.
26. Kim, S., Lee, T., & Oh, H. (2014). Isoechoic structures in diagnostic ultrasound. Journal of Ultrasound Studies, 19(3), 45-49.
27. Ko, Y., Moon, S., Baek, J., & Shim, H. (2020). *Rigid and non-rigid motion artifact reduction in X-ray CT using attention module*. Medical Image Analysis, 67, 1-12.
28. Koşar, P.N. (2020). *Manyetik Rezonans Görüntülemeye Temel Sekanslar*. Türk Radyoloji Seminerleri, 8(2), 169-184.
29. Kremkau, F. W. (2015). *Sonography Principles and Instruments*. Elsevier Health Sciences.
30. Le Bihan, D. (2003). *Diffusion-weighted imaging and brain applications*. Neurology, 60(11), 1815-1825.
31. Lee, H., & Tran, D. (2015). *Enhancement effects in ultrasound imaging*. Medical Physics, 42(6), 2765-2770.

32. Lee, K. (2014). *The process of image reconstruction in CT*. Radiologic Clinics, 12(2), 56-62.
33. Lee, K., & Wang, Z. (2020). Brachytherapy: Principles and applications in cancer treatment. Journal of Radiation Oncology, 30(3), 145-151.
34. Lee, Y., Park, S., & Lee, Y. (2011). *MRI slice thickness and its effect on image resolution*. Journal of Imaging Science and Technology, 55(3), 3401-3407.
35. Lim, S. W., Choi, W. K., & Kim, S. (2023). *Evaluation of the Effects of Differences in Metal Artifact Type and Location on Image Quality in Computed Tomography Scans*. Journal of medical physics, 48(1), 80–84.
36. Markl, M., & Leupold, J. (2012). *Gradient echo imaging*. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI, 35(6), 1274–1289
37. Marshall, C., & Smith, J. (2017). *Organ imaging with CT scans: Current trends and techniques*. Medical Imaging Reviews, 15(3), 120-128
38. McCollough, C. H., Chen, D., & Kalender, W. A. (2015). *Spiral CT scanning: Principles and practice*. Radiology, 276(2), 305-315.
39. McCollough, M., & Balthasar, M. (2009). *Transducer principles in diagnostic ultrasound*. Journal of Medical Ultrasound, 36(5), 302-308.
40. Miller, T., & Hughes, L. (2019). *SPECT in the diagnosis of neurological and cardiac diseases*. Nuclear Medicine Communications, 40(5), 502-510.
41. Moore, B. (2020). *Dual-energy CT in clinical practice: Benefits and applications*. Radiology Insights, 19(1), 45-53.
42. Moseley, M., Kucharczyk, J., & Ross, M. (1990). *Fluid-attenuated inversion recovery in MRI*. Radiology, 177(2), 609-616.
43. Naredo, E., & Monteagudo, I. (2014). *Doppler techniques*. Clinical and experimental rheumatology, 32(80), 12-S19.
44. Nguyen, C., & Patel, R. (2021). *Role of FDG-PET in oncology: Insights and advances*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 49(3), 220-228.
45. Nguyen, H., & Davis, D. (2017). *Frequency choices in ultrasound imaging*. Journal of Clinical Imaging, 40(2), 73-80.
46. Nielsen, S., & Thomsen, H. (2013). *Acoustic impedance and its significance in ultrasound imaging*. Journal of Acoustic Science, 29(4), 235-240.
47. Ogawa, S., Lee, T. M., & Nayak, A. S. (1990). *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 87(24), 9868-9872.
48. Özdemir H.İ. (2015). *Temel Tıbbi (Radyolojik) Görüntüleme Tekniği*. İstanbul: Hiperlink Yayınları.

49. Özdemir, H. İ. (2014). *Temel tıbbi (radyolojik) görüntüleme tekniği*. Ankara: Akademisyen Kitabevi.
50. Padda IS, Nguyen M. Radioactive Iodine Therapy. [Updated 2023 Jun 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557741/>
51. Padhani, A. R., Lewis, J. D., & Buckingham, W. (2009). *Gadolinium contrast agents in MRI: Principles and clinical applications*. Radiology Clinics of North America, 47(2), 273-292.
52. Parker, C., McAuliffe, M., & Smith, P. (2013). *MRI protocols and clinical applications*. Journal of Clinical Radiology, 39(2), 92-103.
53. Parker, T. (2013). *Contrast-enhanced tomography in tumor imaging*. Journal of Oncological Imaging, 17(2), 84-91.
54. Prasad, P. V., & Arora, M. (2009). *Fat suppression in MRI: Techniques and applications*. Journal of MRI Technology, 30(2), 99-108.
55. Roberts, L., & Williams, P. (2013). *Color Doppler ultrasound: Principles and applications*. Vascular Ultrasound, 37(4), 239-246.
56. Sancak , İ.T. (2015). *Temel Radyoloji*. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevi.
57. Seeram, E. (2019). *Computed tomography: Physical principles, clinical applications, and quality control* (4th ed.). Elsevier.
58. Seibert, J. A., & Boone, J. M. (2005). *X-ray imaging physics for nuclear medicine technologists. Part 1: Basic principles of X-ray production*. Journal of Nuclear Medicine Technology, 33(1), 3-18
59. Shannon, R., & Brown, D. (2017). *Echogenicity in ultrasound imaging: The basics*. Journal of Radiology, 51(2), 125-131.
60. Silverman, D. H., Mosconi, L., Ercoli, L., Chen, W., & Small, G. W. (2008). *Positron emission tomography scans obtained for the evaluation of cognitive dysfunction*. Seminars in nuclear medicine, 38(4), 251–261.
61. Sledd, J., Patel, R., & Lee, J. (1999). *Chemical shift artifacts in MRI*. Journal of Radiology, 21(4), 220-229.
62. Smith, A., & Thomas, D. (2019). *Positron emission tomography and its clinical significance in oncology*. Cancer Imaging Journal, 17(1), 1-10
63. Smith, R., & Thompson, D. (2016). *CT resolution and its impact on diagnostic accuracy*. Diagnostic Radiology Review, 22(5), 200-210.
64. Smith, T., & Adams, J. (2018). *Sonogram formation and its clinical implications*. Journal of Clinical Imaging, 41(3), 112-118.
65. Sorensen, L., Hansen, M., & Birk, D. (2020). *Low-dose CT for lung cancer screening: A review of the current practices and challenges*. Cancer Imaging, 20(1), 1-9.

66. Sperry, B. W., Bateman, T. M., Akin, E. A., Bravo, P. E., Chen, W., Dilsizian, V., Hyafil, F., Khor, Y. M., Miller, R. J. H., Slart, R. H. J. A., Slomka, P., Verberne, H., Miller, E. J., & Liu, C. (2023). *Hot spot imaging in cardiovascular diseases: an information statement from SNMMI, ASNC, and EANM*. Journal of nuclear cardiology : official publication of the American Society of Nuclear Cardiology, 30(2), 626–652.
67. Tan, S., & Wong, K. (2015). *Understanding acoustic shadowing in ultrasound*. Ultrasonography, 24(6), 67-72.
68. Thompson, S., & Lee, J. (2016). *CT imaging for tumor localization and measurement*. Journal of Cancer Imaging, 14(3), 112-118.
69. Tristan, G., & Johnson, M. (2014). *Power Doppler ultrasound: Detection of low-velocity blood flow*. Journal of Cardiovascular Imaging, 12(3), 156-161.
70. Wagner, M., Babb, J., & Novell, T. (2014). *Magnetic resonance angiography: Principles and clinical applications*. Journal of Vascular Imaging, 29(5), 1012-1019.
71. Wang, L., Gao, W., & Li, S. (2018). *Geometric distortion in medical imaging systems: Sources and solutions*. Journal of Applied Radiology, 10(3), 98-110.
72. Wilson, B., & Haynes, P. (2009). M-mode ultrasound: Applications and technique. Journal of Cardiovascular Ultrasound, 22(6), 44-49.
73. Xu H. X. (2009). *Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications*. World journal of radiology, 1(1), 15–24.
74. Yüksel, Z. (2019). *Manyetik Rezonans Görüntüleme Fizik Temelleri ve Sistem Bileşenleri*. Black Sea Journal of Engineering and Science, 2(2), 57-65.
75. Zhang, M., & Zhang, F. (2015). *B-mode ultrasound for two-dimensional imaging*. Clinical Radiology, 30(4), 128-134.
76. Zhou, C., Li, G., & Zhang, L. (2022). *Spiral CT Image Characteristics and Differential Diagnosis Secondary Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer Based on Visual Sensors*. BioMed research international, 1-14.
77. Zhou, P., & Zhang, L. (2018). *Endocavitary transducer techniques in ultrasound*. Journal of Medical Ultrasound, 24(3), 121-126.
78. Zhu, H., Ding, X., & Cheng, L. (2019). *Aliasing artifacts in CT: Causes, consequences, and corrections*. Journal of Diagnostic Radiology, 11(1), 43-49.

Bölüm 3

Veteriner Hekimliği Alanında Tele Sağlık: “Televet”

Emine Merve DANIŞ¹, Aşkın YAŞAR²

Özet

Teletıp kısaca iletişim teknolojileri kullanarak sağlık hizmetlerini uzaktan sunma uygulaması olarak tanımlanır. Veteriner hekimlerin iletişim teknolojileri aracılığıyla hayvan sahipleri ile iletişime geçerek hayvanların sağlık durumu üzerinde değerlendirme yapmaları ise televet (veteriner tele sağlık) olarak ifade edilir. İletişime kimin dahil olduğuna, iletinin içeriğine vb. bağlı olarak ortaya çıkan “tele sağlık, teletıp, teletavsiye, teletriaj, telekonsültasyon, teledenetim, telereçeteleme ve msağlık” gibi çeşitli kavram ve uygulamalar bulunur. Veteriner hekimliği pratiğinde kullanılan bir araç olan televet her sağlık sorunu, durumu, hayvan sahibi veya hayvan için uygun değildir. Bu bağlamda veteriner hekimler belirli bir durumda televetin uygunluğunu değerlendirirken mesleki yargılarını kullanmalı ve televetin sağladığı avantaj ve kolaylık ile yeterli bakım sağlama konusundaki etik yükümlülükleri arasında denge kurmalıdır. Sonuç olarak hayvan sahipleri ve hayvanlar için potansiyel faydaları bulunan bir hizmet olan televetin yüz yüze iletişim ve muayenenin yerini tamamen alamayacağı ifade edilebilirken; gelişen teknoloji ve çağın bir getirisi olarak veteriner hekimlere uygun çalışma koşulları sağlamak, hayvanların bakım ve refahı ile hayvan sahibi memnuniyetini artırmak ve televet ile ilgili endişeleri ortadan kaldırmak için televet ile ilgili yasal düzenlemelerin oluşturulmasının yararlı olacağı önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Televet, Tele sağlık, Veteriner hekimliği, Veteriner tele sağlık, Uzaktan veteriner hekimliği

¹ Arş. Gör., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, merve.danis@selcuk.edu.tr, 0000-0003-0296-4391

² Prof. Dr., Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi, ayasar@selcuk.edu.tr, 0000-0001-8641-6207

Giriş

Bilgi teknolojilerindeki gelişmeler sürekli artan bir hızda ilerleme göstermekte ve bu ilerlemeler tüm yaşamı etkilemektedir (Karakuş ve Yüksel, 2019). 20. yüzyılın ikinci yarısı ve özellikle 21. yüzyılda bilgi işlem alanındaki gelişmeler (kişisel bilgisayarların yaygınlaşması, nesnelerin interneti, bulut bilişimi, yapay zekâ ve makine öğrenimi, büyük veri analitiği, mobil teknolojilerin gelişim, siber güvenlik vb) (Şeker, 2005) ve internetin yaygınlaşması, metin, görüntü, video ve sesin dijital formatta uzak mesafelere hızla iletilmesine olanak sağlamaktadır (Mars ve Auer, 2006). Bilgisayar, e-posta, cep telefonu ve dijital kameraların kullanımının artması ve bilgi iletişim teknolojilerindeki maliyetlerin düşmesi, uygulayıcıların elektronik yollarla iletişim kurmaları ve bilgi paylaşımları için yeni fırsatlar sunmaktadır (Robertson, 1999). Hızla gelişen bilgi teknolojileri sağlık alanını da etkilemekte, birçok yeni uygulamaları, teknik ve kavramsal değişim ve gelişimleri de beraberinde getirmektedir.

Sağlık kavramının önüne ek olarak kullanılan “tele” kelimesi etimolojik olarak incelendiğinde (Etimoloji Türkçe, 2025), Fransızca télé+ veya İngilizce sadece bileşik kelimelerde görülen tele+ “uzak” sözcüğünden alıntı olduğu ve Eski Yunanca “têlos” “τῆλος” (uzak) sözcüğünden türetildiği; Cambridge sözlükte (Cambridge Dictionary, 2025) genellikle “telephone” (uzak ses) ve “television” (uzak görüş) gibi İngilizcede mesafeyle ilgili kelimeler oluşturmak için kullanıldığı görülmektedir. Teletıp kelimesi TDK Genel Türkçe Sözlüğü’ne (TDK, 2025) göre, Fransızca “télé” ve Arapça “tıbb” kelimelerinin birleşmesinden oluşmakta ve “hastanın yaşamsal verilerinin mobil cihazlar kullanılarak sağlık kuruluşuna gönderilmesiyle gerçek zamanlı tanı, tedavi, takip ve değerlendirme yapılabilmesini sağlayan sağlık hizmeti” olarak tanımlanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün 2010 yılında yayınladığı teletıp raporunda (DSÖ, 2010) ise, “mesafenin kritik bir faktör olduğu durumlarda, hastalıklardan ve yaralanmalardan korunulması, hastalık ve yaralanmaların tanı ve tedavisi için, sağlık profesyonelleri tarafından, bilgi ve iletişim teknolojileri kullanılarak gerçekleştirilen sağlık hizmeti sunumu” şeklinde tanımlanmaktadır.

Teletıp fikrinin tarihi, iletişim araçlarının icadına dayanmaktadır. 1879 tarihli bir Lancet makalesinde telefon kullanımının gereksiz muayenehane ziyaretlerini azaltabileceği (VSee Health, 2025) ifade edilirken; 1922’de ise Hugo Gernsback adlı ABD’li mucit, “teledaktil” adını verdiği cihaz ile doktorların bir ekrandan uzaktaki hastaları görmesine ve robot kollarla tedavi etmesine olanak tanınacağını (Novak, 2012) belirtti. Teletıbbın modern uygulamalarının ise 20. yüzyılın başlarında Avrupa’da elektrokardiyogramların (EKG) transferiyle ortaya çıktığı, radyo ile yapılan konsültasyonların gemilerde ve uzak

mesafelerdeki hastalara yardım etmek için kullanılmaya başlandığı, radyografik görüntülerin iletimini içeren bir program dalgasının Kuzey Amerika’da 1950’lerde yararlanılmaya başlandığı bildirilmektedir. Ayrıca, NASA’nın astronotlara uzaktan tıbbi yardım sağlama kapasitesine sahip olma ihtiyacının ABD’deki gelişmeleri teşvik ettiği, ilerleyen süreçte özellikle uzak bölgelerde aile hekimleri ve uzman eksikliğine kısmi bir çözüm olarak görüldüğü, yoğun çalışma temposuna sahip insanlar için verimli ve rahat erişim sağladığı da belirtilmektedir (Gyles, 2019).

Veteriner hekimler, onlarca yıldır yüz yüze etkileşimin dışında da hayvan sahipleri ve meslektaşlarıyla bilgi alışverişinde bulunmaktadır (FVE, 2020). Son yıllarda, veteriner hekimliği uygulamaları teknolojik gelişmeler ışığında dikkate değer bir dönüşüm geçirdi. Gelişen teknoloji, veteriner hekimliğindeki bakım standartlarını önemli ölçüde yükseltti. Dijital teknolojilerin entegrasyonu, veteriner hekimliği uygulamalarının verimliliğini artırdı, hayvanlara sağlanan bakımın doğruluğu ile genel kalitesini yükseltti (Celeritas, 2024). Bu durum veteriner sağlık hizmeti ve tavsiyelerini hayvan sahipleri için daha erişilebilir hale getirdi (SVTG, 2024). Bu kapsamda “veteriner hekimlerin internet veya telefon aracılığıyla hayvan sahipleriyle iletişime geçerek, hayvanlarının sağlık durumunu değerlendirmeleri, teşhis koymaları ve tedavi planı oluşturmaları veteriner tele sağlık” olarak tanımlandı ve insanlarda teletıp uygulamalarında olduğu gibi hayvanların da uzaktan sağlık hizmeti almasını sağlayan bir yöntem olarak kabul edildi (AVMA, 2017).

Veteriner tele sağlık hizmetleri yeni bir oluşum değildir ve veteriner hekimlerin tamamı olmasa da pek çok veteriner hekim, bir vakayı tartışmak veya bir laboratuvar raporunu göndermek için telefon veya faks kullanmanın veteriner tele sağlık anlamına geldiğini fark etmeden bu uygulamalarda bulunmuştur (Mars ve Auer, 2006). Veteriner tele sağlık hizmetinin kökenlerinin telefon ve telgrafın ilk günlerine kadar uzandığı (Robertson, 1999) ve veteriner sağlık bilgilerinin telgraf ve daha sonra telefon yoluyla iletilmesini içerdiği kabul edilir (AVMA, 2021). Bu anlamda ilk özel veteriner tele sağlık hizmeti, 1980’lerde Amerika’da New York’tan uzak veteriner hekimleri New York’taki Hayvan Tıp Merkezi uzman kardiyologlarına bağlamak için bir trans-telefonik EKG vericisinin kullanılmasıdır (Robertson, 1999). Veteriner sağlık bilgilerinin elektronik olarak iletilmesi onlarca yıldır gerçekleşmekle birlikte sağlık bilgilerini içeren yüksek hacimli ve kaliteli verileri edinme, işleme ve iletme fırsatı ve yeteneği katlanarak devam etmektedir. E-posta ve kısa mesaj, canlı ses ve ses/görüntülü konferans, çeşitli veri türlerinin depolanması ve iletilmesi, uzaktan hasta izleme, elektronik tıbbi kayıtlar ve yapay zekâ destekli teşhis, günümüzde veteriner tele sağlıkta modern teknoloji kullanımına örneklerdir (AVMA, 2021).

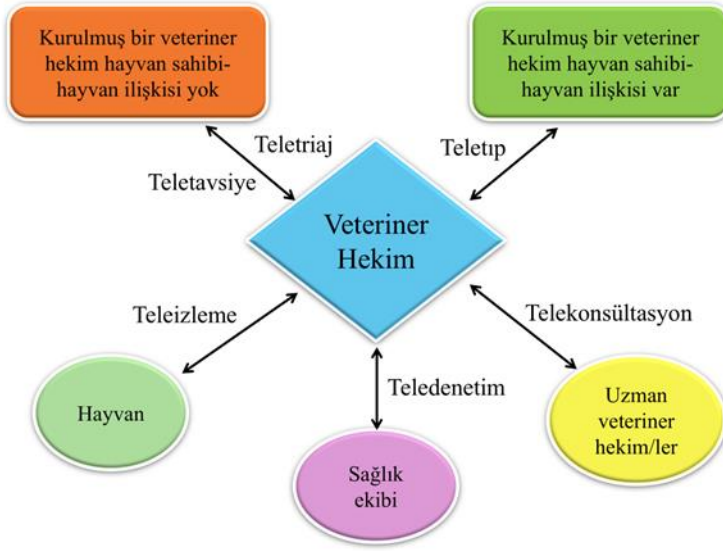
COVID-19 pandemisinde veteriner hekimliği bakımı sağlamadaki zorluklar ve birçok bölgedeki karantinalar, veteriner tele sağlığın kullanımında önemli bir artışı beraberinde getirdi (Teller ve Moberly, 2020) ve veteriner hekimliği uygulamalarında veteriner tele sağlığın değerini daha da belirginleştirdi (Smith ve ark, 2022). Günümüzde de veteriner tele sağlığa olan talep her geçen gün artmaktadır. Bu nedenle veteriner hekimliği uygulamalarında güncel kalabilmek için bu hızı takip etmek gerekmektedir (AAHA/AVMA, 2021).

Bu çalışmada veteriner hekimliği alanında tele uygulamaların ana başlığı olan “veteriner tele sağlık” kavramı, bazı bilimsel çalışmalarda (Abu-Seida ve ark, 2024) olduğu gibi ve yapay zeka önerisi (Open AI, 2025) de dikkate alınarak genel olarak kullanım kolaylığı sağlaması, kısa, net ve anlaşılır olması, ortak bir dilin oluşturulabilmesi, mobil uygulamalarda hızla yerini alması; özel olarak ise bu çalışma kapsamında metin içerinde uzun ifadeler yerine kısa kullanımlarının tercih edilmesinin akıcılığı kolaylaştırması da değerlendirilerek kısaca “televet” olarak kullanıldı.

Tele Veteriner Hekimliğine İlişkin Kavramlar

Genel olarak paramedikal mesleklerde (tıp, veteriner hekimliği, diş hekimliği, hemşirelik vb) tele uygulamalarla ilgili farklı kavramlarla karşılaşılmaktadır. Özel olarak veteriner hekimliğe ilişkin tele sağlık (telehealth), teletıp (telemedicine), teletavsiye (teleadvice), teletriaj (teletriage), telekonsültasyon (teleconsulting), teledenetim (telesupervision), telereeteleme (teleprescribing) ve msağlık (mhealth) gibi çeşitli kavram ve uygulamalar mevcuttur (şekil 1).

Veteriner tele sağlık ya da kısaca televet, uzaktan veteriner hekimliği uygulamasında iletişime kimin dahil olduğu, iletinin içeriğine vb. bağlı olarak çeşitli kategorilere ayrılabilir. Veteriner hekimler ile hasta sahipleri arasındaki iletişimde, bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisinin kurulup kurulmadığına göre ayırt edilen iki temel kategori vardır. Birincisi, hayvan sahibi temelli olan “teletıp”; bu belirli bir hastaya özel bilgilerin verilmesini içerir ve sadece daha önceden kurulmuş bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi bağlamında izin verilir. İkincisi ise genel tavsiye, eğitim bilgileri ve triajın iletilmesini içeren hayvan sahibi temelli olmayan teletavsiye, teletriaj gibi uygulamaların yer aldığı “tele sağlık” modelleridir (SVTG, 2024; AVMA, 2017; AVMA, 2021). Ayrıca veteriner tele sağlık alanında telekonsültasyon, teledenetim (AVMA, 2017) uygulamalarında olduğu gibi farklı tele uygulamaların yaygınlaşması da kuvvetle muhtemeldir (şekil 1).



Şekil 1. Veteriner tele sağlık (televet) modelleri (AVMA, 2017)

Veteriner tele sağlık; veteriner sağlık bilgileri, tıbbi bakım ve hayvan sahibi eğitimi dahil olmak üzere veteriner hekimliği hizmetlerini sunmak ve geliştirmek için telekomünikasyon ve dijital teknolojinin tüm kullanımlarını içeren küresel kapsayıcı bir terimdir (SVTG, 2024; AVMA, 2017; AVMA, 2021; CVMA, 2020; CVBC, 2021). Tele sağlık veteriner hekimliği mesleğinin içinde ayrı bir disiplin değil, bir uygulama aracıdır (AVMA, 2021). Bir başka ifade ile tele sağlık, hizmetin sağlanması sırasında aynı yerde bulunulmayan sağlık ile ilgili her şey olarak kabul edilmektedir (CVBC, 2021).

Tele sağlıkta amaç, gerekli yüz yüze görüşmeleri ve muayeneleri değiştirmek değil, sağlanan bazı hizmetler (hayvan sahibi eğitimi, bazı önleyici bakım türleri, operasyon sonrası takipler, davranışsal danışmanlıklar, kronik rahatsızlıkların izlenmesi, palyatif/hastane bakımı, beslenme danışmanlıkları, reçete ve evcil hayvan maması yenilemeleri, teletriaj, uzman danışmanlıkları) için teknolojiyi kullanmayı içerir. Aynı zamanda hasta için daha iyi sonuçlar elde etmek ve hayvan sahiplerini kaybetmenin önüne geçmek de amaçları arasında yer alır. Bu durum veteriner hekim ya da veteriner personelinde tükenmişliği önlemeye yardımcı olur, süreçlerin daha verimli bir şekilde ilerlemesini sağlar ve becerileri en üst düzeye çıkararak ekonomik açıdan kazanç sağlanmasını destekler (AAHA/AVMA, 2021).

Tele sağlık, hayvan bakımı, tavsiye, hatırlatmalar, eğitim, müdahale ve izleme sağlamak için telefon, e-posta ve video konferans gibi teknolojiler aracılığıyla veteriner hekimliği iletişimine olanak tanır (AAHA/AVMA, 2021; CVBC, 2021).

Bunların hepsi hizmetin sunulması için bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisinin kurulmuş olmasını gerektirmez (CVBC, 2021).

Teletıp

Veteriner teletıbbın evrensel olarak kabul görmüş bir tanımı bulunmamakla birlikte, Avrupa Veteriner Hekimler Federasyonuna (FVE, 2020) göre, “bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi bağlamında veteriner teletıp, bir veteriner hekim ile bir alıcı (hayvan sahibi, veteriner hekim veya diğer sağlık profesyonelleri) arasında, teknolojik platformlar aracılığıyla hayvanların sağlık bilgilerinin alışverişi ve kullanımı”; Amerika Veteriner Hekimler Birliği (AVMA)’ne göre (AVMA, 2017) “bir hastanın sağlık durumunu iyileştirmek için elektronik iletişim kanalları ile bir merkezden diğerine tıbbi bilgi alışverişinin sağlanması ve kullanılması”; Batı Avustralya Veteriner Teletıp Uygulama Kılavuzu’na (WAGVT, 2023) göre, “telekomünikasyon teknolojisi aracılığıyla hastaların uzaktan teşhis ve tedavisi”; Kanada Veteriner Hekimler Birliği’ne (CVMA, 2020) göre “bir veteriner hekim ile bir hayvan sahibi arasında telekomünikasyon kullanılarak uzaktan gerçekleşen veteriner hekimliği uygulaması (tavsiye, teşhis, tedavi)”; Yeni Zelanda Veteriner Konseyi Uzaktan Veteriner Hekimliği Bakımı Rehberine (GVRVC, 2021) göre “bir veteriner hekim tarafından hayvanın fiziksel muayenesinin yapılmadığı durumlarda, teknoloji kullanılarak hastalık ve yaralanmanın uzaktan teşhisi yoluyla bir hayvana özel tedavi planı oluşturulması veya tedavi sağlanması” olarak tanımlamaktadır.

Mevcut veteriner hekimliği uygulamasının yerini almayan sadece veteriner hekimlerin kullanmaları için ek bir araç olarak görülen teletıp (CVMA, 2020; CVBC, 2021), belirli bir hastaya özgü bilgilerin teknolojik bir cihazın kullanılmasıyla elektronik olarak iletilmesini içerir. Bu anlamda bir hastayla iletişim kurmak ve operasyon sonrası takip muayenesi ve tartışması sırasında hastayı görsel olarak gözlemlemek için fotoğraf veya video vb. teknolojinin kullanılması örnek olarak verilebilir (AVMA, 2017; AVMA, 2021; CVMA, 2020). En sık kullanılan veteriner teletıp uygulamaları arasında teleradyoloji, telesonografi, telediş, telekardiyoji, telerehabilitasyon, anestezi telekonsültasyonu, telesitoloji, teleendoskopi, teledermatoloji, teleoftalmoloji, teledavranış terapisi bulunur (Abu-Seida ve ark, 2024).

AVMA tele sağlık ile teletıbbın farklı olduğunu, aralarındaki en önemli farkın, teletıbbın uygun tedavi için elzem bir ilişki olan veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisinin varlığını gerektirmesi olduğunu belirtmektedir. Ancak tele sağlık ve teletıp kavramlarının literatürde ve klinik ortamlarda sıklıkla birbirinin yerine kullanıldığı da vurgulamaktadır (Watson ve ark, 2019).

Veteriner teletıbbın sağlanmasına yalnızca kurulmuş bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi bağlamında izin verilir (AVMA, 2017; AVMA, 2021; CVMA,

2020). Bir veteriner hekimin teletıp yoluyla bir hastayı teşhis ve tedavi etmesine izin vermek için geçerli bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisinin yanı sıra bilgilendirilmiş onam gibi gereklilikler takip edilmelidir. Geçerli bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi, bir veteriner hekimin bir hayvan sahibinin hayvanının tıbbi bakımının sorumluluğunu üstlendiği ve hayvan sahibinin veteriner hekimin talimatlarını takip etmeyi kabul ettiği durumdur. Geçerli bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi, bir veteriner hekimin çeşitli durumların teşhisini ve tedavisini sürdürmek için bir hayvan hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu gösterir ve hayvanın zamanında bakımı ve takibi anlamına gelir (CVMA, 2020).

Teletavsiye

Veteriner hekimliği alanında teletavsiye bir hayvan hakkında genel tavsiye ve/veya eğitici bilgilerin verilmesidir. Belirli bir hastanın hastalığı ve/veya sağlığına özgü olmayan eylemlerle ilgili herhangi bir sağlık bilgisi, görüş, rehberlik veya tavsiyenin sağlanmasını içerir. Yalnızca veteriner hekimler veya veteriner personeli teletavsiye sunabilir. Veteriner hekimler veya veteriner personeli tarafından telefon, metin veya çevrimiçi yollarla tüm hayvanların kapsamlı bir sağlık planının bir parçası olarak fiziksel muayene veya kliniklerde yerinde ziyaretler alması gerektiği, önleyici bakımın önemli parçası olarak güncel aşılarla sahip olmanın veya paraziter enfeksiyonları önlemenin önemi veya reçetesiz ilaçların kullanımı konusunda bir hayvan sahibine rehberlik etmek için yapılan öneriler veteriner teletavsiyenin örnekleri arasında yer alır. Teletavsiye için veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi gerekli değildir. Bu genel tavsiye, hayvan hastalığını, ağrısını, deformitesini, kusurunu, yaralanmasını veya diğer fiziksel veya zihinsel durumları teşhis etmeyi, öngörmeyi, tedavi etmeyi, düzeltmeyi, değiştirmeyi, hafifletmeyi veya önlemeyi amaçlamamaktadır (SVTG, 2024).

Teletriaj

Teletriaj, hastaların durumlarının (bir veteriner hekime derhal sevk edilsin veya edilmesin) hasta sahipleriyle elektronik konsültasyon yoluyla güvenli, uygun ve zamanında değerlendirilmesi ve yönetilmesidir (AVMA, 2021; CVBC, 2021; GVRVC, 2021).

Teletriaj, acil veya belirsiz durumlarda hayvanların bakımını desteklemeye yardımcı olur (SVTG, 2024) ve temelde, yaşamı tehdit eden durumlar için acil hayvan bakımının gerekliliğini belirlemeye odaklanır (CVBC, 2021). Herhangi bir teşhisin yapılmadığı teletriajın temeli, belirsizlik ve aciliyet koşulları altında bir hastanın durumuyla ilgili iyi ve güvenli kararlar almaktır. Hasta sahibinin (veya sorumlu tarafın) hayvanın öyküsü ve klinik belirtilere ilişkin raporuna dayanarak, bazen görsel (örneğin fotoğraflar, videolar) bilgilerle desteklenen, aciliyet düzeyini

ve bir veteriner hekime derhal sevk ihtiyacını belirlemek için hastanın durumunu elektronik olarak değerlendirir (AVMA, 2021; CVBC, 2021; GVRVC, 2021).

Veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisini gerektirmeyen teletriaj, veteriner hekim olmayan kişiler tarafından da yürütülebilir. Teletriaj hemen hemen her klinikte bir personelin telefona cevap vermesiyle günlük olarak etkin bir şekilde sağlanır. Ayrıca kliniklere gelen mesai sonrası çağrılarını triyajını yapmak için de sıklıkla kullanılmaktadır. Teletriajın video gibi teknolojilerin kullanımıyla geliştirilmesi, veteriner kliniğinde çalışan bir personelin bir hayvanı doğru bir şekilde değerlendirme ve veteriner hekim bakımına erişimle ilgili tavsiyelerde bulunma becerisini artırabilir. Teletriaj aracılığıyla sağlanan herhangi bir tavsiye, hasta sahibinin hayvanın hastalığına veya yaralanmasına özgü bir teşhis aldığını algılamasını önlemek için genel nitelikte olmalıdır (SVTG, 2024).

Teletriaj, tanı koymak, tedavi planı geliştirmek veya tıbbi tavsiye sağlamak (mesai saatleri dışında veteriner hekim tıbbi müdahalesinin aranıp aranmaması gerektiği dışında) için kullanılamaz (CVBC, 2021).

Televet kapsamında yer alan ve yaygın olarak kullanılan teletıp, teletavsiye ve teletriaj arasındaki farklar (SVTG, 2024) Tablo 1’de sunuldu.

Tablo 1. Veteriner Tele Sağlık (Televet) Alanında Teletıp, Teletavsiye ve Teletriaj Karşılaştırması (SVTG, 2024)

	Teletıp	Teletavsiye	Teletriaj
Veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi gerekli mi?	Evet	Hayır	Hayır
Bilgi ve tavsiye verilebilir mi?	Evet	Evet, ancak sadece bir hastaya özel olmayan genel tavsiye niteliğinde olmalıdır	Evet, acil veya belirsiz durumlarda hayvanların bakımı için gerekli olduğu durumlarda verilebilir
Veteriner hekim teşhis koyabilir, tedavi edebilir veya ilaç yazabilir mi?	Evet	Hayır	Hayır
Kim/ler tarafından uygulanabilir?	Veteriner hekim/ler	Veteriner hekim/ler, Veteriner hekimin gözetimi altında veteriner personeli (örn. veteriner hemşireleri, veteriner teknisyenleri vb.)	
Tıbbi kayıtların belgelendirilmesi zorunlu mu?	Evet	Tavsiye edilir	Tavsiye edilir

Farklı bir bakış açısıyla Mars ve Auer (2006) ile Marshall ve Tripp (2020)'e göre televet hizmetleri genel olarak “senkron televet” ve “depola ve ilet televet” olmak üzere iki kategoriye ayrılır. Senkron televet, danışmanın sevk eden kişiyle sorunu görüp tartışabildiği canlı bir konsültasyonu içerir. Bu genellikle elektronik stetoskoplar, dermaskoplar, fundoskoplar gibi özel aletlerden görsel veya işitsel girdi eklenebilen bir tür video konferans bağlantısını ve radyografiler, EKG’ler veya laboratuvar raporları gibi teşhis testlerinin iletilmesini içerir. Depola ve ilet televet ise adından da anlaşılacağı üzere, halihazırda elektronik bir formatta saklanmış olan bilgilerin, vakayı kendi zamanında inceleyen bir danışmana iletilmesini içerir. Mars ve Auer (2006)’a göre, bu iki türe ilave olarak üçüncü bir televet tarzı gelişmektedir. Bu tarz radyografiler, histopatoloji slaytları ve EKG’ler gibi verilerin elektronik olarak gönderildiği ve yönlendiren kişi ile danışmanın verilerin yorumlanmasını tartıştığı senkronize televet ile depola ve ilet televetin mix bir çeşididir.

Telekonsültasyon

Telekonsültasyon, birincil bakımı sağlayan veteriner hekim ile farklı bir konumdaki tavsiye arayan uzman veteriner hekim/ler arasında gerçekleşen, telekomünikasyonun kullanıldığı, hastanın bakımı hakkında fikir ve/veya tavsiye edinilmesini sağlayan bir konsültasyondur (AVMA, 2021; CVMA, 2020; GVRVC, 2021). Tıbbi bir vakanın radyolog, patolog, dahiliye uzmanı veya başka bir uzman veteriner hekim ile tartışılması telekonsültasyona örnek olarak verilebilir. Telekonsültasyon kullanılarak toplanan tüm bilgilerden ilgili veteriner hekim sorumludur. Telekonsültasyon bir veteriner tele sağlık uygulaması olup, teletıp değildir (CVMA, 2020).

Teledenetim (Telesüpervizyon)

Teledenetim, bireylerin sesli veya sesli/görüntülü konferans, kısa mesaj ve e-posta gibi araçlar kullanılarak denetlenmesidir. Klinik denetim, sağlık çalışanlarının sürekli mesleki gelişiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Teledenetim her durumda faydalı olmakla birlikte yerel çalışma ortamında denetçilere (süpervizörlere) yüz yüze erişimin genellikle azaldığı kırsal ve uzak bölgelerde önemi daha da artmaktadır. Veteriner hekimliği pratiğini içeren teledenetim, yürürlükte olan net bir düzenleyici çerçeve olmadan gerçekleştirilmemelidir (AVMA, 2021).

Tele-reçeteleme

İster yüz yüze ister teletıp yoluyla ilaç reçetelemek bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi gerektirir ve bu durum veteriner hekimin mesleki

takdirindedir (SVTG, 2024). Tele-reçeteleme, uzaktan teşhisin gerçekleştirilmesini takiben bir ilacın dijital olarak reçetelenmesi anlamına gelir (FVE, 2020).

Teletıp hizmetleriyle bağlantılı olarak verilen her reçete için endikasyon, uygunluk ve güvenlik hususları, tüm düzenlemelere ve bakım standartlarına uygun olarak veteriner hekim tarafından değerlendirilmelidir. Önceden var olan bir veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi kapsamında, bir veteriner hekim, özellikle önceki ziyaretle ilgisi olmayan yeni bir durumsa, sunulan durum/şikâyet için fiziksel değerlendirme ve/veya tanı testlerinin gerekliliği konusunda mesleki takdirini kullanmalıdır. Kronik hastalıklar için tekrarlanan reçetelerde, ilaç tedarik edilmeden önce veteriner hekim her bir işlemi bizzat onaylamalıdır. Örneğin, veteriner hekim reçeteyi düzenlemeli, hastanın tıbbi kayıtlarına öngörülen süre boyunca tekrarlanan reçetelerin hayvan sahibine tedarik edilebileceğine dair bir not düşmelidir. Veteriner hekimin reçeteyi yazmadan önce hayvanın güncel sağlık durumu hakkında güvenle bilgi sahibi olabilmesi için hastayı yakın zamanda görmüş olması gerekir (SVTG, 2024).

mSağlık

mSağlık diğer bir adıyla mobil sağlık, mobil cihazları kullanan bir tele sağlık alt kategorisidir. Bazı mSağlık uygulamaları ve giyilebilir cihazlar (Veterinary AliveECG ve Sonon ultrasonu gibi) veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi içinde hayvanın sağlık bakımını artırmak için, diğerleri (FitBark, SigaRuminant ve Horse Health Tracker vb) ise veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi içermeyen durumlarda doğrudan tüketicilere eğitim ve hayvan izleme için tasarlanmakta ve pazarlanmaktadır (AVMA, 2017).

Televet Uygulama Alanları ve Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar

Arkadaş hayvan hekimliğinde televet, öncelikli olarak telekardiyoloji, telenöroloji, telepatoloji, teleradyoloji, vb. gibi telekonsültasyon alanlarında, daha az olarak ise telefon görüşmeleri, mesajlar vb. gibi hayvan sahibiyle yüz yüze alanda onlarca yıldır kullanılmaktadır. Çiftlik hayvanı hekimliğinde ise yıllardır kullanılan televet örnekleri arasında hayvan aktivitesi, yem alımı, süt üretimi vb. gibi bilgileri kaydeden ve ileten otomatik izleme sistemleri yer almaktadır. Bu tür e-kayıtlar veteriner hekim müdahalesinin ne zaman gerekli olabileceğine işaret edebilmekte ve veteriner hekime değerli bilgiler sağlayabilmektedir (AVMA, 2017). Maliyet etkinliği, ekipmanın sağlamlığı ve doğruluğu, sağlık durumunu tahmin etmede etkinlik ve bilgi güvenliği çiftlik hayvanı hekimliğinde televet alanında karşılaşılan zorluklar arasında yer almaktadır (Gyles, 2019). Veteriner hekimler televetin hangi vaka için uygun

olup olmadığına karar verirken, televet aracılığıyla uygulama yapmanın, ilgili ve geçerli tüm yasal ve mesleki yükümlülükleri yerine getirmeleri gerektiğini ve herhangi bir özel vakada beklenen bakım standardını karşılayıp karşılayamayacağını düşünmelidir. Fiziksel muayenenin gerekli olduğu ve bu muayene olmadan uygun bir teşhis koyamayacakları veya bir tedavi planı oluşturamayacakları durumlarda uzaktan tıp teknolojisini fiziksel muayenenin yerine koymamalıdır. Fiziksel bir muayenenin gerekli olduğu durumda veteriner hekim hayvanı uzaktan ilaçla tedavi etmeye çalışmamalı, hayvanı muayene etmek için uygun bir randevu oluşturmali veya hayvanı başka bir veteriner hekime sevk etmelidir (WAGVT, 2023; GVRVC, 2021).

Televet veteriner hekimliği pratiğinde kullanılan bir araç olup her sağlık sorunu, durumu, hayvan sahibi veya hayvan için uygun değildir (Teller ve Moberly, 2020). Veteriner hekim belirli bir durumda televeti kullanmanın uygun olup olmadığına karar verirken mesleki yargısını kullanmalıdır (SVTG, 2024). CVBC (2021) ve SVTG'ye (2024) göre, televet yoluyla başarılı bir şekilde ele alınabilecek konulara temel örnekler aşağıda sunuldu:

- ✓ Yüzeysel lezyonların gözden geçirilmesi veya değerlendirilmesi,
- ✓ Pire veya gıda alerjisi, atopik dermatit, parazitik deri rahatsızlıkları ve genel dermatolojik rahatsızlıklar gibi devam eden veya tekrarlayan deri rahatsızlıklarının değerlendirilmesi,
- ✓ Dahili veya cerrahi vakalarda bir hastanın takip kontrolü,
- ✓ Veteriner kliniğine getirilmek için sedasyona ihtiyaç duyan agresif hayvanlar (Televet yoluyla yapılacak bir ön konsültasyon, daha sonraki yüz yüze ziyaret/leri kolaylaştırmak açısından avantajlı olabilir.),
- ✓ Önleyici bakım ve ön değerlendirmeler televet yoluyla gerçekleştirilebilir ve fiziksel muayeneler daha sonra veteriner kliniğinde yapılabilir,
- ✓ Palyatif bakımın sağlanmasının izlenmesi,
- ✓ Kronik hastalıkların yönetimine devam edilmesi,
- ✓ Davranış yönetimi konusunda danışmanlık,
- ✓ Yakın zamanda başlayan hafif topallık,
- ✓ Yakın zamanda başlayan akut hafif ishal,
- ✓ Veteriner hekim tarafından belirlenen tıbbi olarak uygun aralıklarla yüz yüze muayene edilen kronik durumlar için reçete yenilemeleri,
- ✓ Pire ve kene ilaçları, topikal ilaçlar, antihelmintikler vb. gibi reçetesiz satılan ilaçların reçetelenmesi,
- ✓ Evcil hayvanlarını kliniğe getiremeyen hayvan sahiplerine yardım etme.

Singapur Veteriner Hekimleri Birliği (SVTG, 2024), televetin uygun olmadığı durumların aşağıda belirtilen örneklerle açıklanabileceğini belirtmektedir:

- Acil durumlar asla sadece televet yoluyla ele alınmamalıdır. Veteriner hekimliğinde acil durumlar şunları içerir: Aşırı kanama, solunum sıkıntısı, idrar tıkanıklığı, dışkı tıkanıklığı, göz yaralanmaları, toksin yutma, nörolojik anormallikler, muhtemel kırıklar, aşırı ağrı, ısı stresi, şiddetli kusma veya ishal ve dehidratasyon. Bu durumlar nedeni ile, hayvanın yüz yüze bakıma ihtiyaçı vardır.
- Tanı koymak veya diğer durumları elimine etmek için elle muayene gerektiren durumlar: Orta veya şiddetli veya kronik topallama, karın rahatsızlığı, sürekli veya şiddetli kusma/ishal, solunum belirtileri, göz hastalığı ve/veya uyuşukluk içeren herhangi bir vaka için bir muayene yapılması şiddetle tavsiye edilir. Bu durumlar palpasyon, oskültasyon ve diğer elle muayene tekniklerini gerektirir.
- Tanısal test gerektiren durumlar: Dermatitin orta veya şiddetli vakalarının çoğu cilt sitolojisi, cilt kazınması ve/veya diğer tanı yöntemleri gerektirir, bu nedenle bu vakalar televet yoluyla ele alınamaz. Otitis eksterna kulak sitolojisi ve/veya kültür ve duyarlılık gerektirir. İdrar bulguları idrar tahlili gerektirir. Sistemik olarak iyi olmayan hayvanlar için bazal kan testi gerekebilir (Örn. tam kan sayımı ve biyokimya analizi). Oküler lezyonlar oküler muayene ve test gerektirir. Bu vakalarda, televet uygulamaları tek başına tanı koymak veya uygun tedaviyi reçete etmek için yeterli değildir.
- Uygunsuz çevresel koşullar/altyapı koşulları: Televet, özellikle görüntülü sohbet yoluyla hem veteriner hekim hem de hayvan sahibi için iyi kalitede, yüksek çözünürlüklü bir kamera ve yüksek hızlı bir internet bağlantısı gerektirir. Hayvan sahibinin sessiz ve iyi aydınlatılmış bir alanda olması ve veteriner hekimin evcil hayvanı iyi görebilmesi için kameralarını hareket ettirebilmeleri gerekir. Hayvan sahipleri bu kriterleri karşılayamıyorsa, yüz yüze görüşme önerilir.

Televet Kullanımının Avantaj ve Dezavantajları

Televet ve dijital danışmanlık uygulamalarının kullanımının veteriner hekimliği alanında, konunun farklı taraflarından gelen görüşlerle tartışma konusu olduğu ve televetin, dijital çağda hekimliğin karşı karşıya olduğu en büyük fırsat ve zorluklardan biri olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Bir tarafta, sorumluluk, veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisini ihlal etme potansiyeli ve uygulamalı muayene olmadan veteriner danışmanlığı sağlamanın zorlukları ile ilgili endişeler bulunur. Öte yandan, teknoloji kullanımının artma olasılığı yüksek olup bu durum mesleğe ve optimum hayvan sağlığı ile hayvan refahına faydaları için televetin

yönünü şekillendirme fırsatı verir (AVMA, 2017). Televetin veteriner hekimliğine dahil olması uzaktan danışmanlık ve hayvan sağlığının gerçek zamanlı izlenmesine olanak sağlamış olup bu yenilikçi yaklaşım, özellikle fiziksel varlığın zorlayıcı olabileceği durumlarda yadsınamaz bir kolaylığı beraberinde getirmektedir (Celeritas, 2024).

Gelişen teknoloji, veteriner hekimliği bakımını ve araştırmasını ilerletmek için heyecan verici fırsatlar sunar (Mohite ve ark, 2024). Bakımın sürekliliğini iyileştirmek ve veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan arasındaki ilişkiyi güçlendirmek için umut vaat eden televetin, uygun şekilde kullanımı (AVMA, 2024) yetersiz hizmet verilen alanlarda (Mohite ve ark, 2024) ve hayvan sahiplerinin veteriner kliniklerine gidemediği durumlarda (Hess, 2017) veteriner sağlık hizmetlerine erişimi genişleterek uzaktan teşhis, konsültasyon ve tedaviye olanak tanır (Mohite ve ark, 2024). Zaman ve insan kaynaklı kısıtlamaların veteriner tıbbi bakımına getirdiği engelleri azaltır (AVMA, 2017). Hastaların devamlı olarak izlenmesini ve bakımını, hayvan sahibi iletişimini (AVMA, 2024), uyumunu ve memnuniyetini artırabilme potansiyeline sahiptir (AVMA, 2017). Uzaktan izleme ve yapay zekâ destekli teşhislerden gelen bilgiler, karar verme ve hastaların bakımı için iyi öneriler sunma konusunda klinik etkinliği daha da destekleyebilir (AVMA, 2021). Klinik ziyareti sonrası takip veya cerrahi bölgelerin incelenmesi veya hareketlilik gibi durumlarda etkilidir (Gyles, 2019; Abu-Seida ve ark, 2024). Ucuz bir triyaj hizmeti (Gyles, 2019) ve çevrimiçi ödeme kolaylığı sağlaması da televetin avantajları arasında yer alır (Abu-Seida ve ark, 2024).

Veteriner hekimler, sıradan fiziksel konsültasyonlar sırasında olduğu gibi, televet uygulamaları esnasında da hizmetin kötüye kullanılması ve hayvan refahının ihlal edildiğine dair şüpheler konusunda dikkatli olmalıdır. Özellikle görüntülü konsültasyonlar sırasında, hayvanların ihmal edilmesi ve istismar edilmesi şüphesi olabilir ve bunlar detaylı şekilde irdelenmelidir (FVE, 2020).

Televet kullanımına karşı çıkarilar, televet kullanımının hayvan sahiplerinin beklentilerini yükselteceğini ve malpraktis iddiaları riskini artıracaklarını savunmaktadır (Mars ve Auer, 2006). Ayrıca hasta elektronik kayıtlarının ve verilerinin saklanması ve gizliliği, veri güvenliği ile reçeteye ilişkin konular hakkında etik kaygıları da dile getirmektedirler (Mars ve Auer, 2006; Mohite ve ark, 2024). Televet kullanımının potansiyel bir dezavantajı da hayvan sahiplerinin günün herhangi bir saatinde, istedikleri zaman veteriner hekimliği danışmanlığı beklmelerine kapı açmasıdır. Bu durum veteriner hekimlerin iş-yaşam dengesi ve ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkileri beraberinde getirir. Ayrıca, televetin uygulamada kullanılması, ücretsiz tıbbi tavsiye ile ücretli uzaktan konsültasyonlar arasındaki çizginin bulanıklaşmasına neden olabilir. Örneğin, hayvan sahiplerine ücret karşılığında telefon veya video konsültasyonları sunan bir veteriner kliniği, yüz

yüze gerçekleştirdikleri randevuların ardından soruları yanıtlarken hayvan sahiplerinden ücret talep etme konusunda çelişkiye düşebilir. Bu potansiyel çelişkiler klinikte kafa karışıklığı oluşturabilir ve bu nedenle, bu tür sorunları önlemek için açık mevzuat düzenlemeleri yapılmalıdır (Watson ve ark, 2019).

Televet Uygulamasına İlişkin Etik ve Yasal Konular

Hızlı teknolojik evrimin yaşandığı bir çağda, veteriner hekimliği inovasyon ve etik sorumluluğun merkezinde durmaktadır (Celeritas, 2024). Veteriner hekimler, kliniklerine gelen hayvanlara iyi bakım sağlamak konusunda etik bir yükümlülüğe sahiptir (Hernandez ve ark, 2018) ve her türlü veteriner hekimliği uygulaması etik bir şekilde yürütülmelidir (Leung, 1999). Etik çerçeveler, veteriner hekimliği uygulamasının ayrılmaz bir parçasıdır. Bunlar, hayvanlara bakmanın hem hayvanların hem de insanların sağlığını geliştirmenin doğasında var olan karmaşıklıklarda gezinmek için bir pusula görevi görür (Mohite ve ark, 2024).

Veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi veteriner hekimliğinin etik bir şekilde uygulanması için elzemdir (AVMA, 2024). SVTG (2024)'ye göre veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi, hastanın veteriner hekim tarafından en son yüz yüze görüldüğü tarihten itibaren en fazla 12 ay boyunca geçerlidir. Bir veteriner hekim, hastanın durumunu ve eşlik eden hastalıklarını bütünüyle değerlendirdikten sonra bunun daha güvenli ve daha uygun olduğu kanaatine varırsa, mesleki yargısına dayanarak bu süreyi kısaltmayı seçebilir. Veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisinin geçerliliğini koruyabilmesi için hastanın 12 ay sonra veteriner hekim tarafından yüz yüze yeniden muayene edilmesi gerekir.

Televet, coğrafi engellerin aşılmasını ve sağlık hizmetlerine erişimin artırılmasını ve hayvan sahiplerinin tavsiye ararken veteriner hekimleriyle uzak bir yerden iletişim kurabilmelerini sağlar. Bununla birlikte hayvan sahipleri farklı veteriner hekimlere kolayca ulaşabilme, karşılaştırmalar yapabilme ve buna göre seçim yapabilme şansına sahip olabilir. Bu sebeplerden dolayı, televetin kötüye kullanılmasını önlemek ve bilgi asimetrisini azaltmak için veteriner hekimler televetin kullanımında etik ve yasal yükümlülüklerle bağlı olmalıdır (FVE, 2020). Bir veteriner hekimin mevcut yasal ve mesleki yükümlülükleri, televet aracılığıyla sağladığında değişmez. Veteriner hekimler, televet aracılığıyla uygulama yapmayı düşündükleri her durumda televet kullanmanın uygun olup olmadığını belirlemek için sağlam bir mesleki muhakeme kullanmalı ve televet aracılığıyla yalnızca fiziksel muayene olmadan mümkün olduğu ölçüde tavsiye vermelidir (SVTG, 2024; GVRVC, 2021). Her televet konsültasyonuna ilişkin tıbbi kayıtlar etik kurallar ve diğer ilgili yasal gerekliliklere uygun olarak tutulmalıdır. Ayrıca, elverişli olduğu durumlarda, televet konsültasyonuna ilişkin görüntüler, videolar, ses kayıtları vb. da bunlara dahil edilmelidir (SVTG, 2024). Klinik deneyimi tele sağlık, klinik bilgi ve etik

farkındalıkla birleştirmek için yeterince iyi geliştirilmiş bir yetenek, televet için temel becerilerdir ve yeni mezun veteriner hekimler, klinik bir görüş oluşturmak için yalnızca bir televet konsültasyonuna güvenmeden önce bunu dikkatlice düşünmelidir (GVRVC, 2021).

Televeti çevreleyen ve dikkat gerektiren çeşitli etik konular mevcuttur. Sanal bakımın rahatlığı net olmakla birlikte televetteki etik standartlar sağduyulu bir yaklaşımı gerekli kılar. Televet, veteriner hekimliği uygulamasını tanımlayan kişiselleştirilmiş ve şefkatli bakımı tehlikeye atmadan iletişimi ve erişilebilirliği artırmalıdır. Mesleğin etik temellerini korumak hem hayvanların sağlığını hem de veteriner hekimler ile hayvan sahipleri arasındaki güveni önceliklendirmek için televetin ne zaman kullanılacağına ilişkin net düzenlemelerin sağlanması gerekir (Celeritas, 2024).

Veteriner hekimler, yeni teknolojilerin hayvanların, insanların ve çevrenin refahını destekleyecek şekilde geliştirilmesini, değerlendirilmesini ve uygulanmasını sağlamak için sürekli diyalog ve etik düşünce içinde olmalıdır. Etik  er eveler ve hukuki düzenlemeler, etik hususların ele alınmasında önemli bir rol oynar (Mohite ve ark, 2024). Etik hususların başında hasta mahremiyetini koruma zorunluluğu gelir. Veteriner kliniklerinde dijital kayıtların ve iletişim kanallarının benimsenmesiyle, hassas hasta bilgilerinin korunması en önemli etik yükümlülük olarak karşımıza çıkar. Veteriner hekimler, dijital verilerin gizliliğini ve bütünlüğünü sağlamak ve böylece hem evcil hayvan sahiplerinin hem de hastaların güvenini korumak için sağlam siber güvenlik önlemlerini uygulamakla görevlidir. Etik hususlar alanında ön plana çıkan diğer bir başlık ise aydınlatılmış onamdır. Evcil hayvan sahipleri, çeşitli dijital prosedürler, tedaviler veya yapay zekanın kullanımı söz konusu olduğuunda karar verme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır. Veteriner hekimlerin bu teknolojik müdahalelerin etkileri ve karmaşıklıkları hakkında evcil hayvan sahiplerini kapsamlı bir şekilde bilgilendirmesi gerektiğinden, şeffaflık bu dinamikte temel bir unsur haline gelmektedir. Bu şeffaflık, hayvan sahiplerine yalnızca bilgi sağlamakla kalmaz, aynı zamanda veteriner hekimler ve hayvan sahipleri arasında bir güven temeli oluşturur. Açık iletişim sayesinde, evcil hayvan bakımına yönelik işbirlikçi ve bilinçli bir yaklaşım geliştirilir ve veteriner hekimliğindeki dijital gelişmeleri çevreleyen karar verme sürecine evcil hayvan sahiplerini dahil etmenin etik sorumluluğunun altı çizilir (Celeritas, 2024). Marshall ve Tripp'e (2020) göre, televet kapsamında tartışılacak bazı etik konu/senaryolar aşağıda belirtildi:

1. Bakıma erişim
2. Veteriner hekimliği uygulamalarının verimliliği ve ekibin yaşam kalitesi
3. Bakım kalitesi-bakım standardı
4. Tıbbi kayıt paylaşımı

5. Evcil hayvan için tüm bakım sağlayıcılarına veri gizliliği, güvenliği ve erişilebilirliği (birlikte çalışabilirlik vb.)
6. Sanal bakımdan para kazanma
7. Reçete yazma ve teşhis
8. İl, bölge ya da ülke sınırlarını aşma- Ulusal ve küresel televet
9. Veteriner teledanışmanlığı sırasında evcil hayvanın tıbbi kayıtlarına erişim

Veteriner hekimliği hizmetlerinin yüz yüze verilmesinin zor veya pratik olmadığı uzak topluluklarda televet bir gereklilik olarak görülmekle birlikte “kimlerin teletıp uygulamasına izin verilir ya da verilmelidir, bu uygulayıcıların yasal ve etik yükümlülükleri nelerdir ve teletıp uygulaması nasıl düzenlenecektir” gibi önemli sorulara da çözüm üretilmelidir (Leung, 1999).

Dijital veteriner hekimliğinin dinamik alanında, güçlü düzenleyici çerçeveler ve hukuki düzenlemeler etik standartların koruyucuları olarak hizmet eder. Mevcut düzenlemelerin, teknolojik ilerlemelerin devamlılığını takip edebilmesi için sürekli olarak değerlendirilmesi ve güncellenmesi gerekmektedir. Veteriner hekimliği kuruluşları ve düzenleyici kurumlar arasındaki iş birliği çabaları hem hayvanları hem de hayvan sahiplerini koruyan etik parametrelerin oluşturulması ve uygulanması için gereklidir. Veteriner hekimliği sektörü, proaktif bir düzenleyici ortamı teşvik ederek dijital çağın karmaşıklıklarını sorumlu bir şekilde yönetebilir ve etik hususların her teknolojik yeniliğin ön saflarında kalmasını sağlayabilir (Celeritas, 2024). Televet, avantajlarının yanı sıra hayvanların sağlığı ve refahının korunmasını sağlamak için dikkatlice yönetilmesi gereken zorluklar ve riskleri de beraberinde getirir. Bu kapsamda hazırlanan kılavuzlar, veteriner hekimlerin tele sağlık uygulamalarını güvenli ve güvenilir bir şekilde uygulamalarını kolaylaştırmak için bir çerçeve sunarken, kendilerinden beklenen profesyonel ve etik standartları da korur (SVTG, 2024).

Tıbbi veri, bilgi ve tavsiye alışverişinde dijital cihazların sorumlu bir şekilde kullanılması, toplumun ve veteriner hekimliği mesleğinin gelişimi için hayati önem taşır. FVE, üyelerine, veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisi bağlamında televetin kullanımına izin vermelerini, veteriner hekimlerin yüksek kaliteli hizmetler sunarak hayvan sağlığını, hayvan refahını, halk sağlığını ve çevrenin korunmasını teşvik etme misyonuna saygı duyan standart işletme prosedürleri, davranış kuralları ve orantılı düzenlemeler oluşturmalarını önermektedir (FVE, 2024). Teller ve Moberly (2020), televet ile ilgili yasal endişelerin devam edeceğini ancak veteriner hekimlerin sanal bakım yoluyla yetersiz veya standart altı bakım sağladığına dair yayınlanmış bir raporun tespit edilmediğini ifade etmektedir. Ayrıca televete ilişkin bir davanın bulunduğunu

fakat bu davanın aslında sağlanan bakımı değil, veteriner hekim-hayvan sahibi-hayvan ilişkisine dair düzenlemenin ihlalini içerdiğini bildirmektedir.

Dijital bilgi işlem teknolojilerindeki artış göz önüne alındığında, veteriner hekimlerin televeti ve televet hizmetlerini pratikte etkili bir şekilde nasıl kullanacaklarını anlamaları önemlidir (Watson ve ark, 2019). Veteriner hekimlerin etik pusulası, dijital ortamda sorumlu bir şekilde gezinmede yol gösterici bir güç görevi görür. Gelişen teknolojiler ile güncel kalmak, sürekli eğitime katılmak ve etik tartışmalara aktif olarak katılım sağlamak, mesleki sorumluluğun vazgeçilmez bileşenleridir. Teknolojiler hızla gelişmeye devam ederken, veteriner hekimler bilgili ve tetikte olmalı, etik çerçevelerini veteriner hekimliği bakımının gelişen doğasıyla sorunsuz bir şekilde uyumlu hale getirmelidir. Veteriner hekimler, sürekli eğitime ve etik düşünmeye öncelik vererek, uygulamalarının yalnızca en yüksek etik standartları karşılmasını değil, aynı zamanda aşmasını sağlayarak hayvan sahipleriyle güveni teşvik edebilir ve bakımlarına emanet edilen hayvanların refahını destekleyebilir (Celeritas, 2024). Watson ve ark (2019) yaptıkları bir çalışmada, veteriner hekimler arasında televet konusunda hem bilgi eksikliği hem de kullanımı konusunda bir eksikliğin olduğunu bildirmekte ve hem veteriner fakültelerinde hem de sürekli eğitim programlarında televet ve bunun veteriner hekimliği pratiğindeki potansiyel faydaları konusunda farkındalığı artırmak gerektiğini vurgulamaktadır.

Sonuç

Yenilik ve sorumluluğu dengelemek, düşünceli ve etik bir yaklaşım gerektirir. Veteriner hekimler, televetin sağladığı kolaylık ile yeterli bakım sağlama konusundaki etik yükümlülükleri arasında denge kurmalıdır. Bu bağlamda veteriner hekimlerin dijital teknolojilerin faydalarından yararlanırken hasta mahremiyetine öncelik vermelerinin, aydınlatılmış onam almalarının, insan-hayvan bağı ve veteriner hekimliği mesleğini tanımlayan etik temelleri korumalarının önemli olduğu ifade edilebilir. Televete geçiş, yeni etik değerlendirmeleri de beraberinde getirmektedir. Veteriner hekimler, televetin veteriner hekimliği etiği ve hayvan refahını koruyacak şekilde uygulanmasını sağlayarak bu etik konulara karşı uyanık kalmalıdır.

Televetteki teknolojilerin sorumlu ve etik bir şekilde kullanılmasının, veteriner hekimliği uygulamalarındaki kolaylaştırıcı rolünü artırdığı, hayvan sahiplerini tanı ve vaka takibinin aktif bir parçası haline getirerek ortaklaşa bir veteriner hekim hayvan sahibi iletişimine olanak sağlayabileceği ifade edilebilir. Televetin potansiyel faydaları (zaman tasarrufu, yol masrafı, erişim kolaylığı, acil durumlarda uzaktan hızlı destek/müdahale, diyabet, kalp hastalığı vb. kronik hastalıkların düzenli takibi, fiziksel temasın en aza indirilmesiyle bulaşıcı hastalık

riskini azaltacağından pandemi dönemlerinde güvenli olması) ve kısıtlamaları (bazı durumlarda fiziksel muayene gerekliliği; kan, idrar gibi laboratuvar testleri için numunelerin kliniğe getirilmesi; acil durumlar (hayvanın yaşamı tehlikede ise hemen bir veterinerine başvurma zorunluluğu) göz önüne alındığında, mesleğin geleceği veteriner hekimlerin kariyer planlarını şekillendirebilmeleri için televete ilişkin sağlanacak bilgilerin veteriner fakültelerinde müfredata eklenmesinin yararlı olacağı ileri sürülebilir.

Unutulmamalıdır ki televet, tüm veteriner sağlık sorunları için uygun olmayabilir. Hayvan sahipleri herhangi bir sağlık sorunu ile karşılaştıklarında öncelikle veteriner hekimlerine danışması oldukça önemlidir. Televet, hayvan sahipleri için oldukça faydalı bir hizmet olup yüz yüze iletişim ve muayenenin yerini tamamen alamaz ve dolduramaz.

Gelişen teknolojinin ve çağın bir getirisi olarak veteriner hekimlere uygun çalışma koşulları sağlamak, hayvanların bakım ve refahı ile hayvan sahibi memnuniyetini artırmak ve televet ile ilgili endişeleri gidermek için açık ve kapsamlı düzenlemeler önemli bir yere sahiptir. Buradan hareketle Amerika, Avusturalya, Kadana, Kolombiya, Singapur, Yeni Zelanda vb. ülkelerde ve Avrupa Veteriner Hekimleri Birliğinde olduğu gibi Türkiye’de de veteriner hekimliğinde sanal bakımı pratikte kullanmak isteyen kişilere fayda sağlayacak nitelikte veteriner tele sağlık ya da kısa adıyla televet hakkında kılavuzların ve bunlarla uyumlu ilgili yasal düzenlemelerin oluşturulmasının yararlı olacağı önerilebilir.

Kaynakça

- AAHA/AVMA. (2021). Telehealth guidelines for small-animal practice. Incorporating connected care.
- Abu-Seida, AM., Abdulkarim, A., Hassan, MH. (2024). Veterinary telemedicine: A new era for animal welfare. *Open Veterinary Journal*. 14(4), 952-961.
- AVMA. (2017). AVMA practice advisory panel final report on telemedicine.
- AVMA. (2021). AVMA guidelines for use of telehealth in veterinary practice.
- AVMA. (2024). Veterinary telemedicine and the veterinarian-client-patient relationship 2024. (26/12/2024 tarihinde https://www.avma.org/sites/default/files/2022-07/Connected-Care-Coalition-VCPR_Statement-of-Commitment.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Cambridge Dictionary. (2025). Tele- 2025. (10/01/2025 tarihinde <https://dictionary.cambridge.org/tr/s%C3%B6zl%C3%BCk/ingilizce/tele?q=tele-> adresinden ulaşılmıştır).
- Celeritas. (2024). Digital ethics in veterinary medicine: balancing innovation and responsibility 2024. (27/12/2024 tarihinde <https://www.celeritasdigital.com/digital-ethics-in-veterinary-medicine-balancing-innovation-and-responsibility/> adresinden ulaşılmıştır).
- CVBC. (2021). Guidelines for the use of telemedicine in veterinary practice. Collage of veterinarians of British Columbia (CVBC).
- CVMA. (2020). Veterinary Telemedicine. Document prepared on April 6, 2020 by Dr. Serge Chalhoub, National Issues Committee member of the Canadian Veterinary Medical Association (CVMA) Definitions and examples in this document were adapted from the AVMA's Telehealth and Telemedicine in Veterinary Practice resource page and VCA Canada's Telemedicine resource guide for member clinics/hospitals.
- DSÖ. (2010). Telemedicine opportunities and developments in member states. Report on the second global survey on eHealth. Global Observatory for eHealth series- Volume 2, 2010.
- Etimoloji Türkçe. Tele 2025. (10/01/2025 tarihinde <https://www.etimolojiturkce.com/kelime/tele+1> adresinden ulaşılmıştır).
- FVE. (2020). FVE (Federation of Veterinarians of Europe) position and recommendations on the use of telemedicine.
- GVRVC. (2021). Guidance: veterinary remote veterinary care. veterinary council of New Zealand.
- Gyles, C. (2019). Veterinary telemedicine. *The Canadian Veterinary Journal*. 60(2), 119-122.

- Hernandez, E., Fawcett, A., Brouwer, E., et al. (2018). Speaking Up: Veterinary ethical responsibilities and animal welfare issues in everyday practice. *Animals*. 8(15), 1-22.
- Hess, L. (2017). Telemedicine: the future of veterinary practice. *Journal of Avian Medicine and Surgery*. 31(2), 165-171.
- Karakuş, E., Yüksel, Ş. 21. yüzyılda bilgi teknolojilerinde yaşanan gelişmeler ve muhasebe ilişkisi. 3. Uluslararası Sosyal ve Ekonomik Araştırmalar Öğrenci Kongresi. 7-8 Kasım 2019, Konya, Türkiye, (ss. 197-210).
- Leung, D. (1999). Apropos telemedicine. *Canadian Veterinary Journal*. 40, 318-320.
- Mars, M., Auer, REJ. (2006). Telemedicine in veterinary practice. *Journal of the South African Veterinary Association*. 77(2), 75-78.
- Marshall, K., Tripp, R. (2020). Ethical televeterinary medicine. *Practice Management*. 160-161.
- Mohite, RV., Koparde, AA., Durgawale, TP. (2024). Ethical frameworks in veterinary medicine: navigating complexities for improved animal welfare and human health. *Revista Electronica de Veterinaria*. 25(1), 405-416.
- Novak, M. (2012). Telemedicine Predicted in 1925. With video screens and remote-control arms, any doctor could make a virtual housecall 2012. (09/01/2025 tarihinde <https://www.smithsonianmag.com/history/telemedicine-predicted-in-1925-124140942/?no-ist adresinden ulaşılmıştır>).
- Open AI. (2025). ChatGPT 2025. (12/01/2025 tarihinde <https://openai.com/index/chatgpt/ adresinden ulaşılmıştır>).
- Robertson, TA. (1999). Telemedicine-creating the virtual veterinary hospital. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 21: 128-133.
- Smith, SM., George, Z., Duncan, CG., et al. (2022). Opportunities for expanding access to veterinary care: lessons from COVID-19. *Frontiers in Veterinary Science*. 9, 804794.
- SVTG. (2024). Singapore veterinary telehealth guidelines (SVTG). Singapore Veterinary Association.
- Şeker, TB. (2005). Bilgi teknolojilerindeki gelişmeler çerçevesinde bilgiye erişimin yeni boyutları. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*. 13, 377-391.
- TDK. (2025). TDK (Türk Dil Kurumu) Genel Türkçe Sözlük, teletıp 2025. (09/01/2025 tarihinde <https://sozluk.gov.tr/ adresinden ulaşılmıştır>).
- Teller, LM., Moberly, HK. (2020). Veterinary telemedicine: A literature review. *The Veterinary Evidence Journal*. 5(4), 1-26.

- VSee Health. (2025). What is telemedicine? 2025. (09/01/2025 tarihinde <https://vsee.com/what-is-telemedicine/> adresinden ulaşılmıştır).
- WAGVT. (2023). Western Australia guidelines on veterinary telemedicine (WAGVT). Veterinary practice board Western Australia.
- Watson, K., Wells, J., Sharma, M., et al. (2019). A survey of knowledge and use of telehealth among veterinarians. *BMC Veterinary Research*. 15, 1-8.

Bölüm 4

Klinik Psikologların Otizme Bakış Açılarının Nöroçeşitlilik Bağlamında İncelenmesi

**Esra MACAROĞLU AKGÜL¹ Esma DUMAN AYAZ²,
Asude ALTIPARMAK³, Merve BEĞEN⁴, Sena KAYA⁵**

Giriş

Her toplum kendi normal kavramını kendi kültürüne göre kendisi belirler. Bazen bir toplumun normal kabul ettiği bir olgu veya durumu başka bir toplum normal kabul etmeyebilir. Bu durum otizm tanısında da kendini göstermektedir. Yapılan araştırmalar, düşük ve orta gelirli ülkelerde tarama ve tanı koyma araçlarının kültürel yoksunluğundan bahsetmektedir (Leeuw v.d., 2020). Leeuw ve diğerleri otizm alanındaki çalışmaları küresel zihinsel sağlık, kültürel psikiyatri, kültürler arası psikoloji ve zihinsel yetersizlik alanlarındaki çalışmalarla birleştiren bir kavramsal çerçeveden bahsederler. Bu kavramsal çerçeveye göre, kültürel faktörler otizm belirtilerini ifade etme, tanıma ve raporlamada oldukça etkilidir. Otizm hem kavramsal hem de sayısal açıdan en hızlı değişen çalışma alanlarından biridir. Kavramsal olarak, otizmin ilk tanımı şizofrenik psikozdur. Ancak klinik, nöro fonksiyonel ve genetik araştırmalar gibi çalışmalarla otizmin farklı boyutlarının anlaşılması, araştırmacıları kavram ve uygulama uyarlamalarına yönlendirmiştir (Barthélémy ve Bonnet-Brilhault, 2016).

Otizmin yakın zaman tanımlamaları içinde iki farklı yaklaşım ve bu yaklaşımlara ait tanımlar dikkat çekmektedir. Söz konusu yaklaşımlardan biri bireyde eksik veya zayıf olana odaklanır ve otizm kendini sosyal iletişimdeki eksiklik, tekrarlayıcı ve sınırlayıcı davranış ve ilgilerle gösteren nörogelişimsel

¹ Prof. Dr.Orcid: 0000-0001-6897-538X Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi, Nöroçeşitlilik ve Öğrenme Laboratuvarı

² Orcid:0000-0003-1582-6422, Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi, Psikolog

³ Orcid:0000-0003-3103-0379 FSMVÜ Doktora öğrencisi

⁴ Orcid: 0000-0002-4943-3734 FSMVÜ Doktora Öğrencisi

⁵ Orcid: 0000-0002-1719-5882, FSMVÜ Doktora Öğrencisi

bir bozukluktur der (Lai vd., 2014; Rea vd., 2019). Bu yaklaşım kapsamında sosyal anksiyete ve dikkat eksikliği otistik bireyleri en çok zorlayan psikolojik durumlardır denilmektedir. Zira bu durumlar bireye bilişsel ve duygusal yük oluşturur (Dutheil vd., 2015). Otizmde 60 yıldan fazla bir zamandır tanı konmakta olmasına genetiğin anahtar rol oynadığı ve çevresel faktörlerin erken çocukluk döneminde etkili olduğunun bilinmesine karşın, hala tam olarak sebebi anlaşılamamıştır (Dutheil vd., 2015; Ezzat, 2017). Otizmde sayısal değişimin de mutlaka altı çizilmelidir. 2008 ile 2020 arasında 150 çocuktan biri olan sıklık 54 çocuktan birine haline gelmiş (Amaral vd., 2008; Maenner vd., 2020), 2023 yılında ise ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) tarafından yapılan açıklamada bu sıklık 36 çocuktan biri olarak kayıtlara geçmiştir (Maenner vd., 2023). Pek çok ülkede otistik birey sayısı resmi rakamlarla bilinmemesine rağmen dünya nüfusunun %1 inin otistik olduğu varsayılmaktadır (Lai vd., 2014). Tüm bu rakamlardan daha önemli olan ise bireysel farklılıkların anlaşılması ve kabulüdür (Kim, 2012).

Eksiklik ve zayıflıklara odaklanan tanıya dayalı yaklaşımda otistik bireylerde başlıca 3 alanda eksikliklerin yaşandığı belirtilmiştir: sosyal etkileşimdeki eksiklikler, iletişim alanındaki zorlanma ve eksiklikler ile tekrarlayıcı davranışlar (Kadak ve Meral, 2019).

Otizm tanı ve eğitiminde güçlü yanlara odaklanan ikinci yaklaşım, bugün otizmi bilinen tanısının dışında değerlendiren yeni bir bakış açısı olarak “nöroçeşitlilik” kavramına dayanmaktadır (Akgül ve Mertoğlu, 2020). Zihin ve insan beyni hakkında bilinenlere dayanarak, beynin ve zihnin yapısal ve fonksiyonel gelişiminin insanın sayamayacağı kadar fazla ve farklı yolla olabileceği söylenebilir. Nöroçeşitlilik kavramı bu geniş çaplı farklılıktan köklenmiştir. Bir paradigma olarak karşımıza çıkan nöroçeşitliliğin temeli, otizm gibi nöroçeşitlilik olarak tanımlanan tüm insan farklılıklarının güçlü yönlerine odaklanmasıdır ve insanları nörotipik ve nöroçeşitli olarak gruplayıp, nörotipik olanın normal veya üstün olmadığını ortaya koyar (Pellicano & den Houting, 2022). Çalışmanın bundan sonraki kısımlarında zayıflık ve eksikliklere odaklanan yaklaşım medikal yaklaşım, güçlü yanlara odaklanan yaklaşım ise nöroçeşitlilik yaklaşımı olarak anılacaktır. Medikal yaklaşımda güncel olarak otizmin tedavi protokolünde en etkili seçeneğin eğitim olduğu ifade edilmekle birlikte, ilaç ya da alternatif tedavi yöntemleri de kullanılmaktadır (Usta ve ark., 2020). Ülkemizde otizmin tedavi protokolünde beslenme yaklaşımlarının etkili olduğuna dair birçok çalışmaya rastlamak oldukça mümkün iken (örn; Önal ve Uçar, 2017; Gürsoy ve Andaç Öztürk, 2019), güncel yabancı literatürde otizmin bir nöro-çeşitlilik olduğuna dair yürütülen tartışmanın (Baron-Cohen, 2017) Türkçe literatürde yeterince kendine yer bulamadığı görülmektedir.

Şahsuvaroğlu (2022) nöroçeşitlilik kavramının hastalık bağlamından daha geniş ve kapsayıcı bir nitelikte olduğunu ve otizmi bir hastalık çerçevesinden çıkarıp bir bireysel farklılık çerçevesinde ele aldığını belirtmiştir. Aynı çalışmada, nöroçeşitlilik yaklaşımında, otistik bireylere sunulmakta olan rehabilitasyon ve danışmanlık hizmetlerinin kalite, bilimsel temel ve etkililik bakımından oldukça yetersiz kaldığı ve medikal bakış açısı ile yürütülen otizm tedavilerinin ya da yaklaşımlarının ise otistik bireyler için oldukça kısıtlı kalabildiği vurgulanmıştır. İş hayatındaki dezavantajları bakımından nöroçeşitlilik gösteren bireyleri ele alan sınırlı sayıda Türkçe bilimsel yayına rastlanmış ve bunlardan birinde (Dönmez ve Tuncay Çelikel, 2022) otistik bireyleri işe alımda genellikle görmezden gelindiğini belirtilmiş ve az sayıda şirketin iş dünyasında otistik bireyleri dikkate alacak atılımlar yaptığı belirtilmiştir. Öte yandan nöroçeşitlilik kavramını kullanan kimi otizmlili bireyler ve ailelerin, tanıya dayalı bir yaklaşımı benimsememekte ve engelli olarak adlandırılmayı kabul etmemekte oldukları da alanyazında ifade edilmiştir. Kılıç ve Taşkıner Şereflioğlu (2022) nörobilim ve eğitim alanındaki çalışmalarında nöroçeşitliliğin bir hastalık ya da tanıdan öte bireylerin beyinsel işleyişleri ve davranışlarındaki farklılaşmayı ve bu farklılıkların bir eksiklik olarak kabul edilmemesi gerektiğini savunmuştur.

Yapılan alan yazın araştırması sonucunda nöroçeşitlilik kavramının Türkçede ve Türkçe literatürde henüz yeni kazanılan bir kavram olduğu ve birçok alanın bu kavramı ele almada eksik kaldığı söylenebilir. Bu araştırma söz konusu alanlardan birinin de psikoloji olabileceğinden yola çıkılarak düzenlenmiştir. Otizmlili bireylerle çalışma ve karşılaşma ihtimalinin psikoterapi süreçlerinde hiç de az olmadığı göz önünde bulundurulduğunda nöroçeşitlilik kavramının psikoloji alan yazında yeteri kadar tartışılmıyor olması bir eksiklik olarak değerlendirilebilir. Mevcut çalışmanın amacı, nöroçeşitlilik kavramının psikoloji alanındaki yerini araştırmaktır.

Yöntem

Desen

Araştırma olgubilimsel desen olarak tasarlanmıştır. Bu desenin seçilmesindeki amaç, klinik psikologların gerek lisans ve lisansüstü eğitimleri esnasında gerekse klinik deneyimleri esnasında otizm kavramı ve otizmlili bireylerle karşılaşmış olabilmeleri ancak otizmle ilgili bilgi ve görüşlerinin derinliğinin bilinmiyor olması ve bilimsel ve sosyal alanda kendine yeni yeni yer bulmaya çalışan, otizmi medikal bakış açısından çıkarmayı amaçlayan nöroçeşitlilik bakış açısı hakkında bilgilerinin ve yaklaşımlarının sınırlı olduğunun düşünülmesidir. Bu araştırma deseni ile klinik psikologların otizm ve otizmi de içine alan nöroçeşitlilik kavramı hakkındaki kavrayışlarını

anlamlandırmak amaçlanmıştır. Bu sebeple de katılımcıların kişisel deneyimlerine odaklanılmıştır.

Çalışma grubu

Mevcut çalışma klinik psikologlar üzerinde yürütülen nitel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil olma koşulu klinik psikolog olarak alanda en az 5 yıldır çalışıyor olmaktır. Araştırma bu koşulu taşıyan ve gönüllü olan 12 klinik psikolog ile yürütülmüştür. Katılımcılar kolay erişilebilirlik ilkesi ile saptanmıştır.

Veri toplama araçları

Araştırmanın birincil veri toplama aracı yarı yapılandırılmış görüşme, ikincil veri toplama aracı ise doküman analizidir. Doküman analizi youtube da nöroçeşitlilik ve otizm anahtar kavramları ile arama sonucunda ulaşılan videolardır.

Yarı yapılandırılmış görüşme formları ile yapılan bireysel görüşmelerin her biri yaklaşık 10 dakika sürmüş ve katılımcılarla gönüllülük esasına dayalı olarak sesli ya da sesli ve görüntülü görüşme şeklinde yürütülmüştür. Katılımcılara görüşmelerde öncelikle yapılan çalışmanın içeriğinden ve amacından kısaca bahsedilmiş, kendilerinden sözlü onam alındıktan sonra kendilerini tanıtmaları istenmiş, alanda ne kadardır hangi yaş grubu/danışan kitlesi ile çalıştıkları, daha önce otizmlili bireylerle çalışma deneyimlerinin mevcut olup olmadığı sorulmuş ve eğer deneyimleri varsa kısaca deneyimlerini paylaşmaları rica edilmiştir. Hemen ardından katılımcılardan otizmi tanımlamaları istenmiştir. Otizm tanımlarını aldıktan sonra ise nöroçeşitlilik kavramını daha önce duyup duymadıkları sorulmuş ve eğer duymamışlarsa otizme dair medikal bakış açısı ve nöroçeşitlilik bakış açısının neler olduğu kısaca açıklanarak bu bakış açılarından hangisinin kendilerine daha yakın geldiğini nedenleri ile birlikte açıklaması istenmiştir. Sonrasında katılımcılara eklemek istedikleri bir görüş olup olmadığı sorulmuş ve görüşmeler sonlandırılmıştır. Görüşme sırasında gerek duyulması halinde söz konusu yarı yapılandırılmış görüşme formuna ek veya açıklayıcı sorular eklenmiştir.

İkincil veri kaynağı olarak Youtube kanallarında Türkçe olarak otizm ve nöroçeşitliliğin ele alındığı videolar taranmış ve analiz edilmiştir. Yapılan görüşmeler ile Youtube'dan elde edilen dokümanların analizi için MAXQDA karma yöntemler analiz programının 2022 sürümü kullanılmıştır.

Görüşmelerin analiz yöntemi, tematik analiz olarak belirlenmiştir. Bu yöntemin seçilmesindeki amaç, katılımcıların nöroçeşitlilik kavramına olan bakış açılarını, anlayışlarını ve deneyimlerini daha derinlemesine anlayabilmek, katılımcılar tarafından tekrar edilen ve ortaklaşan temaların farkına

varabilmektedir. Yapılan görüşmelerden elde edilen temalar, bulgular kısmında detaylı bir biçimde sunulmuştur. Tematik analiz için öncelikle yapılan görüşmelerin transkripti yapılmış, sonrasında MAXQDA programının 22. versiyonu kullanılarak kodlanmıştır. Örnek kodlama ekran görüntüsü figür 1 ve 2 de verilmiştir.

Figür1: analiz örnek kodlama 1

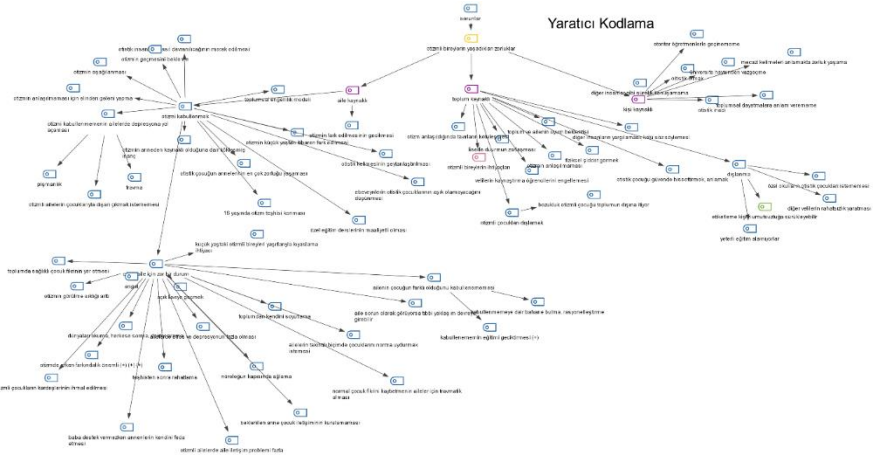
1/2

Figür 2: analiz örnek kodlama 2

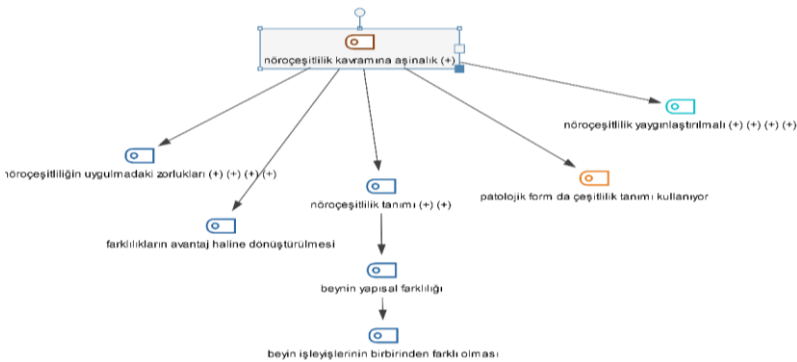
Kodlamalar sonucu elde edilen, ortaklaşan temalar belirlenmiş, üst ve alt temalar olarak ayrılmıştır. Daha sonra ikincil veri kaynağı olan youtube videoları bu kod ve temalar doğrultusunda incelenerek kodlara eklenmişti. Sonraki aşamada ortaya konan tema ve alt temaların verilerle eşleşip eşleşmediği kontrol edilmiştir. Bu kontrolden sonra temalar tekrar gözden geçirilip düzenlenerek, son

haliyle sunulmuş ve yorumlamaları yapılmıştır. Otizmlili bireylerin yaşadıkları zorluklara ait örnek tema kod haritası figür 3 te, otizmin tanımına ait örnek figür 4 te verilmiştir.

Figür 3. Otizmlı bireylerin yaşadıkları zorluklar teması kod haritası



Figür 4. Otizmin tanımı teması kod haritası



Bu çalışmada, geçerlik ve güvenilirliğin sağlanabilmesi amacıyla yarı yapılandırılmış görüşmelerden elde edilen verilerin kodlanması ve temalarının oluşturulmasında 4 farklı araştırmacı rol almış, böylece veri kodlaması ve yorumlanmasında kodlayıcılar arası uyum ve objektifliğin sağlanabilmesi amaçlanmıştır. Benzer bir biçimde, görüşmelerin yanı sıra Youtube videolarının da analizlere dahil edilmesi ile veri çeşitliliği sağlanmasına çalışılmıştır.

Bulgular

Tema 1-Otizm ve Nöroçeşitlilik konusunda bilgi ve farkındalık:

Araştırmaya katılan klinik psikologlar otizm ve nöroçeşitlilik kavramlarıyla ilgili yüzeysel ve derinleşilememiş bir bilgiye ve/veya farkındalığa sahiptir.

Araştırma için görüşülen 12 katılımcının %33'ü (4 kişi) otizmlili bireylerle çalışmış, %66'sı (8 kişi) otizmlili bireylerle çalışmamıştır. Otizmlili bireylere yönelik yapılan çalışmalar içerisinde otizmlili ergenlerin kaygı düzeylerine odaklanma, Asperger sendromlulu bireylerin sosyal becerilerini geliştirme, Aile ve Sosyal Politikalar Bakanlığında otizmlili bireylerle yapılan etkinliklerin yanı sıra onların ailelerin psikoeğitimlerle bilgilendirilmesini sağlama, karşılaştıkları güçlüklerle baş etmelerini sağlama ve toplumda otizmliliyi görünür kılmaya yönelik çabalar görülmektedir.

Tema 2- Otizmin görünümü:

Araştırmaya katılan klinik psikologlar otizmin görünümünü otizmlili bireylerin özellikleri ve toplum tarafından nasıl algılandığına dair bilgiler ile açıklamışlardır.

Temada sözü edilen açıklamalarda katılımcılar otizmlili bireylerin özelliklerini, tutum ve davranışlarda tuhaflık, tekrarlayıcı hareketler, tekdüze ilgi alanları, sosyal etkileşimde güçlükler, iletişimde kopukluk, göz teması kuramama, sözel algı ve kavrayış farklılıkları, mental açıdan farklı zihinsel düzeylerde bulunma olarak belirtmişlerdir. Sözel algı ve kavrayış farklılıkları ile ilgili bir katılımcının;

“...Mesela söylenen şeyi bir eleştiriyi bizim algıladığımız gibi algılamıyordu daha farklı bir şekilde algılıyordu. Verdiği tepki de daha farklı oluyordu...”

cümlesi örnek olarak verilebilir.

Tema 3- Otizmde karşılaşılan zorluklar:

Araştırmaya katılan klinik psikologlar; otizmde karşılaşılan zorlukları, otizmlili bireylerin yaşadıkları zorluklar, otizmlili bireylerin ailelerinin yaşadıkları zorluklar ve toplumsal bakış açısının yarattığı zorluklar şeklinde ifade etmişlerdir.

Otizmlili bireylerin yaşadıkları zorlukların büyük oranda toplumsal bakış açısından kaynaklandığı fark edilmiş, *“Otizm spektrumuyla ilgili okullarda yaşanan zorluklar oluyordu yani genel bir bilgi olarak söylüyorum. Okullarda yaşanan zorluklar işte yine sosyal zorluklar oluyor bu sefer kabul görmeyle ilgili, dışarıda bırakılmayla ilgili şeyler hatırlıyorum.”* ifadesinde otizmlili bireylerin

toplum tarafından kabul görmemesiyle ilgili maruz kaldıkları yaklaşımlar dikkat çekmektedir. Otizmli çocukların dışarıda bırakılmasının ve aşağılanması yanı sıra toplumda otizm kelimesinin şeytanlaştırılması, hatta otizmin annenin yanlış tutumundan kaynaklandığına dair kök inanışlarının olması yine toplumsal yaklaşım içerisinde saptanan niteliklerdir. İğdır ilinde otizmli ailelerle çalışan bir katılımcı bu durumu “*Bir de anneden kaynaklı otizm olduğuna dair önceden kökleşmiş bir inanç var toplumumuzda. Anne böyle yaptı ve çocuk böyle oldu gibi ya da iyi bakım gösteremedi o yüzden çocuk böyle gibi bir kök inanç var toplulumuzda.*” cümleleriyle aktarmıştır. Aileler tarafından otizmli çocuğun farklı olduğunu kabullenmeme, toplumdan kendini soyutlama, normal çocuk fikrini kaybetmenin aileler için travmatik olması, ailelerin takıntılı biçimde çocuklarını norma uydurma çabası, çocukla arzu edilen iletişimin kurulamaması sonucu hissedilen üzüntü, ailelerin stres ve depresyon düzeylerinin yüksek olması, aile içi iletişimde problemler yaşanması, otizmli çocukların kardeşlerinin ihmal edilmesi otizmli ailelerde görülen tutum ve zorluklar arasında karşımıza çıkmaktadır.

Tema 4- Otizmde medikal ve nöroçeşitlilik yaklaşımları:

Araştırmaya katılan klinik psikologlar otizmi nöro gelişimsel bir bozukluk olarak tanımlamanın yanı sıra medikal yaklaşımı kendi içerisinde tutarsız görmüş, medikal yaklaşımın yüksek işlevli otizmliyi tanımlayamadığını ve etki alanını daralttığını, patolojik yaklaşımın esasında tedavi sunmadığını, beceri eğitimi önerdiğini, etiketlemenin kişiyi umutsuzluğa sürüklediğini ifade etmişlerdir.

Katılımcıların farklı bakış açılarına sahip oldukları, genelde medikal yaklaşım ile otizmi tanımladıkları ancak pratikte medikal yaklaşımın doğrudan çözüm öneremediğini belirten katılımcılar olduğu gibi, otizmi kişi ve ailesi üzerindeki etkisine göre anlamlandıran, aile sorun olarak görüyorsa müdahale için medikal yaklaşımın devreye girebileceğini belirten, medikal tedaviyi medikal yaklaşımdan ayırarak medikal tedavinin her durumda gerekli olabileceğini ifade eden ve patolojik yaklaşımın çeşitlilik tanımını kullandığını belirten katılımcılar da vardır.

Tanının bazı durumlarda gerekli olabileceğini vurgulayan

“... zaten yeni kavram da bir tanı gibidir belki ama bir tanının olması da bazen işte ne yönde çalışacağımızla ilgili şey de oluşturuyor bazen. Yani terapide olmasa da tıpta çok önemli olabilir çok bilmiyorum.”

görüşüne karşıt olarak

“...Patolojik yaklaşım kendi kendimize sınırlar koymak gibi de geliyor...” ya da “Etiketlemede, ‘aa sende bu var’ dediğinde kişiyi daha umutsuz bir yere sürüklüyor bence.” düşüncelerinin varlığı da saptanmıştır.

Tüm katılımcılara nöroçeşitlilik terimi daha önce duyup duymadıkları sorulmuş; 2 kişi bu kavramı net biçimde açıklayabilmiş, diğer katılımcılar ya hiç duymadıklarını ya da kendilerine aşına geldiğini ancak tam olarak ne anlama geldiğini bilmediklerini söylemiştir. Nöroçeşitlilik kavramından bahseden katılımcılar, otizme nöroçeşitlilik olarak bakışı bireyleri etiketlemenin aksine birleştirici ve bütüncül bulmakta bu sebeple de kendilerini nöroçeşitliliğe daha yakın hissettiklerini vurgulamaktadırlar. Aynı zamanda bu kavramın tanıtılmasının ve yaygınlaştırılmasının faydalı olacağını düşünme görüşmelerde öne çıkan konular arasında olmuştur.

Tema 5- Farklılıkların desteklenmesi ve nöroçeşitliliğin uygulanmasındaki zorluklar:

Araştırmaya katılan klinik psikologlar, otizmlili bireylerin bireysel farklılıklarının keşfedilip işlevselleştirilmesini önerirken, otizmde nöroçeşitlilik yaklaşımının yaygınlaşması önünde bazı zorluklar olduğunu vurgulamışlardır.

Katılımcılara göre, otizme nöroçeşitlilik yaklaşımı farklılıkların desteklenmesini gerektirmektedir. Buna göre, otizmlili bireylerin anlaşılıp güvende hissettirilmesi, onların ilgi alanlarının keşfedilip kendi potansiyelleri dahilinde desteklenmesi, aynı zamanda otizmlili çocukların ailelerinin de sosyal ve psikolojik olarak desteklenmesi, bu şekilde otizmlili bireylerin işlevselliğini arttırarak kendilerini gerçekleştirmelerini sağlamak söz konusu tema kapsamında açıklanmıştır. Katılımcılar, nöroçeşitliliğin makul ve destekleyici bir yaklaşım olarak görülmesi gerektiğinin yanı sıra onun toplumumuzda uygulanabilirliğine dair tereddütleri olduğunu da yansıtmış, hatta bunun gerçekçi olmayacağını belirten katılımcılar olmuştur. Aşağıda bu katılımcı söylemleri örneklenmiştir.

“Çocukları daha yeni yeni topluma, hayata aktarmaya çalışırken özel alanlarını bulmak, bunları geliştirmek daha zaman alan bir şey olur herhalde.”

ve

“Birazcık burada şeye kalmış oluyoruz bence akademik açıdan desteklenmeli ve kullanılmalı ama gerçekçiliği açısından bizim ülkemiz için biraz zorlayıcı bir süreç.”

Yukarıda yer verilen katılımcı ifadeleri nöroçeşitliliği uygulamada karşılaşılabilecek potansiyel zorluklara dikkat çekmektedir.

Yapılan analizler sonucunda, medikal ya da nöroçeşitlilik yaklaşımı fark etmeksizin otizme çözüm üretme konusunda öne çıkan ortak temalar dikkat çekmiştir. Bunlardan ilki özel eğitim olup, erken ve yoğun özel eğitim gerekliliğinin vurgulanması, erken farkındalık geliştirme ve eğitimlere mümkün olduğunca erken başlamanın önemi, geç farkındalığın hem otizmlili birey hem de ailesi için sonraki süreçlerde zorluklara yol açma ihtimali, otizmi kabullenememe sürecinin eğitime başlamayı geciktirmesi, otizmlilere verilen eğitimlerin pahalı olması gibi etken ve süreçler bu tema içerisinde yer almıştır. Aşağıda bu durumu örnekleyecek bir katılımcı alıntısı sunulmuştur.

“Otizmin erken fark edilmesi aslında az önce söylediğiniz nöroçeşitlilikte de tıbbi yaklaşımda da erken fark edilmesinin nasıl evrileceği avantaja mı dönüştürüleceği tedavi mi edileceği konusunda atılacak adımları belirlemede çok önemli. Hangi paradigma olursa olsun erken farkındalık önemli diye düşünüyorum.”

Bu alıntı bahsedilen durumu özetlemektedir. Bunun yanı sıra analiz edilen görüşmelerde klinik psikologların aileler başta olmak üzere toplumda otizme dair farkındalığı artırmaya yönelik birtakım tavsiyeler verdikleri, bu tavsiyeler arasında özellikle aile içi iletişimin düzeltilmesi, ailelerin kendilerini kontrol etmelerinin sağlanması, onların yalnız olmadıklarının hissettirilmesi ve bu sayede rahatlatılmaları, otizmlili bireylerin var olduğunun topluma anlatılması ve kabul edilmelerinin kolaylaştırılması gibi hedeflere yönelik psikoeğitimlerin bulunduğu ve ailelerin kolaylıkla özdeşim kurarak otizmlili çocuklarına nasıl davranacaklarını öğrenebilecekleri filmlerin izletilmesi gibi konular yer almıştır.

Tartışma

Yapılan literatür taramasına bakıldığında nöroçeşitlilik kavramı hakkında Türkçe yeterli kaynak henüz olmadığı görülmektedir. Klinik psikologlarla yapılan görüşmelerde de yalnızca 2 katılımcının (%25) kavramı daha önce duymuş ve net bir şekilde açıklayabiliyor olması da bunu destekliyor görülmektedir. Görece yeni bir kavram olan nöroçeşitlilik her ne kadar araştırmanın örneklem grubu olan klinik psikologlar tarafından düşük bilinme oranına sahip olsa da, tanım verildikten sonra uzmanların kendilerini nöroçeşitlilik bakış açısına yakın buldukları görülmektedir. Bulgulara bakıldığında bunda en büyük etkenin, otizmde medikal bir tedavi değil, sosyal beceriler ve öğrenme üzerine çalışılmasının etkili olduğu görülmektedir. Nöroçeşitlilik kavramının otistik bireyler için daha etkili bir tanım sunmasının yanı sıra beceri eğitimi ve özel eğitimin daha kapsamlı ve başka alanlarla

ilişkilendirilerek sunulabilmesi için de önemli bir ortam oluşturduğu da görülmektedir.

Sonuç olarak, tanımlar kendileri ile paylaşıldıktan sonra bakış açılarını nöroçeşitliliğe yakın bulan uzmanların, öncesinde bu kavramı duymadıklarını belirtmiş olmaları ve Türkçe literatürde az sayıda çalışma olması bu konuda yalnızca toplumsal bir psikoeğitime değil, aynı zamanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya çıkarmaktadır. Medikal bakış açısında otizm için bir tedavi yöntemi olmadığını belirten uzmanlar, bu bakış açısının kişiyi ve ailesini olumsuz etkileyecek bir sosyal etiketleme getirdiğini belirtmişlerdir. Medikal formun hastalık tanımlamayla kaldığını ancak nöroçeşitliliğin kişinin güçlü yönlerine de atıfta bulunması ile yalnızca etiketlemeyi azaltması noktasında değil aynı zamanda kişinin beceri eğitimlerine de daha olumlu bir yerden yaklaşılabilceğini belirtmişlerdir. Veriler arasında toplumun nöroçeşitlilik bakış açısına bir alışma süresi olduğunun paylaşıldığı fikirler de yer almaktadır.

Tema 1 ve tema 4 de bahsedildiği gibi araştırmaya katılan klinik psikologların nöroçeşitlilik ve otizm konusundaki bilgi ve farkındalıkları yetersizdir. Bu durum Pantazakos ve Manaken (2023) ün otizm ve klinik çalışmaların bağlantısız olduğunu vurguladıkları çalışmalarında da desteklenmektedir. Otistiklerin akıl sağlığı konusunda sıkıntı yaşadıklarını, otistik belirtileri azaltmaya çalışmaya odaklanmanın bu sıkıntıyı çözemeyeceğini vurgulayan çalışmada akıl sağlığı ile ilgili krizin çözümünde klinik uygulamalara nöroçeşitlilik yaklaşımının anahtar rol oynadığı da ortaya konmuştur.

Tema 2 de yer alan otizmin semptomlarına atıf yapan “otizmin görünümü” temasında araştırmaya katılan klinik psikologların, tutum ve davranışlarda tuhaflık, tekrarlayıcı hareketler, tekdüze ilgi alanları, sosyal etkileşimde güçlükler, iletişimde kopukluk, göz teması kuramama, sözel algı ve kavrayış farklılıkları, zihinsel açıdan farklı düzeylerde bulunma, içinde yaşanan toplumun oluşturduğu ve benimsediği kültüre bağlı olarak yapılan tanımlardır. Leeuw ve diğerleri (2020) kültürü otizmin tanımı, belirtilerinin tespiti ve ailelerin hangi yollarla çocuğa yardımcı olacaklarının seçimi gibi konularda etkili bir faktör olarak tanımlamışlar ve kültürün çalışılması gerektiğini vurgulamışlardır. Araştırmaya katılan klinik psikologların bu tanımlarında yer alan belirtiler Türk kültürü içinde “normal” ve “normal olmayan” olarak ayrılan tutum ve davranışlara göre belirlenmiştir. Bu çalışmada sözü edilen semptomlar pek çok kültürde geçerli kabul edilen ortak semptomlardır.

Tema 3 de çalışmaya katılan klinik psikologların otizmde yaşanan zorlukları, bireyin kendinden kaynaklanan, ailesinin karşılaştığı ve toplumsal bakış açısının sebep olduğu olmak üzere 3 ana başlıkta toplaması da literatürde pek çok çalışma ile desteklenmiştir. Örneğin Paula ve diğerleri (2020) tüm engel grupları içinde

en çok otistiklerin karşılanmayan sağlık ihtiyaçları başta olmak üzere pek çok sorunla karşılaştıklarını ve almaları gereken desteği alamadıklarını vurgulamışlardır. Bireysel farklılıkları sebebiyle etiketleme ve önyargılar ise otistik bireylerin yaşadığı bireysel sorunlardan sadece bazılarıdır. Aynı çalışmada, ailelerin karşılaştıkları sorunlardan en önemlilerinden birinin çocukları için alacakları hizmetin çok pahalı olması ve ikinci önemli sorun boyutunun da toplumun bakış açısı olduğu açıklanmıştır. Toplumsal bakış açısının aile için yaratabileceği sorunlar ile ilgili olarak Jones ve diğerleri (2021) ise Avusturalya’da yaptıkları araştırmada toplum genelinin otizm hakkındaki bilgisinin az ve çoğunlukla yanlış olduğunu ortaya koymuşlardır. Hatta bu çalışmada otistik bireyler ve otistik olmayan toplum kesiminin birlikte çalışıldığı araştırmalara ihtiyaç olduğu da vurgulanmıştır.

Son olarak, Tema 5 de bahsedilen otizme nöroçeşitlilik yaklaşımının benimsenmesinin önündeki zorluklar için de Dwyer (2022) öncelikle yaklaşımın sadece topluma odaklandığından bireyin özelliklerinin engelli olma durumuna kattıkları hesaba katmaz. Aynı çalışmada ayrıca yaklaşımın kimler tarafından uygulanacağını ve tanılama üzerindeki etkilerinin de belirsiz olmasından bahsedilmektedir.

Yukarıda açıklanan temalar ve literatürden yer verilen örnek çalışmalar, klinik psikologlar ve otistiklerle çalışacak diğer meslek grupları ve hatta toplumun geri kalanı üzerinde nöroçeşitlilik yaklaşımına dair detaylı araştırmalar yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur.

Kaynakça

- Akgül, E. M., & Mertoğlu, H. (2020). *Autism Awareness in Teacher Training Programs: Science Teaching Example*. *Journal of Individual Differences in Education*, 2(1), 31-41
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. In *Trends in Neurosciences*. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.12.005>
- Baron-Cohen, S. (2017). Editorial perspective: Neurodiversity – a revolutionary concept for autism and psychiatry. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 58(6), 744-747.
- Barthélemy, C., & Bonnet-Brilhaut, F. (2016). Autism. In *Neuroscience in the 21st Century: From Basic to Clinical, Second Edition*. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3474-4_91
- Dönmez, S., & Tuncay Çelikel, A. (2022.). İş dünyasında teknoloji ile birlikte gelişen yeni beceriler ve işgücünde dijital eşitsizlikler. Işık Üniversitesi.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn, (2000). Text revision (DSM-IV-TR). Washington DC.
- Dwyer, P. (2022). The neurodiversity approach(es): What are they and what do they mean for researchers? *Human Development*, 66, 73-92 . DOI:10.1159/000523723.
- Dutheil, F., Chambres, P., Hufnagel, C., Auxiette, C., Chausse, P., Ghazi, R., Paugam, G., Boudet, G., Khalfa, N., Naughton, G., Chamoux, A., Mermillod, M., & Bertrand, P. R. aphae. (2015). “Do Well B.”: Design Of WELL Being monitoring systems. A study protocol for the application in autism. *BMJ Open*. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007716>
- Ezzat, O. (2017). Quality of Life and Subjective Burden on Family Caregiver of Children with Autism. *American Journal of Nursing Science*. <https://doi.org/10.11648/j.ajns.20170601.15>
- Gürsoy, G., & Öztürk, S. A. (2019). *Otizm Spektrum Bozukluklarında Beslenme Yaklaşımı*. *Aydın Sağlık Dergisi* 5(2), 111-119.
- Jones, S.C., Akram, M., Gordon, C.S. et al. Autism in Australia: Community Knowledge and Autistic People’s Experiences. *J Autism Dev Disord* 51, 3677–3689 (2021). <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04819-3>
- Kadak, M. T., & Meral, Y. (2019). Autism Spectrum Disorders—What is Our Current Knowledge? *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2019.16023>
- Kılıç, D. ve Taşkın Şereflioğlu, Y. (2022). Nörobilim ve Eğitim: Eğitsel Nörobilim. Eğitim Bilimleri Çalışmaları (Ed. Baysan, S.). Livre de Lyon Yayınları.
- Kim, H. U. (2012). Autism across cultures: Rethinking autism. *Disability and Society*. <https://doi.org/10.1080/09687599.2012.659463>

- Lai, M. C., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2014). Autism. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)
- Leeuw, A., Happé, F., & Hoekstra, R. A. (2020). A Conceptual Framework for Understanding the Cultural and Contextual Factors on Autism Across the Globe. *Autism Research*. <https://doi.org/10.1002/aur.2276>
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Baio, J., Washington, A., Patrick, M., DiRienzo, M., Christensen, D. L., Wiggins, L. D., Pettygrove, S., Andrews, J. G., Lopez, M., Hudson, A., Baroud, T., Schwenk, Y., White, T., Rosenberg, C. R., Lee, L.-C., Harrington, R. A., Huston, M., ... Dietz, P. M. (2020). Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2016. *MMWR. Surveillance Summaries*, 69(4), 1–12. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6904a1>
- Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al.(2023). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. *MMWR Surveill Summ*;72(No. SS-2):1–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>
- Pantazakos T and Vanaken G-J (2023) Addressing the autism mental health crisis: the potential of phenomenology in neurodiversityaffirming clinical practices. *Front. Psychol.* 14:1225152. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1225152
- Paula, C. S., Cukier, S., Cunha, G. R., Irrarázaval, M., Montiel-Nava, C., Garcia, R., Rosoli, A., Valdez, D., Bordini, D., Shih, A., Garrido, G., & Rattazzi, A. (2020). Challenges, priorities, barriers to care, and stigma in families of people with autism: Similarities and differences among six Latin American countries. *Autism*, 24(8), 2228-2242. <https://doi.org/10.1177/1362361320940073>
- Pellicano, E., & den Houting, J. (2022). Annual Research Review: Shifting from ‘normal science’ to neurodiversity in autism science. In *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines* (Vol. 63, Issue 4). <https://doi.org/10.1111/jcpp.13534>
- Rea, H., LaMotte, K., & Burrell, T. L. (2019). What is autism spectrum disorder? In *Handbook of Parent-Child Interaction Therapy for Children on the Autism Spectrum*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-03213-5_1
- Şahsuvaroğlu, T (2022). Nöroçeşitliliği olan bireylere yönelik sunulan psikolojik danışma ve rehberlik hizmet ve uygulamalarının rehabilitasyon danışmanlığı ışığında değerlendirilmesi. 23. Uluslararası Psikolojik Danışma ve Rehberlik Kongresi, Sözlü Bildiri.

Usta, M. B., Duman Kurt, A., Gülşen, H., & KarabekiRoğlu, K. (2020). Otizm Spektrum Bozukluğunun nedenlerine ait ebeveyn algısının tedavi tercihine etkisi. *Namık Kemal Tıp Dergisi*. <https://doi.org/10.37696/nkmj.729140>

Bölüm 5

Sığırlarda Neospora Caninum Enfeksiyonu ve Önemi

Esra MANAVOĞLU KİRMAN¹,
Kübra ASENA TERİM KAPAKİN²

Özet

Neospora caninum, sığırlarda akut ve kronik enfeksiyonlara yol açarak ciddi ekonomik kayıplara neden olan zorunlu hücre içi bir protozoondur. Abortlar ve neonatal ölümler, hastalığın en önemli sonuçları arasındadır. Bulaşma, en yaygın olarak transplasental yolla gerçekleşirken, enfekte doku tüketimi veya kontamine yem ve suyla alınan sporlanmış ookistlerin sindirim yoluyla alınması sonucu horizontal bulaşma da meydana gelebilir. Hastalık subklinik veya klinik seyredebilir. Klinik vakalarda abortlar genellikle gebeliğin 3-7. aylarında görülürken, sinirsel bozukluklar, progresif paralizi, ekzoftalmus, zayıf refleksler, hidrosefali ve omurilik anomalileri de yaygın belirtiler arasındadır. Hafif vakalarda buzağılar klinik belirti göstermeden taşıyıcı olarak hayatta kalabilir. Teşhiste, serolojik testler (ELISA, IFAT, NAT), PCR ve IHC gibi doğrudan tanı yöntemleri ile Western Blot ve avidite testleri kullanılmaktadır. Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler, enfeksiyonun beyin, karaciğer, akciğer, kalp ve böbrekteki yayılımını belirlemede önemli rol oynamaktadır. Sonuç olarak, *Neospora caninum*, gerek dünyada gerekse dünyada abortlar ve verim kayıpları nedeniyle hayvancılık sektöründe ciddi sağlık problemleri ve ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Hastalığın kontrolü için erken tanı, serolojik taramalar ve yönetsel önlemler kritik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: *Neospora caninum*, semptom, sığır, teşhis yöntemleri.

¹ Doktora Öğrencisi, , Atatürk Üniversitesi,
ORCID NO: <https://orcid.org/0000-0003-3877-7686>, e-mail: esramanavoglu35@gmail.com

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi,
ORCID NO: <https://orcid.org/0000-0002-1740-8657>, e-mail: kubra.terim@atauni.edu.tr,

1. Giriş

Neospora caninum (*N. caninum*), ineklerde abort yapan en önemli bulaşıcı protozoon ajanlardan biri olup, dünya çapında et ve süt endüstrisinde büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (1). Abortun yanı sıra, tekrarlanan suni tohumlamalar, artan tedavi masrafları, hayvanların sürüden erken çıkarılması veya kesime sevk edilmesi nedeniyle sığır yetiştiriciliğinde oldukça büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır (2, 3). Ayrıca *N. caninum*'un neonatal ölüm, ölü doğum, genital sistem enfeksiyonu, et ve süt üretiminin azalmasıyla da doğrudan ilişkili olduğu (3) ve bu abortların sınırlı ya da abort fırtınası olarak adlandırılan yani salgın şeklinde olduğu bildirilmiştir (4).

2. Genel Bilgiler

Neospora caninum (*N. Caninum*), Toxoplasmatidae ailesine ait, zorunlu hücre içi bir protozoondur (5). *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) ile biyolojik ve yapısal açıdan önemli benzerlikler göstermektedir (6). Neosporozis, esas olarak sığır ve köpeklerde görülen bir hastalık olup zoonoz olarak kabul edilmezken (7), toksoplazmozis insanları, koyunları ve diğer birçok sıcakkanlı hayvanı etkileyen önemli bir hastalıktır (8, 9). Köpekgiller (evcil köpekler, çakallar, gri kurtlar ve dingolar), parazitin son konakları olarak tanımlanmıştır (10).

Hastalık başta sığırlar (7) olmak üzere, koyun (11) keçi (7), köpek (12), at (13), geyik (14), manda (15) ve gergedanlarda da (6) tespit edilmiştir. Ayrıca su buفالoları, İngiliz kızıl tilkileri (16), gri tilkiler (9), çakallar (17), develer (18), kedigiller (19) ve domuzların (20) kan serumlarında *N. caninum*'a karşı antikor varlığı saptanmıştır. Kanatlı hayvanların *N. caninum* için ara konak olup olmadığı konusunda çeşitli araştırmalar yapılmış olup, bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır (21, 22). Çünkü farklı kuş türlerinde *N. caninum* antikorları ve DNA'sı tespit edilmesine rağmen, canlı parazit izolasyonu sağlanamamıştır (23, 24).

Ruminantlarda *N. caninum* enfeksiyonu, plasenta ve fetüsü etkileyerek abortlara neden olmakta ve yetiştiricilikte ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (25). Damızlık buzağılar, sürü devamlılığını sağladıkları için işletmeler açısından birincil ekonomik öneme sahiptir. Süt hayvancılığında ise gelirlerin %60'ı süt üretiminden, %40'ı yeni doğan buzağılardan elde edilmekte olup, buzağılar doğrudan kazanç sağlamanın yanı sıra süt verimi ve sürü büyümesi açısından da kritik bir rol oynamaktadır (26). Türkiye'de yapılan araştırmalar, *N. caninum* enfeksiyonunun son yıllarda sığırlarda abortların başlıca nedenlerinden biri olduğunu göstermektedir (27). Süt sığırcılığı üzerine yapılan araştırmalar, hastalıkların süt veriminde düşüşe, buzağılama aralığının uzamasına, suni tohumlama gereksiniminin artmasına ve veteriner masraflarının yükselmesine neden olarak önemli ekonomik kayıplara yol açtığını

göstermektedir. Bu doğrultuda, Türkiye’de neosporozisin yıllık maliyetinin 24.6–60.3 milyon dolar aralığında, ortalama 40.5 milyon dolar olduğu tahmin edilmektedir (26).

2.1 *Neospora caninum*’un Tarihçesi

Neospora caninum, ilk olarak 1984 yılında Norveç’te yeni doğan bir köpekte sinirsel bulgular ve felç belirtisiyle kendini göstermiştir (28). Daha sonra miyeloensefalitisli buzağılarda (29) tanımlanmasına rağmen; 1988 yılına kadar izole edilememiştir (30). Dubey ve arkadaşları (1988), 1948–1987 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde toxoplasmosis tanısı konulan vakalara ait histolojik kesitleri yeniden incelemiş ve etkenin immünolojik yapısının *T. gondii*’den farklı olduğunu belirlemişlerdir (30). Daha sonra Dubey ve arkadaşları tarafından 1988 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde izole edilen etken, *N. caninum* olarak adlandırılmıştır (31).

2.2 Etiyoloji ve Sınıflandırma

Zorunlu hücre içi bir parazit olan *N. caninum*, heteroksen gelişim gösterir ve üç temel yaşam evresine sahiptir: takizoit (trofozoit, endozoit), doku kistleri (bradizoit, kistozoit) ve ookist (sporozoit). Takizoit ve doku kistleri, arakonaklar (sığır, köpek, koyun) içinde hücre içi gelişim gösterir (32). Takizoitler, hastalığın akut fazını temsil eden aktif form olup beyin, omurilik, plasenta ve fetusta izole edilmiştir (33). Makrofajlar, polimorf çekirdekli lökositler ve sinir hücreleri başta olmak üzere çeşitli hücrelerde tespit edilmiştir (34).

Takizoitler, Giemsa (35) ve Wright boyalarıyla boyanmış preparatlarda 2×6 µm boyutlarında, oval, yarım ay veya küresel şekilde gözlemlenmektedir. Çekirdekleri merkezde yer alır ve konak hücre sitoplazması içerisinde dağınık halde bulunurlar (36). Hastalığın kronik fazını temsil eden bradizoitler (37), sığır fetüslerinde ve doğuştan enfekte buzağılarda beyin ve omuriliğinde, daha nadir olarak ise göz kaslarında tespit edilmiştir (38). Genellikle yuvarlak veya oval yapıda olup, 7-8×2 µm boyutlarında bulunmakta ve doku kisti içindeki bradizoit sayısına bağlı olarak 107 µm’ye kadar ulaşabilmektedir (39). Doku kistlerinin duvarı 4 µm kalınlığında olup, iki tabakadan oluşmaktadır. Bu yapısal özelliğiyle *T. gondii* doku kistlerinden farklılık göstermektedir (6). Doku kistleri, 4°C’de iki hafta canlı kalabilirken -20°C’de bir gün içinde ölür; ancak canlı organizmalarda bir yıla kadar hayatta kalabildiği bildirilmiştir (40). Hematoksilen-eozin (HE) boyalı kesitlerde doku kisti içindeki parazit aşamalarının belirlenmesi zordur, çünkü *N. caninum*, büyük takizoit grupları oluşturabilir veya doku kalınlığına bağlı morfolojik farklılıklar gösterebilir (41). Çevreye dirençli form olan ookist, 11.7 × 11.3 µm boyutlarında olup, sporlanmamış halde köpek dışkıyla atılır

(42). Yuvarlak ve küresel yapıda olup, 0.6-0.8 µm kalınlığında düz, renksiz bir duvara sahiptir. Ookistler, konak dışında 24 saat içinde sporlanarak enfektif hale gelir (43).

Neospora caninum, Apicomplexa kök altına, Sarcocystidae ailesine, Toxoplasmatinae alt ailesine ve *Neospora* soyuna ait bir protozoondur. *N. caninum*'un sistematik sınıflandırmadaki yeri Şekil 1'te gösterilmiştir.

- Şube: Miozoa Cavalier-Smith, 1987
- Alt Şube: Myxozoa Cavalier-Smith & Chao, 2004
- Infra Şube: Infraphylum Apicomplexa Levine, 1970
- Üst Sınıf: Sporozoa Leuckart, 1879
- Sınıf: Coccidiomorphea Doflein, 1901
- Alt Sınıf: Coccidia Leuckart, 1879
- Takım: Eimeriida Léger, 1911
- Aile: Sarcocystidae Poche, 1913
- Alt Aile: Toxoplasmatinae Biocca, 1957
- Soy: *Neospora* Dubey, Carpenter, Speer, Topper & Uggla, 1988
- Tür: *Neospora caninum* Dubey, Carpenter, Speer, Topper & Uggla, 1988

Şekil 1. Taksonomi (44)

2.3. Epidemiyoloji

Neospora caninum, geniş konak yelpazesi ve ookist formunun çevresel dirençliliği nedeniyle dünya genelinde yaygın olup, özellikle sığırlarda abort ve neonatal ölümlere yol açarak hayvancılık açısından önemli bir patojen haline gelmiştir (45). Bu nedenle neosporozis, giderek artan araştırmalara konu olmaktadır (6). Literatür incelemeleri, Türkiye ve dünyada yapılan çalışmaların büyük ölçüde serolojik ve moleküler yöntemlere odaklandığını göstermektedir (46). Ancak serolojik, makroskobik ve histopatolojik bulgular tanıda yardımcı olmakla birlikte, kesin tanı için PCR, immünohistokimya veya elektron mikroskopu gibi parazitin doğrudan tespitini sağlayan yöntemler daha güvenilir sonuç vermektedir (47).

Serolojik çalışmalar, *Neospora caninum*'un Antarktika hariç altı kıtada yaygın olduğunu göstermektedir. Kıtasal yaygınlık oranları Avrupa'da %12-18,

Afrika'da %11-16, Asya'da %14-21, Kuzey Amerika'da %19-29, Güney Amerika'da %20-28 ve Avustralya'da %4-14 arasında değişmektedir (45).

Ülke bazında yapılan çalışmalarda ise İsviçre %4.2 (48), Çin %13.69 (49), Endonezya %16.6 (50), Mısır %35.9 (51), Nijerya %23.5 (52), Polonya %20.1 (53), İran %35.4 (54), Brezilya %41.6 (55), Bangladeş %16 (56), Portekiz %17.2 (57), Hindistan %24.8 (58), Sırbistan %18.49 (59) olarak bildirilmiştir. Bulgular, hastalığın küresel düzeyde önemli bir sorun olduğunu ortaya koymaktadır.

Türkiye'deki sığırlarda *N. caninum*'un yaygınlığının araştırılmasına yönelik yapılan serolojik çalışmaların çoğunda, ELISA testinin kullanıldığı görülmüştür. Bu çalışmalarda *N. caninum*'un yaygınlığının, Bursa'da %33 (60), Sakarya'da %9.2 (61), Afyonkarahisar %21.3 (62), Tokat'ta %10.77 (63), Kırşehir'de %19.55 (63), Burdur'da %5.3 (64), Kars'ta %7.2 (46), Van'da %4.88 (65), Şanlıurfa'da %7.5 (66), Adana'da %10.7 (2), Elazığ'da %8.19 (67), Erzurum'da %10.65 (68), Niğde %26,51 (69) olduğu bildirilmiştir.

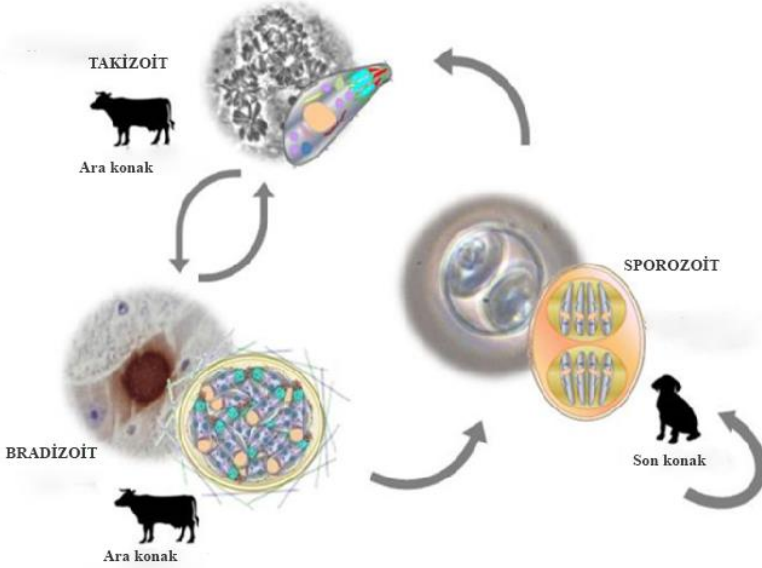
2.4. Bulaşma ve Yaşam Döngüsü

Neospora caninum, *T. gondii* ile yapısal ve yaşam döngüsü açısından benzerlik gösterse de, konak spesifikliğı bakımından farklılık taşır. Toksoplazmoz insan, koyun ve keçileri enfekte ederken, neosporozis esas olarak sığır ve köpekleri etkiler (7). Koksidiyen bir parazit olan *N. caninum*, karmaşık bir yaşam döngüsüne sahiptir. *N. caninum*, koksidiyen bir parazit olup karmaşık bir yaşam döngüsüne sahiptir. Seksüel üreme, köpek (42), çakal (17), boz kurt (9) ve dingo (32) gibi son konaklarda gerçekleşirken, sığır, koyun, keçi, manda, deve, geyik ve at gibi ara konaklarda aseksüel üreme gözlenir (7). Parazitin yaşam döngüsünde takizoit, bradizoit ve ookist olmak üzere üç temel enfeksiyöz form bulunur ve bu formlar enfeksiyonun yayılımında kritik rol oynar (6). Köpeklerin enfekte doku kistlerini tüketmesiyle, *T. gondii*'ye benzer şekilde hem seksüel hem de aseksüel üreme yoluyla ookist üretiminin gerçekleştiğı düşünülmektedir. Enfekte köpeklerin dışkısıyla yayılan sporlanmamış ookistler, çevrede sporlanarak bulaşıcı hale gelir ve sığır, koyun, keçi, at ve köpekler tarafından kontamine yem ve su aracılığıyla alınabilir. Sindirim sistemine ulaşan sporlanmış ookistler bağırsakta serbest kalır, sporozoitler epitel hücrelerine girerek takizoitlere dönüşür ve enfeksiyon yayılır (35).

Takizoitler, enfekte hücreler arasında aktif hareket ederek veya kan yoluyla yayılıp doku hasarına ve transplasental bulaşmaya neden olur (6). Bağışıklık sistemi tarafından baskılanan takizoitler, bradizoit formuna dönüşerek merkezi sinir sistemi başta olmak üzere çeşitli dokularda doku kistleri oluşturur. Bu kistler, enfekte plasenta, aborte fetüsler, uterus atıkları ve iç organlar yoluyla

çevreye yayılır. Köpeklerin bu dokuları tüketmesiyle parazitin yaşam döngüsü devam eder (70).

Neospora caninum, horizontal (post-natal) ve vertikal (transplasental) bulaşma olmak üzere iki temel yolla yayılmaktadır. Horizontal bulaşma, enfekte dokulardaki takizoit veya bradizoitlerin son konak tarafından tüketilmesi ya da sporlanmış ookistlerin ara konak tarafından oral yolla alınmasıyla gerçekleşir. Bu genellikle kontamine yem ve su tüketimiyle meydana gelir (34). Vertikal bulaşma, enfekte annenin gebelik sırasında plasenta yoluyla fetüse paraziti aktarmasıyla gerçekleşir ve sığırlarda en yaygın bulaşma yolu olarak kabul edilmektedir (71). Plasenta enfeksiyonu geçiren annelerden fetüse antikor transferi olmadığı, fetal veya prekoloztral serumda spesifik antikorların varlığının ise fetüsün kendi bağışıklık yanıtını oluşturduğunu gösterdiği bildirilmiştir (6). Köpekler, enfekte doku atıklarını tüketerek paraziti edinirken, sığırlarda bulaşma büyük ölçüde transplasental yolla gerçekleşir. Vertikal bulaşma temel enfeksiyon yolu olmakla birlikte, veneral yolla veya embriyo transferi ile bulaşma da bildirilmiştir (72). Ancak, 2022 yılına kadar yapılan araştırmalarda sığırdan sığıra doğrudan bulaşmanın olmadığı belirlenmiştir (73).



Şekil 2. *N. caninum* 'un hayat döngüsü (34)

2.5. Patogenez

Hastalığın patogenezini etkileyen temel faktörler, konak hücre içinde parazit istilası, replikasyonu, yerleşimi ve konağın, hastalık etkenine etkili bir bağışıklık yanıtı oluşturması ile ilgilidir (34). *N. caninum* varlığında; takizoitler ve bradizoitler genellikle iskelet kasları ve beyinde görülmektedir. *N. caninum*

enfeksiyonlarının patogenezi f3tal ve neonatal d3nemde aynıdır (74) ve patolojik bulgular atık fet3s ve neonatal zayıf doğmuş buzağılarda g3r3l3r (75).

Yetişkin bir hayvan ilk olarak *N. caninum* tarafından enfekte edildiğinde, sporozoitler ve takizoitler gibi enfektif aşamalar mukozal bariyerleri istila ederek açar ve daha sonra mezenterik lenf d3ę3mlerine ve dalaktaki replikasyondan sonra da kan dolaşımına geçer (9). Kan dolaşımı sonrası, çoklu organ tutulumu şekillenir ve genellikle beyinde nonpurulent meningoensefalitis tablosuyla sonuçlanır (19). Ancak, konağın bağışıklık sisteminin g3l3 olmasđ, *N. caninum*’un parazit ve doku kistlerinin çoğunlukla beyin ve omurilikte oęalmasđnı sınırlar ve kronik subklinik enfeksiyon, konağın yaşamının sonuna kadar devam edebilir (6). Daha 3nce enfekte olmuş bir ineğin beyin dokusunda bulunan ankiste kistler, gebelik sırasında meydana gelen hormonal değişimler, beslenme yetersizlikleri, stres, mikotoksin maruziyeti veya tekrarlayan enfeksiyonlar nedeniyle bağışıklık sisteminin zayıflamasđ sonucu reaktifte olabilir. Bu s3rete, kist içerisinde bulunan bradizoitler hızla çoğalarak kan dolaşımına karışabilir. Bunun sonucunda fet3s transplasental yolla enfekte olabilir ve bu durum, yavruların konjenital olarak enfekte doğmasına veya gebeliğin sonlanarak abort gerçekleşmesine yol açabilir. (76). Enfekte fet3slerde otoliz ve mumufikasyon şekillenebileceği için lezyonlar ancak kalp, iskelet kasđ ve beyinde g3r3lebilir. Diğer organlarda bulgulara nadir rastlanır (77).

2.6. Neosporosis Enfeksiyonlarında Başlıca Tanı Y3ntemleri

Neospora caninum teşhisinde, serolojik testler Enzim Bağlantılı İmm3nosorbent Testi (ELISA), (28). Dolaylı Floresan Antikor Testi (IFAT) (78), N3kleik Asit Testi (NAT) (79), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) (80), imm3nohistokimya (IHC), immunofloresan (IF) (81), Western Blot ve transmission elektron mikroskobu (78), yaygın olarak kullanılmaktadır. Serolojik testler, enfekte bireyleri ayırt etmek amacıyla kullanılırken, Western Blot, belirsiz sonuçları doğrulamak için uygulanmaktadır (78). Avidite testleri ise, birincil ve kronik enfeksiyonları ayırt ederek bulaşın kaynağını belirlemede etkilidir (70). T3rkiye ve d3nyada yapılan çalışmalar, teşhisin ağırlıklı olarak serolojik ve molek3ler y3ntemlere dayandığını g3stermektedir (60, 82) Ancak serolojik, makroskobik ve histopatolojik bulgular tanıya yardımcı olmakla birlikte, kesin teşhis için PCR, imm3nohistokimya ve elektron mikroskobu gibi doğrudan paraziti tespit eden y3ntemlerin kullanılması gerekmektedir. Bu y3ntemler, neosporosis teşhisinde daha g3venilir ve kesin sonuçlar sunmaktadır (47).

2.7. Klinik bulgular

Neospora caninum, hem sütçü hem de etçi sığır popülasyonlarında konjenital enfeksiyonlara ve gebelik kayıplarına neden olmaktadır (83). Bu patojene bağlı abortların genellikle gebeliğin üçüncü ayından itibaren meydana geldiği, ancak en sık beşinci ve yedinci aylar arasında gözlemlendiği rapor edilmiştir (70). Ayrıca, enfekte sürülerde ilk gebeliklerdeki abort oranının, sonraki gebeliklere kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmektedir. *N. caninum* seropozitif ineklerde, seronegatif ineklere göre abort insidansının daha fazla olduğu da yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. (85). Ayrıca, seropozitif ineklerin yavrularında enfekte olanların yaklaşık %95'inin klinik bulgu göstermediği saptanmıştır (6).

Neosporozis ile klinik bulgular, enfeksiyon veya reaktivasyonun meydana geldiği gebelik dönemi ile ilgilidir. Fetal immün yeterlilik, gebeliğin ilk 3 ayına kadar belirgin değildir. Sonuç olarak, fetüs ilk üç aylık dönemde savunmasızdır ve *N.caninum* 'un neden olduğu enfeksiyon vakalarında ölüm ve mumifikasyon sık görülür. (34). Ancak, çeşitli mekanizmalarda; doğrudan doku hasarı, plasentada ya da fetal dokularda parazitlerin çoğalması (86) veya plasental hasara neden olan yetersiz oksijen/beslenme aborta neden olabilir (47). Genç fetüslerde neospora'nın, kontrolsüz çoğalması ölüme neden olabilirken, gelişmiş bir bağışıklık sergileyen daha yaşlı fetüslerde küçük fokal nekroz ile etkisi daha sınırlıdır (87)

Erken embriyonik ölüm, fetüsün emilmesi veya mumufiye olması gebeliğin ilk trimesterinde gerçekleşebilirken, ikinci trimesterde abort ve ölü doğum daha sık görülmektedir (35). Bu dönemlerde fetüslerin bağışıklık sistemi yeterince gelişmemiştir. Bu nedenle, fetüsün doku ve organlarında enfeksiyon, bağışıklık sistemi tamamen gelişmiş olanlara göre daha şiddetlidir (47). Öte yandan, fetüsün gelişmiş immün sistemi, üçüncü trimesterde enfeksiyöz ajanlarla baş edebilir ve çoğunlukla subklinik enfekte canlı yavrular dünyaya gelir (39). Buzağılarda klinik neosporozis bildirilmiş olup, yeni doğan hayvanların sadece %1-5'inde klinik bulgu görüldüğü ifade edilmektedir (39, 88). Etkilenen buzağılarda klinik belirtiler arasında, koordinasyon bozukluğu, ön ve arka bacaklarda hiperekstansiyon ve titreme karakteristik sinirsel bulgulardandır (6, 89). Ayrıca hayvanın boyunun uzamaması ve ortalamanın altında doğum ağırlığı, azalmış patellar refleksler ve gözlerde ekzoftalmi veya asimetrik bir görünüm şekillenebilir (30,75). Bazen de hidrosefali (34) ve omurilikte daralma gibi doğumsal anomaliler meydana gelebilir (85). Enfekte yenidoğan buzağılar karakteristik sinirsel bulguları takiben ya 2 ay içinde ölebilir ya da herhangi bir klinik belirti göstermeden hastalığın taşıyıcısı olarak hayatta kalırlar (47). Ayrıca bu hayvanlarda pnömöni ve myokarditis de şekillenebilir. Progresif paralizis ve pnömöni sonucu hayvan hayatını kaybeder ve prognoz son derece kötüdür (6).

Hafif etkilenen vakalarda ise, karpal falankslarda arkür, ekzoftalmus ve zayıf patellar refleks olabilir. Bu hayvanlarda pupillar ve anal refleksler normaldir (90).



Şekil 1. Klinik bulgu gösteren buzağı A (39) B (91)

2.8. Patolojik Bulgular

2.8.1. Makroskobik Bulgular

Neosporozisle ilgili patolojik bulgular çoğunlukla atık fetüsler ve neonatal zayıf doğmuş buzağılarda görülür (9). Enfekte fetüsler genellikle otolize uğradığından nekropside bulgular nadirdir (92). Hastalık, hidrosefalus ve medulla spinalis daralması gibi konjenital anomalilere neden olabilir (6).

Beyin, kalp ve iskelet kaslarında gri-beyaz renk değişimi gösteren odaklar bildirilmiştir (77). Ölü doğan bir buzağıda kardiyomegali (75), başka bir olguda ise kalp ve iskelet kaslarında soluk beyaz odaklar ile beyinde gri-beyaz renk değişimi tespit edilmiştir (93). Enfekte annelerde plasental kotiledonlarda soluk fokal alanlar gözlenmiştir (41).

2.8.2. Mikroskobik Bulgular

Abort vakalarında *N. caninum* tanısı için atık fetüsün histopatolojik incelemesi gereklidir (6). Teşhis için beyin, kalp, karaciğer, akciğer ve plasentadan numune alınmalıdır. Şiddetli lezyonlar en sık beyinde görüldüğünden tanı için en uygun doku MSS'dir (34). Fetüslerin %85'inde etken MSS'ye lokalize olup özellikle beyin ve medulla spinalisi etkiler (94). Daha nadir olarak karaciğer, kalp, akciğer (95) ve böbreklerde de tespit edilmiştir (34, 96)

2.8.2.1. Hematoksilen Eozin

Otoliz ve mumufiye olmamış iyi durumdaki atık fetüslerde *N. caninum*'un varlığı için yapılan H-E boyama ile takizoitlerin varlığını saptamak zordur (74). Konakta parazit tarafından başlatılan immun yanıt, konak hücrelerini öldürürken,

aynı zamanda paraziti de öldürür. Bu nedenle aborte fetüslerde iyi korunmuş bozulmamış takizoitlerin bulunması nadirdir (47).

Atık fetüsteki histopatolojik bulgular; Histopatolojik olarak atık sığır fetüslerinde nonpurulent meningoensefalitis (97) ve myokarditis (98) görülmesi, sığır neosporozisi için karakteristiktir (47) *N. caninum* ile ilişkili histopatolojik bulgular arasında ensefalitis (99), myokarditis (100), hepatitis (101, 102), pnömoni (95) ve plasentitis yer alır. *N. caninum* enfeksiyonunda en karakteristik lezyon, nonprulent meningoensefalitis olup, gliosis, astrositoz ve nöronal dejenerasyonla sınırlıdır (97). Multifokal lökomalazi, plasental hipoksiyle ilişkilidir ve bu alanlarda takizoit bulunmaz (47). Kul ve ark. (2012) yaptıkları histopatolojik değerlendirmede, beyin ve omurilik numunelerinde, özellikle amigdala, hipokampus ve hipotalamus gibi serebral bölgeler, enfeksiyonun değerlendirilmesi için önemlidir (39). Enfekte sığırlarda fokal nekroz, glial aktivasyon ve perivasküler hücre infiltrasyonu gibi lezyonlar saptanmıştır (34). Yangısal değişiklikler, korpus striatum ve diensefalonda yaygın olup, korteks ve beyaz cevherde de görülmektedir. (99). Serebellumda da nadiren Purkinje hücre nekrozları, korteks, pons ve medulla oblongatada hiperemi, vasküler endotelial hipertrofi, nöronal büzülme ve şiddetli nöronal nekroz bildirilmiştir (97)

Miyokardiyal lezyonlar genellikle şiddetlidir ancak otoliz nedeniyle maskelenebilir. Fokal mononükleer hücre infiltrasyonu, küçük nekroz odakları ve bazı olgularda Zenker nekrozu ve ödem saptanmıştır (103). Enfekte aborte fetüslerin kalp ve karaciğerinde takizoitler bulunmuş, ancak beyinde doku kisti saptanmamıştır (100).

Neospora caninum enfeksiyonlarında karaciğer lezyonları, periportal mononükleer hücre infiltrasyonu, hepatoselüler nekroz, vakuoler ve hidropik dejenerasyonlarıyla karakterizedir (104). Periportal hepatit ve multifokal hepatoselüler nekroz, yoğun abort vakalarında yaygındır (9). Ayrıca, Kupffer hücre hiperplazisi, vena centralis çevresinde nötrofil infiltrasyonu ve sinüzoidal kapillerlerde nötrofil birikimi diğer histopatolojik bulgulardandır. (100). Salgın vakalarında periportal hepatit ve multifokal hepatoselüler nekroz daha şiddetlidir (105). Enfekte fetüslerde akciğer dokusunda interlobüler ödem, mononükleer hücre infiltrasyonu (104) ve multifokal nekroz odakları görülmektedir (95).

Böbrekte kortikal tıkanıklık, pelvis yakınında kanama ve orta derecede interstisyel lenfositik nefrit belirlenmiştir (81, 106). Göz küresi çevresindeki iskelet kasında, hiyalin dejenerasyonu, nekroz ve hafif interstisyel mononükleer hücre infiltrasyonu rapor edilmiştir (107)

Yetişkin inekteki histopatolojik bulgular; Sawada ve ark. (2000) yaptığı bir çalışmada, *N. caninum*’u izole ettikleri yetişkin bir inekte (2 yaş) gliosis, fokal myozitis ve myokarditis, karaciğer ve böbrekte de mononükleer hücre

infiltrasyonu varlığından bahsetmişlerdir. Ancak *N. caninum* takizoitleri histopatolojik olarak hiçbir sığır dokusu kesitinde tanımlanmamıştır (108). Campero ve ark (2015) yaptığı bir çalışmada, 10 yaşında abort yapmış ve *N. caninum* seropozitif olan anneden doku örnekleri toplamışlardır. Beyinde, hafif lenfositik meningoensefalit, kortekste perivasküler hücre infiltrasyonu, hafif lenfositik infiltrasyon, hafif multifokal gliosis ve meninkslerde lenfosit infiltrasyonu, talamusta perivasküler hücre infiltrasyonu, ponsta lenfositik infiltrasyon ve nekroz, gliosis, damarlarda mineralizasyon, medulla oblongata hücre infiltrasyonu, meninkslerde lenfosit infiltrasyonu gözlemlemişlerdir. Kalpte hafif multifokal interstisyel lenfositik miyokardit varlığı saptamışlardır. (106).

Plasentada; transplasental bulaş patogenezinin tanı ve açıklamasında yardımcı olabilir, ancak plasentada takizoitlere nadiren rastlanır. Plasentada, materno-fetal arayüzde mononükleer hücreler, villus choralisde replike edilmiş takizoitler ve villöz nekroz görülen lezyonlardır. Artan plasental T helper 1 sitokin seviyesi, *N. caninum* takizoitlerinin istila derecesi ile yakından ilişkilidir (106, 109). Plasentalardaki fibrin varlığı, parazite çok yakın zamanda maruz kaldığını düşündüren akut enfeksiyonların bir göstergesi olarak kabul edilebilir (110).

2.8.2.2. İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama, lezyonlarda *N. caninum* varlığını tespit etmek açısından Hematoksilen-Eozin (HE) boyamaya kıyasla daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, bu teknik abort etiyolojisinin doğru şekilde belirlenmesine olanak sağlayan önemli bir tanı yöntemi olarak değerlendirilmektedir. İmmünohistokimyasal boyamanın temel amacı, antijen-antikor reaksiyonlarından yararlanarak çeşitli doku ve hücre bileşenlerinin lokalizasyonunu ve miktarını belirlemektir. Bu teknik, işaretli antikorlar kullanılarak dokuda bulunan antijenlerin spesifik konumlarının tespit edilmesini sağlayan bir boyama yöntemi olarak tanımlanmaktadır (113). *N. caninum*'un tespitinde, bu patojene özgü poliklonal ve monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda, immünohistokimyasal yöntemlerin küçük doku örneklerinde dahi beyin dokusunda *N. caninum* varlığını güvenilir bir şekilde doğruladığı gösterilmiştir. (105). IHC yöntemleri nispeten düşük duyarlılığa, yüksek özgünlüğe sahiptir. Ancak karşılaştırılmalı yapılan IHC sonuçlarındaki farklılıkların kullanılan antikora ve laboratuvar yöntemlerine göre değişiklik gösterebileceği söylenmektedir (114).

IHC ile *N. caninum* beyin (102, 104), kalp (106), karaciğer (115) ve plasenta (116). gibi organlarda immunpozitiflik göstermiştir. Beyinde, serebellum ve dorsal kök ganglionları, medulla spinalis, medulla oblongata ve pons

bölgelerinde bazı dejeneratif nöronlarda, korteks ve beyaz cevher içerisinde *N. caninum* antijenleri için immünopozitiflik tespit edilmiştir (97) Karaciğerde, *N. caninum* antijenleri özellikle hematopoetik hücreler, hepatositler (81) ve Kupffer hücrelerinde pozitif reaksiyon göstermektedir (102). Ayrıca, böbrek tübül epitel hücreleri ile dalak makrofajlarında, timus ve lenf düğümlerindeki makrofajlarda *N. caninum* antijenleri immünopozitiflik sergilemiştir (81). Bunun yanı sıra, göz küresini çevreleyen çizgili miyofibrillerde de *N. caninum* antijenlerinin immünopozitif olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir (107).

2.8.2.3. İmmunofloresan boyama

Hücre veya doku bölümleri içerisindeki antijenik yapının dağılımını tanımlamak için antikorlar kullanılır. Bu işaretleyici spesifik antikora bağlanıp, hücre veya dokulardaki işaretleyicinin durumunu uygun mikroskop kullanılarak antijenin lokalizasyonunu belirlemede kullanılır. Bu antikor, floresan maddeyle işaretlenerek doku kesitine bağlanır. Boyanan hücre veya dokular antikorun yerini belirlemek için floresan mikroskopta, antikorlara bağlanan maddeler için uygun filtreler kullanılarak işaret yeşil, kırmızı veya mavi renklerde gözlenir (117).

Özkaraca ve ark. (2017), 102 sığır fetüsünde *N. caninum* pozitifliğini belirlemek için IHC ve IF yöntemlerini karşılaştırmıştır. IHC ile farklı organlarda daha fazla immünopozitiflik tespit edilirken, IF sadece 8 dalak dokusunda pozitiflik göstermiştir. Sonuçlar, IHC'nin daha güvenilir olduğunu, IF'nin ise spesifik olmayan boyamalar nedeniyle teşhiste zorluklara yol açabileceğini ortaya koymuştur. Bu nedenle, laboratuvar teşhisinde PCR ve IHC yöntemlerinin tercih edilmesi önerilmektedir (81).

2.9. Koruma ve Tedavi

Sığır neosporozisi için etkili bir tedavi bulunmasa da aşı uygulamaları mevcuttur. Ancak, en etkili kontrol stratejisi *N. caninum*'un yaşam döngüsünü kesmektir (87). Son konağın belirlenmesiyle korunma yöntemleri geliştirilmiş ve tedavi seçeneklerinin sınırlılığı nedeniyle kontrol önlemleri ön plana çıkmıştır (70). Enfeksiyonun yayılmasını önlemek için doğum sonrası plasenta ve ölü doğan buzağların uygun şekilde imha edilmesi, enfeksiyonun yayılımını azaltmada kritik bir rol oynamaktadır (6). Köpeklerin plasenta, atık fetüs ve ölü buzağları tüketmesi ile enfekte hayvan etlerinin köpeklere verilmesi önlenmelidir (6, 107). Köpek dışkılarının ortamdaki uzaklaştırılması, yem depolarının kontaminasyon riskini azaltırken, *N. caninum*'un son konakları için av olan rodentlerin yem alanlarından uzak tutulması da ek bir korunma sağlamaktadır (118). Seropozitif inekler üreme programlarından çıkarılmalı, ari

işletmelere hayvan girişlerinde serolojik testler uygulanmalıdır. Ayrıca, periyodik serolojik taramalar, hastalığın kontrolünde önemli bir yer tutmaktadır (119).

Toltrazuril, protozoon enfeksiyonlarına karşı kullanılan antiparaziter bir ilaç olup, farelerde ve buzağılarda takizoit yayılımını geciktirmiş olmasına rağmen enfeksiyonu tamamen kontrol edemediğini göstermiştir. (120, 121). Monensin ve profilaktik ilaçlar genellikle başarısız olsada, Kanada’da kuru dönemde monensinle beslemenin seropozitifliği azalttığı belirlenmiştir (122). Daha önce akut neosporozis modelinde akciğerlerdeki parazit yükünü azaltmada etkili olduğu gösterilen buparvaquone, gebe fare modelinde değerlendirilmiştir. Buparvaquone, gebeliğin 7. gününde deneysel olarak enfekte edilen farelerinde transplasental bulaşı inhibe etmiş ve yavrularda klinik belirtileri azaltmıştır. Ancak annelerde serebral enfeksiyon üzerinde herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir (123).

2.10. Sonuç

Neospora caninum, sığırılarda hem akut hem de kronik enfeksiyonlara neden olan ve ciddi ekonomik kayıplara yol açan bir protozoondur. Akut enfeksiyon döneminde, bağışıklık sistemi tarafından yeterince baskılanamazsa takizoitler hızla çoğalır, çeşitli organlara yayılır ve doku hasarına neden olur. Bu süreç, özellikle plasenta ve fetüsü etkileyerek transplasental bulaşa ve abortlara yol açabilir. Kronik enfeksiyon durumunda ise parazit, konak hücrelerde bradizoit formuna dönüşerek doku kistleri oluşturur ve latent enfeksiyon halinde kalabilir.

Özellikle vertikal bulaşın yaygın olması, hastalığın nesiller boyunca sürü içinde kalmasına neden olarak uzun vadeli kontrolü zorlaştırmaktadır. Etkili bir kontrol ve eradikasyon stratejisi geliştirebilmek için, serolojik, histopatolojik ve moleküler tanı yöntemlerinin kullanılması, hassas hayvanların belirlenmesi ve üreme yönetiminin dikkatli planlanması gerekmektedir. Sonuç olarak, neosporozis, sürü yönetimi ve hayvan sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaya devam etmekte olup, kontrol altına alınabilmesi için bütüncül yaklaşımlar gerektirmektedir.

Kaynaklar

1. Reichel, M. P., Wahl, L. C., & Ellis, J. T. (2020). Research into *Neospora caninum*: What have we learnt in the last thirty years? *Pathogens*, 9(505).
2. Eşki, F., & Ütük, A. E. (2018). Detection of anti-*Neospora caninum* antibodies in cattle in Adana province of Turkey. *Van Veterinary Journal*, 29(2), 93–99.
3. Khan, A., Shaik, J. S., Sikorski, P., Dubey, J. P., & Grigg, M. E. (2019). Neosporosis: An overview of its molecular epidemiology and pathogenesis. *Engineering, In Press*.
4. Salehi, N., Haddadzadeh, H. R., Shayan, P., Vojgani, M., & Bolorch, M. (2010). Serological study of *Neospora caninum* in pregnant dairy cattle in Tehran, Iran. *International Journal of Veterinary Research*, 4(2), 113–116.
5. Pereira, G. R., Vogel, F. S. F., Bohrer, R. C., da Nóbrega Jr, J. E., Ilha, G. F., da Rosa, P. R. A., ... & Gonçalves, P. B. D. (2014). *Neospora caninum* DNA detection by TaqMan real-time PCR assay in experimentally infected pregnant heifers. *Veterinary parasitology*, 199(3-4), 129-135.
6. Dubey, J. P. (2003). Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *The Korean journal of parasitology*, 41(1), 1.
7. Dubey, J. P., Schares, G., & Ortega-Mora, L. (2007). Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. *Clinical microbiology reviews*, 20(2), 323-367.
8. Amdouni, Y., Rjeibi, M. R., Awadi, S., Rekik, M., & Gharbi, M. (2018). First detection and molecular identification of *Neospora caninum* from naturally infected cattle and sheep in North Africa. *Transboundary and emerging diseases*, 65(4), 976-982.
9. Dubey, J. P., Jenkins, M. C., Rajendran, C., Miska, K., Ferreira, L. R., Martins, J., ... & Choudhary, S. (2011). Gray wolf (*Canis lupus*) is a natural definitive host for *Neospora caninum*. *Veterinary parasitology*, 181(2-4), 382-387.
10. Uzêda, R. S., Schares, G., Ortega-Mora, L. M., Madruga, C. R., Aguado-Martinez, A., Corbellini, L. G., ... & Gondim, L. F. P. (2013). Combination of monoclonal antibodies improves immunohistochemical diagnosis of *Neospora caninum*. *Veterinary parasitology*, 197(3-4), 477-486.
11. González-Warleta, M., Castro-Hermida, J. A., Calvo, C., Pérez, V., Gutiérrez-Expósito, D., Regidor-Cerrillo, J., ... & Mezo, M. (2018). Endogenous transplacental transmission of *Neospora caninum* during

- successive pregnancies across three generations of naturally infected sheep. *Veterinary research*, 49(1), 1-12.
12. Dubey, J. P., & Lindsay, D. S. (1989b). Transplacental *Neospora caninum* infection in cats. *The Journal of Parasitology*, 765-771.
 13. Andreotti, R., Barros, J. C., Pereira, A. R., Oshiro, L. M., Cunha, R. C., & Figueiredo Neto, L. F. (2010). Association between seropositivity for *Neospora caninum* and reproductive performance of beef heifers in the Pantanal of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 19, 119-123.
 14. La Perle, K. M., Del Piero, F., Carr, R. F., Harris, C., & Stromberg, P. C. (2001). Cutaneous neosporosis in two adult dogs on chronic immunosuppressive therapy. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 13(3), 252-255.
 15. Rodrigues, A. A. R., Gennari, S. M., Aguiar, D. M. D., Sreekumar, C., Hill, D. E., Miska, K. B., ... & Dubey, J. P. (2004). Shedding of *Neospora caninum* oocysts by dogs fed tissues from naturally infected water buffaloes (*Bubalus bubalis*) from Brazil. *Veterinary Parasitology*, 124(3-4), 139-150.
 16. Bartley, P. M., Wright, S. E., Zimmer, I. A., Roy, S., Kitchener, A. C., Meredith, A., ... & Katzer, F. (2013). Detection of *Neospora caninum* in wild carnivorans in Great Britain. *Veterinary parasitology*, 192(1-3), 279-283.
 17. Gondim, L. F., McAllister, M. M., Pitt, W. C., & Zemlicka, D. E. (2004). Coyotes (*Canis latrans*) are definitive hosts of *Neospora caninum*. *International journal for parasitology*, 34(2), 159-161.
 18. Mohammed, O. B., Amor, N., Omer, S. A., & Alagaili, A. N. (2020). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in Dromedary camels (*Camelus dromedarius*) from Saudi Arabia. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 29(1), e019119.
 19. Donahoe, S. L., Lindsay, S. A., Krockenberger, M., Phalen, D., & Šlapeta, J. (2015). A review of neosporosis and pathologic findings of *Neospora caninum* infection in wildlife. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, 4(2), 216-238.
 20. Villa, L., Gazzonis, A. L., Allievi, C., Zanzani, S. A., Mortarino, M., & Manfredi, M. T. (2022). Prevalence of *Neospora caninum* antibodies in fattening pigs and sows from intensive farms in northern Italy. *Parasitology Research*, 121(3), 1033-1040.

21. Sayari, M., Namavari, M., & Mojaver, S. (2016). Seroprevalence of *Neospora caninum* infection in free ranging chickens (*Gallus domesticus*). *Journal of Parasitic Diseases*, 40, 845-847.
22. de Barros, L. D., Taroda, A., Martins, T. A., Miura, A. C., de Seixas, M., Sammi, A. S., ... & Garcia, J. L. (2017). Survey of *Neospora caninum* in eared doves (*Zenaida auriculata*) in Southern Brazil. *Acta tropica*, 174, 132-135
23. Lukášová, R., Kobédová, K., Halajian, A., Bártoová, E., Murat, J. B., Rampedi, K. M., & Luus-Powell, W. J. (2018). Molecular detection of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in birds from South Africa. *Acta Tropica*, 178, 93-96.
24. Sato, A. P., Silva, T. C. E. D., Pontes, T. P. D., Konell, A. L., Barros, L. D. D., Varaschin, M. S., ... & Locatelli-Dittrich, R. (2024). Molecular detection of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in seabirds collected along the coast of Santa Catarina, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 33, e003624.
25. Ayvazoğlu Demir, P., Aydin, E., & Ayvazoğlu, C. (2019). Estimation of the Economic Losses Related to Calf Mortalities Kars Province, in Turkey. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*, 25(3).
26. Demir, A.P., Eşki, F., Ütük, A.E. (2020). Estimating the total economic costs of *Neospora caninum* infections in dairy cows in Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 52:3251–3258.
27. Şentürk, S., Temizel, E.M., Kasap, S. (2020). Bir Buzağda Klinik Kongenital Neosporozis. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 44(2), 109-11.
28. Bjerkås, I., Mohn, S. F., & Presthus, J. (1984). Unidentified cyst-forming sporozoan causing encephalomyelitis and myositis in dogs.
29. O'Toole, D., & Jeffrey, M. (1987). Congenital sporozoan encephalomyelitis in a calf. *The Veterinary Record*, 121(24), 563-566.
30. Dubey, J. P., Carpenter, J. L., Speer, C. A., Topper, M. J., & Uggla, A. N. D. A. (1988a). Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 192(9), 1269-1285.
31. Dubey, J. P., Hattel, A. L., Lindsay, D. S., & Topper, M. J. (1988b). Neonatal *Neospora caninum* infection in dogs: isolation of the causative agent and experimental transmission.
32. King, J. S., Slapeta, J., Jenkins, D. J., Al-Qassab, S. E., Ellis, T. J., & Windsor, P. A. (2010). Australian dingoes are definitive hosts of *Neospora caninum*. *International Journal of Parasitology*, 40(8), 945–950.

33. Collantes-Fernández, E., Arrighi, R. B. G., Álvarez-García, G., Weidner, J. M., Regidor-Cerrillo, J., Boothroyd, J. C., Ortega-Mora, L. M., & Barraga, A. (2012). Infected dendritic cells facilitate systemic dissemination and transplacental passage of the obligate intracellular parasite *Neospora caninum* in mice. *PLoS ONE*, 7(3), e32123.
34. Marugan-Hernandez, V. (2017). *Neospora caninum* and bovine neosporosis: Current vaccine research. *Journal of Comparative Pathology*, 157, 193–200.
35. Khan, A., Shaik, J. S., Sikorski, P., Dubey, J. P., & Michael, E. G. (2020). Neosporosis: An overview of its molecular epidemiology and pathogenesis. *Engineering*, 6(1), 10–19.
36. Jardine, J. E. (1996). The ultrastructure of bradyzoites and tissue cysts of *Neospora caninum* in dogs: Absence of distinguishing morphological features between parasites of canine and bovine origin. *Veterinary Parasitology*, 62, 231–240.
37. Marugan-Hernández, V., Ortega-Mora, L. M., Aguado-Martínez, A., Jiménez-Ruíz, E., & Álvarez-García, G. (2011). Transgenic *Neospora caninum* strains constitutively expressing the bradyzoite NCSAG4 protein proved to be safe and conferred significant levels of protection against vertical transmission when used as live vaccines in mice. *Vaccine*, 29(44), 7867–7874.
38. Dubey JP, Hemphill A, Calero-Bernal R, Schares G. (2017) Neosporosis in animals. 1 st ed. London: Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group. ISBN: 9781498752541
39. Kul, O. (2012). Epidemiology and pathogenesis of *Neospora caninum* infection: Special emphasis to neosporosis status of Turkey. *Animal Health, Production and Hygiene*, 1(2), 70–79.
40. Lindsay, D. S., Dubey, J. P., & Duncan, R. B. (1999b). Confirmation that the dog is a definitive host for *Neospora caninum*. *Veterinary Parasitology*, 82(4), 327–333.
41. Dubey, J. P., Mehlhorn, H., & Heydorn, A. O. (2002). *Neospora caninum*: Is it really different from *Hammondia heydorni* or is it a strain of *Toxoplasma gondii*? An opinion. *Parasitology Research*, 86, 169–178.
42. McAllister, M. M., Dubey, J. P., Lindsay, D. S., Jolley, W. R., Wills, R. A., & McGuire, A. M. (1998). Dogs are definitive hosts of *Neospora caninum*. *International Journal for Parasitology*, 28, 1473–1478.
43. Lindsay, D. S., Lenz, S. D., Blagburn, B. L., & Brake, D. A. (1999). Characterization of temperature-sensitive strains of *Neospora caninum* in mice. *The Journal of parasitology*, 64-67.

44. <http://taxonomicon.taxonomy.nl/TaxonTree.aspx?id=637468&src=0>
Erişim Tarihi: 06.09.2022)
45. Ribeiro, C. M., et al. (2019). Meta-analysis of the prevalence and risk factors associated with bovine neosporosis. *Tropical Animal Health and Production*, 51, 1783–1800.
46. Mor, N., & Akça, A. (2012). Kars yöresinde sığır ve köpeklerde *Neospora caninum* üzerine epidemiyolojik araştırmalar: Gruplar arası çalışma. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(Suppl-A), A193–A199.
47. Dubey, J. P., Buxton, D., & Wouda, W. (2006). Pathogenesis of bovine neosporosis. *Journal of Comparative Pathology*, 134(1), 1–23.
48. Gliga, D. S., Basso, W., Ardüser, F., Moore-Jones, G., Schares, G., Zanolari, P., & Frey, C. F. (2022). Switzerland-wide *Neospora caninum* seroprevalence in female cattle and identification of risk factors for infection. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 1059697.
49. Ying, Z., Zhu, Z. F., Yang, X., Liu, J., & Liu, Q. (2022). Prevalence and associated risk factors of *Neospora caninum* infection among cattle in mainland China: A systematic review and meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, 201, 105593.
50. Ichikawa-Seki, M., Guswanto, A., Allamanda, P., Mariamah, E. S., Wibowo, P. E., & Nishikawa, Y. (2016). Seroprevalence of antibody to NcSAG1 antigen of *Neospora caninum* in cattle from Western Java, Indonesia. *Journal of Veterinary Medical Science*, 78(1), 121–123.
51. Gaber, A., Hegazy, Y. M., Oreiby, A. F., & Al-Gaabary, M. H. (2021). Neosporosis: A neglected abortifacient disease in Egypt, seroprevalence and farmers' knowledge, attitudes, and practices. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 72(3), 3109–3116.
52. Ayinmode, A., Akinseye, V., Schares, G., & Cadmus, S. (2017). Serological survey of toxoplasmosis, neosporosis, and brucellosis among cattle herds in Oyo State, south-western Nigeria. *African Journal of Infectious Diseases*, 11(2), 95–101.
53. Kowalczyk, S. J., Czopowicz, M., Weber, C. N., Müller, E., Witkowski, L., & Kaba, J. (2016). Herd-level seroprevalence of *Neospora caninum* infection in dairy cattle in central and northeastern Poland. *Acta Parasitologica*, 61, 63–65.
54. Gharekhani, J., Yakhchali, M., & Heidari, R. (2022). Molecular detection and phylogenetic analysis of *Neospora caninum* in various hosts from Iran. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 80, 101737.

55. Bernardes, J. C., et al. (2024). Seroprevalence and risk factors for *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dairy cattle from São Paulo State, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 33(2), e006024. <https://doi.org/10.1590/S1984-29612024028>
56. Shahiduzzaman, M., et al. (2024). First report of *Neospora caninum* from aborted fetuses of cattle, sheep, and goats in Bangladesh. *Journal of Advanced Veterinary and Animal Research*, 11(3), 618.
57. Waap, H., et al. (2022). Seroprevalence and risk factors for *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in cattle in Portugal. *Animals*, 12(16), 2080. <https://doi.org/10.3390/ani12162080>
58. Hebbar, B. K., et al. (2022). Seroprevalence and associated risk factors of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infections in cattle in Central India. *Parasitology International*, 87, 102514. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2022.102514>
59. Klun, I., et al. (2019). Seroprevalence of *Neospora caninum* infection and associated risk factors in dairy cattle in Serbia. *Parasitology Research*, 118(6), 1875–1883. <https://doi.org/10.1007/s00436-019-06329-2>
60. Kasap, S., Ertunc, S., Temizel, E. M., & Senturk, S. (2020). A study of *Neospora caninum* antibody seroprevalence in dairy cows in Turkey. *Department of Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey*.
61. Öncel, T., & Bıyikoğlu, G. (2003). Sakarya yöresi süt sığırlarında *Neospora caninum*. *Uludağ University Journal of Faculty of Veterinary Medicine*, 22(1–2).
62. Çelik, H. A., Kozan, E., Eser, M., Yılmaz, O., & Birdane, M. K. (2013). A research on seroprevalence of *Neospora caninum* in cattle. *Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 60, 99–102.
63. Yıldız, K., Gökpınar, S., Sürsal, N., & Değirmenci, R. (2017). Seroprevalence of *Neospora caninum* in dairy cattle raised in Çiçekdağı district of Kırşehir province. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 41(3), 135.
64. Köse, O., Adanır, R., Kocamüftüoğlu, M., & Çetin, Y. (2021). Investigation of *Neospora caninum* seroprevalence and association with reproductive problems in cows in Burdur Province of Turkey. *Iranian Journal of Parasitology*, 16(3), 386–393.
65. Alan, M., Çetin, Y., Sendağ, S., Akkan, H. A., & Karaca, M. (2011). Seroprevalence of antibodies against *Neospora caninum* in cows in Van Province. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(5), 767–771.

66. Pişkin, F. Ç., & Ütük, A. E. (2009). Ölü doğum ve abort yapan ineklerde *Neospora caninum* prevalansı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 20, 23–26.
67. Simsek, S., Utuk, A. E., Koroglu, E., Dumanli, N., & Risvanli, A. (2008). Seroprevalence of *Neospora caninum* in repeat breeder dairy cows in Turkey. *Archives Animal Breeding*, 51(2), 143–148.
68. Balkaya, I., Bastem, Z., Avcioğlu, H., & Onalan, S. K. (2012). Seroprevalence of *Neospora caninum* antibodies in cattle in Eastern Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 67(2).
69. Karatepe, B., & Karatepe, M. (2016). Seroprevalence of *Neospora caninum* in cattle in Niğde province, Turkey. *Israel Journal of Veterinary Medicine*, 71, 39–42.
70. Goodswen, S. J., Kennedy, P. J., & Ellis, J. T. (2013). A review of the infection, genetics, and evolution of *Neospora caninum*: from the past to the present. *Infection, Genetics and Evolution*, 13, 133–150.
71. Gharekhani, J., & Yakhchali, M. (2020). Vertical transmission of *Neospora caninum* in Iranian dairy cattle. *Annals of Parasitology*, 66(4), 495–500.
72. Aydın, L. (2016). Sığırlarda neosporosis. In M. A. Özcel (Ed.), *Veteriner hekimliğinde parazit hastalıkları 1* (2nd ed., pp. 65–70). Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını No:24. İzmir, Turkey.
73. Limoncu, H. (2022). İzmir yöresindeki ithal sığırlarda *Neospora caninum* enfeksiyonunun seroprevalansı. (Doktora tezi, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Aydın).
74. Dubey, J. P., & Lindsay, D. S. (1996). A review of *Neospora caninum* and neosporosis. *Veterinary Parasitology*, 67, 1–59.
75. Dubey, J. P., Hartley, W. J., Lindsay, D. S., & Topper, M. J. (1990). Fatal congenital *Neospora caninum* infection in a lamb. *The Journal of parasitology*, 127–130.
76. Toolan, D. P. (2003). *Neospora caninum* abortion in cattle: A clinical perspective. *Irish Veterinary Journal*, 56, 404–410.
77. Anderson, M. L., Andrianarivo, A. G., & Conrad, P. A. (2000). Neosporosis in cattle. *Animal Reproduction Science*, 60(61), 417–431.
78. Martins, T. A., et al. (2024). Isolation and immunological characterization of rhoptries from *Neospora caninum*. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 61, e219874–e219874.
79. Nazari, N., Khodayari, M. T., Hamzavi, Y., Raeghi, S., Karamati, S. A., Falahi, S., ... & Sajedi, M. T. (2023). Systematic review and meta-

- analysis of role of felids as intermediate hosts in the life cycle of *neospora caninum* based on serological data. *Acta parasitologica*, 68(1), 266-276.
80. Fehlbeg, H. F., Maciel, B. M., & Albuquerque, G. R. (2017). Identification and discrimination of *Toxoplasma gondii*, *Sarcocystis* spp., *Neospora* spp., and *Cryptosporidium* spp. by high-resolution melting analysis. *Plos one*, 12(3), e0174168.
 81. Özkara, M., İrehan, B., Parmaksız, A., Ekin, A. İ., & Çomaklı, S. (2017). Determination of *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in aborted bovine fetuses by duplex PCR, immunohistochemistry, and immunofluorescence methods. *Medycyna Weterynaryjna*, 73(6), 346–351.
 82. Wei, X. Y., An, Q., Xue, N. Y., Chen, Y., Chen, Y. Y., Zhang, Y., ... & Wang, C. R. (2022). Seroprevalence and risk factors of *Neospora caninum* infection in cattle in China from 2011 to 2020: a systematic review and meta-analysis. *Preventive Veterinary Medicine*, 203, 105620.).
 83. Almería, S., & López-Gatius, F. (2013). Bovine neosporosis: Clinical and practical aspects. *Research in Veterinary Science*, 95(2), 303–309.
 84. Dubey, J. P., Jenkins, M. C., Kwok, O. C. H., Ferreira, L. R., Choudhary, S., Verma, S. K., Villena, I., Butler, E., & Carstensen, M. (2013). Congenital transmission of *Neospora caninum* in white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). *Veterinary Parasitology*, 196, 519–522.
 85. De Meerschman, F., Focant, C., Detry, J., Rettigner, C., Cassart, D., & Losson, B. (2005). Clinical, pathological, and diagnostic aspects of congenital neosporosis in a series of naturally infected calves. *Veterinary Record*, 157, 115–118.
 86. Buxton, D., McAllister, M., & Dubey, J. P. (2002). The comparative pathogenesis of neosporosis. *Trends in Parasitology*, 18, 546–552.
 87. Almería, S., & López-Gatius, F. (2015). Markers related to the diagnosis and to the risk of abortion in bovine neosporosis. *Research in Veterinary Science*, 100, 169–175.
 88. Reichel, M. P. (2000). *Neospora* infection in New Zealand. *Surveillance*, 27(2), 16–18.
 89. Barr, B. C., Conrad, P. A., Dubey, J. P., & Anderson, M. L. (1991). *Neospora*-like encephalomyelitis in a calf: Pathology, ultrastructure, and immunoreactivity. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 3(1), 39–46.
 90. Kul, O., Ocal, N., Yildiz, K., Koray Albay, M., Atmaca, H. T., Dincel, G. C., & Gokpinar, S. (2010, May 26–29). Clinicopathologic findings in

- Neospora caninum*-infected born calves: Epidemiologic importance of clinical neosporosis in dairy cattle. *XVIII International Congress of Mediterranean Federation of Health and Production of Ruminants*, Durres, Albania.
91. Uesaka, K., Koyama, K., Horiuchi, N., Kobayashi, Y., Nishikawa, Y., & Inokuma, H. (2018). A clinical case of neosporosis in a 4-week-old Holstein Friesian calf which developed hindlimb paresis postnatally. *Journal of Veterinary Medical Science*, 80(2), 280–283.
 92. Ghanem, M. E., Suzuki, T., Akita, M., & Nishibori, M. M. (2009). *Neospora caninum* and complex vertebral malformation as possible causes of bovine fetal mummification. *Canadian Veterinary Journal*, 50, 389–392.
 93. Fioretti, D. P., Pasquai, P., Diaferia, M., Mangili, V., & Rosignoli, L. (2003). *Neospora caninum* infection and congenital transmission: Serological and parasitological study of cows up to the fourth gestation. *Journal of Veterinary Medicine*, 50, 399–404.
 94. De Macedo, B., De Macedo, M. F. S. B., Miura, A. C., Taroda, A., Cardim, S. T., Innes, E. A., Katzer, F., Cantón, A. J., Chianini, F., Headley, S. A., & Garcia, J. L. (2017). Occurrence of abortions induced by *Neospora caninum* in dairy cattle from Santa Catarina, southern Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 26(3), 275–280.
 95. Pescador, C. A., Corbellini, L. G., Oliveira, E. C., Raymundo, D. L., & Driemeier, D. (2007). Histopathological and immunohistochemical aspects of *Neospora caninum* diagnosis in bovine aborted fetuses. *Veterinary Parasitology*, 150, 159–163.
 96. McAllister, M. M., Gondim, L. F. M., Smith, R. F., Cripps, P. J., Kipar, A., Williams, D. J. L., & Trees, A. J. (2007). *Neospora caninum* in cattle: Experimental infection with oocysts can result in exogenous transplacental infection, but not endogenous transplacental infection in the subsequent pregnancy. *International Journal for Parasitology*, 37(14), 1631–1639.
 97. Nishimura, M., Kohara, J., Hiasa, J., Muroi, Y., Yokoyama, N., Kida, K., Xuan, X., Furuoka, H., & Nishikawa, Y. (2013). Tissue distribution of *Neospora caninum* in experimentally infected cattle. *Clinical and Vaccine Immunology*, 20, 309–312.
 98. Serrano-Martínez, M. E., Cisterna, C. A. B., Romero, R. C. E., Huacho, M. A. Q., Bermabé, A. M., & Albornoz, L. A. L. (2019). Evaluation of abortions spontaneously induced by *Neospora caninum* and risk factors

- in dairy cattle from Lima, Peru. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 28(2), 215–220.
99. Kamali, A., Seifi, H. A., Movassaghi, A. R., Razmi, G. R., & Naseri, Z. (2014). Histopathological and molecular study of *Neospora caninum* infection in bovine aborted fetuses. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 4(12), 990–994.
 100. Mahajan, V., Banga, H. S., & Filia, G. (2019). Patho-epidemiological and risk factor studies for detection of *Neospora*-associated abortion in cattle and buffaloes in Punjab, India. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties*, 38(3).
 101. Lértora, W. J., Mohr-Betiana, N., Mosqueda, M. G., & Sánchez-Negrette, M. (2010). Detección de *Neospora caninum* en fetos bovinos abortados espontáneamente en el nordeste argentino. *InVet*, 12, 173–182.
 102. Yıldız, K., Kul, O., Babur, C., Kılıç, S., Gazyagcı, A. N., Çelebi, B., & Gürcan, İ. S. (2009). Seroprevalence of *Neospora caninum* in dairy cattle ranches with high abortion rates: Special emphasis on serologic co-existence with *Toxoplasma gondii*, *Brucella abortus*, and *Listeria monocytogenes*. *Veterinary Parasitology*, 164(2–4), 306–310.
 103. Öcal, N., Atmaca, H. T., Albay, M. K., Deniz, A., Kalender, H., Yıldız, K., & Kul, O. (2014). A new approach to *Neospora caninum* infection epidemiology: Neosporosis in integrated and rural dairy farms in Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 38(2), 161–168.
 104. Irehan, B., et al. (2022). Investigation of *Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*, and *Tritrichomonas foetus* in abortions of cattle, sheep, and goats in Turkey: Analysis by real-time PCR, conventional PCR, and histopathological methods. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 89, 101867.
 105. Collantes-Fernandez, E., Rodriguez-Bertos, A., Arnaiz-Seco, I., Moreno, B., Aduriz, G., & Ortega-Mora, L. M. (2006). Influence of the stage of pregnancy on *Neospora caninum* distribution, parasite loads, and lesions in aborted bovine foetuses. *Theriogenology*, 65, 629–641.
 106. Campero, L. M., Venturini, M. C., Moore, D. P., Massola, L., Lagomarsino, H., García, B., ... & Campero, C. M. (2015). Isolation and molecular characterization of a new *Neospora caninum* isolate from cattle in Argentina. *Experimental parasitology*, 155, 8-12.
 107. Dubey JP, Hemphill A, Calero-Bernal R, Schares G. (2017) Neosporosis in animals. 1 st ed. London: Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group. ISBN: 9781498752541).

108. Sawada, M., Kondo, H., Tomioka, Y., Park, C. H., Morita, T., Shimada, A., & Umemura, T. (2000). Isolation of *Neospora caninum* from the brain of a naturally infected adult dairy cow. *Veterinary Parasitology*, 90(3), 247-252.
109. Nematollahi, A., Moghaddam, G. H., Jaafari, R., Ashrafi, H. J., & Norouz, I. M. (2013). Study on outbreak of *Neospora caninum*-associated abortion in dairy cows in Tabriz (Northwest Iran) by serological, molecular, and histopathologic methods. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(12), 942–946.
110. Benavides, J., Katzer, F., Maley, S. W., Bartley, P. M., Cantón, G., Palarea-Albaladejo, J., Purslow, C. A., Pang, Y., Rocchi, M. S., Chianini, F., Buxton, D., & Innes, E. A. (2012). High rate of transplacental infection and transmission of *Neospora caninum* following experimental challenge of cattle at day 210 of gestation. *Veterinary Research*, 43, 83.
111. Boger, L. A., & Hattel, A. L. (2003). Additional evaluation of undiagnosed bovine abortion cases may reveal fetal neosporosis. *Veterinary parasitology*, 113(1), 1-6.
112. Dubey, J. P. "Recent advances in *Neospora* and neosporosis." *Veterinary parasitology* 84.3-4 (1999): 349-367.
113. Korgun, E. T. (2001). İmmunohistokimyasal uygulamaları ve örnek protokoller. In R. Demir (Ed.), *Histolojik boyama teknikleri - Başvuru kitabı* (pp. 285–306). Palme Yayıncılık.
114. Van Maanen, C., Wouda, W., Schares, G., Von Blumröder, D., Conraths, F. J., Norton, R., Williams, D. J. L., Esteban Redondo, I., Innes, E. A., Mattsson, J. G., Björkman, C., Fernández-García, A., Ortega-Mora, L. M., Müller, N., Sager, H., & Hemphill, A. (2004).
115. Cabral, A. D., Camargo, C. N., Galleti, N. T. C., Okuda, L. H., Pituco, E. M., & Del Fava, C. (2009). Diagnosis of *Neospora caninum* in bovine fetuses by histology, immunohistochemistry, and nested-PCR. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, 18, 14-19.),
116. Regidor-Cerrillo, J., Arranz-Solís, D., Benavides, J., Gómez-Bautista, M., Castro-Hermida, J. A., Mezo, M., ... & González-Warleta, M. (2014). *Neospora caninum* infection during early pregnancy in cattle: how the isolate influences infection dynamics, clinical outcome and peripheral and local immune responses. *Veterinary research*, 45, 1-15.)
117. Piña, R., Santos-Díaz, A. I., Orta-Salazar, E., Aguilar-Vazquez, A. R., Mantellero, C. A., Acosta-Galeana, I., ... & Rosas-Arellano, A. (2022). Ten approaches that improve immunostaining: a review of the latest

- advances for the optimization of immunofluorescence. *International journal of molecular sciences*, 23(3), 1426.
118. Haddad, J. P. A., Dohoo, I. R., & VanLeeuwen, J. A. (2005). A review of *Neospora caninum* in dairy and beef cattle: A Canadian perspective. *Canadian Veterinary Journal*, 46(3), 230–243.
 119. Pabón, M., López-Gatius, F., García-Ispuerto, I., Bech-Sàbat, G., Nogareda, C., & Almería, S. (2007). Chronic *Neospora caninum* infection and repeat abortion in dairy cows: A 3-year study. *Veterinary Parasitology*, 20, 40–46.
 120. Ammann, P., Waldvogel, A., Breyer, I., Esposito, M., Müller, N., & Gottstein, B. (2004). The role of B- and T-cell immunity in toltrazuril-treated C57BL/6 WT, mu MT and nude mice experimentally infected with *Neospora caninum*. *Parasitology Research*, 93, 178–187.
 121. B. Gottstein, S. Eperon, W.J. Dai, A. Cannas, A. Hemphill, G. Greif. Efficacy of toltrazuril and ponazuril against experimental *Neospora caninum* infection in mice. *Parasitology Research*, 87 (2001), pp. 43-48.
 122. VanLeeuwen, J. A., Greenwood, S., Clark, F., Acorn, A., Markham, F., McCarron, J., & Handle, R. O. (2011). Monensin use against *Neospora caninum* challenge in dairy cattle. *Veterinary Parasitology*, 10, 372–376.
 123. Joachim, J., Aguado-Martínez, A., Manser, V., Wong, H. N., Haynes, R. K., & Hemphill, A. (2016). Repurposing of antiparasitic drugs: The hydroxy-naphthoquinone buparvaquone inhibits vertical transmission in the pregnant neosporosis mouse model. *Veterinary Research*, 47, 32.

Bölüm 6

Diş Hekimliğinde Manyetik Rezonans Görüntüleme

Esra Seden NAVRUZ¹

1.Giriş

Diş hekimliğinde görüntüleme teknikleri, tanısal doğruluğu artırarak klinik karar verme sürecinin temel taşlarından biri haline gelmiştir. Geleneksel radyografik yöntemler, çürük lezyonları, periodontal hastalıklar ve periapikal patolojilerin değerlendirilmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır¹. Ancak modern diş hekimliği pratiğinde, konvansiyonel iki boyutlu görüntüleme yöntemleri; özellikle karmaşık anatomik bölgelerin ve derin dokuların detaylı analizinde yetersiz kalabilmektedir². Bu nedenle, konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi ileri görüntüleme teknikleri, maksillofasiyal yapılar ile ilişkili patolojilerin üç boyutlu değerlendirilmesine olanak tanıyarak hem tanı doğruluğunu artırmakta hem de cerrahi ve invaziv işlemler öncesinde risklerin minimize edilmesini sağlamaktadır^{3,4}. Özellikle implant planlaması, temporomandibular eklem bozuklukları ve travma gibi kompleks vakalarda yüksek çözünürlüklü görüntüler hekime daha güvenli ve etkili bir tedavi yolu sunar. Dolayısıyla, diş hekimliğinde görüntüleme tekniklerinin uygun ve etkin kullanımı, sadece tanısal bir araç değil, aynı zamanda hasta güvenliğini ve tedavi başarısını doğrudan etkileyen kritik bir faktördür.

2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) Teknolojisi

2.1 Manyetik Rezonans Görüntüleme Tarihi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tarihçesi, nükleer manyetik rezonans (NMR) fenomeninin keşfi ve temel fizik prensiplerinin ortaya konulmasıyla şekillenmiştir. 1971 yılında Paul C. Lauterbur'un çalışmalarıyla modern MRG tekniğinin temelleri atılmış olup, bu buluş genellikle ona atfedilmektedir⁵.

¹ Uzm.Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, ORCID ID: 0009-0005-2697-4123,

Ancak, MRG'nin kökenleri 1924 yılına kadar uzanır ve hidrojen atomunun manyetik özelliklere sahip olduğunun keşfiyle ilişkilidir⁶.

Daha sonra, Isidor Rabi 1937'de maddelerin manyetik özelliklerini inceleyebilen ilk temel NMR cihazını geliştirmiştir⁷. Ancak bu cihaz, yalnızca gaz halindeki maddeleri analiz edebilmesi ve verileri yalnızca dolaylı olarak ölçebilmesi gibi iki temel kısıtlama taşımaktaydı. Bu sınırlamalar, 1946 yılında Bloch ve Purcell tarafından gerçekleştirilen çalışmalar ile aşılmıştır^{8,9}.

MRG'nin gelişiminde önemli bir adım da Richard Ernst'in 1975 yılında Fourier Transform tekniğini tanımlaması olmuştur. Bu çalışmaların sonucunda, 1977'de Raymond Damadian tarafından ilk kez tüm vücut manyetik rezonans görüntüsü elde edilmiştir¹⁰. Ardından, multiplanar görüntüleme, kontrast madde uygulamaları, hızlı görüntüleme sekansları ve fonksiyonel MR gibi yeniliklerle birlikte MRG, gelişen teknolojiyle paralel olarak daha da ilerlemiştir.

2.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme Prensipleri

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sürecinde temel sinyal kaynağı protonlardan elde edilen rezonans sinyalleridir. Burada belirtilen proton terimi, tek bir protona sahip olan hidrojen atomunu ifade etmektedir. Protonların bu süreçte sinyal üretiminde rol alması, onların ve birçok temel parçacığın sahip olduğu içsel bir özellik olan "spin" kavramına dayanmaktadır.

Spin özelliği, proton veya nötron sayısı tek olan atom çekirdeklerinde de mevcuttur. Bu nedenle oksijen, flor, sodyum, fosfor ve potasyum gibi izotoplar da MRG'de sinyal kaynağı olarak kullanılabilir^{11,12}. Ancak, farklı çekirdeklerden sinyal elde edilebilmesine rağmen, protonlar hem biyolojik dokuların büyük ölçüde sudan oluşması nedeniyle yüksek doğal bollukları hem de büyük jiromanyetik oranları sebebiyle MRG'de öncelikli olarak tercih edilmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sistemi; veri toplama bölümü, bilgisayar sistemi ve görüntüleme birimi olmak üzere üç temel bileşenden oluşmaktadır. Veri toplama bölümü, güçlü manyetik alan oluşturan mıknatıslardan meydana gelmekte olup, bu bölümde kesit almayı sağlayan gradiyent sargılar ile radyo frekans (RF) dalgalarını ileten ve algılayan RF sargıları bulunmaktadır. Bilgisayar sistemi, toplanan verileri işleyerek görüntü oluşturan gelişmiş bir işlem birimi olarak işlev görmektedir. Görüntüleme birimi ise, aynı zamanda kontrol ünitesi olarak kullanılan, yüksek çözünürlüklü görüntülerin işlendiği ve analiz edildiği monitörlerden oluşmaktadır¹³.

Bir MR görüntüsü elde edilebilmesi için hasta öncelikle güçlü bir manyetik alan oluşturan mıknatısın içerisine yerleştirilir. Bu manyetik alan, vücuttaki birçok atom çekirdeğinin, özellikle hidrojen atomlarının, manyetik alana paralel veya antiparalel hizalanmasına neden olur. Tarayıcıdan hastaya uygulanan RF

dalgaları, bazı hidrojen çekirdeklerinin bu enerjiyi absorbe etmesini sağlar. RF pulsunun kesilmesiyle, absorbe edilen enerji vücuttan salınır ve tarayıcıda bulunan bobinler (koiller) tarafından sinyal olarak algılanır. Elde edilen bu sinyaller, hidrojen atomlarının dağılım haritasına dayalı olarak MR görüntüsünü oluşturur.

MR görüntüleme sistemlerinde manyetik alan, sabit bir eksternal permanent mıknatıs tarafından sağlanmaktadır. Manyetik alana dik yönde uygulanan RF dalgaları, dokulardaki protonların dönme eksenini xy (transvers) düzlemine çevirir. Protonların bu düzleme tamamen yönlendirilmesi sürecine "enine mıknatıslanma" adı verilmektedir. RF dalgalarının kesilmesiyle birlikte, protonlar orijinal hizalanma konumlarına dönmeye başlar ve bu süreç "relaksasyon" olarak tanımlanır. MR sinyali, enine mıknatıslanma sonucunda elde edilen sinyallerden meydana gelir ve iki bağımsız süreç aracılığıyla zayıflar. Bunlardan ilki, boyuna manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için geçen süre olarak tanımlanan **T1 relaksasyon süresidir**. İkinci süreç ise **T2 relaksasyon süresi** olup, enine manyetizasyonun başlangıçtaki değerinin %37'sine inmesi için geçen süreyi ifade eder.¹³

Manyetik alan şiddeti "Tesla (T)" birimi ile ölçülmektedir. 1 Tesla, 10.000 Gauss'a eşdeğer olup, manyetik alanın 1 cm²'lik bir alandan geçen manyetik alan çizgisi sayısının 1 olması durumunda, o manyetik alanın gücü 1 Gauss olarak kabul edilir. MR sistemlerinde manyetik alan şiddeti yaygın olarak 1,5 Tesla (T) olmakla birlikte, 0,1 ile 4 Tesla arasında değişen sistemler de bulunmaktadır.^{1,13} . Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temel olarak **T1 ağırlıklı** ve **T2 ağırlıklı** olmak üzere iki ana sekans kullanılmaktadır. **T1 ağırlıklı sekanslar**, yüksek yumuşak doku kontrastı ve üstün uzaysal çözünürlük sağlayarak anatomik yapıların detaylı incelenmesine olanak tanımaktadır. **T2 ağırlıklı sekanslar** ise doku içindeki patolojik değişikliklerin saptanmasını kolaylaştırarak sinyal yoğunluğundaki farklılıkların ayırt edilmesini mümkün kılmaktadır. Dokular tarafından üretilen sinyalin parlaklık düzeyleri, "sinyal intensitesi" olarak adlandırılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme, radyolüsent (siyah) görüntüler, **hiposinyal** ya da **hipointens** olarak tanımlanırken, radyoopak (parlak, açık renkli) görüntüler **hipersinyal** ya da **hiperintens** olarak adlandırılır. Bu iki uç arasında yer alan bölgeler ise **izointens** olarak nitelendirilmektedir. Beyaz ve açık tonlar, artmış sinyal yoğunluğunu ifade ederken, koyu siyah alanlar, sinyalin çok düşük olduğu veya tamamen yok olduğu bölgeleri gösterir¹³. T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda lezyonların sinyal yoğunluğu özellikleri, içeriklerine (örneğin kan, yağ, sıvı vb.) bağlı olarak farklılık göstermektedir.

Tablo 1. MRG’de lezyonların sinyal intensite özellikleri

Lezyon	T1	T2	Yorum
Kist (sıvı)	Hipointens	Hiperintens	Basit kist kontrast madde ile boyanma göstermez
Kan	Hiperintens	Evreye göre değişir	Yağ baskılı sekanslarda sinyali baskılanmaz
Yağ	Hiperintens	Hafif hiperintens	Yağ baskılı sekanslarda sinyali baskılanarak hipointens görülür
Proteinöz/müsinöz içerik	Hiperintens	Hipointens	
Fibrozis/ kalsifi kasyon	Hipointens	Hipointens	Fibrozis geç dönemde kontrast tutar
Malign / benign kitle lezyonları	İçeriğine göre değişmekle birlikte hipointens (heterojen)	İçeriğine göre değişmekle birlikte hiperintens (heterojen)	Kontrast madde ile solid kesimleri boyanma gösterir

2.3 Teknik Özellikler ve Farklı MR Makineleri

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) cihazları, manyetik alan şiddetleri, tasarımları ve uygulama alanlarına göre farklılık göstermektedir. En yaygın kullanılan MRG cihazları, 1,5 Tesla (T) ve 3 Tesla (T) manyetik alan şiddetlerine sahip olanlardır. 1,5 T’lik cihazlar, genellikle rutin klinik görüntüleme işlemleri için yeterli çözünürlüğü sağlarken, 3 T’lik cihazlar daha yüksek çözünürlük ve daha fazla sinyal yoğunluğu sunarak daha ayrıntılı görüntüleme olanakları sağlar¹⁴. Ayrıca, düşük güçlü 0,2 T cihazlar, daha düşük maliyetli ve taşınabilir çözümler olarak bazı özel uygulamalar için kullanılmaktadır. 7 Tesla gibi yüksek güçlü cihazlar ise araştırma ve nörolojik görüntüleme gibi alanlarda kullanılır; bu cihazlar, daha büyük manyetik alanlar sağlayarak ince detayların daha net bir şekilde görüntülenmesine olanak tanır¹⁵. Bunun dışında, kapalı ve açık tip MRG cihazları da mevcuttur. Kapalı cihazlar daha güçlü manyetik alanlar sağlarken, açık cihazlar hasta konforunu artırmak amacıyla daha geniş ve açık alanlar sunar. Bu cihazların seçiminde, görüntü kalitesi, hasta ihtiyaçları ve kullanım amacına bağlı olarak farklı tercihler yapılmaktadır.¹⁶

3. MR’ın Diş Hekimliğinde Avantajları ve Dezavantajları

MRG’nin avantajları:

- İyonize radyasyon kullanılmaması
- Noninvaziv bir yöntem olması
- Multiplanar görüntüleme olanağı sağlaması
- Yumuşak dokuyu yüksek kontrast çözünürlüğü ile gösterebilmesi

- Kemik iliğinin görüntülenmesi
- İnflamatuvar süreçlerin incelenebilmesi
- Kontrast maddelere karşı alerjisi olan hastalarda güvenle kullanılabilir olması ^{1,17}

MRG'nin dezavantajları:

- Görüntüleme süresinin uzun olması ve buna bağlı hareket artefaktının gelişebilmesi
- Klostrofobik hastalara sedasyon gerektirmesi
- Kemik, kalsifiye doku ve kalsifikasyon gibi sert dokuların iyi görüntülenememesi
- Ekipman ve hasta maliyetinin pahalı olması ve her merkezde bulunmaması
- Pace-maker ve ferromanyetik materyallerden yapılmış kalp kapağı, protez ve kalp pili taşıyanların incelenmesinin tehlikeli olması
- Dentoalveolar bölgede metal içeriğe sahip dental restorasyon ve implantlara bağlı artefaktlar
- Görüntü elde edilmesi ve değerlendirilmesinin zor olması ^{1,17}

MRG'nin kontraendikasyonları:

Kesin kontraendikasyonlar:

- Kalp pili taşıyan hastalar
- Eski serebral anevrizmal klips varlığı
- Vücudunda mermi veya şarapnel parçası gibi yabancı cisim olan hastalar
- Koklear implanta sahip hastalar ^{1,17}

Rölatif kontraendikasyonlar:

- Metalik kalp kapağı protezi (eski tip) varlığı
- Klostrofobik hastalar ^{1,17}

4. Dış Hekimliğinde MR Kullanım Alanları

4.1 Çürük Teşhisi ve Pulpanın İncelenmesi

Çürük, gözenekli yapısı ve sıvı infiltrasyonu nedeniyle MRG'de hiperintens sinyal ile belirlenir. Çürük lezyonlarını ölçmek için altın standart bir yöntem bulunmadığından, MRG'deki görüntüsü ile gerçek boyutu arasındaki uyum üzerine bir çalışma yapılmamıştır. ¹⁸MRG, ödem ve ardından gelen sinyal artışı nedeniyle, demineralizasyon veya kemik rezorpsiyonu olmadan bile periapikal inflamasyonu erken evrelerde tespit edebilir ¹⁹. Periapikal granülomlar veya kistlerin varlığında, KIBT'deki radyölüsensinin aksine MRG'de sinyal hiperintensitesi görülür ²⁰. Mevcut verilere dayanarak, sinyal yoğunluğu, sinyal

homojenliği, kenarlar, düşük yoğunluklu kontur ve kontrast dağılım modeli gibi çeşitli MRG görüntüleme özellikleri, kist ve granülom arasındaki ayrımı belirlemek için kullanılmıştır²¹. MRG ve KIBT karşılaştırıldığında, MRG'nin lezyonları fazla tahmin ettiği görülmektedir²².

4.2 Temporomandibular Eklem

Temporomandibular eklemi (TME) doğru bir şekilde görüntülemek için konvansiyonel radyoloji, ortopantomograf, KIBT ve MRG gibi çeşitli görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Görüntüleme, temporomandibular eklem bozukluklarının ayırıcı tanısına katkıda bulunabilir. Yaygın eklem bozuklukları arasında artrit ve internal düzensizlik bulunur. Temporomandibular eklemdaki kemik değişiklikleri KIBT ile net bir şekilde görüntülenebilir. MRG, eklemin iç anatomisini görüntülemeye daha üstündür ve internal düzensizliklerin değerlendirilmesinde tercih edilen yöntemdir. ²³T1 ağırlıklı görüntüler, eklemin detaylı bir şekilde incelenmesini sağlar. Artiküler eminens, zigomatik proses ve kondil içerisindeki sarı kemik iliği, yağ dokusunun kısa T1 süresine sahip olması nedeniyle yüksek sinyal intensitesi göstermektedir. Bilaminar zon ve lateral pterygoid kas orta derecede sinyal intensitesine sahipken, disk düşük sinyal intensitesi ile görüntülenmektedir. TME ve çene kemiğinde kemik iliğini etkileyen değişiklikler MRG ile gözlemlenebilir. MRG, kemik iliğini in vivo olarak doğrudan görüntüleyebilen günümüzdeki tek yöntemdir. ²⁴

4.3 Bifosfanat Kullanımına Bağlı Çene Osteonekrozu (MRONJ)

MRONJ, altta yatan vasküler değişikliklerin çene kemiklerinde nekroza neden olduğu, potansiyel olarak tekrarlayan ve ilerleyici bir hastalıktır. Bu hastalık genellikle bifosfonat tedavisi, denosumab tedavisi veya kanser tedavileri gibi tedavi yöntemlerine bağlı olarak gelişir. Bifosfonat tedavisi özellikle kemik erimesini tedavi etmek amacıyla kullanılır, ancak bu tedavi uzun süreli kullanıldığında kemiklerde iyileşme sürecini engelleyebilir ve nekroza yol açabilir²⁵. MRG, çene bölgesindeki kemik iliği ödemi, periostal reaksiyonlar, kemik dokusunda nekroz ve osteoliz gibi patolojik bulguları tespit edebilir. MRG'nin bu hastalıkta kullanılmasının en büyük avantajı, kemik ve yumuşak dokuların ayrıntılı bir şekilde görüntülenebilmesidir. Özellikle, MRG'nin **T1-ağırlıklı sekansları** osteonekrotik alanları ve kemik iliği değişikliklerini belirlemede son derece etkilidir. **T2-ağırlıklı sekanslar** ise iltihabi ve enfeksiyöz süreçlerin değerlendirilmesinde yardımcı olur. MRG, çene bölgesindeki kemik iliği ödemi, periostal reaksiyonlar, kemik dokusunda nekroz ve osteoliz gibi patolojik bulguları tespit edebilir. MRG'nin bu hastalıkta kullanılmasının en büyük avantajı, kemik ve yumuşak dokuların ayrıntılı bir şekilde

görüntülenebilmesidir. Özellikle, MRG'nin **T1-ağırlıklı sekansları** osteonekrotik alanları ve kemik iliği değişikliklerini belirlemede son derece etkilidir. **T2-ağırlıklı sekanslar** ise iltihabi ve enfeksiyöz süreçlerin değerlendirilmesinde yardımcı olur²⁶.

4.4 Trigeminal Nevralji ve Atipik Yüz Ağrıları

Trigeminal nevroj (TN) ve atipik yüz ağrıları, orofasiyal bölgede en sık karşılaşılan ağrı nedenlerinden biridir. Trigeminal nevroj, trigeminal sinirin bir veya daha fazla dalını etkileyen, kısa süreli, elektrik şokuna benzer ağrılara yol açan ve genellikle yüzün tek tarafını etkileyen bir durumdur. Bu durum genellikle orta yaşlarda görülür. Ağrı, genellikle dokunma, diş fırçalama veya tıraş olma gibi çeşitli uyaranlarla başlar²⁷. Trigeminal nevroj teşhisi, çoğunlukla hastanın hikâyesine dayanarak klinik olarak konulmaktadır. Atipik yüz ağrıları (AFP), genellikle orta yaşlı kadınlarda görülen, yoğun, derin ve sürekli ağrılara neden olan, lokalize edilemeyen bir durumdur. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bu tür intrakraniyal lezyonların teşhis edilmesinde en etkili görüntüleme yöntemidir. MRG, yapısal lezyonlarla ilişkili trigeminal sinirin intrakraniyal bölümlerinin görüntülenmesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) ve diğer yöntemlere göre daha üstündür. Yapılan çalışmalar, TN ve AFP'li hastalarda intrakraniyal ve ekstrakraniyal lezyonları ayırt etmek için MRG kullanımını önermektedir.²⁸

4.5 Mandibular Sinirin Seyrinin Belirlenmesi ve Dental İmplant Uygulamaları

MRG'de, kortikal kemik T1 ağırlıklı görüntülerde siyah, trabeküler kemik ise parlak bir şekilde görünürken, yumuşak dokular orta seviyede sinyal gösterir. Mandibular kanal, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesine sahip olup etrafındaki kaslarla birlikte izointens olarak görülmüştür. Sagittal kesitlerde, mandibular sinir, T2 ağırlıklı görüntülerde T1 ağırlıklı görüntülere kıyasla daha belirgin bir şekilde izlenmiştir. Bu nedenle, diş çekimi sırasında oluşabilecek sinir hasarlarını önlemek amacıyla MRG'nin kullanılması faydalı görülmüştür²⁹. Mevcut çalışmalar, alt alveolar siniri çevreleyen dokulardan ayırmak, görüntüsünün doğruluğunu değerlendirmek ve diş restorasyonları veya implantlar nedeniyle oluşan görüntü artefaktlarını incelemek için çeşitli protokoller kullanmıştır³⁰⁻³². Görüntü edinme süreleri 4 ile 6:30 dakika arasında değişmiş ve görüntü çözünürlüğü 1 mm³'ten yüksek olmuştur. Görüş alanının sınırlandırılması, 0.5 mm³'lük izotropik bir görüntü çözünürlüğü elde edilmesini sağlamıştır³⁰.

4.6 Çene Kistleri

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), diş gelişiminde yer alan dokulardan kaynaklanan odontojenik kistlerin tanı ve değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Odontojenik kistler, klinik muayene veya konvansiyonel radyografi ile yalnızca ayırt edilmesi zor olabilen lezyonlardır. MRG, yumuşak doku kontrastının mükemmel olması nedeniyle, odontojenik kistlerin ve çevreleyen yapıların daha net bir şekilde ayırt edilmesine olanak tanır. Odontojenik kistler genellikle MRG'de iyi tanımlanmış, sıvı dolu lezyonlar olarak görülür. Bu kistlerin sinyal yoğunluğu, içerdikleri maddeye bağlı olarak değişir. Örneğin, en yaygın odontojenik kistlerden biri olan periapikal kistler, sıvı içeriği nedeniyle T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal yoğunluğu gösterirken, T1 ağırlıklı görüntülerde genellikle daha düşük sinyal yoğunluğuna sahip olabilir³³. Ayrıca, kontrastlı MRG, kistik lezyonları solid lezyonlardan ayırt etmek için faydalıdır; özellikle kistin periferik duvar özellikleri ve vaskülaritesi belirginleşir³⁴. MRG, konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine ek olarak konik ışınlı bilgisayarlı tomografi veya panoramik radyografi gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle birleştirildiğinde, tanı doğruluğunu artırmakta, tedavi planlaması ve potansiyel komplikasyonların izlenmesinde fayda sağlamaktadır. MRG, özellikle büyük kistler veya alışılmadık büyüme desenleri olan durumlarda, kistlerin yayılımını ve çevre dokularla olan ilişkisini değerlendirmede özellikle yararlıdır³⁵.

4.7 Tükürük Bezleri

Parotis bezi, çocuklarda kas dokusuyla izointens olup, yetişkinlerde T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde sinyal yoğunluğu kas ve yağ dokusu arasında değişim gösterir. Parotis içindeki sinirler, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile en iyi şekilde görüntülenebilir. Bazen, intraparotid yapıların fasiyal sinir mi yoksa parotis kanalı mı olduğu ayırt edilemeyebilir. Submandibular bezler, alt çene altından hyoid kemiğin üstüne kadar uzanan eksenel dilimlerde kolaylıkla tanımlanabilir ve MRG'de parotisten daha az hiperintens görünürler. Dilaltı bezleri, yüksek yağ içeriği nedeniyle mükemmel doku kontrastıyla tespit edilebilir. Retromandibular ven, parotis bezinden geçerken görünmesi fasiyal sinirin yaklaşık yerinin belirlenmesinde önemlidir. Fasiyal sinir, MRG'de mandibula açısının hemen arkasında görünür ve retromandibular vene lateral uzanır³⁶.

4.8 Vasküler Lezyonlar

Baş ve boyun bölgesindeki vasküler lezyonlar, hem benign hem de malign patolojilerle ilişkili olabilir ve genellikle klinik değerlendirme sırasında belirgin

bir sorun teşkil eder. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), vasküler lezyonların karakterizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır çünkü bu yöntem, damar yapıları, kan akışı ve çevresel dokuların yüksek çözünürlükle görüntülenmesini sağlar. MRG, vasküler tümörlerin, anevrizmaların, arteriyovenöz malformasyonların (AVM'ler) ve kanama odaklarının tespiti ve değerlendirilmesinde altın standartlardan biri olarak kabul edilmektedir. Baş ve boyun bölgesinde sık karşılaşılan vasküler lezyonlardan biri hemanjiyomlardır. MRG, hemanjiyomların doğru bir şekilde karakterize edilmesini sağlar; tipik olarak hemanjiyomlar, T1-ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğunda, T2-ağırlıklı görüntülerde ise yüksek sinyal yoğunluğunda izlenir. Ayrıca, dinamik kontrastlı MRG (DCE-MRG) kullanılarak, hemanjiyomların periferik ve merkezi dolum özellikleri değerlendirilerek, tümörlerin kanlanma özellikleri hakkında bilgi edinilebilir³⁷. Dev hemanjiyomlar genellikle periferik ve merkezi olarak dolan, heterojen yapılar sergiler ve MRG bu tür lezyonların ayrıntılı özelliklerini net bir şekilde görüntüler. Arteriyovenöz malformasyonlar, baş ve boyun bölgesinde genellikle doğuştan gelen vasküler anomalilerdir ve MRG, bu malformasyonların değerlendirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. AVM'ler, genellikle anormal arteriyel ve venöz yapıların bir arada bulunduğu karmaşık vasküler lezyonlardır ve genellikle MRG'de düşük sinyal (hipointens) olarak izlenir. MRG'nin dinamik kontrastlı görüntüleme yöntemleriyle AVM'lerin vasküler yapıları ve kan akış özellikleri daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca, bu lezyonlar, kanama veya tıkanıklık gibi komplikasyonları değerlendirmek için de kullanılır^{37,38}.

4.9 Çiğneme Kasları

Çiğneme kaslarının anatomik özelliklerinin görüntülenmesi, genellikle T1 ve T2 ağırlıklı MRG sekanslarıyla yapılır. T1 ağırlıklı görüntülerde, kaslar genellikle orta düzeyde sinyal yoğunluğu gösterirken, T2 ağırlıklı görüntülerde daha belirgin farklar ortaya çıkabilir. Temporalis kası, özellikle sagittal kesitlerde, mandibula ile olan ilişkisinin belirginliği açısından önemlidir. Masseter kası ise koronal kesitlerde, mandibulanın lateral yüzeyine yapıştığı yerlerden açıkça izlenebilir³⁹. Medial pterygoid kası, daha derin yerleşimi nedeniyle bazen zor izlenebilir, ancak MRG, bu kasın görüntülenmesinde oldukça faydalıdır, özellikle hastalarda yumuşak doku patolojileri veya enfeksiyonlar şüphesi ediliyorsa. Çiğneme kaslarındaki patolojik durumlar, kas yaralanmaları, miyofasiyal ağrı sendromları, kas tümörleri veya temporomandibular eklem (TME) hastalıkları gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilidir. MRG, çiğneme kaslarının patolojik incelemesinde çok faydalıdır. Özellikle, miyozit gibi inflamatuvar durumların, kasların iltihaplanması ve ödemi tespit etmek için MRG'nin

hassasiyeti yüksektir. MRG, aynı zamanda çiğneme kasları ve temporomandibular eklem arasındaki ilişkiyi incelemek için kullanılır, çünkü TME hastalıkları çiğneme kaslarını da etkileyebilir. Temporomandibular eklem disfonksiyonları (TME) ile ilişkili kas ağrıları, genellikle çiğneme kaslarında uzun süreli spazmlar veya hipertansiyon sonucu gelişir. MRG, bu tür hastalıkların tanısında, kas kalınlıklarındaki artışlar veya sinyal anormallikleri ile patolojik değişiklikleri görüntülemeye yardımcı olur. Ayrıca, çiğneme kaslarındaki tümörler, kistler ve benign neoplazmlar da MRG ile incelenebilir. Bu tür lezyonlar, genellikle T1 ve T2 görüntülerinde belirgin sinyal değişiklikleri gösterir ve kontrastlı MRG, tümörlerin vasküler özelliklerini belirlemek için kullanılabilir⁴⁰.

5.Manyetik Rezonans Görüntülemenin Dental Materyallere Etkisi

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniği, manyetik alan ve radyo dalgalarını kullanarak vücut içindeki dokuları görüntüler. MRG'nin etkinliği, kullanılan manyetik alanın özelliklerine bağlı olarak farklı maddelerin manyetik duyarlılıklarına bağlıdır. Bu maddeler genel olarak üç gruba ayrılır: ferromanyetik maddeler, paramanyetik maddeler ve diyamanyetik maddeler. Her bir grup, manyetik alan içinde farklı davranışlar sergiler, bu da MRG uygulamalarında dikkat edilmesi gereken önemli bir faktördür.

5.1. Ferromanyetik Maddeler

Ferromanyetik maddeler, güçlü manyetik alanlarda mıknatıslanarak, alanın manyetik çizgileriyle aynı yönde hizalanan maddelerdir. Bu maddeler, manyetik alan tarafından güçlü bir şekilde etkilenir ve genellikle manyetik alan içinde hareket etmeleri nedeniyle güvenlik riskleri oluşturabilirler. Örnekler arasında çelik, kobalt, demir ve nikel bulunur. Ferromanyetik materyallerin MRG sırasında hareket etmeleri, ciddi yaralanmalara ve görüntü kalitesinin bozulmasına neden olabilir. Bu yüzden MRG odalarında bu tür materyallerin varlığı sıkı şekilde kontrol edilmelidir⁴¹.

5.2. Paramanyetik Maddeler

Paramanyetik maddeler, güçlü manyetik alan içinde hafifçe manyetize olan ve manyetik alanla aynı yönde hareket eden maddelerdir. Bu maddeler, ferromanyetik maddeler kadar güçlü bir manyetik etki yaratmasa da, yine de manyetik alanla etkileşimde bulunurlar. Örnek olarak magnezyum, lityum, alüminyum ve molibden verilebilir. Bu tür materyallerin manyetik alanda hareket etmeleri genellikle daha sınırlıdır ve genellikle MRG sırasında belirgin bir risk oluşturmazlar, ancak yine de dikkatli olunması gerekir⁴¹.

5.3. Diyamanyetik Maddeler

Diyamanyetik maddeler, güçlü manyetik alan içinde hafifçe manyetize olup, manyetik alanın yönüne zıt olarak hareket ederler. Bu maddeler manyetik alanla ters yönde etkileşime girerler ve genellikle manyetik alanın etkisine karşı direnç gösterirler. Altın, gümüş, çinko, bakır ve bizmut gibi maddeler diyamanyetik özellik gösterir. Bu maddeler, MRG ortamında genellikle tehlike oluşturmazlar, çünkü manyetik alanın etkilerine karşı düşük bir etkileşim gösterir⁴¹.

5.4. Diş Hekimliği ve Metal Materyallerin Manyetik Duyarlılığı

Diş hekimliğinde yaygın olarak kullanılan ortodontik apareyler, implantlar, metal destekli protezler ve diğer metal içeriğe sahip dental materyallerin MRG sırasında hastayı yaralamaması ve görüntüyü olumsuz etkilememesi için manyetik alanla etkileşimlerinin bilinmesi önemlidir. Diş hekimliğinde kullanılan dental alaşımların manyetik alanla etkileşimleri, kompozisyonlarına bağlı olarak değişir. Örneğin, nikel, altın, gümüş, paladyum, kobalt ve titanyum içeren dental alaşımlar, MRG sırasında farklı tepkiler verebilirler. Titanyumun ferromanyetik olmadığını ve elektromanyetik etkileşiminin çok az olduğunu belirtmek gerekir. Ancak, dental amalgamlar üzerinde yapılan çalışmalar, MRG çekimi sonrasında amalgamların mikro sızıntılarını ve cıva salınımlarını artırabileceğini göstermiştir⁴².

Ortodontik tedavi sırasında kullanılan materyallerden, paslanmaz çelik teller ve nikel-titanyum (Ni-Ti) teller, düşük düzeyde manyetik etkileşim gösterse de, bazı durumlarda hareket edebilirler ve bu da hastalar için risk oluşturabilir. Ayrıca, üst santral dişlerde bulunan nikel içeren post ve kronların MRG sırasında diş yerinden çıkaracak kadar hareket ettiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte, Ni-Cr (Nikel-Krom), Co-Cr (Kobalt-Krom) ve ZrO₂ (Zirkonyum oksit) altyapılı restorasyonlar, MR görüntüleme sırasında genellikle risk oluşturmaz⁴².

6. Diş Hekimliği Uygulamalarında MR'ın Geleceği

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), diş hekimliği alanında son yıllarda giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Geleneksel röntgen, CT (bilgisayarlı tomografi) gibi yöntemlerin yanı sıra, MRG'nin sunduğu üstün doku kontrastı ve ayrıntılı görüntüleme özellikleri, özellikle yumuşak doku patolojileri ve çene eklemi hastalıklarında önemli avantajlar sağlamaktadır. MRG, hem yumuşak dokuları hem de kemik yapılarını yüksek hassasiyetle görüntüleyebilmesi ile tanı koymada değerli bir araçtır⁴³. MRG'nin diş hekimliği uygulamalarındaki geleceği, özellikle çene ve yüz yapılarındaki hastalıkların tanı ve tedavisindeki potansiyeliyle şekillenecektir. Çene eklemi (TMJ) hastalıkları, diş hekimliği pratiğinde sıkça karşılaşılan durumlardır. Temporomandibular

eklem (TME) disfonksiyonları ve eklem hastalıkları, genellikle MRG ile değerlendirilir. MRG, eklem kıkırdığının durumu, eklem sıvısının durumu, sinovyal zar kalınlığı ve diğer yumuşak doku patolojilerini değerlendirmede etkili bir yöntemdir. Özellikle TME hastalıklarının erken dönemde tespit edilmesi, tedavi sürecini iyileştirebilir ve cerrahi müdahaleleri azaltabilir⁴⁴. Diş hekimliği pratiğinde, baş ve boyun bölgesindeki yumuşak doku patolojilerinin tanısında MRG büyük rol oynamaktadır. Oral kavitedeki kanserler, benign tümörler, odontojenik kistler ve diğer yumuşak doku lezyonları MRG ile kolayca tespit edilebilir. MRG'nin üstün doku kontrastı, özellikle sinirler, damarlar ve kaslar gibi yumuşak dokuları detaylı şekilde gösterebilmesi, bu tür patolojilerin tespitinde ve tedavi planlamasında kritik bir rol oynar³⁵. Ayrıca, MRG, bu tür lezyonların cerrahi müdahale sırasında konumlandırılması açısından oldukça faydalıdır. Diş implantlarının yerleştirilmesi ve takibinde MRG'nin rolü giderek daha önemli hale gelmektedir. Geleneksel röntgen görüntüleme yöntemleri, implant çevresindeki yumuşak doku ve kemik yapısının değerlendirilmesinde sınırlı kalabilirken, MRG, implantın çevresindeki dokuların daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesini sağlar. Diş hekimleri, implantın çevresindeki yumuşak doku komplikasyonlarını, enfeksiyonları ve sinüs şişliklerini daha etkili şekilde tespit edebilirler. MRG'nin diş hekimliğinde daha yaygın kullanımına yönelik önemli gelişmeler beklenmektedir. Bunun başında, MRG'nin daha taşınabilir ve ekonomik hale gelmesi, diş hekimlerinin pratiklerinde MRG'yi daha erişilebilir ve rutin bir araç olarak kullanmalarını sağlayabilir. Ayrıca, radyolojik analizlerin diş hekimliği pratiğinde artan kullanımı, MRG verilerinin daha doğru yorumlanmasını ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesini mümkün kılacaktır. Radyolojik analizler, MRG görüntülerinden elde edilen verilerle hastalıkların daha hızlı ve doğru bir şekilde sınıflandırılmasını sağlayan güçlü bir araçtır⁴³.

7.Sonuç

Diş hekimliğinde MRG, özellikle yumuşak doku patolojileri, çene eklemi hastalıkları ve implant tedavisi gibi alanlarda önemli bir tanı ve tedavi aracı olarak kendini göstermektedir. Gelecekte, MRG'nin teknolojik gelişmeler ve yeni analiz yöntemleriyle daha da geniş bir uygulama alanına sahip olacağı öngörülmektedir. Diş hekimliğinde bu alanda daha fazla araştırma yapılması ve MRG'nin klinik kullanımının yaygınlaştırılması, daha doğru tanı ve tedavi süreçlerini mümkün kılacaktır.

Kaynakça

1. White SC, Pharoah MJ. *White and Pharoah's Oral Radiology: Principles and Interpretation*. Vol 11.; 2018.
2. Whaites E, Drage N. *Essentials of Dental Radiography and Radiology*. 6th ed. Elsevier; 2020.
3. Pauwels R, Jacobs R, Singer SR, Mupparapu M. KIBT-based bone quality assessment: are Hounsfield units applicable? *Dentomaxillofacial Radiology*. 2015;44(1):20140238. doi:10.1259/dmfr.20140238
4. Kapshe N, Pujar M, Jaiswal S. Cone beam computed tomography: A review. *International Journal of Oral Health Dentistry*. 2020;6(2):71-77. doi:10.18231/j.ijohd.2020.017
5. Lauterbur PC. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*. 1973;242(5394):190-191. doi:10.1038/242190a0
6. Pauli W. Discovery of nuclear spin to explain the hyperfine structure of the atomic spectra. *Naturwissenschaften*. Published online 1924:12-74.
7. Rabi II. Space Quantization in a Gyating Magnetic Field. *Physical Review*. 1937;51(8):652-654. doi:10.1103/PhysRev.51.652
8. Purcell EM, Pound R V., Bloembergen N. Nuclear Magnetic Resonance Absorption in Hydrogen Gas. *Physical Review*. 1946;70(11-12):986-987. doi:10.1103/PhysRev.70.986
9. Bloch F. Nuclear Induction. *Physical Review*. 1946;70(7-8):460-474. doi:10.1103/PhysRev.70.460
10. Damadian R. Nuclear Magnetic Resonance: A Noninvasive Approach to Cancer. *Hosp Pract*. 1977;12(7):63-70. doi:10.1080/21548331.1977.11707164
11. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRG: A primer. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2012;35(5):1038-1054. doi:10.1002/jMRG.23642
12. McMahon KL, Cowin G, Galloway G. Magnetic Resonance Imaging: The Underlying Principles. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2011;41(11):806-819. doi:10.2519/jospt.2011.3576
13. Harorlı A. *Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi*. (Harorlı A, ed.). Nobel Tıp Kitabevleri; 2014.

14. Hatabu H, Stock KW, Sher S, et al. MAGNETIC RESONANCE IMAGING OF THE THORAX. *Clin Chest Med.* 1999;20(4):775-803. doi:10.1016/S0272-5231(05)70255-0
15. Robitaille PM, Berliner L. *Ultra High Field Magnetic Resonance Imaging.* Vol 26. Springer US; 2006. doi:10.1007/978-0-387-49648-1
16. Hennig J. An evolution of low-field strength MRG. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine.* 2023;36(3):335-346. doi:10.1007/s10334-023-01104-z
17. Kagawa T, Yoshida S, Shiraishi T, et al. Basic principles of magnetic resonance imaging for beginner oral and maxillofacial radiologists. *Oral Radiol.* 2017;33(2):92-100. doi:10.1007/s11282-017-0274-z
18. Bracher A, Hofmann C, Bornstedt A, et al. Feasibility of ultra-short echo time (UTE) magnetic resonance imaging for identification of carious lesions. *Magn Reson Med.* 2011;66(2):538-545. doi:10.1002/mrm.22828
19. Assaf AT, Zrnc TA, Remus CC, et al. Evaluation of four different optimized magnetic-resonance-imaging sequences for visualization of dental and maxillo-mandibular structures at 3 T. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2014;42(7):1356-1363. doi:10.1016/j.jcms.2014.03.026
20. Cassetta M, Di Carlo S, Pranno N, Stagnitti A, Pompa V, Pompa G. The use of high resolution magnetic resonance on 3.0-T system in the diagnosis and surgical planning of intraosseous lesions of the jaws: preliminary results of a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(14):2021-2028.
21. Lizio G, Salizzoni E, Coe M, et al. Differential diagnosis between a granuloma and radicular cyst: effectiveness of magnetic resonance imaging. *Int Endod J.* 2018;51(10):1077-1087. doi:10.1111/iej.12933
22. Geibel M, Schreiber E, Bracher A, et al. Assessment of Apical Periodontitis by MRG: A Feasibility Study. *RöFo - Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren.* 2015;187(04):269-275. doi:10.1055/s-0034-1385808
23. Pollard R. Beeldvorming bij kaakgewrichtsstoornissen. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 2024;131(05):217-221. doi:10.5177/ntvt.2024.05.23105

24. Harms SE, Wilk RM, Wolford LM, Chiles DG, Milam SB. The temporomandibular joint: magnetic resonance imaging using surface coils. *Radiology*. 1985;157(1):133-136. doi:10.1148/radiology.157.1.4034958
25. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022;80(5):920-943. doi:10.1016/j.joms.2022.02.008
26. Saini A, Saifuddin A. MRG of osteonecrosis. *Clin Radiol*. 2004;59(12):1079-1093. doi:10.1016/j.crad.2004.04.014
27. Erşahin M. Trigeminal nevralji tedavisinde balon kompresyon uygulanması. *Türk Nöroşir Derg*. 2014;24(2):77-80.
28. Goh BT, Poon CY, Peck RHL. The importance of routine magnetic resonance imaging in trigeminal neuralgia diagnosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(4):424-429. doi:10.1067/moe.2001.115130
29. Ikeda K, Ho KC, Nowicki BH, Haughton VM. Multiplanar MR and anatomic study of the mandibular canal. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(3):579-584.
30. Wanner L, Ludwig U, Hövener JB, Nelson K, Flügge T. Magnetic resonance imaging—a diagnostic tool for postoperative evaluation of dental implants: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(4):e103-e107. doi:10.1016/j.oooo.2018.01.005
31. Probst M, Richter V, Weitz J, et al. Magnetic resonance imaging of the inferior alveolar nerve with special regard to metal artifact reduction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2017;45(4):558-569. doi:10.1016/j.jcms.2017.01.009
32. Chau A. Comparison between the use of magnetic resonance imaging and conebeam computed tomography for mandibular nerve identification. *Clin Oral Implants Res*. 2012;23(2):253-256. doi:10.1111/j.1600-0501.2011.02188.x
33. Kreutner J, Hopfgartner A, Weber D, et al. High isotropic resolution magnetic resonance imaging of the mandibular canal at 1.5 T: a comparison of gradient and spin echo sequences. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2017;46(2):20160268. doi:10.1259/dmfr.20160268

34. Yalçın BK, Berberoğlu HK, Aralaşmak A, et al. Evaluation of CT and MRG Imaging Results of Radicular Cysts, Odontogenic Keratocysts, and Dentigerous Cysts and their Contribution to the Differential Diagnosis. *Curr Med Imaging Rev.* 2022;18(14):1447-1452. doi:10.2174/1573405618666220509114859
35. Fujita M, Matsuzaki H, Yanagi Y, et al. Diagnostic value of MRG for odontogenic tumours. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2013;42(5):20120265. doi:10.1259/dmfr.20120265
36. Weissman JL. Imaging of the salivary glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRG.* 1995;16(6):546-568. doi:10.1016/S0887-2171(06)80025-9
37. Guneyli S, Ceylan N, Bayraktaroglu S, Acar T, Savas R. Imaging findings of vascular lesions in the head and neck. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2014;20(5):432-437. doi:10.5152/dir.2014.14004
38. Bhat V, Salins PC, Bhat V. Imaging spectrum of hemanjiyom and vascular malformations of the head and neck in children and adolescents. *J Clin Imaging Sci.* 2014;4:31. doi:10.4103/2156-7514.135179
39. Schellhas K. MR imaging of muscles of mastication. *American Journal of Roentgenology.* 1989;153(4):847-855. doi:10.2214/ajr.153.4.847
40. Flores D V., Mejía Gómez C, Estrada-Castrillón M, Smitaman E, Pathria MN. MR Imaging of Muscle Trauma: Anatomy, Biomechanics, Pathophysiology, and Imaging Appearance. *RadioGraphics.* 2018;38(1):124-148. doi:10.1148/rg.2018170072
41. Camcı H. Manyetik rezonans görüntüleme öncesi braketler çıkarılmalı mı? *Türkiye Klinikleri, Diş Hek Bilim Derg.* 2018;24(1):39-46.
42. Karaman T, Eşer B, Güven S, Yıldırım TT. Manyetik rezonans görüntülemenin diş hekimliğinde kullanımı ve dental materyallere etkileri. *Atatürk Üniv Diş Hek Faki Derg.* 2018;28(2):271-276.
43. Demirturk Kocasarac H, Geha H, Gaalaas LR, Nixdorf DR. MRG for Dental Applications. *Dent Clin North Am.* 2018;62(3):467-480. doi:10.1016/j.cden.2018.03.006
44. Shoukri B, Prieto JC, Ruellas A, et al. Minimally Invasive Approach for Diagnosing TMJ Osteoarthritis. *J Dent Res.* 2019;98(10):1103-1111. doi:10.1177/0022034519865187

Bölüm 7

Diş Hekimliğinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Kullanımı

Hasibe TAŞKIN¹

Derya YILDIRIM², Esra Seden NAVRUZ³

1.Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT)

1980'lerin başında anjiyografi için geliştirilen Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), sonrasında radyoterpi rehberliği için de kullanılmıştır. Dental ve maksillofasiyal üniteler 1990'ların sonu ve 2000'lerin başında ticari olarak tanıtılmıştır (1–3)

Panoramik ve sefalometrik radyografi gibi diğer ekstraoral dental görüntüleme prosedürlerinden farklı olarak, KIBT verileri hacimsel olarak elde ederek dental ve maksillofasiyal kompleksin değerlendirilmesi için üç boyutlu (3B) radyografik görüntüleme sağlar ve dental teşhisi kolaylaştırır. Dijital Görüntüleme ve Tıpta İletişim (DICOM) dosya biçiminde veri içe aktarabilen üçüncü taraf uygulama yazılımlarının kullanılabilirliğinin artmasıyla, maksillofasiyal CBCT'nin rolü artık operatif ve cerrahi prosedürlerin görüntü rehberliğine ve daha yakın zamanda biyomodellerin ve cerrahi kılavuzların eklemeli üretimine genişlemiştir.

KIBT hem tanıya üçüncü boyutu eklemek açısından hem de görüntü kılavuzluğunda tedavi stratejileri sağlama açısından dünya çapında diş hekimliği uygulamaları sağlamaktadır. KIBT ekipmanı yirmi yıldan fazladır mevcut olmasına rağmen ancak son yıllarda diş hekimliğinde kullanılmak üzere hem ucuz hem de küçük olan klinik sistemler üretmek mümkün olmuştur.

¹ Öğr. Gör., Süleyman Demirel Üniversitesi, Isparta Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Dişçilik Hizmetleri Bölümü, Isparta, ORCID ID: 0000-0001-7344-0988

² Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, ORCID ID:0000-0003-3125-1358

³ Uzm.Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, ORCID ID: 0009-0005-2697-4123

2.Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografide Temel Prensipler

KIBT görüntülenmek istenen bölge çevresinde dönen gantride yapılan ışınlama ile multiple sıralı projeksiyonlar oluşturmak için konik şekilli iyonize radyasyon ve iki boyutlu dedektör kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Üç boyutlu görüntü yapılanmasını sağlayan bu teknolojinin temel özelliği, birbiri ile ilişkili görüntülerin üretilebileceği hacimsel bir veri kümesi üretmek üzere multiplanar projeksiyon görüntülerinin tek bir rotasyonel tarama ile elde edilmesidir (4)

KIBT hem tanıya üçüncü boyutu eklemek açısından hem de görüntü kılavuzluğunda tedavi stratejileri sağlama açısından dünya çapında diş hekimliği uygulamaları sağlamaktadır. KIBT ekipmanı yirmi yıldan fazladır mevcut olmasına rağmen ancak son yıllarda diş hekimliğinde kullanılmak üzere hem ucuz hem de küçük olan klinik sistemler üretmek mümkün olmuştur (5)

2.1. KIBT görüntü oluşumu

Dental KIBT cihazları dedektörler ile donatılmıştır. Bu dedektörler hastadan geçen x-ışınlarını yakalayarak görüntü oluşturur. KIBT görüntü üretiminin üç ana bileşeni vardır (6)

- x-ışın üretimi
- x ışın algılama
- görüntü rekonstrüksiyonu

Işın kaynağı olarak konik şekilli ışın demeti (cone beam) kullanılmaktadır. 360 dercelik bir tarama ile hastayı konik tarzda geçen ışınlar bir CCD kamera veya flat panel dedektörler tarafından algılanır ve belirli derecede aralıklarla “ham görüntüler” olarak isimlendirilen işlenmemiş görüntüler elde edilir (7)Şu anda KIBT üniteleri dedektör tipine göre ikiye ayrılabilir. II/CCD (image intensifier tube/charge-coupled device) kombinasyonu ve düz panel detektörleridir (FPD) (8) Rekostrüksiyon; temel projeksiyon kareleri elde edildikten sonra hacimsel bir veri seti oluşturmak için bu verileri işlemek gerekir.

Vokseller, belirli bir X-ışını absorpsiyonunu temsil eden 3D veri bloklarıdır. CBCT (Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi) üniteleri izotropik vokseller yakalar. İzotropik bir voksel, üç boyutta da (x, y ve z düzlemleri) eşit olup, geleneksel BT (Bilgisayarlı Tomografi) ünitelerine kıyasla daha yüksek çözünürlüklü görüntüler üretir. Geleneksel BT ünitelerindeki vokseller ise anizotropiktir; iki kenarı eşitken üçüncü kenarı (z düzlemi) farklıdır. Günümüzde CBCT ünitelerinde mevcut olan voksel boyutları 0,076 mm ile 0,6 mm arasında değişirken, geleneksel BT ünitelerinde bu boyut 1,25 mm ile 5,0 mm arasında değişmektedir.

Son görüntünün çözünürlüğü, ünitenin voksel boyutuna bağlıdır. Voksel boyutu ne kadar küçükse, çözünürlük o kadar yüksek olur (9)

Tipik bir yeniden yapılandırma ızgarasında on milyonlarca voksel vardır. Hesaplanan her bir voksel değeri tipik olarak yüzlerce farklı gantri pozisyonunda x-ışın ölçümlerinden bilgi alır. Projeksiyon verilerinin oluşturduğu veri settlerinden multiplanar(aksiyel, sagittal, koronal) ve üç boyutlu görüntü oluşur. Rekonstrüksiyonla sadece üç düzlemde değil oblik ve panoramik olarak da görüntü oluşturulabilir. (10). Projeksiyon görüntüleri ne kadar fazla olursa o görüntüden daha fazla bilgi daha, fazla çözünürlük, daha iyi yumuşak doku imajı elde edilir. Ayrıca metal artefaktlar azalır. Bu durum daha uzun tarama süresi ve daha uzun radyasyon demektir (11)

2.2. Görüntüleme alanı(FOV):

Hastanın ışınlanan alanıdır. KIBT ünitelerinin bazıları sabit FOV lara bazılarıdeğişken FOV lara sahiptir. FOV ların aralıkları genellikle küçük FOV olarak adlandırılan 5cmx3,8 cm den; büyük FOV olarak adlandırılan 23x26 cm ye kadar farklılık gösterir. Radyasyon dozu görüntü alanı seçeneklerinde olduğu kadar değişkendir. KIBT üniteleri 12 mikrosievertsile 1073 mikroSieverts radyasyon doz aralığına sahiptir.(10)

Görüntü kalitesi kontrast çözünürlüğü, artefakt, geometrik keskinlik ve uzaysal çözünürlüğe bağlıdır. (12)

2.3. Hasta pozisyonu

KIBT cihazlarında çekim hasta oturur, ayakta ya da yatar pozisyonunda yapılabilir. Bu da yatar durumda olan hastalar veya tekerlekli sandalye kullanan hastalar gibi ayakta duramayan hastaların görüntülerinin elde edilmesine olanak sağlar.(1,3)

3.KIBT Avantajları

KIBT cihazı, konvansiyonel BT cihazlarına kıyasla çok daha küçük boyutlara sahiptir, daha az yer kaplar ve maliyeti daha düşüktür.

KIBT görüntüleme, geleneksel BT görüntülemesine kıyasla potansiyel olarak önemli doz azaltımları aralığı sağlar (aralığı, 430 ila 1160 μSv). KIBT'ın en büyük avantajlarından biri, düşük radyasyon dozları ile yüksek çözünürlük sunmasıdır. Geleneksel bilgisayarlı tomografi (BT) taramaları, yüksek dozda radyasyon gerektirirken, KIBT cihazları daha düşük dozlarla benzer çözünürlükte görüntüler elde edebilmekte ve bu da hastalar için daha güvenli bir alternatif sunmaktadır (13,14)

KIBT cihazları, geleneksel BT cihazlarına kıyasla çok daha hızlı tarama süreleri sunar. Bu, acil durumlarda ve hasta konforu açısından büyük bir avantaj sağlar (15,16)

X-ışınının ilgilenen alana toplanması ve alanın küçültülmesi ile radyasyon dozu en aza indirilir. Voksellerin boyutu çözünürlüğü belirler. KIBT vokselleri izotropiktir (küpşeklinde) x,y,z eksenlerinde boyutları eşittir. Voxel boyutlarına bağlı olarak 0,4 mm den 0,125 mm ye kadar değişen çözünürlük sağlar. Kovansiyonel BT de vokseller anizotropik dikdörtgen küplerdir. Her ne kadar BT voxel yüzeyleri 0,625 mm kadar küçük olsa da, derinlikleri 1-2 mm arasındadır (17)

4.Kıbt Dezavantajları

KIBT'ın , geleneksel düz röntgen görüntüleme tekniklerine göre daha yüksek radyasyon dozu ve yüksek maliyeti, yumuşak doku görüntüleme konusundaki sınırlılıkları, , sabit durmakta zorlanan hastalar için çekim süresinin uzunluğu, yorumlanması için uzmanlık bilgisinin gerekliliği gibi dezavantajları bulunmaktadır (16,18,19)

5.DİŞ HEKİMLİĞİNDE KIBT UYGULAMALARI

5.1.Endodontide KIBT Kullanımı

KIBT endodontide tanıdan tedaviye, hasta takibinden komplikasyonların saptanmasına kadar birçok alanda kullanılabilir. Endodontik tanı veya tedavi amacıyla cihazın sağlayabildiği en küçük hacmin önerilmesinin en temel nedeni görüntü kalitesidir. Buna göre dar veya lokalize bölge görüntüleyen ve boyutları yaklaşık olarak 5cmx5cm veya daha küçük olan hacimler kullanılması önerilmektedir.(20,21)

KIBT taraması için bir talep, yalnızca yeniden oluşturulmuş üç boyutlu görüntülerden elde edilen ek bilgiler potansiyel olarak tanı koymaya yardımcı olacak veya endodontik problemi olan bir dişin yönetimini artıracaksa dikkate alınmalıdır. Sınırlı FOV ile KIBT aşağıdaki durumlarda göz önünde bulundurulmalıdır.

- Çelişkili (spesifik olmayan belirtiler ve semptomlar olduğunda, radyolojik periapikal patolojik bulguların teşhisi
- Patolojinin nonodontojenik nedenlerinin doğrulanması
- Yatay kök kırığı ve alveol kırığı gibi geleneksel radyografide kolayca tespit edilemeyen karmaşık dentoalveoler travmanın yönetilmesi ve değerlendirilmesi
- Endodontik tedavi öncesi karmaşık kök kanal sisteminin değerlendirilmesi

- Tedavi planlanması amacıyla endodontik tedavi komplikasyonlarının değerlendirilmesi
- Klinik olarak tedaviye uygun görülen kök rezorbsiyonunun değerlendirilmesi
- Periapikal cerrahi öncesi değerlendirme (20,22–24)

Metal postlar ve kronlar gibi yüksek yoğunluktaki komşu yapıların neden olduğu metal artefaktların oluşması sorun teşkil etmektedir. (25)

5.2.Periodontolojide KIBT Kullanımı

Periodontal hastalıklar periodonsiyumda oluşan enflamatuvar hastalıklardır. Mevcut kemik durumunda doğru değerlendirilmesi tanı, tedavi planlaması ve hastalığın prognozu açısından çok önemlidir. KIBT özellikle kemik içi defektlerin, furkasyo tutulumunun ve bukkal-lingual kemik yıkımının teşhisi için değerli bir görüntüleme yöntemidir.Periapikal radyografi sadece iki boyutlu bir görüntü sağlar, standardize edilmesi güçtür ve kemik içi defektlerin konfigürasyonu ve derinliğini olduğundan daha az gösterebilir.(26,27)

İki boyutlu görüntülerde, kemik kraterleri, lamina dura ve periodontal kemik seviyelerinin değerlendirilmesi projeksiyon geometrisi ve bitişik anatomik yapıların süperpozisyonu ile sınırlıdır. İki boyutlu radyografilerdeki bu kısıtlamalar KIBT ile elimine edilmektedir. Hacimsel boyutta ve reel görüntü elde edilebilmektedir. Voksel boyutları CBCT görüntü kalitesini etkilediği için küçük voksel boyutları kullanıldığında alveolar defektleri en yüksek doğrultuda değerlendirilebilir.(27–29)

5.3.Ortodontide KIBT Kullanımı

KIBT, iki boyutlu sefalogramlar oluşturulmakta ve bu görüntüler lateral ve posteroanterior sefalometrik görüntülerin simüle edilmesinde kullanılmaktadır. Elde edilen görüntüler üzerinde ortodontik ölçüm, tedavi planı ve değerlendirilmesi yapılabilmektedir. (30)

Dudak damak yarıklarının tedavi planının oluşturulmasında ve preoperatif değerlendirilmesinde, gömülü dişlerin lokalizasyonun belirlenmesinde, komşu anatomik yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesinde ve folikül genişliğinin belirlenmesinde, dişlerin ark üzerindeki pozisyon anomalilikleri, kök uzunlukları, ortodontik tedavi için mesafe ölçümünde, ortodontik tedavi için alveol kemik kalitesi değerlendirmede, ortognatik cerrahi için preoperatif değerlendirmede, hava yolu analizinde, biyomodellemede, kraniyofasial anomalili hastalarda olduğu gibi bir kusurun veya deformasyonun büyüklüğünün ölçülmesi, asimetri, kroniyofasial anomaliler ve açık kapanış gibi farklılıkların tek

tarafımı yoksa çift taraflı mı olduğu da dahil olmak üzere iskelet, diş ve maloklüzyonlarınayırıcı tanısını belirlenmesi, TME anomalilerinin açık kapanış veya asimetriye katkısının belirlenmesinde KIBT kıymetli bilgiler sağlamaktadır (31–34)

5.4. KIBT ile çene patolojilerinin değerlendirilmesi

İki boyutlu radyograflar lezyon ile ilgili yeterince bilgi vermezken; KIBT ile lezyonun niteliğini belirleyebiliriz. Bir KIBT taramasında bir lezyon tespit edilmiş ise bir sonraki adım lezyonun niteliğini belirlemektir. Lezyonun lokasyonu, çevresi, şekli, sınırları, içyapısı, lezyonun bitişik yapılar üzerine etkileri aksiyel, koronal ve sagittal kesitlerde değerlendirilebilir (35)

5.5 KIBT ile Paranasal Sinüslerin Değerlendirilmesi

Nazal kavite ve paranasal bölgenin anatomisi oldukça karmaşık olup; bireyler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Direkt paranasal sinüs grafları bazı olgularda küçük anatomik yapıları, ön ve orta etmoid hücreleri, mukozal patolojileri ve bu bölgenin kemik anatomik varyasyonlarının gösterilmesinde yetersiz kalabilir. KIBT görüntüleri kemik yapıların sınırlarının saptanmasında burun ve paranasal bölgedeki patolojinin yayılımını gösteren yol haritası çıkararak cerrahi işlemleri kolaylaştırmaktadır. Sinüs şekli ve düzensizlikleri, akut ve kronik sinüzit, maksiller sinüslerde dental kaynaklı mukozal kalınlaşma, mukosel, antrolit, papilloma, paranasal sinüslerin malign tümörleri KIBT ile değerlendirilebilir. (36,37)

5.6. KIBT ve TME görüntüleme

TME dengesini bozan, travma, duygusal stres, ortopedik dengesizlik, kas hipertrofisi, enflamatuar ve dejeneratif hastalıklar, hormonal dengesizlikler, sosyo ekonomik seviye, genetik faktörler gibi karmaşık etyolojik faktörler TME bozukluklarının gelişmesinde rol oynamaktadır. Geleneksel radyografik TME projeksiyonları bazı klinik durumlarda yeterli olabilir. Anatomik yapıların üst-üste binmesi nedeniyle erozyon, osteofit gibi eklemde meydana gelen değişiklikler geleneksel TME projeksiyonlarında tespit edilemeyebilir(38)

TME kemik yapısında meydana gelen remodeling, sistemik hastalıklarla değişiklikler, travmaya bağlı fraktürler, benign ve malign tümörler, hiperplazi, hipoplazi, ankiloz KIBT ile değerlendirilebilirken, eklem diskinin değerlendirilmesi yapılamaz (39,40)

5.7. KIBT ve İmplant Planlama

Başarılı bir implant tedavisi doğru teşhis ve planlamadır. Sert ve yumuşak dokuların klinik muayenesi ile radyografik değerlendirmeyi içeren cerrahi işlem öncesi tedavi planlamasının amacı yeterli çiğneme, konuşma fonksiyonu ve estetiği sağlamak için en doğru pozisyonda, optimum sayı ve boyutta implant yerleştirmektir. Panoramik görüntüler genel bir bakış açısı sunar ve implant yerleştirmede yeterli kabul edilir. Bununla birlikte alveol kemiğin bukkio-lingual boyutu hakkında bilgi vermez.(41)

İmplantın istenilen şekilde yerleşmesi için hekimin öncelikle, mandibular kanal, insiziv ve mental foramenler, nazal fossa, maksiller sinüs gibi anatomik yapıların ve komşu dişlerin konumunun çok iyi değerlendirilmesi gerekir. İmplant yapılacak bölgedeki kemiğin kantitesi mutlaka değerlendirilmeli. Panoramik radyografide doğru bir şekilde yapamadığımız bu değerlendirmeleri KIBT ile neredeyse gerçeğe yakın bir şekilde yapabilir. KIBT taramasının diğer belirgin bir avantajı, implant tedavisini neredeyse eklenen yazılımlarla neredeyse özel olarak planlamaktadır. En uygun implant seçilmeden önce farklı çaplar ve uzunlukta implantlar KIBT üzerinde yerleştirilebilir. İmplant üç boyutlu uzamsal olarak ve birkaç bakış açısından değerlendirilebilir. Ayrıca tedavi planlaması belirlendikten sonra görüntü destekli kalıp üretimi ile cerrahi uygulamaya destek olabilir(42,43)

5.8. KIBT ile Fraktür Değerlendirilmesi

Dentoalveolar veya kraniofasial yaralamalar sonucu ilgili bölgede fraktürler meydana gelebilir. Dentoalveolar yaralanma sonucu diş kırıkları, dişlerde luksasyon, subluksasyon veya eksartikülasyon ve alveol kemiklerde kırıklar oluşabilir. Kraniofasial kırıklar; mandibulada, orta yüzde veya frontal sinüste görülür (44) İki boyutlu radyograflarda anatomik yapıların süperpozisyonu nedeni ile değerlendirilmesinde zorluklar yaşanırken; KIBT sagittal,aksiyel ve frontal kesitlerde fraktür varlığı, deplase olup olmadığı, fragmanlar, fraktür yeri değerlendirilebilir. (45)

6. KIBT Radyasyon Dozu Ve Riskler

KIBT görüntüleme faydalı olmakla birlikte hastanın maruz kaldığı radyasyon önemli bir sorundur. (46)

EURATOM (The European Atomic Energy Community - Avrupa Atom Enerjisi Topluluğu) Yedinci Çerçeve Programı tarafından desteklenen SEDENTEXCT (Safety and efficacy of a new and emerging dental x-ray modality) işbirlikçi araştırma projesi (2008-2011) ile dental ve maksillofasial görüntülemelerde KIBT'ın klinik kullanımı için gerekli temel bilgilerin kazanılması

ve KIBT kullanıcıları için kanıta dayalı kuralların belirlenmesi amaçlanmıştır. 2008 yılının başlarında, Avrupa DentoMaksilloFasiyal Radyoloji Derneği (European Academy of DentoMaxil- loFacial Radiology - EADMFR) tarafından KIBT cihazlarının uygun olmayan kullanımının tespit tespiti sonucu, KIBT kullanıcılarına rehber olacak bir kılavuza ihtiyaç duyulmuştur. EADMFR ve SEDENTEXCT ortaklığı ile dental KIBT'ın kullanımına ilişkin 20 temel ilkedен oluşan bir rehber sunulmuştur. (47)

- KIBT incelemeleri, anamnez alınmadan ve klinik muayene yapılmadan kesinlikle gerçekleştirilmemelidir.
- Her hasta için riskten daha çok fayda sağladığı durumlarda KIBT alınmalıdır.
- KIBT incelemeleri, hastanın tedavisine yardımcı olacak potansiyel yeni bilgiler eklemelidir.
- KIBT, bir hastada risk/fayda değerlendirmesi yapılmadan rutin olarak tekrarlanmamalıdır.
- Dişhekimi hastasını KIBT incelemesi için yönlendirirken, KIBT incelemesini gerçekleştirecek olan uzmana hasta ile ilgili gerekli klinik bilgiyi (anamnez ve klinik muayene sonuçları) iletmelidir.
- KIBT, sadece görüntüleme için düşük doz konvansiyonel radyografilerin ihtiyaca cevap vermemesi durumunda kullanılmalıdır.
- KIBT görüntüleri, tüm görüntü datasının kapsamlı bir klinik değerlendirmesinden (“radyolojik rapor”) geçmelidir.
- Hastanın radyolojik değerlendirmesinin bir parçası olarak yumuşak dokuların da değerlendirilmesinin gerekli olduğu durumlarda, KIBT yerine konvansiyonel medikal BT veya MR tercih edilmelidir.
- KIBT cihazı farklı hacim seçenekleri sunmalı ve hastanın daha az radyasyona maruz kalmasını sağlamak için klinik duruma uygun en küçük hacim seçeneği kullanılmalıdır.
- KIBT cihazı farklı çözünürlük seçeneği sunduğundan, teşhis için yeterli olan ve mümkün olan en düşük dozu veren çözünürlük tercih edilmelidir.
- 11. Her KIBT cihazı için; ekipman, teknik ve kalite kontrol prosedürlerini içine alan bir kalite güvence programı oluşturulmalı ve uygulanmalıdır.
- Doğru konumlandırmaya yardımcı olan işaretleyiciler (ışık işaretleyiciler) her zaman kullanılmalıdır.
- KIBT cihazlarının yeni kurulumunda; çalışanlar, hastalar ve çevrenin radyasyondan korunduğundan emin olunması için detaylı kritik inceleme ve testler yapılmadan cihaz kullanılmamalıdır.

- KIBT cihazı, hem çalışanların hem de hastaların radyasyon kaçaklarından korunması için düzenli olarak rutin testlerden geçirilmelidir.
- Personelin KIBT cihazlarından korunması için, Avrupa Komisyonu'nun "Radiation Protection 136. European Guidelines on Radiation Protection in Dental Radiology" dokümanının 6. bölümünde detaylandırılan kurallara uyulmalıdır.
- KIBT ile çalışanların tümü, radyolojik uygulamalar ve radyasyondan korunmada gerekli yetkinliğe sahip olabilmek için yeterli teorik ve pratik eğitim almış olmalıdır.
- Özellikle yeni KIBT cihazı veya teknikleri kabul edildiğinde, yeterli teorik ve pratik eğitimden sonra sürekli eğitim gereklidir.
- Daha önce yeterli teorik ve pratik eğitim almayan KIBT merkezlerinden sorumlu dişhekimleri, bir akademik kurum (üniversite veya eşdeğeri) tarafından
- Onaylı teorik ve pratik eğitim programına katılmalıdır. Dentomaksillofasiyal radyolojide uzmanlık nosyonunun bulunduğu ülkelerde, KIBT eğitim programlarının planlanması ve yürütülmesi bir dentomaksillofasiyal radyoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmelidir.
- Dişlerin ve destek yapılarının dento-alveolar KIBT görüntülerinin, mandibula ve maksillanın burun tabanına kadar olan bölümünün (örneğin 8 cm x 8 cm veya daha küçük FOV) klinik değerlendirmesi (radyoloji raporu) özel olarak eğitim almış bir dentomaksillofasiyal radyoloji uzmanı tarafından, ya da bunun mümkün olmadığı durumlarda bu konuda eğitim almış bir dişhekimisi tarafından yapılmalıdır.
- Dento-alveolar olmayan küçük görüntüleme alanları (örneğin temporal kemik) ve tüm kraniyofasiyal KIBT görüntüleri (dişler ve destek dokularından daha
- büyük FOV, TME'yi de içeren mandibula, burun tabanına kadar maksilla) özel olarak eğitim almış bir dentomaksillofasiyal radyoloji uzmanı veya bir tıp radyoloğu tarafından raporlanmalıdır.

KIBT ile görüntü oluşturulurken kurşun önlük, tiroid koruyucu gibi koruyucu önlemlerin alınması ve yeterli olan en küçük FOV alanında alınması önerilmektedir. (47,48)

Kaynakça

1. Scarfe W, Cone Beam Cumputed Tomography, Oral Radiology Principles and Interpretaton,2018;8 ed.,466-496
2. Cho PS, Johnson RH, Griffin TW. Cone-beam CT for radiotherapy applications. Phys Med Biol. 1995 Nov 1;40(11):1863–83.
3. Scarfe WC, Farman AG. What is Cone-Beam CT and How Does it Work? Dent Clin North Am. 2008 Oct;52(4):707–30.
4. Özdede M. Konik Işınllı Bilgisayarlı Tomografi : Teknik , Çalışma İlkeleri ve Görüntü Oluşumu. 2019;4–9.
5. Arnheiter C, Scarfe WC, Farman AG. Trends in maxillofacial cone-beam computed tomography usage. Oral Radiol. 2006;22(2):80–5.
6. Özcan İ. diş hekimliğinde radyolojinin esasları. 2017.
7. Tozoğlu Ü. Konik Işınllı Bilgisayarlı Tomografinin Çalışma Prensibi ve Kullanım Alanları. türkiye klinikleri. 2016;(1).
8. S. White; M. Pharoah. Oral Radiology Principles and Interpretaton,2018;8 ed
9. Gonzalez SM. Interpretation Basics of Cone Beam Computed Tomography. 2021. 2–4 p.
10. Jacobson M. Cone Beam Computed Tomography : Oral and Maxillofacial Diagnosis and Applications. 2013. 3–24 p.
11. Harorlı A. No Title. 2018.
12. Pauwels R. What is CBCT and how does it work?. In: Scarfe WC, editor. Maxillofacial Cone Beam Computed Tomog- raphy: Principles, Techniques and Clinical Ap- plications. 1st ed. Springer; 2018. p. 13–41.
13. Palomo JM, Kau CH, Palomo LB, Hans MG. Three-dimensional cone beam computerized tomography in dentistry. Dent Today. 2006 Nov;25(11):130, 132–5.
14. Matikka H, Virén T. Radiation dose reduction in cone-beam computed tomography of extremities: evaluation of a novel radiation shield. Journal of Radiological Protection. 2014 Jun;34(2):N57–63.
15. Arisan V, Karabuda ZC, Pişkin B, Özdemir T. Conventional Multi-Slice Computed Tomography (CT) and Cone-Beam CT (CBCT) for Computer-Aided Implant Placement. Part II: Reliability of Mucosa-Supported Stereolithographic Guides. Clin Implant Dent Relat Res. 2013 Dec 11;15(6):907–17.
16. El-Beialy AR, Fayed MS, El-Bialy AM, Mostafa YA. Accuracy and reliability of cone-beam computed tomography measurements:

- Influence of head orientation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011 Aug;140(2):157–65.
17. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*. 2006 Feb;72(1):75–80.
 18. Wang AS, Stayman JW, Otake Y, Kleinszig G, Vogt S, Gallia GL, et al. Soft-tissue imaging with C-arm cone-beam CT using statistical reconstruction. *Phys Med Biol*. 2014 Feb 21;59(4):1005–26.
 19. Signorelli L, Patcas R, Peltomäki T, Schätzle M. Radiation dose of cone-beam computed tomography compared to conventional radiographs in orthodontics. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2016 Jan 8;77(1):9–15.
 20. Patel S, Durack C, Abella F, Roig M, Shemesh H, Lambrechts P, et al. European Society of Endodontology position statement: The use of CBCT in Endodontics. *Int Endod J*. 2014 Jun 10;47(6):502–4.
 21. Hassan B, Metska ME, Ozok AR, van der Stelt P, Wesselink PR. Detection of Vertical Root Fractures in Endodontically Treated Teeth by a Cone Beam Computed Tomography Scan. *J Endod*. 2009 May;35(5):719–22.
 22. G K, Singh N, Yadav R, Duhan J, Tewari S, Gupta A, et al. Comparative analysis of the accuracy of periapical radiography and cone-beam computed tomography for diagnosing complex endodontic pathoses using a gold standard reference – A prospective clinical study. *Int Endod J*. 2021 Sep 9;54(9):1448–61.
 23. Kolarkodi SH. The importance of cone-beam computed tomography in endodontic therapy: A review. *Saudi Dent J*. 2023 Nov;35(7):780–4.
 24. Tay KX, Lim LZ, Goh BKC, Yu VSH. Influence of cone beam computed tomography on endodontic treatment planning: A systematic review. *J Dent*. 2022 Dec;127:104353.
 25. Patel S, Kanagasingam S, Mannocci F. Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in Endodontics. *Dent Update*. 2010 Jul 2;37(6):373–9.
 26. Acar B. Use of cone beam computed tomography in periodontology. *World J Radiol*. 2014;6(5):139.
 27. Alshomrani F. Cone-Beam Computed Tomography (CBCT)-Based Diagnosis of Dental Bone Defects. *Diagnostics*. 2024 Jul 1;14(13):1404.

28. Walter C, Schmidt JC, Dula K, Sculean A. Cone beam computed tomography (CBCT) for diagnosis and treatment planning in periodontology: A systematic review. *Quintessence Int.* 2016 Jan;47(1):25–37.
29. Murali AC, Bhandary R. Cone-Beam Computed Tomography in Periodontal Diagnosis and Treatment Planning. *Journal of Health and Allied Sciences NU.* 2022 Oct 18;12(04):343–9.
30. Lee M, Kanavakis G, Miner RM. Newly defined landmarks for a three-dimensionally based cephalometric analysis: *A retrospective cone-beam computed tomography scan review.* *Angle Orthod.* 2015 Jan;85(1):3–10.
31. Silva MAG, Wolf U, Heinicke F, Bumann A, Visser H, Hirsch E. Cone-beam computed tomography for routine orthodontic treatment planning: A radiation dose evaluation. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2008 May;133(5):640.e1-640.e5.
32. Abdelkarim A. Cone-Beam Computed Tomography in Orthodontics. *Dent J (Basel).* 2019 Sep 2;7(3):89.
33. Enhos S, Uysal T, Yagci A, Veli İ, Ucar FI, Ozer T. Dehiscence and fenestration in patients with different vertical growth patterns assessed with cone-beam computed tomography. *Angle Orthod.* 2012 Sep;82(5):868–74.
34. Machado GL. CBCT imaging – A boon to orthodontics. *Saudi Dent J.* 2015 Jan;27(1):12–21.
35. Brooks SL. Diagnosis of Jaw Pathologies Using Cone Beam Computed Tomography. In: Sarment DP, editor. *Cone Beam Computed Tomography: Oral and Maxillofacial Diagnosis and Applications.* 2nd ed. 2013.
36. Yeung AWK, Hung KF, Li DTS, Leung YY. The Use of CBCT in Evaluating the Health and Pathology of the Maxillary Sinus. *Diagnostics.* 2022 Nov 16;12(11):2819.
37. Parks ET. Cone Beam Computed Tomography for the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Dent Clin North Am.* 2014 Jul;58(3):627–51.
38. Krishnamoorthy B, Mamatha N, Kumar V. TMJ imaging by CBCT: Current scenario. *Ann Maxillofac Surg.* 2013;3(1):80.
39. Larheim TA, Abrahamsson AK, Kristensen M, Arvidsson LZ. Temporomandibular joint diagnostics using CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2015 Jan;44(1):20140235.

40. Barghan S, Tetradis S, Mallya S. Application of cone beam computed tomography for assessment of the temporomandibular joints. *Aust Dent J*. 2012 Mar 29;57(s1):109–18.
41. Correa LR, Spin-Neto R, Stavropoulos A, Schropp L, da Silveira HED, Wenzel A. Planning of dental implant size with digital panoramic radiographs, <scp>CBCT</scp> -generated panoramic images, and <scp>CBCT</scp> cross-sectional images. *Clin Oral Implants Res*. 2014 Jun 26;25(6):690–5.
42. Jacobs R, Quirynen M. Dental cone beam computed tomography: justification for use in planning oral implant placement. *Periodontol* 2000. 2014 Oct 14;66(1):203–13.
43. Chan HL, Misch K, Wang HL. Dental Imaging in Implant Treatment Planning. *Implant Dent*. 2010 Aug;19(4):288–98.
44. Shintaku WH, Venturin JS, Azevedo B, Noujeim M. Applications of cone-beam computed tomography in fractures of the maxillofacial complex. *Dental Traumatology*. 2009 Aug 8;25(4):358–66.
45. Rashid A, Feinberg L, Fan K. The Application of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) on the Diagnosis and Management of Maxillofacial Trauma. *Diagnostics*. 2024 Feb 8;14(4):373.
46. Li G. Patient radiation dose and protection from cone-beam computed tomography. *Imaging Sci Dent*. 2013;43(2):63.
47. sedentex. sedentex.
48. AYTUĞAR E, ÜNVER T, GÜMRÜ TARÇIN B. Konik Işınli Bilgisayarli Tomografi: Radyasyon Dozu, Riskler ve Korunma. In: KAMBUROĞLU K, editor. *Dentomaksillofasiyal Konik Isinli Bilgisayarli Tomografi: Temel Prensipler, Teknikler ve Klinik Uygulamalar*. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p. 22–31.

Bölüm 8

Diyetle Alınan İleri Lipoksidasyon ve İleri Glikasyon Son Ürünlerinin İncelenmesi ve Sağlık Üzerine Etkileri

Ezgi EKİNOĞLU¹, Muhammet Ali CEBİRBAY²

Giriş

İleri lipooksidasyon son ürünleri (ALE) oluşumuna neden olan lipit peroksidasyonu genel olarak, yağ asitlerinin üç ile dokuz karbon uzunluğundaki reaktif karbonil türleri (RCS) adı verilen reaktif ara ürünü üretmek üzere parçalanması olarak tanımlanabilmektedir. Bu parçalanma sonucunda hidroperoksitlerin yanı sıra endoperoksitler de oluşabilmektedir. En yaygın bilinen ve reaktif olan ALE'ler; α,β -doymamış aldehytler [4-hidroksi-trans-2-nonenal (HNE) ve akrolein], di-aldehytler [malondialdehit (MDA) ve glioksal] ve keto-aldehytlerdir [4-okso-trans-2-nonenal (ONE) ve izoketaller]. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile karşılaştırıldığında reaktif aldehytler daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Bu durum hücrelerde ALE'de oluşan karbonil bileşiklerin reaktif oksijen türlerinden (ROS) daha hasar verici etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Pamplona 2011).

İleri glikasyon son ürünleri (AGE) ise indirgeyici şekerlerin bir dizi reaksiyon yolu ile proteinlerin, lipitlerin ve nükleik asitlerin bir amino grubuyla enzimatik olmayan bir şekilde reaksiyona girerek bir Schiff bazı oluşturması, ardından bir Amadori yeniden düzenlenmesi ve sonraki oksidatif modifikasyonlar (glioksidasyon) ile AGE'ler üretmesi sonucu oluşan Maillard reaksiyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Glikasyon süreci karmaşık ve yavaştır ancak substratların mevcudiyetine bağlıdır ve fizyolojik sistemlerdeki proteinlere kendiliğinden hasar verir vermektedir (Gill ve ark 2019).

Günümüzde özellikle bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar başta olmak üzere birçok metabolik bozukluk prevalansı giderek artmaktadır. Bu hastalıkların

¹ Dyt., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik ABD, Konya, Türkiye
ORCID: 0000-0002-8638-7773

² Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik ABD, Konya, Türkiye
ORCID: 0000-0003-3484-7173

oksidatif stresle de yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Oksidatif stres; endojen antioksidan sisteminin üretilen ROS detoksifiye edemediği durumların kalıcı hale gelmesi olarak tanımlanmaktadır (Moldogazieva ve ark 2019). Oksidatif stres, proteinlerdeki serbest amino gruplarındaki kovalent bağlarda modifikasyona sonucunda oluşmaktadır. Bunun sonucunda ALE ve AGE'lerin oluşumuna yol açan reaktif ve elektrofilik bileşikler indüklenmektedir (Vistoli ve ark 2013).

Vücutta oksidatif stres sebebiyle oluşan ROS türleri, lipid peroksidasyonu ve glikasyon reaksiyonlarının indüklenmesine yol açarak çeşitli ALE ve AGE'lerin endojen (örn., sindirim sonucunda, besinlerin birbiri ile etkileşimi vb.) ve eksojen (örn., diyetle alınan, sigara dumanı, çevresel kirlilik vb.) olmak üzere iki farklı şekilde ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Endojen ve eksojen oluşan bu ürünler hücre sinyal yollarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Artmış ALE ve AGE üretimi hücre hasarına ve ölümüne neden olan hücre sinyalizasyonunda değişikliğe yol açan protein çapraz bağlanmasına ve agregasyonuna neden olmaktadır. Bu durum yaşlanma, inflamasyon, nörodejeneratif hastalıklar, ateroskleroz ve diyabetin vasküler komplikasyonları gibi pek çok kronik patoloji üzerinde etkili olmaktadır (Moldogazieva ve ark 2019).

Son yıllarda yaygınlaşan batı tarzı diyet, ultra işlenmiş ve fast-food besinlerin tüketiminin artmasında rol oynamaktadır. Gıda sanayinde besinlerin bileşimine dahil edilen hammadde ve diğer kimyasal bileşikler genellikle besinin besin değeri, organoleptik özellikler, raf ömrü, muhafaza şartları ve üretim şartları üzerine odaklanmaktadır. Ancak besinlerin üretim aşamalarından olan ısıl işlem sürecinde ALE ve AGE oluşumu da mümkün olmaktadır (Twarda-clapa ve ark 2022).

Isıl işlem, gıda endüstrisinde lezzeti ve dokuyu iyileştirme, raf ömrünü uzatma ve gıda güvenliğini artırma gibi sebeplerden yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Bu işlem sırasında pek çok enzimatik olmayan veya biyokimyasal reaksiyon meydana gelmektedir. Sağlık üzerine olumsuz etkileri de sıklıkla tartışılan bu ürünlerin oluşumuna yüksek sıcaklıkta fırınlama, kızartma ya da ızgara gibi pişirme yöntemlerinde daha çok rastlanmaktadır. Besinlerde aroma, renk ve antioksidan özellikleri iyileştirilmesine rağmen protein ve lipidlerin yapısında meydana gelen bozulmadan kaynaklı besin değerinde azalma gözlemlenmektedir (Tian ve ark 2023).

Sağlıksız beslenme modeli oluşturan ALE ve AGE'lerin hastalıkların patofizyolojisindeki rolleri son yıllarda oldukça tartışılır hale gelmiştir (Twarda-clapa ve ark 2022). Diyetle alınan oksidasyon son ürünlerinin sindirim ve emilim yolu ile eksojen üretimlerinin artabileceği ve sonrasında birçok organda birikebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle AGE ve ALE'den zengin diyetlerin

eksojen olanlara benzer şekilde toksik özellik gösterebileceği üzerinde durulmaktadır (Tian ve ark 2023).

Bu çalışmada diyetle alınan ALE ve AGE'lerin oluşum mekanizmaları, biyokimyasal tepkimeleri, sağlık etkileri, azaltma stratejilerinin derlenmesi amaçlanmaktadır.

1. Diyetle Alınan İleri Lipoksidasyon Son Ürünleri (ALE)

Lipitlerin besinlerde kullanımı çeşitli amaçlara (örn., lezzet ve aroma kazandırma, gevreklik ve kremsi doku, kıtırılık, dokusal stabilite, raf ömrünü uzatma) bağlı olarak gerçekleşmektedir. Ayrıca depolama koşullarından veya ısıl işleminden kolayca etkilenebilirler. Bu oksitlenme sonucunda hidroperoksit, lipid radikalleri ve aldehytler ile ketonların karbonil bileşiklerini içeren pek çok lipid oksidasyon ürünü oluşmaktadır (Jerónimo ve Alves, 2022). Oluşan bu ürünler, tıpkı AGE gibi ileri glikasyon son ürünleri reseptörlerine (RAGE) de bağlanabilmektedir (Mol ve ark 2019).

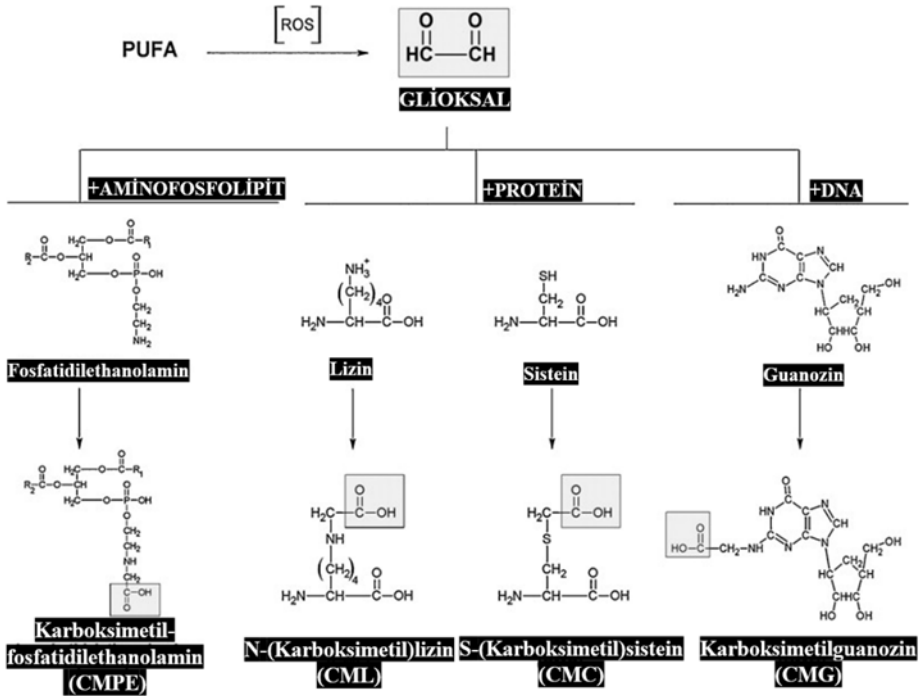
Lipooksidasyon sonucunda oluşan ALE'ler hem endojen hem de eksojen yollarla oluşabilmektedir (Vistoli ve ark 2013). Diyetle alınan ALE'ler besinlerdeki amino asitlerin (lizin, sistein, arjinin ve histidin) aktif karbonil bileşikleriyle modifiye edilmesiyle oluşmaktadır (Zhuang ve ark 2022). En yaygın bilinen lipoksidasyon son ürünleri; HNE, akrolein (ACR) ve MDA olarak karımıza çıkmaktadır (Mol ve ark 2019).

Sağlık üzerine etkileri değerlendirildiğinde ALE'lerin; diyabet, ateroskleroz ve nörolojik bozukluklar dahil olmak üzere oksidasyon temelli hastalıkların gelişimi ve ilerlemesinde patojenik bir rol oynadığı düşünülmektedir (Vistoli ve ark 2013). Bu sağlık etkileri kanıtlandıkça çeşitli terapötik stratejiler önerilip farklı oksidasyon temelli hastalıklarda başarılı olduğu gözlemlenmiştir. Ancak ALE'lerin oluşum mekanizmaları hala net olarak açıklanamadığından bu stratejilerin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır. ALE oluşumunu azaltmak için önerilen önemli yollardan birinin antioksidanlar olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar antioksidan tedavisinin adükt oluşan durumlarda ALE'lerin etkilerini nötralize edemediğinden bu yöntemin etkinliğini sorgulamaktadır. Bu nedenle hem oluşum mekanizmaları hem de sağlık üzerine etkilerini açıklayabilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Gianazza ve ark 2019).

Diyetle alınan ALE'leri kütle spektrometrisi (MS), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), nükleer manyetik rezonans, gaz kromatografisi (GC) gibi yöntemlerle tespit etmek mümkündür (Jové ve ark 2020).

2.1. İleri Lipoksidasyon Son Ürünlerinin Oluşum Mekanizmaları

İleri lipoksidasyon son ürünleri; karbonil bileşiklerinin proteinler, DNA ve aminofosfolipitler gibi makro moleküllerdeki nükleofilik gruplarla reaksiyona girerek bunların kimyasal ve enzimatik olmayan bir biçimde döndürülemez şekilde modifiye edilmesi yolu ile oluşmaktadır. Karbonil bileşiklerin proteinlerdeki nükleofilik bölgelerle (özellikle sistein, lizin, arjinin ve histidin) reaksiyona girmesi ile MDA-Lys, HNE-Lys, karboksimetil lizin (CML) gibi ALE'ler oluşmaktadır (Gianazza ve ark 2019). DNA bazına bakıldığında deoksiguanozin, deoksiadenozin ve deoksisitozin ekzosiklik amino grupları ile reaksiyona girebilmektedir ancak yüksek nükleofilitesi sayesinde guanin en yaygın reaksiyona katılan modifiye edilmiş DNA bazıdır. Proteinlere benzer şekilde DNA hasarına neden olan bazı yaygın enaller ise MDA, HNE ve akroleindir. Son olarak aminofosfolipitlerin karbonil bileşikler ile reaksiyona girdiği ALE türleri ise MDA-fosfatidiletanolamin ve karboksimetil-fosfatidiletanolamindir. ALE oluşumu ile ilgili tepkime örneklerine Şekil 1'de yer verilmiştir. (Pamplona 2011).



Şekil 1. İleri lipoksidasyon son ürünleri oluşum mekanizması

(Pamplona 2011).

1.1. İleri Lipoksidasyon Son Ürünlerinin Sindirimi ve Emilimi

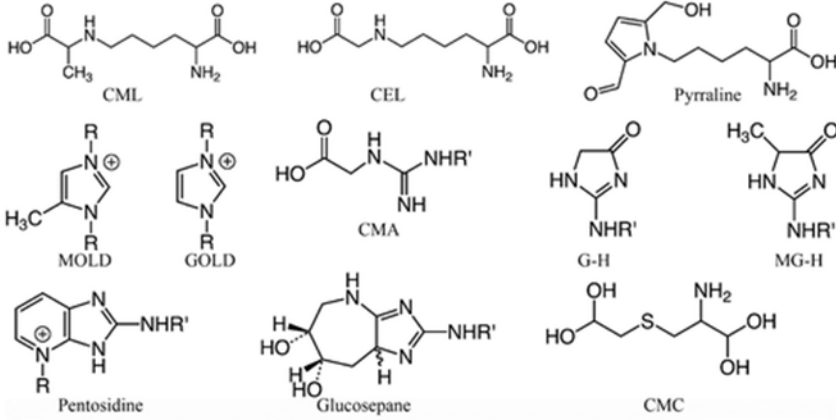
Diyetle alınan ALE'lerin bağırsakta emilim yollarının ALE'lerin yapı ve tipleri ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. MDA-modifiye proteinden oluşan N-ε-Propenal lizin (NP-Lys) sindirim sistemi tarafından emilip idrarla atılabilirken HNE-modifiye proteinden oluşan dihidropiridin-Lys bağırsaklar tarafından emilememekte ve neredeyse tamamı (%96) dışkı ile atılmaktadır. Kolona ulaşip emilemeyen ALE'ler bağırsak mikrobiyatasında aşırı fermentasyona neden olarak bağırsak-karaciğer aksı yolu ile karaciğeri olumsuz etkileyebilmektedir.

Bu durum karaciğer sağlığı açısından olumsuz sonuçlar doğurabilir. ALE'lerin, proteinleri yapısal olarak değiştirip sindirilebilirliğini olumsuz yönde etkilediği varsayılmaktadır (Y. Wang ve ark 2023).

2. İleri Glikasyon Son Ürünleri (AGE)

Oluşumuna yol açan reaksiyonlar yüz yıldan uzun süredir bilinen AGE'ler farklı mekanizmalar ve pek çok öncüller ile endojen ve eksojen olarak oluşan heterojen, kompleks bir dizi kimyasal reaksiyonlarla birlikte indirgenmiş şekerlerin karbonil grupları ile nükleik asitler, proteinler veya lipidlerin serbest amin grupları arasında enzimatik olmayan yoğunlaşma yoluyla meydana gelmektedir (Twarda-clapa ve ark 2022). Glikoz ya da sakkarit türevlerinin protein veya lipidler ile reaksiyonları sonucu oluşan enzimatik olmayan ürünlerinden türetilen AGE'ler; sigara dumanı, hiperkalorik diyetler, fazla miktarda rafine ve basit karbonhidratlı diyetler, hareketsiz yaşam şekli ve yüksek sıcaklıkta pişirilmiş yiyecekler sonucunda indüklenmektedir. Bu durum hücre lipidlerine ve proteinlerine zarar vermektedir (Perrone ve ark 2020).

Bilinen 40'tan fazla AGE olmasına rağmen yaygın olanları üç gruba ayrılmaktadır. Birinci grupta lizin kalıntısı içeren; CML, karboksietil lizin (CEL), piralin ve pronil-lizin bulunmaktadır. İkinci grupta arjinin bağı içeren; karboksimetil-arjinin, imidazolonilornitin ve argpirimidin bulunmaktadır. Bazıları heterosiklik yapı içeren ve bu nedenle floresan emilim özelliklerine sahip çapraz bağlardan oluşan üçüncü grupta ise; glioksal lizin dimeri imidazol (GOLD), metilglioksal lizin dimeri (MOLD), pentosidin (PTD) ve glikozpan bulunmaktadır (Tian ve ark 2023). Yaygın bulunan AGE'lerin kimyasal yapıları Şekil 2'de gösterilmiştir (Zhao ve ark 2019).



Şekil 2. Yaygın bulunan AGE'lerin kimyasal yapıları

(Zhao ve ark 2019).

İleri glikasyon son ürünlerinin vücutta bulunmasına ve alınmasına endojen ve eksojen kaynaklar aracılık etmektedir. Endojen olarak üretimine kolajen gibi yarılanma ömrü uzun olan proteinlerin reaksiyonu katkıda bulunmaktadır. Bu proteinler, vücutta serbest halde dolaşan glikoz ile temas ederek endojen AGE'leri oluşturmak üzere indirgeyici şekerlerin veya dikarbonil bileşiklerinin azot içeren gruplarla enzimatik reaksiyonu sonucunda üretilmektedir (Li ve ark 2022). Eksojen olarak alınan AGE'lerin başında diyetle alınan pişmiş veya işlenmiş yiyecekler, içecekler ve katkı maddeleri yer almaktadır. Eksojen AGE'ler, endojen olanlara oranla daha fazla AGE birikiminden sorumlu olarak gösterilmektedir. Bu yüzden besinlerin AGE içeriğinin ve miktarının analiz edilmesi önem arz etmektedir. Diyetle alınan AGE'leri; Enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA), HPLC, floresan testi, MS gibi yöntemlerle tespit etmek mümkündür (Gill ve ark 2019).

2.1. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Oluşum Mekanizmaları

Temel olarak AGE'ler amino asitlerin amino grupları (lizinin ve arjinin gibi) ile indirgeyici şekerlerin (glikoz, riboz, trioz vb.) karbonil gruplarının enzimatik olmayan reaksiyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. İndirgeyici şekerlerin artan oksidatif strese maruz kalmaları, daha fazla glikoksidasyon tepkimesine girmesine ve reaktif 1,2-dikarbonil bileşiklerini indüklemektedir (Uribarri ve Calvo, 2024). Bu tepkime sonucunda kimyasal olarak geri dönüşümlü moleküller olan Schiff bazları veya Amadori ürünleri endojen olarak oluşmaktadır. Oluşan bu ara ürünler ile 1,2-dikarbonil bileşiklerinin proteinlerin amino grupları reaksiyona girerek proteinlerde yapısal değişikliklere neden olup son ürün olan AGE meydana gelene kadar konformasyonel değişime uğramaktadırlar. Konformasyonel değişikliklerin ardından ürünler yakınlarda bulunan yarılanma

ömürü uzun olan proteinlere (örn., kollajen, hemoglobin, elastin, lizozim vb) sıkıca bağlanarak daha fazla çapraz bağ oluşturmaktadır. Bu proteinler hemen hemen her dokuda düşük miktarda bulunmakla beraber bağlanma sırasında genellikle geçici veya geri dönüşümlü bir etki yaratmaktadır (Khalid ve ark 2022).

İleri glikasyon son ürünleri oluşumunda bahsedilen bu kompleks reaksiyonlar “Maillard reaksiyonları” olarak ifade edilmektedir. AGE’lerin bir diğer oluşum mekanizması da indirgeyici şekerlerin adenin, guanin ve aminolipitlerin amino grupları ile enzimatik olmayan reaksiyonudur (Reddy ve ark 2022). Maillard reaksiyonları; yüksek sıcaklık şartlarında pişirme yöntemlerine bağlı olarak (örn., fırınlama, kızartma, ızgara vb.) oluşan yaygın reaksiyonlar olarak gösterilebilmektedir. Proteinlerin glikasyonu sonucunda, daha fazla çapraz bağlanma ve yapısal değişiklikler üzerine kalıcı kalıntılar (AGE’ler) ortaya çıkmaktadır. Besinlerin yüksek sıcaklıkta pişirilmesi ile AGE seviyesinin arttığı bilinmektedir (Gill ve ark 2019).

Maillard reaksiyonu başlangıç, ara ve son olmak üzere üç aşamadan oluşmaktadır. Başlangıç aşamasında indirgeyici şekerlerin karbonil grubu ile proteinlerin amino grubu arasında nükleofilik katılma reaksiyonu meydana gelir ve Schiff bazlarının üretim süreci başlar. Polar doymamış kovalent bağ oluşturan karbon (C) ve azot (N) atomları nedeni ile kararsız olan Schiff bazları N-glukozamin üretmek için siklize olmaktadır (Peng ve ark 2024). Başlangıç aşamasının son adımı olarak N-glukozamin, aldehit aminler olan kararlı Amadori ürünü oluşturmak için Amadori yeniden düzenlemesinden geçmektedir. Özellikle ortamın pH değerine bağlı olarak ara aşama için üç farklı reaksiyon yolu bulunmaktadır. Asit ortamda Amadori ürünleri hidroksi furfural veya furfuralın deaminasyon yolu ile oluşturduğu 1,2-enolizasyon reaksiyonuna girmektedir. Alkali durumların ilkinde ise Amadori ürünler deaminasyon yolu ile indirgenmiş ketonlar üretmek için 2,3-enolizasyon reaksiyonuna, dihidroksil indirgeniş ketonlar üretmek için geri dönüşümlü reaksiyonla indirgeniş piroliz reaksiyonuna aldehitler üretmek için girmektedir (Tian ve ark 2023). Alkali durumda ise Strecker bozunma reaksiyonunun füzyonu nedeni ile dikarbonil bileşikleri metilglioksal (MGO), diasetil (DA) ve glioksal (GO) oluşturabilmektedir (Cui ve ark 2021). Reaksiyonun son aşamasında, aktifliği çok yüksek olan dikarbonil bileşikleri birikmekte ve diyetle alınan AGE’lerin oluşumu için amino asitlerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girmektedir (Tian ve ark 2023).

2.2. İleri Glikasyon Son Ürünlerinin Emilimi

İleri glikasyon son ürünlerinin yaklaşık %10-30’u emilerek sistemik dolaşıma katılmaktadır. Diyetle alınan AGE’lerden maksimum emilebileni (%60-80) piralin ve pentosidin olarak bilinmektedir. Emilen AGE’lerin çoğunun serbest

amino asitler veya düşük moleküler ağırlıklı peptitler olduğu bilinmektedir (Gill ve ark 2019). AGE'lerin çoğu serbest amino asitler, düşük moleküler ağırlıklı peptitler veya yüksek moleküler ağırlıklı bileşikler olarak emilmektedir (Snelson ve Coughlan 2019). CML genellikle basit difüzyonla emilmektedir (Delgado-Andrade 2016). Piralin ise peptit taşımacılığı yoluyla bir dipeptit olarak bağırsak epitelinde emilmektedir (Grunwald ve ark 2006).

Proteolitik sindirim, proteinlerin sindirimindeki ilk adımı oluşturmaktadır ancak proteinlerin AGE'ler tarafından yapısal değişikliklere proteinlerin sindirim ve emiliminin engellenmesine neden olmaktadır (Snelson ve Coughlan 2019). AGE'leri sindirilip emildikten sonra karaciğeri hedef alarak geçici olarak karaciğerde birirmektedir. Ayrıca bu ürünlere 72 saatlik maruziyetten sonra radyoaktivitenin %60 gibi büyük bir oranı karaciğer, böbrek, akciğer, dalak ve kalp gibi organlarda görülmektedir (Gill ve ark 2019).

3. Besinlere Uygulanan Isıl İşlem Ve Diyetler

Genel olarak, düşük şekerli ve düşük yağlı besinlerin tüketimi Maillard reaksiyonunun substratlarının bulunabilirliğini azaltıp vücutta ALE ve AGE birikiminin daha düşük olmasını sağlamaktadır. Doymuş yağlar, kırmızı etler, tam yağlı süt ürünleri ve ultra işlenmiş gıdalar açısından zengin besinler AGE'nin en zengin diyet kaynakları olarak gösterilmektedir. Baklagiller, sebzeler, meyveler ve tam tahıllar gibi kompleks karbonhidratlar içeren düşük yağlı yiyecekler ve düşük yağlı süt ürünleri AGE'de nispeten düşüktür (Scheijen ve ark 2016).

3.1. Isıl İşlem

Bazı pişirme teknikleri geçmişten günümüze kadar gelirken bazıları da artan dünya nüfusu nedeni ile ve artan talepler nedeni ile sonradan geliştirilmiştir. Stresli ve uzun çalışma saatleri, insanları damak tadına uygun olsa da taze ev yapımı yemeklere kıyasla yüksek miktarda ALE ve AGE'ye sahip fast-food ve işlenmiş gıdalara yönelmiştir. Yapılan çalışmalar, iyileştirici olduğuna inanılan gıdaların aslında inflamasyon kaynakları ve çok sayıda hastalığın gelişiminde etken maddeler olduğunu göstermektedir. Bunlar gıda bilimi ve teknolojisindeki gelişmelere bağlanmaktadır (Gill ve ark 2019).

Yüksek ısı işlem gören (özellikle kızartma) yiyecek tüketimi dünya çapında oldukça popülerdir ancak hayvan ve epidemiyolojik çalışmalarda ciddi sağlık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Derin yağda kızartılmış yiyeceklerin olumsuz etkilerinin bir kısmı beslenme parametrelerinin bozulmasından, trigliserit ve serbest yağ asidi içeriğinin azalmasından ve ALE'nin artmasından kaynaklanmaktadır. Yiyecekleri yüksek sıcaklıkta yağ ile kızartmak yalnızca

ALE yollarını değil aynı zamanda AGE oluşumuna neden olan Maillard reaksiyonunu da aktive etmektedir (Uribarri ve Calvo 2024).

Çoğu ALE ve AGE kuru ısı teknolojisi ile işlenen gıdalarda oluşmaktadır. Özellikle kurabiye, bisküvi ve cips gibi hazır gıdalar; peynir, kuruyemiş, yağlar (doymuş/trans) ve tereyağı gibi bir veya daha fazla ALE veya AGE üreten bileşen içerdiklerinden fazla miktarda bu ürünlerin oluştuğu düşünülmektedir (Gill ve ark 2019).

Isıl işlem, lezzeti ve sindirilebilirliği artırabilen, mikrobiyal içeriği azaltabilen ve raf ömrünü uzatabilen modern gıda hazırlamanın önemli bir parçasıdır. Ancak ısı, karbonil grupları ile amino asitler arasındaki reaksiyonu önemli ölçüde hızlandırarak farklı moleküler boyutlara ve bileşime sahip çok sayıda Maillard reaksiyon ürünü ara ürününün oluşumuna yol açmaktadır. Maillard reaksiyonunun hızı, pişirme esnasında sıcaklık 10°C arttırılırsa en az iki katına çıkmaktadır. Bu nedenle, özellikle pişirme sırasında diyetle alınan ALE ve AGE alımını azaltmak için önlem alınmalıdır (Del Castillo ve ark 2021).

Bu doğrultuda besinlerde daha yüksek ALE ve AGE oluşturduğu bilinen ızgara, kızartma, derin yağda kızartma ve fırınlama gibi pişirme yöntemleri ile yüksek ısıtma sıcaklığı ve uzun süreli pişirme ile yemek hazırlamaktan kaçınılması önerilmektedir. Buna karşılık, kaynatma ve buharda pişirme gibi su bazlı hazırlama yöntemleri ve daha kısa pişirme süreleri ile daha düşük pişirme sıcaklıklarının AGE üretme açısından daha güvenli yöntemler olduğu vurgulanmaktadır (Uribarri ve ark 2010).

Yapılan bir çalışmada yüksek sıcaklığa maruz bırakılarak hazırlanan endüstriyel konserveler veya çikolata, fındık, tahıl içeren ürünlerde yüksek miktarda AGE'ye rastlanmıştır. Buna karşın kısa süreli veya hiç ısıl işlem görmemiş, düşük protein ve/veya karbonhidrat içeriğine sahip, yüksek su içeriğine sahip besinlerde düşük veya ihmal edilebilir düzeyde AGE olduğu bulunmuştur. Yer fıstığı, fıstık ezmesi, bisküvi, tahıllar, kızarmış ekmek ve pişmiş dana eti, kakaolu puding gibi besinlerde CML ve CEL seviyeleri en yüksek düzeyde bulunurken kahve meyve, sebze, tereyağı, zeytinyağı ve kırmızı şarapta ihmal edilebilir düzeyde AGE tespit edilmiştir (Scheijen ve ark 2016).

Kuruyemişler (özellikle badem) genellikle kavrulduktan sonra tüketilmektedir. Kavurma işlemi 140 ila 180°C arasındaki sıcaklıklarda gerçekleşmektedir. Bu durum kuruyemiş lipidlerinde ve fitokimyasallarında yapısal değişikliklere neden olmaktadır ve Maillard reaksiyonu yolu ile AGE oluşumunu hızlandırmaktadır (Del Castillo ve ark 2021).

Pişirme işlemi ayrıca, polifenoller (fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler ve lignanlar) gibi fitokimyasalların konsantrasyonlarını değiştirerek AGE oluşumunu dolaylı olarak düzenleyebilen diğer faktörleri de etkileyebilmektedir.

Bunlar, anti-AGE aktivitesine sahip bitki temelli bileşiklerin ana grubunu oluşturmaktadır. Domates ve soğanların kuersetin içeriği kaynatma ile %80'e kadar, mikrodalgada pişirme ile %65'e kadar ve kızartma ile %30'a kadar (Pandey ve Rizvi 2009).

Pişirme sırasında metallerin varlığı da ALE ve AGE oluşumunu artıran önemli bir faktör olarak görülmektedir. Metal pişirme kaplarının bu ürünlerin oluşumunda olası artırıcı etkisi hakkında çok yüksek kanıt düzeyleri bulunmamasına rağmen bakır kapların veya diğer metallerden yapılmış olanların uzun süre yüksek sıcaklığa maruz kalması sonucunda oksidasyon ürünlerinin oluşumunu kolaylaştıracağı düşünülmektedir. Ancak bu konuda kesin bir yargıya varabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Corrales Escobosa ve ark 2015). İleri oksidasyon sonucunda oluşan bazı AGE türleri, pişirme yöntemleri ve içerdiği miktarlar Tablo 1'de gösterilmiştir (Gill ve ark 2019).

Tablo 1. Diyetle alınan bazı AGE türleri, pişirme yöntemleri ve miktarları (Gill ve ark 2019).

Oluşan Ürün	Bulunduğu Yiyecek Türleri	Oluştugu Gıda İşleme Yöntemleri	AGE Miktarı
Akrilamid	Patates kızartması gibi nişastalı patates bazlı yiyecekler	Kızartma, Izgara, Fırında Pişirme	Kızarmış patatesler: 272–570 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ Fırın ürünleri: 75–1044 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$ Kahvaltılık gevrekler: 149 $\mu\text{g}/\text{kg}^{-1}$
Furan	PUFA açısından zengin besinler Karotenoidler içeren besinler	Kavurma, Kızartma, Karamelizasyon Pastörizasyon	Espresso kahve: 936 ng/g^{-1} Patates cipsi: 259 ng/g^{-1} Kavanoz bebek mamaları: 8,5 ng/g^{-1} Portakal suyu: 7,0 ng/g^{-1}
CML	Bebek maması Süt ve süt ürünleri Haşlanmış yumurta Fıstık ezmesi Dana eti, tavuk	Kızartma Fırında Pişirme, Izgara Mühürleme Kaynatma	Fıstık ezmesi, çikolata serpmesi: 5–7 $\text{mg}/100 \text{ g protein}$ Sütlü çikolatalar: 0,01 $\text{mg}/100 \text{ g protein}$ Süt numuneleri: 2,7 $\text{mg}/100 \text{ g protein}$ Beyaz ekmek, haşlanmış yumurta: 11,2 $\text{mg}/100 \text{ g protein}$ Izgara tavuk: 5–500 $\mu\text{g}/100 \text{ g ürün}$
CEL	Pandispanya kekleri Patates cipsi Fıstık ezmesi	Fırında Pişirme Kavurma Kızartma	Derin deniz balığı: 2,49–249 ng/mL Fıstık ezmesi: 7 $\text{mg}/100 \text{ g ürün}$
Metil glioksal Glioksal, 3-deoksiglukoza	Yüksek fruktozlu mısır şurubu	Pastörizasyon Kaynatma Yüksek Basıncılı Pişirme	Meyve suları: 410 mg/L Balzamik sirke: 2622 mg/L Kurabiyeler: 385 mg/kg Gazlı içecekler: 0,3–1 mg/L

Diyetle alınan ALE ve AGE'ler birden fazla dokuda birikerek insan sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Ancak bu ürünler beslenmede yaygın olarak bulunur ve bu da vücuda gıda yoluyla girmesini önlemeyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, sorunun kökten çözümünde ALE ve AGE'lerin oluşumunu engellemek için etkili yöntemler bulmak gerekmektedir. Oluşum, düşük diyet ALE ve AGE içeriğine sahip gıda ham maddelerinin seçilmesi, gıda işleme yöntemlerinin değiştirilmesi veya katkı maddelerinin eklenmesi ile etkili bir şekilde engellenebilmektedir (Tian ve ark 2023).

Ek olarak gıdalarda ALE ve AGE oluşumu gıda işleme sıcaklığı, süresi ve işleme teknolojisi gibi parametrelerle yakından ilişkilidir. Daha kısa pişirme süresi, düşük sıcaklık, yüksek nem ve asidik bir çözeltiye daldırma içeren pişirme stratejilerinin gıdalarda meydana gelen bu ürünlerin üretimini etkili bir şekilde engelleyebileceği düşünülmektedir. Buharda pişirme, haşlama ve güveç gibi düşük sıcaklıklı pişirme yöntemleri ile karşılaştırıldığında yüksek sıcaklık, düşük nem, kızartma ve ızgara gibi pişirme yöntemleri diyetle alınan ALE ve AGE'lerin çok miktarda üretilmesine neden olabilmektedir (Yuan ve ark 2018).

Ayrıca, inhibitörlerin eklenmesi diyetle alınan ALE ve AGE'lerin üretimini engellemek için uygun bir strateji gibi görünmektedir. Birçok sentetik ve doğal bileşiğin gıdalardaki oksidasyon son ürünlerinin oluşumunu engellediği düşünülmektedir. Oksidasyon reaksiyonu ALE ve AGE'lerin oluşumu sırasında meydana geldiğinden antioksidanların mevcut inhibe edici etkilerinden yararlanılabilmektedir. Antioksidan açısından zengin biberiye, meyan kökü, üzüm çekirdeği özütləri ve çay polifenollerı gıda işleme sırasında ALE ve AGE üretimini engellemek için gıda katkı maddesi olarak eklenebilir (Luo ve ark 2022). Yapılan bir çalışmada süt ürünlerine eklenen resveratrolün, pişmiş süt ve yoğurtta AGE oluşumunu engelleyen dikarbonil bileşikleri için lipit oksidasyonunu bozarak süt ürünlerini tüketilmesi için daha güvenli hale getirmektedir. Avantajlı yanı ise renk ve lezzet değişikliği olmamasıdır (Yu ve ark 2020).

3.2. Diyet

Sağlıklı beslenme modelleri günlük diyete meyve ve sebzeler, tam tahıllar ve düşük yağlı süt ürünlerinin eklenmesini önermektedir. Bu besinler düşük miktarda ALE ve AGE içermektedir. Meyve, sebze ve bitkisel temelli yağlarda bulunan özellikle CML ve CEL miktarı ihmal edilebilecek düzeyde düşük bulunmuştur. Bu konuda HPLC ile yapılan bir çalışmada bu ürünlerin belirlenen sınırın altında kaldığı saptanmıştır (Takeuchi ve ark 2015).

Etlerdeki AGE miktarını ELISA ile saptamak için yapılan bir çalışmaya göre çiğ etteki ALE/AGE miktarlarının farklı hayvan türleri ve et kesim yöntemlerine

göre değiştiği bulunmuştur. Domuz etinde sığır ve tavuk etine kıyasla yaklaşık %50 oranında daha az serbest CML ve CEL olduğu tespit edilmiştir. Çiğ tavuk eti ve sığır etinde bulunan CML miktarları yaklaşık olarak benzer bulunurken sığır etinde tavuk etine kıyasla yaklaşık 11 kat daha fazla CEL olduğu gözlemlenmiştir (Sun ve ark 2016).

Sağlıklı beslenme modellerinde şekerler, kurabiyeler, paketlenmiş ürünler gibi ultra işlenmiş yiyecekler, hayvansal kaynaklı süt ürünleri, hazır çorbalar ve kızarmış yiyecekler genel olarak önerilmemektedir. Bu besinlerin alımı orta düzeyde veya kısıtlı olmalıdır. Gıda endüstrisinde geniş bir yelpazeye sahip bu ürünler ısıl işlem sırasında Maillard reaksiyonuna girmekte ve depolama sırasında esmerleşmeye devam etmektedir (Uribarri ve ark 2010).

Diyetle alınan ALE ve AGE'leri azaltabilmek için temel öneriler aşağdaki gibi özetlenmektedir:

1. Esmerleşen ürünler kullanılmamalıdır.
2. Mümkün olduğunca çeşitli, doğal ve taze besinler tüketilmelidir.
3. Ultra işlenmiş besinlerin tüketimi azaltılmalıdır.
4. Düşük glisemik indeksli ve yağ oranı düşük besinler diyet rutinde daha fazla bulunmalıdır.
5. Evde daha sık taze hazırlanmış ve minimum işlenmiş besinler tüketilmelidir (Del Castillo ve ark 2021).

İleri oksidasyon ürünlerinin diyetle alınması bebeklik döneminde başlamaktadır. Yaşamın ilk aylarında yenidoğanlar anne sütüne ihtiyaç duymaktadır. Bu süreci tamamlayıcı bebek mamalarının diyetle eklenmesi takip etmektedir. Bebek mamaları, anne sütü bileşimini ikame etmek için üretilmiş inek sütü bazlı ürünlerdir. Bu mamaların üretimi sırasında iğerdiği bazı ana bileşenler (indirgenmiş sakkarit laktoz ve lizin kalıntıları iğereren peynir altı suyu proteinleri) Maillard reaksiyon ürünlerinin öncüsü haline gelmektedir. Bu da besin değer ve sağlık aısından olumsuz bir durum yaratmaktadır (L. Li ve ark 2012).

Bebek mamalarının mikrobiyolojik güvenliğini sağlamak ve raf ömrünü uzatmak için uygulanan endüstriyel ısıl işlemler önemli miktarda AGE oluşumuna neden olmaktadır. İçerisinde anne sütünde bulunandan 670 kat daha fazla AGE bulunmaktadır. Bu içerik bebek mamalarının bileşimine, işleme yöntemine, formuna (toz veya sıvı) ve türüne (hidrolize veya hidrolize olmayan) göre değeriklik göstermektedir (Del Castillo ve ark 2021).

Bebek mamalarında bulunan temel AGE CML'dir. Ancak bunun dışında birkaç tane daha (CEL, piralin, pentosidin, oksalik asit monolizininilamit gibi) tür tespit edilmiştir (Pischetsrieder ve Henle 2012). Bu nedenle mümkün olduğunca anne sütü kullanımı önerilmektedir.

İşlenmiş bebek mamaları, bebeklerin sütün kesilirken özel gereksinimlerini karşılamak üzere tasarlanmış çok çeşitli besin ögesini barındıran ürünlerdir. Bu ürünlere, süt veya diğer sıvılarla yeniden oluşturulması gereken işlenmiş tahıl bazlı gıdalar ve çok çeşitli içerikler içeren püre haline getirilmiş gıdalar dahil edilmektedir. Bu gıdalardaki AGE içeriği Maillard reaksiyon ürünü öncüllerinin varlığını tanımlayan bileşimlerine ve endüstriyel işlemelerine bağlı olmaktadır (Del Castillo ve ark 2021).

Yapılan bir çalışmada, 37°C sıcaklıkta 9 ay boyunca uygun koşullarda depolanan yağsız süt ve karışık tahıl içerek bebek mamalarında CML (69–118 mg/100 g protein) tespit edilmiştir. Protein ve sebze bazlı homojenize kavanoz mamaları da Maillard reaksiyon ürünü olan 5-hidroksimetilfurfuralın (HMF) içermektedir. Sonuç olarak, bebeklerin taze hazırlanmış ve uygun şekilde pişirilmiş ev yapımı yiyeceklerle beslenmesi önerilmektedir (Calabretti ve ark 2017).

Akdeniz diyeti; yüksek oranda sebze, baklagiller, taze meyve, rafine edilmemiş tahıllar, kuruyemişler, zeytinyağı, balık ve süt ürünlerinin ılımlı tüketimi, kırmızı etin düşük tüketimi ve ana öğünlerde tüketilen etanolün (çoğunlukla kırmızı şarap) ılımlı tüketiminden oluşan sağlıklı ve sürdürülebilir beslenme modeli olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla beraber içerdiği yüksek antioksidan kapasitesi ve çoğunlukla sağlıklı pişirme yöntemleri içermesi nedeniyle diyetle ALE ve AGE alımı açısından minimum risk taşıyan bir diyet modeli olduğu düşünülmektedir (Mentella ve ark 2019).

En sağlıklı ve sürdürülebilir diyetlerden biri Akdeniz diyetidir. Bu diyet, çoğunlukla başka sağlıklı diyet modelleri ile karşılaştırılmaktadır. Diyet ilkelerinin benzerliği nedeniyle İskandinav diyeti bu diyetlerin başında gelmektedir. Benzer şekilde hipertansiyonu durdurmaya yönelik diyet yaklaşımları (DASH) ve vejetaryen diyet gibi diğer bazı sağlıklı diyet kalıpları da bu karşılaştırmaya dahil edilmektedir. Tüm bu diyet türlerinin; (1) Kesin kılavuzlardan türetilmesi ve (2) belirli yiyecekleri dahil ederek veya hariç tutarak oluşturulması olmak üzere iki ortak özelliği bulunmaktadır. Örneğin, en çok kullanılan sağlıklı diyetlerden biri olan İskandinav diyeti; B vitamini ve lif açısından zengin tam tahıllı ürünler, balık başta olmak üzere deniz ürünleri, havuç gibi kök sebzeler, antioksidan içeriği yüksek meyveler gibi sağlıklı besinlerden oluşurken aynı zamanda margarin ve şeker gibi sağlıksız besinler de içermektedir. (Pérez-Martínez ve ark 2017, Dinu ve ark 2018). Bu açıdan bakıldığında zaman ALE ve AGE'nin diyetle alımını minimize etmek ve oksidatif stresle mücadele etmek için antioksidan kapasitesi yüksek bir diyet modeli olarak en ideali Akdeniz diyeti olarak görülmektedir.

4. Sağlık Üzerine Etkileri

Günümüzde fast-food, ultra işlenmiş besin tüketicilerinin büyük bir kısmının 15 yaşın altındaki çocuklar olduğu tespit edilmiştir. Bu durum sağlık üzerine etkiler konusunda endişe verici olmaktadır. Artan eksojen ALE ve AGE alımı bireyleri diyabet, obezite, kalp hastalıkları, böbrek yetmezliği veya hatta bunama gibi olumsuz sağlık sonuçlarına daha yatkın hale getirmektedir (Gill ve ark 2019).

Oksidatif stres, şu anda çeşitli hastalıkların başlangıcına katkıda bulunabilen oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliği tanımlayan yaygın olarak kabul görmüş bir terimdir. Reaktif serbest radikaller, fizyolojik aktiviteler sırasında hem endojen hem de eksojen kaynaklardan üretilmekte ve hücrel metabolizmayı, hayatta kalmayı, ölümü, sinyallemeyi, farklılaşmayı vb. düzenlemek için önem arz etmektedir. Ne yazık ki, antioksidan savunma eksikliği veya orantısız serbest radikal üretimi bunları DNA, proteinler, karbonhidratlar, lipitler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücrelere ve biyolojik moleküllere zarar veren zararlı bileşiklere dönüştürüp organizmanın normal işleyişini kaybetmesine neden olmaktadır (Kurutas 2016).

Biyolojik bir sistemde, tüm bu değişiklikler aynı anda gerçekleşmekte ve sonuçlar karmaşık hale gelmektedir. Bu nedenle ALE ve AGE'ler, oksidatif stresin neden olduğu bu değişiklikleri ayırt etmek için en yaygın kullanılan belirteçlerdendir (Kalousová ve ark 2005).

Oksidatif stres ve inflamasyon kendi başlarına hastalık olarak kabul edilemez; ancak kanser, nörolojik bozukluklar, otoimmün ve metabolik bozukluklar vb. birçok hastalığın altında yatan patogenezin gelişimi ve ilerlemesi için önemli risk faktörleridir (Bayarsaikhan ve ark 2022). Pek çok beslenmeyle ilişkili hastalıklarla ilişkilendirilen ALE ve AGE'lerin oluşum mekanizmalarında çeşitli rolleri vardır. Bu hastalıkların sebepleri Tablo 2'de gösterilmiştir (Jové ve ark 2020, Rungratanawanich ve ark 2021).

Tablo 2. ALE ve AGE’lerin hastalıklar üzerine etkisi (Jové ve ark 2020).

Hastalık	Oluşum Nedenleri
Diyabet	↑ oksidatif stres, inflamasyon, mitokondriyal disfonksiyon, pankreatik β-hücrelerinin disfonksiyonu ve apoptozisi, insülin direnci
• Diyabetik makrovasküler komplikasyonlar	↓ vasküler elastikiyet
	↑ vasküler geçirgenlik ve inflamasyon, kan-doku bariyerinin bozulması
Kardiyovasküler Hastalıklar	↑ oksidatif stres, inflamasyon, LDL oksidasyonu, kardiyak disfonksiyon, apoptoz ve doku zararı
Böbrek Hastalıkları	↑ oksidatif stres, inflamasyon, mezenjiyal hücre proliferasyon inhibisyonu/hipertrofisi/apoptozu, glomerüler hipertrofi, fibrozis ve proteinüri
Obezite	↑ oksidatif stres, inflamasyon, vücut ağırlığı, enerji alımı, insülin ve leptin direnci
Osteoporozis	↓ kemik kütlesi ve yapısal bileşimi, osteoblast büyümesi/farklılaşması ve apoptozu
Kanser	↑ oksidatif stres, inflamasyon, anjiyogenez, proliferasyon, metastaz
Mikrobiyata İlişkili Hastalıklar	↑ mikrobiyal çeşitliliğin azalması, intestinal epitelyal hücre zararı, bağırsak bariyer disfonksiyonu, intestinal geçirgenlik, bakteriyel translokasyon
Nörodejeneratif Hastalıklar	↑ oksidatif ve hücrel stres, gliosis aktivasyonu
• Alzheimer	↑ oksidatif stres, Aβ agregasyonu, gliosis aktivasyonu
• Parkinson	↑ toksik oligomerlerin agregasyonu, Lewy cisimcikli demans, gliosis aktivasyonu, doparminerjik nöronların ölümü
Karaciğer Hastalıkları	↑ oksidatif stres ve inflamasyon, parankimal hücre ölümü, fibroz, siroz, hücre apoptozu, hepatosit disfonksiyon, steatoz

4.1. Nörolojik Hastalıklar

Artan kanıtlar, bilişsel işlev bozukluğunun patogenezi ile beslenme alışkanlıkları arasında güçlü bir ilişki olduğunu ileri sürmektedir (Yusufov ve ark 2017). Yüksek ısıda işlenmiş, şekerli ve yağ açısından zengin yiyeceklerin bolluğuyla karakterize edilen batı tarzı bir diyetin, bilişsel bozukluk da dahil olmak üzere nörodejeneratif bozuklukların görülme sıklığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Hoscheidt ve ark 2022). Bu tür yiyeceklerdeki AGE'ler bilişsel gerilemeye kritik katkıda bulunabilmektedir (Cai ve ark 2014).

İleri lipoksidasyon son ürünleri gibi bazı diyet bileşenlerinin kronik inflamasyon ve oksidatif stres üzerindeki etkisi vurgulanmaktadır (Beeri ve ark 2022). Diyetle alınan ALE açısından zengin, işlenmiş, yüksek ısıyla pişirilmiş ve

yağ bakımından zengin gıdaların sık tüketimi bilişsel gerilemeyle ilişkilendirilmektedir (Y. Wang ve ark 2024).

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin demiyelinizan bir hastalığıdır. İnflamatuar hücrelerin aktivasyonu MS gelişimi için çok önemlidir ve pro-inflamatuar mikrogliya ve makrofajların yanı sıra merkezi sinir sisteminde yerleşik astrositlerde hücre içi glikolitik metabolizmayı indüklediği gösterilmiştir. MGO ve MGO türevi AGE'ler, RAGE'ye bağlanarak inflammatuar hücreleri daha da aktive edebilmektedir (Wetzels ve ark 2019) ve AGE'ler (özellikle CEL ve CML) MS hastalarının plazmasında ve beyinde artmaktadır (Sternberg ve ark 2010). MS gelişiminde mikrogliya, astrositler ve endotel hücreleri gibi anahtar hücreler, RAGE ifade eder ve bu da onları AGE'ler için hedef yapar. AGE'ler tarafından mikrogliyanın aktivasyonunun, TNF α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflammatuar sitokinlerin artan ifadesine ve salgılanmasına yol açtığı bildirilmiştir (L. Wang ve ark 2015).

Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar farklı klinik durumlardır ancak nöronal ölüme yol açan anahtar nöronal proteinlerin toplanması ortak bir mekanizmayı temsil ediyor gibi görünmektedir. AGE'ler bu tür modifiye edilmiş proteinlerin birikimini tetiklediği ve bunun da sonunda nörodejeneratif hastalıkların patolojik yönüne katkıda bulunduğu ortaya çıkmıştır. Alzheimer beyinlerindeki amiloid plaklarında ve hem ileri hem de erken Parkinson'da artmış AGE seviyeleri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada plazma CML düzeylerinin hem Parkinson hem de Alzheimer hastalarında yaşları eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur (Sharma ve ark 2020).

Malondialdehitin protein amino gruplarına enzimatik olmayan adduksiyonu ALE olan MDALys oluşumuna yol açar. Biyolojik zarların doymamışlık derecesi ve hücre içi oksidatif koşullar MDALys oluşumunu düzenleyen başlıca faktörlerdir (Jové ve ark 2020). Hücresel düzeyde sitotoksik etkilerini inceleyen in vivo bir çalışma, MDA'nın ROS üretimini doğrudan teşvik ederek ve mitokondriyal proteinleri modifiye ederek nöronal mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olduğunu göstermiştir (Long ve ark 2009).

Fare modeli kullanılarak demansta diyetle alınan AGE'lerin rolünü inceleyen bir çalışmada, yaşa bağlı demansın diyetle alınan AGE'lerle, özellikle metilglioksal ile bağlantılı olabileceğini öne sürmüştür. Bu sonuç hem ALE hem de AGE'lerin demansla ilişkisini ortaya koyma konusunda bir fikir vermektedir (Cai ve ark 2014).

4.2. Kardiyometabolik Hastalıklar

Yüksek yağ/yüksek şekerli diyetlerin tüketilmesi üzerine RAGE, AGE'ler ve ALE'ler için reseptör üretiminin köpük hücrelerinin, endotel hasarının, vasküler inflamasyonun ve nihayetinde aterosklerozun ve sonuçlarının gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (Arivazhagan ve ark 2022).

İleri glikasyon son ürünlerinin ateroskleroz (Alvarez ve ark 2018) ve tip 2 diyabet (Baye ve ark 2017) gelişimiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. AGE'ler önemli oksidatif strese neden olarak aterosklerotik plakların oluşumunun kritik bir öncüsü olan inflamatuvar endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (Kattoor ve ark 2017).

AGE oluşumu periferik kalp hastalığı olanlarda hastalığın ilerlemesiyle ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla anlamlı bir şekilde ilişkilidir (de Vos ve ark 2016).

4.3. Diyabet

Hiperglisemi, AGE oluşumunu hızlandırır ve bu nedenle artan AGE seviyeleri, diabetes mellitus ile ilgili çeşitli komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir (Ashraf ve ark 2015).

Kronik hiperglisemiyi diyabetik retinopatideki gibi doku hasarıyla ilişkilendiren bir mekanizma da AGE'lerin oluşumu ve birikimidir. Bu yüzden AGE'ler ve ALE'ler, diyabette gözlemlenen mikro ve makro komplikasyonlara neden olabilir (Sharma ve ark 2020). Ayrıca AGE düzeylerinin artması, diyabetli hastalarda görülen gecikmiş yara iyileşmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yüksek AGE konsantrasyonunun yara iyileşmesini bozduğu çok sayıda mekanizma vardır. Bunlar; oksidatif stres, yara onarımında önemli olan proteinlerde yapısal ve işlevsel değişiklikler, transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile artan inflamatuvar yanıt ve yara onarım süreci için gerekli hücrelerin olası apoptozudur (Shaikh-Kader ve ark 2019).

4.4. Kanser

Kronik inflamasyon, oksidatif stres ve kanserin doğrudan bağlantılı olduğu bilindiğinden AGE'lerin kanser hücre dönüşümüne ve kanser gelişimi/ilerlemesine potansiyel katkısı da kesin olarak değerlendirilmektedir (Zinger ve ark 2017).

İleri glikasyon son ürünlerinin Tip 2 diyabet, özellikle pankreas kanseri olmak üzere çeşitli kanserler için bilinen bir risk faktörüdür ve özellikle zayıf glisemik kontrol altında AGE'lerin birikimi gözlemlenebilir. Kanser hastalarında yapılan çalışmalarda, plazma ve tümör dokularında artmış AGE seviyelerine rastlanmıştır. Bununla beraber dokularda biriken AGE'lerin, hücresel adezyon

moleküllerinin ekspresyonunu tetiklediği tespit edilmiştir. Bu durum metastaz ve anjiyogenez riskini artırmaktadır (Chen ve ark 2018).

Kanser hastalarında artan enerji gereksinimlerini karşılamak için tümörler artan glikoz alımı ve yüksek glikoliz oranı ile karakterize edilmektedir. Yani, artan glikolitik akışın bir yan ürünü olarak bu durum yüksek düzeyde glikasyona ve artan AGE oluşumuna yol açabilmektedir. Genel olarak, metabolik bozuklukların ilerlemesi in vivo'da artan AGE seviyeleri tarafından kolaylaştırılmakla beraber insan vücudundaki bu hastalıklar arasındaki bağlantıyı açıkça vurgulamaktadır. Bu nedenle diyetle AGE alımının ve birikiminin kısıtlanması kanserin ilerlemesini, şiddetini azaltmak ve batı tarzı diyetler ile yaşam tarzına bağlı çeşitli hastalıkları önlemek için bir yol olarak önerilmektedir (Schröter ve Höhn 2018).

4.5. Mikrobiyata

Fazla miktarda AGE alımının disbiyozda ve bağırsak geçirgenliğinde artışa, buna bağlı olarak bağırsakta yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçlere neden olabileceği öne sürülmektedir. AGE'ler ve RAGE, gastrointestinal sistemin epitel hücrelerinde yüksek oranda bulunmaktadır (Phuong-Nguyen ve ark 2023).

Gastrointestinal sistem, topluca bağırsak mikrobiyotası olarak bilinen trilyonlarca mikroorganizmaya ev sahipliği yapmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının konak sağlığını korumada oynadığı temel rolü destekleyen önemli miktarda kanıt bulunmaktadır. Diyetle alınan ALE ve AGE'lerin büyük bir kısmı ince bağırsakta emilemeyip kalın bağırsağa geçmektedir. Burada kısmen parçalanıp bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilebilmektedir (Hellwig ve ark 2015).

Ergenlerde yüksek AGE diyetinin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkilerini araştıran bir çalışmada yüksek AGE diyeti tüketen ergenlerin anlamlı ölçüde daha düşük *Lactobacillus* düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu bakterilerin bağırsak bariyerini korumadaki ve mikrobiyata homeostazını sürdürmedeki rolü göz önünde bulundurulduğunda AGE tüketiminin mikrobiyata sağlığı açısından olumsuz olduğu bildirilmektedir (Seiquer ve ark 2014).

Sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada Streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanların ince ve kalın bağırsaklarında AGE ve RAGE miktarının anlamlı ölçüde fazla olduğu bulunmuştur (P.-M. Chen ve ark 2015).

6.Sonuç

Son yıllarda diyetle alınan ALE ve AGE'ler halk sağlığı açısından önemli bir araştırma konusu olarak dikkat çekmekle beraber bu konudaki çalışma sayısı giderek artmaktadır. Bu ürünler, gıda işleme ve pişirme proseslerinde meydana

gelen reaksiyonlar sonucunda beslenmemize dahil olurken özellikle modern beslenme alışkanlıkları ve batı tarzı diyetin yaygınlaşması sebebiyle daha çok maruz kalınan biyoaktif moleküller haline gelmiştir. ALE ve AGE'lerin kökenleri, oluşum mekanizmaları, metabolik etkileri ve potansiyel toksik etkileri üzerine yapıla çalışmalar bu ürünlerin pek çok kronik hastalıkla (özellikle kardiyovasküler, diyabet, nörodejeneratif bozukluklar ve kanser gibi) ilişkisini ortaya koymuştur.

Diyet bileşiminde yer alan bazı besin ögeleri, ALE ve AGE oluşumunu artırma veya azaltma yönünde belirleyici bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle karbonhidrat, protein ve yağ gibi makro moleküllerin yüksek sıcaklıklarda pişirilmesi ile oluşan Maillard reaksiyonları, bu ürünlerin temel kaynakları arasında yer almaktadır. Yüksek miktarda şeker ve doymuş yağ içeren diyetler dokularda ALE ve AGE birikimini artırırken antioksidan içeriği zengin besinlerin tüketiminin bu artışı baskılayabileceği düşünülmektedir. Özellikle yeşil yapraklı sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve baklagiller gibi bitki temelli besinler hem düşük ALE ve AGE içermesi hem de oksidatif stresle mücadelede etkili olmaları nedeniyle günlük beslenmeye dahil edilmelidir. İşlenmiş et ürünleri, kızartılmış besinler ve rafine şekerler bu ürünlerin alımını artıran başlıca besin gruplarıdır. Bu nedenle bu besinler de diyetten çıkarılmalıdır.

Beslenme modellerinin doğru oluşturulması ALE ve AGE alımını sınırlandırmanın yanı sıra bu ürünlerin neden olduğu olumsuz etkilerin azaltılmasında da kritik bir öneme sahiptir. Anti-inflamatuar diyet modelleri bu konuda önemli bir strateji olarak görünmektedir. Akdeniz diyeti gibi sağlıklı ve sürdürülebilir beslenme modelleri taze sebze ve meyve, zeytinyağı, tam tahıllar ve balık gibi besinlere dayalı yapısı ile ALE ve AGE oluşumunu otomatik olarak azaltabilir. Bununla beraber yüksek enerji alımının önlenmesi ve porsiyon kontrolü, oksidatif stresi ve buna bağlı oluşacak sağlık sorunlarını (özellikle obezite) azaltmada iyi bir çözüm olabilir. Pişirme yöntemleri, ALE ve AGE oluşumunda rol oynayan kritik faktörlerden biridir. Özellikle kızartma, ızgara ve kavurma gibi yüksek sıcaklık gerektiren pişirme yöntemleri bu ürünlerin oluşumunu artırırken haşlama, buharda pişirme ve sous-vide gibi düşük sıcaklıkta ve nemli ortamda uygulanan pişirme yöntemleri daha düşük miktarda ALE ve AGE oluşumunu sağlamaktadır. Asidik veya antioksidan bileşenlerle yapılanlar başta olmak üzere marinasyon tekniklerinin kullanımı, pişirme sırasında oluşan bu reaksiyonu sınırlandırabileceği düşünülmektedir. Örneğin et ürünlerinin pişirilmeden önce limon suyu, sirke veya baharat karışımları ile marine edilmesi sağlık açısından olumlu etki sağlamanın yanı sıra tat konusunda da katkı sağlayacaktır.

Gıda endüstrisinde ALE ve AGE miktarlarını azaltmaya yönelik teknolojilerin geliştirilip uygulanması büyük önem arz etmektedir. Düşük sıcaklık ve yüksek basınç uygulamaları, vakumlu kurutma yöntemleri ve doğal katkı maddelerinin eklenmesi gibi yenilikçi teknolojiler, bu ürünlerin oluşumunu azaltarak daha sağlıklı gıdaların üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bununla beraber gıda etiketlerinde ALE ve AGE içeriklerine dair bilgi verici ibarelerin yer almasının, tüketicilerin bilinçli tercihler yapmasını sağlayabileceği düşünülmektedir.

Halk sağlığı açısından bakıldığında ALE ve AGE'lerin etkilerini azaltmak için bireylerin bilinçlendirilmesi, sağlıklı beslenme eğitimleri ve farkındalık kampanyaları uygulanabilecek iyi stratejiler olarak görünmektedir. Toplumun bu ürünlerin sağlık üzerine olumsuz etkileri konusunda bilinçlendirilmesi ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazanılmasına teşvik edilmesi, AGE ve ALE oluşumundan kaynaklanan olumsuz etkileri toplumsal düzeyde azaltılmasına katkı sağlayabilecektir.

Sonuç olarak, diyetel ALE ve AGE alımının minimize edilmesi sağlığa olumlu katkı sağlarken genel sağlık harcamalarını da azaltma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Bu doğrultuda, sağlıklı pişirme tekniklerinin yaygınlaştırılması, bilinçli besin tercihleri, dengeli ve sürdürülebilir beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ALE ve AGE maruziyetinin minimize edilmesine yönelik güçlü bir strateji olacaktır.

7.Kaynaklar

- Arivazhagan L, López-Díez R, Shekhtman A, Ramasamy R, Schmidt AM, 2022. Glycation and a Spark of ALEs (Advanced Lipoxidation End Products) – Igniting RAGE/Diaphanous-1 and Cardiometabolic Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 937071.
- Ashraf JM, Ahmad S, Choi I, Ahmad N, Farhan M, Tatyana G, Shahab U, 2015. Recent advances in detection of AGEs: Immunochemical, bioanalytical and biochemical approaches. *IUBMB Life*, 67, 897-913.
- Bayarsaikhan G, Bayarsaikhan D, Lee J, Lee B, 2022. Targeting Scavenger Receptors in Inflammatory Disorders and Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 11.
- Baye E, Kiriakova V, Uribarri J, Moran LJ, De Courten B, 2017. Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Scientific Reports*, 7, 2266.
- Beeri MS, Lotan R, Uribarri J, Leurgans S, Bennett DA, Buchman AS, 2022. Higher Dietary Intake of Advanced Glycation End Products Is Associated with Faster Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Adults. *Nutrients*, 14.
- Cai W, Uribarri J, Zhu L, Chen X, Swamy S, Zhao Z, Grosjean F, Simonaro C, Kuchel GA, Schnaider-Beeri M, Woodward M, Striker GE, Vlassara H, 2014. Oral glycotoxins are a modifiable cause of dementia and the metabolic syndrome in mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111, 4940-4945.
- Calabretti A, Calabrese M, Campisi B, Bogoni P, 2017. Quality and Safety in Commercial Baby Foods. *Journal of Food and Nutrition Research*, 5, 587-593.
- Chen PM, Gregersen H, Zhao JB, 2015. Advanced glycation end-product expression is upregulated in the gastrointestinal tract of type 2 diabetic rats. *World Journal of Diabetes*, 6, 662.
- Chen Y, Filipov NM, Guo TL, 2018. Dietary Glycation Products Regulate Immune Homeostasis: Early Glycation Products Promote Prostate Cancer Cell Proliferation through Modulating Macrophages. *Molecular Nutrition & Food Research*, 62.
- Corrales Escobosa AR, Wrobel K, Yanez Barrientos E, Jaramillo Ortiz S, Ramirez Segovia AS, Wrobel K, 2015. Effect of different glycation agents on Cu(II) binding to human serum albumin, studied by liquid chromatography, nitrogen microwave-plasma atomic-emission spectrometry, inductively-coupled-plasma mass spectrometry, and high-

- resolution molecular-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 407, 1149-1157.
- Cui H, Yu J, Zhai Y, Feng L, Chen P, Hayat K, Xu Y, Zhang X, Ho CT, 2021. Formation and fate of Amadori rearrangement products in Maillard reaction. *Trends in Food Science and Technology*, 115, 391-408.
- de Vos LC, Lefrandt JD, Dullaart RPF, Zeebregts CJ, Smit AJ, 2016. Advanced glycation end products: An emerging biomarker for adverse outcome in patients with peripheral artery disease. *Atherosclerosis*, 254, 291-299.
- Del Castillo MD, Iriondo-Dehond A, Gonzalez I, Medrano A, Filip R, Uribarri J, 2021. Healthy eating recommendations: good for reducing dietary contribution to the body's advanced glycation/lipoxidation end products pool? *Nutrition Research Reviews*, 34, 48-63.
- Delgado-Andrade C, 2016. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food & Function*, 7, 46-57.
- Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F, 2018. Mediterranean diet and multiple health outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 72, 30-43.
- Gianazza E, Brioschi M, Fernandez AM, Banfi C, 2019. Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox Biol*, 23, 101119.
- Gill V, Kumar V, Singh K, Kumar A, Kim JJ, 2019. Advanced Glycation End Products (AGEs) May Be a Striking Link Between Modern Diet and Health. *Biomolecules*, 9(12), 888.
- Grunwald S, Krause R, Bruch M, Henle T, Brandsch M, 2006. Transepithelial flux of early and advanced glycation compounds across Caco-2 cell monolayers and their interaction with intestinal amino acid and peptide transport systems. *Br J Nutr*, 95(6), 1221-1228.
- Hellwig M, Bunzel D, Huch M, Franz CMA, Kulling SE, Henle T, 2015. Stability of Individual Maillard Reaction Products in the Presence of the Human Colonic Microbiota. *J Agric Food Chem*, 63(30), 6723-6730.
- Hoscheidt S, Sanderlin AH, Baker LD, Jung Y, Lockhart S, Kellar D, Whitlow CT, Hanson AJ, Friedman S, Register T, Leverenz JB, Craft S, 2022. Mediterranean and Western diet effects on Alzheimer's disease biomarkers, cerebral perfusion, and cognition in mid-life: A randomized trial. *Alzheimer's Dement*, 18(3), 457-468.
- Jerónimo E, Alves SP, 2022. Lipid-derived oxidation products. In: *Food Lipids: Sources, Health Implications, and Future Trends*, 231-253.
- Jové M, Mota-Martorell N, Pamplona R, Pradas I, Martín-Gari M, Ayala V, 2020. The Advanced Lipoxidation End-Product Malondialdehyde-Lysine in Aging and Longevity. *Antioxidants*, 9(11), 1-20.

- Kalousová M, Zima T, Tesař V, Dusilová-Sulková S, Škrha J, 2005. Advanced glycoxidation end products in chronic diseases-clinical chemistry and genetic background. *Mutat Res*, 579(1–2), 37–46.
- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL, 2017. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 19(11).
- Khalid M, Petroianu G, Adem A, 2022. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*, 12(4), 542.
- Kurutas EB, 2016. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*, 15(1).
- Li L, Han L, Fu Q, Li Y, Liang Z, Su J, Li B, 2012. Formation and Inhibition of Nε-(Carboxymethyl)lysine in Saccharide-Lysine Model Systems during Microwave Heating. *Molecules*, 17(11), 12758–12770.
- Li M, Lu J, Huang Y, Wang W, Xie J, Xie M, Shen M, 2022. Quantitative assessment of furosine, furfurals, and advanced glycation end products in different types of commercially available cheeses. *Food Control*, 136, 108866.
- Long J, Liu C, Sun L, Gao H, Liu J, 2009. Neuronal mitochondrial toxicity of malondialdehyde: inhibitory effects on respiratory function and enzyme activities in rat brain mitochondria. *Neurochem Res*, 34(4), 786–794.
- Luo Y, Zhang J, Ho CT, Li S, 2022. Management of Maillard reaction-derived reactive carbonyl species and advanced glycation end products by tea and tea polyphenols. *Food Sci Hum Wellness*, 11(3), 557–567.
- Mentella MC, Scaldaferri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD, 2019. Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*, 11(9), 2059.
- Mol M, Degani G, Coppa C, Baron G, Popolo L, Carini M, Aldini G, Vistoli G, Altomare A, 2019. Advanced lipoxidation end products (ALEs) as RAGE binders: Mass spectrometric and computational studies to explain the reasons why. *Redox Biol*, 23.
- Moldogazieva NT, Mokhosoev IM, Mel’Nikova TI, Porozov YB, Terentiev AA, 2019. Oxidative Stress and Advanced Lipoxidation and Glycation End Products (ALEs and AGEs) in Aging and Age-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 3085756.
- Pamplona R. (2011). Advanced lipoxidation end-products. *Chemico-Biological Interactions*, 192(1–2), 14–20.
- Pandey KB, Rizvi SI. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270.

- Peng H, Gao Y, Zeng C, Hua R, Guo Y, Wang Y, Wang Z. (2024). Effects of Maillard reaction and its product AGEs on aging and age-related diseases. *Food Science and Human Wellness*, 13(3), 1118–1134.
- Pérez-Martínez P, Mikhailidis DP, Athyros VG, Bullo M, Couture P, Covas MI, de Koning L, Delgado-Lista J, Díaz-López A, Drevon CA, Estruch R, Esposito K, Fitó M, Garaulet M, Giugliano D, García-Ríos A, Katsiki N, Kolovou G, Lamarche B, ... López-Miranda J. (2017). Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. *Nutrition Reviews*, 75(5), 307–326.
- Perrone A, Giovino A, Benny J, Martinelli F. (2020). Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 3818196.
- Phuong-Nguyen K, McNeill BA, Aston-Mourney K, Rivera LR, 2023. Advanced Glycation End-Products and Their Effects on Gut Health. *Nutrients*, 15(2), 405.
- Pischetsrieder M, Henle T, 2012. Glycation products in infant formulas: chemical, analytical and physiological aspects. *Amino Acids*, 42(4), 1111–1118.
- Reddy VP, Aryal P, Darkwah EK, 2022. Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Microorganisms*, 10(9).
- Rungratanawanich W, Qu Y, Wang X, Essa MM, Song BJ, 2021. Advanced glycation end products (AGEs) and other adducts in aging-related diseases and alcohol-mediated tissue injury. *Exp Mol Med*, 53(2), 168.
- Scheijen LJLM, Clevers E, Engelen L, Dagnelie PC, Brouns F, Stehouwer CDA, Schalkwijk CG, 2016. Analysis of advanced glycation endproducts in selected food items by ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry: Presentation of a dietary AGE database. *Food Chem*, 190, 1145–1150.
- Schröter D, Höhn A, 2018. Role of Advanced Glycation End Products in Carcinogenesis and their Therapeutic Implications. *Curr Pharm Des*, 24(44), 5245–5251.
- Seiquer I, Rubio LA, Peinado MJ, Delgado-Andrade C, Navarro MP, 2014. Maillard reaction products modulate gut microbiota composition in adolescents. *Mol Nutr Food Res*, 58(7), 1552–1560.
- Shaikh-Kader A, Houreld NN, Rajendran NK, Abrahamse H, 2019. The link between advanced glycation end products and apoptosis in delayed wound healing. *Cell Biochem Funct*, 37(6), 432–442.

- Sharma A, Weber D, Raupbach J, Dakal TC, Fließbach K, Ramirez A, Grune T, Wüllner U, 2020. Advanced glycation end products and protein carbonyl levels in plasma reveal sex-specific differences in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Redox Biol*, 34.
- Snelson M, Coughlan MT, 2019. Dietary Advanced Glycation End Products: Digestion, Metabolism and Modulation of Gut Microbial Ecology. *Nutrients*, 11(2).
- Sternberg Z, Hennies C, Sternberg D, Wang P, Kinkel P, Hojnacki D, Weinstock-Guttman B, Munschauer F, 2010. Diagnostic potential of plasma carboxymethyllysine and carboxyethyllysine in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*, 7(1), 1–8.
- Sun X, Tang J, Wang J, Rasco BA, Lai K, Huang Y, 2016. Formation of free and protein-bound carboxymethyllysine and carboxyethyllysine in meats during commercial sterilization. *Meat Sci*, 116, 1–7.
- Takeuchi M, Takino JI, Furuno S, Shirai H, Kawakami M, Muramatsu M, Kobayashi Y, Yamagishi SI, 2015. Assessment of the concentrations of various advanced glycation end-products in beverages and foods that are commonly consumed in Japan. *PLoS One*, 10(3).
- Tian Z, Chen S, Shi Y, Wang P, Wu Y, Li G, 2023. Dietary advanced glycation end products (dAGEs): An insight between modern diet and health. *Food Chem*, 415, 135735.
- Twarcia-clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziolkiewicz M, 2022. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. *Cells*, 11(8), 1312.
- Uribarri J, Calvo MS, 2024. Does the Maillard Reaction Formation of Dietary Advanced Glycation End-products (AGEs) with Frying Also Merit Study as a Pathogenic Mechanism of Fried Food Toxicity or Does This Toxicity Only Involve Lipid Peroxidation? *J Nutr*, 154(10), 2901–2903.
- Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, Yong A, Striker GE, Vlassara H, 2010. Advanced Glycation End Products in Foods and a Practical Guide to Their Reduction in the Diet. *J Am Diet Assoc*, 110(6), 911-916.e12.
- Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G, 2013. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radic Res*, 47 Suppl 1(S1), 3–27.
- Wang L, Chen K, Liu K, Zhou Y, Zhang T, Wang B, Mi M, 2015. DHA inhibited AGEs-induced retinal microglia activation via suppression of the PPAR γ /NF κ B pathway and reduction of signal transducers in the

- AGEs/RAGE axis recruitment into lipid rafts. *Neurochem Res*, 40(4), 713–722.
- Wang Y, Fan D, Zhang Y, Wang J, Dong L, Hu Y, Wang S, 2024. Long-term exposure to advanced lipid peroxidation end products impairs cognitive function through microbiota-gut-brain axis. *Food Chem*, 461.
- Wang Y, Zhang T, Nie L, Zhang Y, Wang J, Liu Q, Dong L, Hu Y, Zhang B, Wang S, 2023. Digestibility of Malondialdehyde-Induced Dietary Advanced Lipoxidation End Products and Their Effects on Hepatic Lipid Accumulation in Mice. *J Agric Food Chem*, 71(27), 10403–10416.
- Wetzels S, Vanmierlo T, Scheijen JLJM, Van Horsen J, Amor S, Somers V, Schalkwijk CG, Hendriks JJA, Wouters K, 2019. Methylglyoxal-Derived Advanced Glycation Endproducts Accumulate in Multiple Sclerosis Lesions. *Front Immunol*, 10(APR).
- Yu H, Zhong Q, Guo Y, Xie Y, Cheng Y, Yao W, 2020. Potential of resveratrol in mitigating advanced glycation end-products formed in baked milk and baked yogurt. *Food Res Int*, 133.
- Yuan X, Zhao J, Qu W, Zhang Y, Jia B, Fan Z, He Q, Li J, 2018. Accumulation and effects of dietary advanced glycation end products on the gastrointestinal tract in rats. *Int J Food Sci Technol*, 53(10), 2273–2281.
- Yusufov M, Weyandt LL, Piryatinsky I, 2017. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*, 127(2), 161–175.
- Zhao D, Sheng B, Wu Y, Li H, Xu D, Nian Y, Mao S, Li C, Xu X, Zhou G, 2019. Comparison of Free and Bound Advanced Glycation End Products in Food: A Review on the Possible Influence on Human Health. *J Agric Food Chem*, 67(51), 14007–14018.
- Zhuang Y, Dong J, He X, Wang J, Li C, Dong L, Zhang Y, Zhou X, Wang H, Yi Y, Wang S, 2022. Impact of Heating Temperature and Fatty Acid Type on the Formation of Lipid Oxidation Products During Thermal Processing. *Front Nutr*, 9, 913297.
- Zinger A, Cho WC, & Ben-Yehuda A. 2017. Cancer and Aging - the Inflammatory Connection. *Aging and Disease*, 8, 611.

Bölüm 9

Biyolojik Sıvılarda Terapötik İlaç İzlemi: Klinik Önemi ve Analitik Yaklaşımlar

Selen Duygu ÇEÇEN¹

1. Giriş

Terapötik ilaç izlemi (TDM), belirli ilaçların biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarını ölçerek hastaya en uygun dozaın belirlenmesini sağlayan önemli bir klinik yaklaşımdır. Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlarda, bireyler arası farmakokinetik farklılıklar nedeniyle standart dozlar tüm hastalar için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, ilaç düzeylerinin bireysel olarak izlenmesi, etkin ve güvenli tedavi için kritik bir rol oynar [1]

TDM, başta antiepileptikler, antidepresanlar, antipsikotikler, kardiyovasküler ilaçlar ve bazı antibiyotikler olmak üzere birçok ilaç grubu için uygulanmaktadır. Bu ilaçların yetersiz dozda kullanımı tedavi başarısızlığına, yüksek dozda kullanımı ise toksisiteye yol açabilir. Özellikle karaciğer ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalar, çocuklar, yaşlılar ve polifarmasi uygulanan hastalar gibi gruplarda TDM büyük önem taşımaktadır [2].

TDM'nin klinik başarısı, ilaç konsantrasyonlarının doğru, hassas ve güvenilir bir şekilde ölçülmesine bağlıdır. Günümüzde TDM için kullanılan yöntemler arasında en yaygın ve güvenilir olanlar yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), sıvı kromatografi-kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) ve gaz kromatografi-kütle spektrometrisi (GC-MS) gibi kromatografik tekniklerdir. Bu yöntemler sayesinde biyolojik sıvılardan ilaçların seçici ve hassas şekilde ölçümü sağlanarak bireysel doz ayarlamaları yapılabilmektedir [3].

Bu bölümde, TDM'nin klinik önemi ve farklı ilaç gruplarında kullanım alanları ele alınacak, ardından biyolojik sıvılarda ilaç analizinde kullanılan

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı
ORCID ID: 0000-0002-3628-9892

kromatografik yöntemler ve bunların klinik karar sürecine etkileri detaylandırılacaktır.

2. TDM'nin Klinik Önemi

Terapötik ilaç izlemi, hastaların ilaç tedavisine verdikleri yanıtın optimize edilmesini sağlamak amacıyla kullanılan bir yaklaşımdır. Bireysel farmakokinetik değişkenler, ilaçların vücutta emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini etkileyerek aynı dozun farklı hastalarda farklı sonuçlar doğurmasına neden olabilir. Bu nedenle, ilaçların kan veya diğer biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarının ölçülmesi, dozaj ayarlamalarında kritik bir rol oynar [1].

2.1. Bireysel Doz Ayarlamasında TDM'nin Rolü

Terapötik ilaç izlemesi, standart doz şemalarının yetersiz kaldığı durumlarda bireysel tedavi düzenlemelerinin yapılmasına olanak tanır. Özellikle belirli hasta gruplarında TDM büyük önem taşımaktadır. Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalarda, ilaçların metabolizması ve eliminasyonu bozulduğu için doz ayarlaması gereklidir. Çocuklar ve yaşlı hastalarda farmakokinetik parametreler yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterdiğinden, bu gruplarda da doz düzenlemeleri yapılmalıdır. Birden fazla ilaç kullanan hastalarda ilaç-ilac etkileşimleri önemli bir risk oluşturduğundan, polifarmasi uygulanan hastaların ilaç seviyeleri dikkatle izlenmelidir. Ayrıca, gebeler ve emziren annelerde fizyolojik değişimler ilaç seviyelerini etkileyebilir ve fetüs ya da bebek için güvenli dozun belirlenmesi amacıyla TDM uygulanmalıdır [4].

2.2. Terapötik Aralık Kavramı ve Toksikite Riski

Bir ilacın etkinlik gösterdiği minimum konsantrasyon ile toksisiteye yol açan maksimum konsantrasyon arasındaki aralık terapötik aralık olarak tanımlanır. Dar terapötik aralığa sahip ilaçlar, hafif doz aşımında bile ciddi advers etkilere neden olabileceğinden düzenli olarak izlenmeleri hayati önem taşır. TDM ile ölçülen ilaç seviyeleri üç şekilde yorumlanabilir. Terapötik aralık içinde bulunması, tedavinin güvenli ve etkili olduğunu gösterir. Terapötik aralığın altında olması, yetersiz doz nedeniyle tedavi başarısızlığına yol açabilir. Terapötik aralığın üzerinde olması ise toksisite riskini artırarak advers etkilerin gelişmesine neden olabilir. Digoksin, lityum, fenitoin ve teofilin gibi ilaçlar dar terapötik aralığa sahip olup düzenli TDM gerektiren ilaçlar arasında yer alır [5].

2.3. TDM'nin Klinik Kullanım Alanları

Terapötik ilaç izleme, klinik uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır. Hastaların tedavi sürecinde ilaç dozajlarının doğru şekilde belirlenmesi, tedavi etkinliğini artırmak ve yan etkileri en aza indirmek açısından kritik öneme sahiptir. TDM özellikle bazı durumlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Dar terapötik aralıklı ilaçlar toksik etki oluşturma riski taşıdığı için izlenmesi gerekmektedir. TDM, hastaların tedaviye yanıtını izlemek amacıyla da kullanılabilir ve ilaçların plazma düzeyleri tedavi etkinliğini belirlemede önemli bir kriterdir. Ayrıca, hastaların bireysel metabolik özelliklerine bağlı olarak ilaç düzeyleri değişebileceğinden, bireysel farmakokinetik profillerin belirlenmesi için de TDM gereklidir [6].

2.4. TDM'in Klinik Yönetimi

TDM'nin önemli işlevlerinden biri, ilaç düzeylerinin ayarlanmasıdır. Elde edilen farmakokinetik veriler doğrultusunda hastanın ihtiyaçlarına en uygun doz belirlenerek ilaç etkinliği en üst düzeye çıkarılır. Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlarda küçük doz değişiklikleri bile büyük klinik farklılıklara yol açabileceğinden, doz ayarlamalarının dikkatli bir şekilde yapılması gerekmektedir. Bunun yanı sıra, TDM yan etkilerin izlenmesinde de önemli bir rol oynar. Aşırı ilaç seviyeleri toksisite riskini artırarak ciddi advers reaksiyonlara neden olabilir. TDM sayesinde ilaç düzeyleri düzenli olarak takip edilerek, bu tür yan etkiler ortaya çıkmadan önce önlem alınabilir ve gerektiğinde doz ayarlamaları yapılabilir [7].

Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler kişiden kişiye değişebilir. Yaş, kilo, genetik faktörler, böbrek ve karaciğer fonksiyonları gibi bireysel parametreler, ilaçların metabolizma hızını ve etkinliğini etkileyebilir. TDM ile hastaların bireysel özelliklerine göre en uygun ilaç dozu belirlenerek kişiye özel tedavi planları oluşturulabilir [8].

Sonuç olarak, TDM'nin klinik önemi, tedavi süreçlerinin güvenli ve etkili bir şekilde yönetilmesini sağlamasıdır. Ancak TDM'nin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için güvenilir, hassas ve duyarlı analitik yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Doğru analiz yöntemleriyle elde edilen güvenilir veriler, hasta güvenliğini sağlamak ve tedavi etkinliğini artırmak için hayati öneme sahiptir.

3. Biyolojik Sıvılarda İlaç Analizi İçin Kullanılan Kromatografik Yöntemler

Kromatografi, bir karışımdaki bileşenleri ayırmak, tanımlamak ve miktarlarını belirlemek için kullanılan bir analitik tekniktir. Bu yöntem, hareketli faz ve sabit

faz arasındaki farklı etkileşimlere dayanır. Numunedeki bileşenler, sabit faz ile farklı oranlarda etkileşime girdiklerinden belirli bir sürede sistemden ayrılarak dedektör tarafından tespit edilir. Farmasötik analizlerden çevresel analizlere kadar birçok alanda yaygın olarak kullanılan bu teknik, özellikle ilaç analizlerinde bileşenlerin yüksek duyarlılıkla belirlenmesini sağladığı için tercih edilmektedir [9].

İlaç analizlerinde kromatografinin yaygın olarak kullanılmasının temel nedenleri arasında yüksek ayırma gücü, duyarlılık, seçicilik ve kantitatif analiz imkânı sunması yer alır. Kromatografik yöntemler, düşük konsantrasyonlardaki bileşenleri hassas bir şekilde tespit edebilir ve ilaçların miktar tayinini yapmak için güvenilir sonuçlar sağlar. Ayrıca, çeşitli farmasötik formlardaki ve biyolojik sıvılardaki ilaçları analiz edebilme kabiliyeti, bu yöntemin ilaç kalite kontrol süreçlerinden biyoyararlanım çalışmalarına kadar geniş bir kullanım alanına sahip olmasını sağlamaktadır [10].

Biyolojik sıvılarda ilaç analizi, terapötik ilaç izleme, toksikoloji analizleri ve farmakokinetik çalışmalar için kritik bir öneme sahiptir. Plazma, serum, idrar ve tükürük gibi biyolojik sıvılarda ilaç ve metabolitlerinin analizi, doğru dozaj ayarlamaları yapmak ve toksisite risklerini değerlendirmek açısından büyük önem taşır. Ancak biyolojik örneklerin analizinde karşılaşılan bazı zorluklar bulunmaktadır. Bu zorluklar arasında biyolojik matriksin içerdiği proteinler, lipidler ve diğer endojen bileşenlerin analiz edilen ilaç ile etkileşime girerek sonuçları etkilemesi, ilaçların biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarının genellikle çok düşük seviyelerde olması ve numune hazırlama sürecinin detaylı işlemler gerektirmesi sayılabilir. Kromatografi, bu zorlukları aşabilecek yüksek hassasiyet ve doğruluk sağlayan güvenilir bir teknik olarak öne çıkmaktadır [11].

Kromatografi, prensiplerine ve kullanılan faz türüne bağlı olarak çeşitli tekniklere ayrılmaktadır. Gaz kromatografisi (GC), uçucu bileşiklerin analizinde kullanılırken, sıvı kromatografisi (LC), sıvı fazda analiz edilen maddeler için uygundur. İnce tabaka kromatografisi (TLC), basit ve hızlı bir ayırma yöntemi olarak kullanılırken, iyon kromatografisi iyonik bileşiklerin analizinde tercih edilir. Süperkritik akışkan kromatografisi ise gaz ve sıvı kromatografisinin avantajlarını birleştiren gelişmiş bir yöntem olarak öne çıkmaktadır [12].

Terapötik ilaç izleme kapsamında en yaygın kullanılan kromatografik teknikler yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve gaz kromatografisi (GC) yöntemleridir. Bu yöntemler, ilaçların biyolojik sıvılardaki seviyelerinin hassas ve güvenilir bir şekilde belirlenmesini sağlar. HPLC, uçucu olmayan ve termal olarak kararsız bileşikler için uygun bir yöntem olup, yüksek ayırma gücü ve duyarlılık sunması nedeniyle sıkça tercih edilir. Farklı dedektörlerle kombinasyon halinde kullanılabilmesi, geniş bir analitik uygulama alanına sahip

olmasını sağlamaktadır. Ancak, numune hazırlama sürecinin uzun olması ve kullanılan çözücülerin maliyetli olması yöntemin dezavantajları arasında sayılabilir [13].

Gaz kromatografisi ise yüksek ayırma gücü ve hızlı analiz süresi ile dikkat çeker. Özellikle uçucu bileşiklerin analizinde oldukça etkilidir ve toksikoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, analiz edilecek bileşiğin uçucu olması gerektiğinden, termal olarak kararsız bileşiklerin analizine uygun değildir. Bu dezavantajlar, biyolojik sıvılarda ilaç analizlerinde kullanılacak yöntemin seçiminde dikkat edilmesi gereken önemli faktörler arasında yer alır.

Sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisinin kütle spektrometrisi ile birleştirilmesiyle elde edilen LC-MS/MS ve GC-MS yöntemleri, terapötik ilaç izlemede yüksek seçicilik ve duyarlılık sağladıkları için en gelişmiş teknikler arasında yer almaktadır. LC-MS/MS, çok düşük konsantrasyon seviyelerinde bile yüksek hassasiyet sunması nedeniyle özellikle biyolojik örneklerde ilaç ve metabolit analizleri için tercih edilmektedir. Ancak, cihaz maliyetinin yüksek olması ve analiz süresinin uzun olması, bu yöntemin yaygın kullanımını sınırlayan faktörlerdendir. Benzer şekilde, GC-MS yöntemi de yüksek hassasiyet ve spesifiklik sağlamasına rağmen, non-volatile bileşiklerin analizinde numune hazırlama sürecinin karmaşık olması ve yüksek maliyet gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir.

3.1. Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi ile TDM

HPLC, biyolojik sıvılardaki ilaçların analizi için en yaygın kullanılan kromatografik yöntemlerden biridir. Bu yöntem, ilaç moleküllerinin sabit faz ve mobil faz arasındaki farklı etkileşimlerine bağlı olarak ayrıştırılmasına dayanır. Özellikle TDM kapsamında, hastaların kan dolaşımındaki ilaç konsantrasyonlarının doğru ve güvenilir bir şekilde belirlenmesi için HPLC yaygın olarak tercih edilmektedir.

HPLC, antibiyotikler (aminoglikozidler, vankomisin), antiepileptik ilaçlar (karbamazepin, valproat, lamotrijin), immünosupresanlar (siklosporin, takrolimus) ve antidepresanlar ile antipsikotikler gibi birçok ilaç grubunun kantitatif analizinde başarıyla kullanılmaktadır. Bu yöntem, farmakokinetik çalışmalar, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve bireysel ilaç dozajlarının optimize edilmesi gibi kritik alanlarda önemli bir rol oynar.

HPLC, yüksek seçicilik ve duyarlılık sağlaması nedeniyle biyolojik sıvılardaki ilaç analizlerinde büyük bir avantaj sunar. Geniş bir ilaç yelpazesini analiz edebilmesi, farklı dedektörlerle uyumlu olması ve kantitatif analiz için güvenilir sonuçlar vermesi yöntemin öne çıkan avantajları arasındadır. Bununla birlikte, HPLC'nin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Düşük

konsantrasyonlardaki ilaçları tespit etmek için kullanılan dedektörlerin hassasiyeti bazen yetersiz kalabilir. Ayrıca, analiz öncesinde numune hazırlama adımları gerektirmesi işlem süresini uzatabilir ve bazı ilaç metabolitlerini ayırmada yeterli duyarlılığı sağlayamayabilir [14].

HPLC analizlerinde, hedef bileşiğin kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak farklı dedektörler kullanılmaktadır. Uygun dedektör seçimi, analiz edilen bileşiğin yapısına, duyarlılık gereksinimlerine ve matrisin içeriğine göre belirlenir.

UV-Vis Dedektörü: En yaygın kullanılan dedektörlerden biridir ve UV ışığını absorbe eden bileşiklerin analizi için uygundur. Genellikle 190-400 nm dalga boyu aralığında çalışarak, kromofor grubu içeren ilaçların kantitatif analizinde kullanılır.

Diyou Dizi Dedektörü (DAD): UV-Vis dedektörüne benzer şekilde çalışır ancak geniş bir dalga boyu aralığında analiz yapma imkanı sunar. Spektral tarama yapabilmesi, bileşiklerin kimlik doğrulaması ve safsızlık analizleri açısından avantaj sağlar.

Florometrik Dedektör (FLD): Floresans özelliği gösteren bileşiklerin düşük konsantrasyonlarda bile hassas analizini yapabilir. Antibiyotikler, bazı antikanser ilaçları ve belirli hormonların analizi için sıklıkla tercih edilir.

Kütle Spektrometrisi (MS) Dedektörü: HPLC ile birlikte kullanıldığında en yüksek duyarlılığı sağlayan dedektörlerden biridir. İz seviyesindeki bileşikleri bile tespit edebilir ve yapısal bilgi sağlayarak metabolit analizlerinde güçlü bir araç olarak kullanılabilir. Özellikle biyolojik numunelerde ultra düşük seviyedeki ilaç kalıntılarının belirlenmesi için tercih edilir [15].

Sonuç olarak, HPLC yöntemi, biyolojik sıvılardaki ilaçların kantitatif analizinde yüksek güvenilirlik ve doğruluk sunan bir tekniktir. Ancak analiz sonuçlarının doğruluğunu artırmak için uygun dedektör seçimi, numune hazırlama aşamalarının dikkatlice uygulanması ve yöntemin hassasiyet sınırlarının bilinmesi büyük önem taşır. Özellikle TDM ve farmakokinetik çalışmalar gibi klinik uygulamalarda HPLC, ilaç seviyelerinin doğru belirlenmesi ve tedavi etkinliğinin optimize edilmesi açısından kritik bir rol oynamaktadır.

3.2. Gaz Kromatografi ve Gaz Kromatografi-Kütle Spektrometrisi ile TDM

Gaz kromatografisi (GC), uçucu ve yarı uçucu bileşiklerin analizi için en yaygın kullanılan ayırma tekniklerinden biridir. Bu yöntem, bileşiklerin gaz fazındaki hareketlilik farklarına dayanarak ayrılmasını sağlar ve özellikle düşük moleküler ağırlıklı, termal olarak kararlı bileşiklerin analizinde büyük avantajlar sunar. GC, genellikle farmasötik analizler, biyolojik numunelerde ilaç tespiti,

çevresel analizler ve adli toksikoloji gibi birçok alanda kullanılmaktadır [16]. TDM kapsamında ise, özellikle uçucu özellik gösteren ilaçların ve metabolitlerinin hassas kantitatif analizinde önemli bir rol oynar.

Gaz kromatografisinin çalışma prensibi, numunenin uçucu hale getirilerek bir taşıyıcı gaz yardımıyla kapiler veya doldurulmuş bir kolona enjekte edilmesine dayanır. Kolon içinde bulunan sabit faz ile mobil faz arasındaki farklı etkileşimler nedeniyle bileşenler ayrılır ve dedektör tarafından tespit edilir. GC analizlerinde genellikle alev iyonizasyon dedektörü (FID), elektron yakalama dedektörü (ECD), termal iletkenlik dedektörü (TCD) ve kütle spektrometrisi dedektörü (MS) gibi farklı dedektörler kullanılır. GC-MS kombinasyonu, özellikle ilaç analizlerinde ve metabolit belirleme çalışmalarında en yüksek duyarlılığı sağlayan tekniklerden biridir [17].

Gaz kromatografisi, TDM kapsamında bazı ilaç gruplarının plazma veya idrar örneklerinden hassas bir şekilde analiz edilmesine olanak tanır. Özellikle uçucu veya türevlenerek uçucu hale getirilebilen bileşikler için oldukça etkili bir yöntemdir. Terapötik aralığı dar olan bazı ilaçların ve ilaç metabolitlerinin belirlenmesi, ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi ve biyoyararlanım çalışmalarında GC önemli bir analiz aracı olarak kullanılır. Örneğin, bazı antikonvülsan ilaçlar, inhalasyon anestezikleri, benzodiazepinler ve bazı uyarıcı ilaçlar gaz kromatografisi ile analiz edilebilir.

GC'nin en önemli avantajları arasında, yüksek ayırma gücüne sahip olması, kısa analiz süreleriyle hızlı sonuçlar sağlaması ve uçucu bileşiklerde yüksek hassasiyet sunması yer almaktadır. Ayrıca, GC dedektörlerinin çoğu düşük tespit sınırlarına sahip olduğu için, biyolojik sıvılardaki ilaç kalıntılarının ve metabolitlerinin düşük konsantrasyonlarda bile belirlenmesi mümkündür. Ancak bu yöntemin bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Öncelikle, yalnızca uçucu ve termal olarak kararlı bileşiklerin analizi yapılabilir, bu nedenle yüksek kaynama noktasına sahip veya termal olarak kararsız bileşikler doğrudan analiz edilemez. Ayrıca, biyolojik numunelerdeki ilaçların GC ile analiz edilebilmesi için çoğu zaman türevlendirme işlemi gereklidir. Bu işlem, analizin karmaşıklığını ve hazırlık süresini artırabilir. Ek olarak, cihazların düzenli bakım ve kalibrasyona ihtiyaç duyması ve bazı dedektörlerin yüksek maliyetli olması, GC kullanımında dikkat edilmesi gereken faktörler arasındadır.

GC-MS kombinasyonu, gaz kromatografisinin avantajlarını kütle spektrometrisinin yüksek duyarlılığı ve spesifikliğı ile birleştirerek, ilaç analizlerinde en güvenilir yöntemlerden birini oluşturur. Bu sistem, TDM kapsamında ilaçların ve metabolitlerinin kimliklendirilmesi ve miktar tayini için oldukça etkilidir. Örneğin, ilaç bağımlılığı tedavisinde kullanılan metadon ve

benzodiazepinlerin plazma veya idrar örneklerinden tespitinde GC-MS yaygın olarak tercih edilmektedir [18].

Sonuç olarak, gaz kromatografisi, uçucu bileşiklerin analizinde yüksek hassasiyet ve seçicilik sunan güçlü bir teknik olup, TDM kapsamında belirli ilaç gruplarının ve metabolitlerinin kantitatif analizinde kritik bir rol oynamaktadır. Hızlı analiz süresi, yüksek ayırma gücü ve düşük tespit sınırları sayesinde, biyolojik numunelerdeki ilaçların doğru bir şekilde belirlenmesini sağlar. Ancak, yalnızca uçucu ve termal olarak kararlı bileşiklerin analizine uygun olması ve bazı numuneler için türevlendirme gerektirmesi gibi sınırlamaları bulunmaktadır. Buna rağmen, GC ve GC-MS kombinasyonu, ilaç analizleri, farmakokinetik çalışmalar ve toksikolojik incelemelerde güvenilir bir yöntem olarak klinik laboratuvarlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

3.2. Sıvı Kromatografi-Kütle Spektrometrisi ile TDM

LC-MS/MS, TDM alanında günümüzde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, yüksek performanslı sıvı kromatografisinin seçiciliğini kütle spektrometrisinin üstün duyarlılığıyla birleştirerek, biyolojik numunelerde bulunan en düşük ilaç konsantrasyonlarını bile tespit edebilme yeteneğine sahiptir. Özellikle, düşük terapötik aralığa sahip ilaçların hassas analizinde ve ilaç metabolitlerinin belirlenmesinde önemli avantajlar sunar. Aynı zamanda, birden fazla ilacın hızlı ve güvenilir bir şekilde analiz edilmesine olanak tanıyarak farmakokinetik çalışmalar, ilaç etkileşim analizleri ve bireysel dozaj optimizasyonu gibi klinik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır [19].

LC-MS/MS, terapötik aralığı dar olan ilaçların analizinde en doğru sonuçları sağladığı için doz aşımı veya yetersiz ilaç alımını önleyerek tedavi güvenliğini artırır. Bunun yanı sıra, bazı ilaçların aktif metabolitleri üzerinden farmakolojik etki göstermesi veya toksik metabolitler oluşturabilmesi nedeniyle, yalnızca ana bileşiğin değil, metabolitlerinin de analiz edilmesi gerekir. LC-MS/MS, bu bileşikleri aynı analizde belirleyerek daha kapsamlı bir farmakokinetik değerlendirme yapılmasını mümkün kılar. Ayrıca, polifarmasi durumlarında veya ilaç etkileşimlerinin incelendiği çalışmalarda tek bir analizle birden fazla ilacın kantitatif olarak ölçülmesini sağlayarak zaman ve maliyet açısından büyük avantaj sunar [20].

Bu yöntemin en önemli avantajları arasında, ultra düşük seviyelerde ilaç tespiti yapabilmesi, geniş bir ilaç yelpazesini tek bir analizde inceleyebilmesi ve ilaç metabolitlerini de belirleyebilmesi yer almaktadır. Ancak, gelişmiş teknolojik yapısı nedeniyle bazı sınırlamaları bulunmaktadır. Cihaz maliyetinin yüksek olması, analizlerin uzman operatörler tarafından yürütülmesi gerekliliği

ve düzenli bakım ile kalibrasyon ihtiyacı, bu yöntemin rutin kullanımını zorlaştıran faktörler arasındadır.

LC-MS/MS, özellikle immünosupresanlar, antibiyotikler, antiepileptikler, antipsikotikler ve antidepresanlar gibi duyarlılık gerektiren ilaç gruplarının kantitatif analizinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Organ nakli sonrası kullanılan takrolimus, siklosporin ve everolimus gibi immünosupresan ilaçlar, terapötik aralığı dar olan ajanlar arasında yer aldığı için bu ilaçların etkinliğinin ve toksisite riskinin doğru bir şekilde izlenmesi büyük önem taşır. Benzer şekilde, vankomisin ve aminoglikozidler gibi antibiyotikler, nefrotoksisite ve ototoksisite gibi ciddi yan etkileri nedeniyle hassas doz ayarlaması gerektirir ve LC-MS/MS bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının doğru bir şekilde izlenmesini sağlar. Lamotrijin ve levetirasetam gibi antiepileptik ilaçların plazma düzeylerinin takibi, nöbet kontrolünü sağlamak ve toksisiteyi önlemek açısından önemlidir. LC-MS/MS yöntemi, bu ilaçların güvenli ve etkin kullanımını destekleyerek bireysel tedavi planlarının oluşturulmasına katkıda bulunur. Antipsikotik ve antidepresan ilaçların TDM kapsamında analiz edilmesi, özellikle polifarmasi uygulamalarında ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesine ve bireysel doz optimizasyonuna olanak tanır [21].

Sonuç olarak, LC-MS/MS yöntemi, TDM ve farmakokinetik analizlerde en güvenilir ve hassas tekniklerden biri olarak kabul edilmektedir. Yüksek seçiciliği ve ultra düşük konsantrasyonları tespit edebilme yeteneği sayesinde, özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçların takibinde kritik bir rol oynar. Yüksek cihaz maliyeti ve uzman gereksinimi gibi bazı dezavantajlar içermesine rağmen, klinik laboratuvarlarda çoklu ilaç analizlerini hızlandırarak bireysel doz optimizasyonuna katkıda bulunur ve ilaç tedavisinin güvenli ve etkili bir şekilde yönetilmesini sağlar.

4. Terapötik İlaç İzlemede Örnek Alma Süreci

Terapötik ilaç izleme, hastalarda ilaç tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini sağlamak amacıyla yapılan plazma veya diğer biyolojik sıvı analizlerini kapsayan bir süreçtir. Bu sürecin en kritik aşamalarından biri, uygun hasta seçimi ve doğru biyolojik örneklerin alınmasıdır. Hasta seçiminde, TDM'nin gerekliliği belirlenmeli, uygun biyolojik sıvılar seçilmeli, örnek alma zamanı dikkatle planlanmalı ve alınan örneklerin saklama koşulları titizlikle belirlenmelidir.

4.1. Hasta Seçimi

TDM'nin uygulanacağı hastaların belirlenmesi, klinik duruma ve kullanılan ilaca bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlar kullanan hastalar, küçük doz değişimlerinde bile ciddi advers

etkilerle karşılaşabileceğinden, düzenli ilaç seviyeleri takibine ihtiyaç duymaktadır. Bunun yanı sıra, bireysel farmakokinetik farklılıklar gösteren hastalar da TDM için uygun adaylardır. Örneğin, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ilaç metabolizması ve eliminasyonu değişebileceğinden, doz ayarlamalarının TDM sonuçlarına göre yapılması gerekmektedir. Polifarmasi uygulanan hastalar, yani birden fazla ilaç kullanan ve ilaç-ilaç etkileşimi riski yüksek olan bireyler de bu izlem sürecine dahil edilmelidir. Ayrıca, hastanın ilaca verdiği yanıtın beklenenin dışında olması, ilacın terapötik etkinliğinin yetersizliği ya da toksisite belirtilerinin ortaya çıkması gibi durumlarda da ilaç seviyelerinin ölçülmesi önemlidir [22].

4.2. Biyolojik Örnek Seçimi

TDM uygulamalarında kullanılan biyolojik sıvılar, analiz edilecek ilaca ve klinik hedeflere bağlı olarak değişmektedir. En yaygın kullanılan biyolojik sıvılar plazma, serum, tam kan, idrar ve tükürük olup, her birinin kendine özgü avantajları ve sınırlamaları bulunmaktadır.

Plazma ve Serum:

TDM’de en sık kullanılan biyolojik sıvılardır. Plazma, kanın antikoagülan içeren bir tüpte santrifüj edilmesiyle elde edilirken, serum, pıhtılaşmaya bırakılan kanın santrifüj edilmesiyle elde edilir. İlaçların serbest ve protein bağlı formlarını içermesi nedeniyle, bu sıvılar ilaç konsantrasyonlarının güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağlar.

Tam Kan: Bazı ilaçların eritrositlere bağlanarak dağılması nedeniyle, plazma veya serum yerine tam kan kullanımı gerekir. Örneğin, immünosupresif ajanlardan siklosporin ve takrolimus, kırmızı kan hücrelerine yüksek oranda bağlandığından tam kan örneklerinde ölçülmesi daha uygundur.

İdrar: Özellikle ilaç metabolitlerinin veya ilaç uyumunun değerlendirilmesi için tercih edilmektedir. Ancak, idrar örneklerinde ilacın plazma konsantrasyonu ile doğrudan bir ilişki kurmak her zaman mümkün olmadığından, genellikle tamamlayıcı bir yöntem olarak kullanılır.

Tükürük: Non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle avantajlıdır. Özellikle pediatrik ve geriatri hastalarda tercih edilir. Ancak, yalnızca serbest ilaç fraksiyonunun ölçülebilmesi ve tükürük bileşiminin değişkenlik göstermesi, kullanımını sınırlayan faktörlerdir.

4.3. Örnek Alma Zamanlaması

Biyolojik örneklerin doğru zamanda alınması, ölçüm sonuçlarının klinik olarak anlamlı olması açısından kritik bir faktördür. TDM için alınan örnekler

genellikle kararlı durum konsantrasyonuna ulaşıldığında toplanmalıdır. Kararlı durum konsantrasyonu, ilacın tekrarlı doz uygulamaları sonucunda vücutta sabit bir dengeye ulaştığı ve dozlar arası konsantrasyon dalgalanmalarının minimal olduğu aralığı ifade eder. Kararlı durum seviyesine ulaşma süresi, ilacın yarı ömrüne bağlıdır ve genellikle 4-5 yarı ömürlük süre geçtikten sonra elde edilir. Örnek alma zamanı, ölçülmesi hedeflenen farmakokinetik parametreye göre değişmektedir:

Trough (En Düşük) Konsantrasyon: İlacın bir sonraki dozdan hemen önceki seviyesidir ve ilaçların etkinliğini değerlendirmek için en yaygın kullanılan ölçümdür. Dar terapötik aralıklı ilaçların güvenli kullanımı için genellikle bu zaman noktası tercih edilir.

Peak (En Yüksek) Konsantrasyon: İlacın vücutta ulaştığı maksimum seviyeyi belirlemek için, ilacın verilmesinden belirli bir süre sonra (genellikle intravenöz ilaçlarda 30 dakika ila 1 saat, oral ilaçlarda 1-2 saat sonra) örnek alınır. Özellikle aminoglikozid antibiyotikler gibi toksisite riski taşıyan ilaçların takibinde önemlidir.

Zaman Bağlı Örnekleme: Bazı ilaçların doğrusal farmakokinetiğe sahip olmaması nedeniyle hem trough hem de peak ölçümleri klinik açıdan anlamlı olmayabilir. Bu durumda, belirli zaman aralıklarında örnekleme yapılarak bireysel farmakokinetik profiller çıkarılabilir [23].

4.4. Örnek Saklama ve Taşıma Koşulları

Alınan biyolojik örneklerin uygun şekilde saklanması ve taşınması, analizlerin doğruluğunu doğrudan etkileyen bir faktördür. Kan örnekleri antikoagülan içeren veya içermeyen özel tüplerde toplanmalı, hemolizi önlemek için dikkatle işlenmeli ve uygun sıcaklık koşullarında muhafaza edilmelidir. Plazma veya serum örneklerinin analiz edilmeden önce ayrılması gerekmektedir.

Serum ve Plazma: Alındıktan sonra 30-60 dakika içinde santrifüj edilmeli ve analiz edilene kadar +4°C'de saklanmalıdır. Eğer analiz daha ileri bir tarihte yapılacaksa, -20°C veya -80°C'de uzun süreli saklama gerekebilir.

Tam Kan: Antikoagülan içeren tüplere alınarak homojenize edilmelidir. Kısa süre içinde analiz edilecekse buzdolabı koşullarında saklanabilir, ancak bazı ilaçlar hücreler içinde metabolize olabileceğinden, uzun süre bekletilmemesi önerilir.

İdrar ve Tükürük: Mikrobiyal kontaminasyonu önlemek için uygun koruyucu ajanlar içeren tüplerde saklanmalı ve düşük sıcaklıklarda muhafaza edilmelidir. Örneklerin taşınması sırasında, sıcaklık dalgalanmalarından korunması ve biyogüvenlik kurallarına uygun şekilde paketlenmesi

gerekmektedir. Özellikle stabilitesi düşük ilaçlar için, örneklerin mümkün olan en kısa sürede analiz edilmesi sağlanmalıdır.

Sonuç olarak, TDM'nin başarılı bir şekilde uygulanabilmesi için hasta seçimi, biyolojik örnek türünün belirlenmesi, örnek alma zamanı ve saklama koşulları gibi faktörlerin dikkatle planlanması gerekmektedir. Bu süreçlerin standartlaştırılması, ölçüm sonuçlarının güvenilirliğini artırarak klinik kararların daha sağlıklı verilmesine katkı sağlamaktadır [24].

5. Terapötik İlaç İzleminde Numune Hazırlama Süreçleri

Terapötik ilaç izleminde biyolojik sıvılardaki ilaç konsantrasyonlarını doğru bir şekilde belirleyebilmek için numune hazırlama süreci büyük bir öneme sahiptir. Bu aşamanın temel amacı, biyolojik matrisleri ilaçlardan ve olası girişimlerden ayırarak analitik yöntemin hassasiyetini artırmaktır. Numune hazırlama teknikleri, analiz edilecek ilacın kimyasal özelliklerine ve kullanılan analitik yönteme bağlı olarak çeşitlenir.

Numune hazırlama süreçlerinin önemi, ilk olarak matriks etkisinin azaltılmasına dayanır. Biyolojik sıvılarda bulunan proteinler, lipitler ve diğer bileşenler, kromatografik ve spektrometrik analizleri olumsuz yönde etkileyebilir. Ayrıca, doğru numune hazırlama, düşük terapötik dozlarda kullanılan ilaçların belirlenmesini kolaylaştırarak analitik doğruluk ve tekrarlanabilirliği artırır. Numune hazırlama, analitik yöntemlerin doğruluğunu ve güvenilirliğini sağlamak adına kritik bir aşamadır [25].

Terapötik ilaç izleminde yaygın olarak kullanılan numune hazırlama teknikleri arasında protein çöktürme, sıvı-sıvı ekstraksiyon, katı faz ekstraksiyonu ve mikroekstraksiyon yer almaktadır. Protein çöktürme, özellikle HPLC ve LC-MS/MS gibi yöntemler için sıklıkla tercih edilen hızlı ve basit bir tekniktir. Bu teknikte, numuneye organik çözücüler eklenerek plazma proteinleri çöktürülür ve santrifüjle üst faz ayrılır. Üst faz, doğrudan analizde kullanılabilir veya filtre edilerek enjekte edilir. Bu yöntem, düşük solvent tüketimi ile yeşil kimya prensiplerine de uygun olmakla birlikte, seçiciliği düşük olabilir ve bazı ilaçlar proteinlere güçlü şekilde bağlandığından etkin çöktürme sağlanamayabilir.

Sıvı-sıvı ekstraksiyon ise, farklı polaritelere sahip iki sıvı faz arasında ilaçların ekstrakte edilmesini sağlayan bir tekniktir. Bu teknik genellikle GC-MS ve LC-MS/MS analizlerinde kullanılır. Plazma veya serum örneği uygun pH değerine ayarlanır, ardından apolar çözücülerle karıştırılarak fazlar ayrılır ve organik faz buharlaştırılır. Sıvı-sıvı ekstraksiyon, matriks bileşenlerini büyük oranda uzaklaştırırken yüksek seçicilik sağlar, ancak daha fazla çözücü kullanımı ve uzun işlem süresi gibi dezavantajlara sahiptir [26].

Katı faz ekstraksiyonu ise, yüksek seçicilik sağlayan ve matriks etkisini en aza indiren bir diğer gelişmiş tekniktir. Bu yöntemde, numune uygun bir tamponla hazırlanır, özel SPE kartuşları üzerinden geçirilerek hedef bileşik adsorbe edilir. Girişimler yıkama ile uzaklaştırıldıktan sonra, seçici elüsyonla hedef bileşikler saf hale getirilir ve analiz için kullanılır. Katı faz ekstraksiyonu, düşük limitlerde ilaç ölçümü yapılmasına olanak tanırken, kartuş maliyetlerinin yüksekliği ve uzun numune hazırlama süresi gibi zorluklarla karşılaşılabilir.

Son yıllarda, yeşil kimya prensiplerine uygun mikroekstraksiyon teknikleri de geliştirilmiştir. Katı faz mikroekstraksiyonu (SPME) ve dispersif sıvı-sıvı mikroekstraksiyon (DLLME) gibi yöntemler, özellikle düşük numune hacmi ile yüksek hassasiyet gerektiren farmakokinetik çalışmalar ve TDM analizlerinde kullanılmaktadır.

Numune hazırlama yöntemleri, kullanım alanlarına göre değişiklik göstermektedir. Protein çöktürme yöntemi, hızlı analiz ve düşük maliyet sağladığı için genellikle LC-MS/MS ve HPLC gibi yöntemlerde tercih edilir. Sıvı-sıvı ekstraksiyon, yüksek hacimli numune analizlerinde kullanılırken, katı faz ekstraksiyonu özellikle LC-MS/MS ve HPLC analizleri için ideal olup, matriks etkisini minimize eder ve analitlerin ön konsantrasyonunu sağlar. Mikroekstraksiyon yöntemleri, çevre dostu ve düşük numune hacmi gerektirdiği için farmakokinetik çalışmalar ve ultra iz analizler için uygundur.

Numune hazırlama sürecindeki yanlış uygulamalar, ilaç konsantrasyonlarının hatalı ölçülmesine yol açabilir ve bu da klinik açıdan ciddi sonuçlar doğurabilir. Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlarda, yanlış ölçüm nöbetlerin kontrolünü bozabilir veya immünosupresan ilaçlarda organ reddine yol açabilir. Bu nedenle, TDM sürecinde doğru ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek için uygun numune hazırlama tekniklerinin dikkatle seçilmesi ve uygulanması büyük önem taşır [27].

5.1. Numune Hazırlamanın Klinik Önemi

Numune hazırlama sürecindeki yanlış uygulamalar, ilaç konsantrasyonlarının hatalı ölçülmesine yol açabilir. Bu da, özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlar için ciddi klinik sonuçlar doğurabilir. Örneğin, antiepileptik ilaçlarda yanlış konsantrasyon ölçümü nöbetlerin kontrolünü bozabilir. İmmünosupresan ilaçların hatalı ölçümü organ reddine veya toksisiteye neden olabilir. Antibiyotik düzeylerinin yanlış hesaplanması ise tedavi başarısızlığına yol açabilir. Bu nedenle, terapötik ilaç izleminde güvenilir sonuçlar elde etmek için uygun numune hazırlama tekniklerinin dikkatle seçilmesi ve uygulanması hayati önem taşır.

6. TDM'de Analitik Yöntemlerin Validasyonu

Terapötik ilaç izlemi, hastalara uygulanan ilaçların kan, plazma, serum veya idrar gibi biyolojik sıvılardaki konsantrasyonlarını belirleyerek bireysel doz optimizasyonu yapmayı amaçlar. Bu ölçümlerin güvenilir olması için kullanılan analitik yöntemlerin doğruluk, kesinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmesi gereklidir. Biyoanalitik yöntem validasyonu, bu ölçümlerin bilimsel olarak geçerli ve güvenilir olduğunu kanıtlamak amacıyla yürütülen bir süreçtir.

Bu süreç, Uluslararası Uyum Konseyi (ICH), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Avrupa İlaç Ajansı (EMA) gibi otoriteler tarafından belirlenen kılavuzlar çerçevesinde yürütülmektedir. Geçerli bir analitik yöntemin, hedef ilaç ve metabolitlerini diğer bileşiklerden ayırarak doğru ve seçici bir ölçüm yapabilmesi, klinik olarak anlamlı konsantrasyon aralığında doğrusal bir yanıt verebilmesi ve tekrarlanan analizlerde aynı sonuçları üretebilmesi gerekir. Ayrıca, biyolojik matris bileşenlerinin yöntemin performansına olumsuz bir etkisi olmamalıdır.

Bir analitik yöntemin geçerli olup olmadığını belirlemek için çeşitli validasyon parametreleri değerlendirilir. Öncelikle doğruluk incelenir ve yöntemin ölçtüğü değerlerin gerçek değerlere ne kadar yakın olduğu belirlenir. Bu değerlendirme, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan referans çözeltilerin analiz edilmesiyle yapılar ve ölçülen değerler ile gerçek değerler karşılaştırılarak hesaplanan yüzde bağıl hata (Relative Error, %RE) ile ifade edilir. Bunun yanında, kesinlik de önemli bir kriterdir. Kesinlik, yöntemin aynı örnekleri tekrar analiz ettiğinde ne kadar tutarlı sonuçlar verdiğini gösterir. Tekrarlanabilirlik (intra-day) ve günler arası değişkenlik (inter-day) test edilerek yüzde bağıl standart sapma (Relative Standard Deviation, %RSD) hesaplanır. FDA ve ICH kılavuzlarına göre, doğruluk ve kesinlik belirli sınırlar içinde olmalıdır; aksi halde yöntem güvenilir kabul edilmez.

Bir analitik yöntemin özgüllük ve seçicilik açısından değerlendirilmesi de gereklidir. Yöntemin yalnızca hedef ilacı ve metabolitlerini ölçmesi ve biyolojik matris bileşenleri ya da eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlardan kaynaklanan girişimlere duyarlı olmaması beklenir. Bunun için boş plazma örnekleri analiz edilir ve diğer ilaçlarla çapraz girişim olup olmadığı test edilir. Yöntemin duyarlılığını değerlendirmek için ise tespit limiti (LOD) ve kantitasyon limiti (LOQ) belirlenir. LOQ, yöntemin kantitatif olarak güvenilir ölçüm yapabileceği en düşük konsantrasyonu ifade eder ve bu seviyede doğruluk ve kesinlik kabul edilebilir sınırlar içinde olmalıdır.

Analitik yöntemlerin doğrusal bir yanıt verdiğini göstermek için doğrusal çalışma aralığı belirlenerek kalibrasyon eğrisi oluşturulur. Kalibrasyon

doğrusunun belirlenen konsantrasyon aralığında yüksek korelasyon katsayısı ($r^2 \geq 0.99$) göstermesi gerekir. Bunun yanı sıra, biyolojik matrisin yöntemin performansına etkisini anlamak için matris etkisi ve geri kazanım çalışmaları yapılır. Biyolojik sıvılarda bulunan proteinler, lipitler veya diğer bileşenler analitik sinyali etkileyebilir, bu yüzden saf çözücünde hazırlanmış standart çözeltiler ile biyolojik matris içinde hazırlanan çözeltiler karşılaştırılarak matris etkisi incelenir. Ayrıca, ilaç ekstraksiyon verimi geri kazanım çalışmaları ile değerlendirilir ve bu çalışmalar örnek hazırlama yönteminin etkinliğini ortaya koyar.

Biyoanalitik yöntem validasyonunda stabilite çalışmaları da kritik bir yer tutar. Numuneler analiz öncesinde veya sırasında belirli sıcaklıklarda depolandığında ya da dondurma-çözme döngülerine maruz kaldığında ilacın bozunup bozunmadığı incelenmelidir. Bu tür çalışmalar, ilaçların stabilitesini değerlendirmek ve analiz sonuçlarının doğruluğunu garanti altına almak için gereklidir. FDA ve ICH kılavuzlarına göre, ilaçta meydana gelen bozulmanın belirli sınırların üzerinde olmaması gerekir.

Biyoanalitik yöntem validasyonu, klinik laboratuvarlarda TDM için kullanılan yöntemlerin güvenilirliğini sağlamada temel bir adımdır. Özellikle dar terapötik aralığa sahip ilaçlar için yapılan ölçümlerde hatalı sonuçlar, hastalar için ciddi riskler oluşturabilir. Bu nedenle, uluslararası standartlara uygun olarak validasyonu yapılmış yöntemlerin kullanılması, güvenilir doz ayarlamalarına ve etkin ilaç tedavisine katkı sağlar [28].

7. TDM Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Terapötik ilaç izleme (TDM) sonucunda elde edilen verilerin doğru bir şekilde yorumlanması, tedavi sürecinin başarıyla yönetilmesi için gereklidir.

7.1. İlaç Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Elde edilen ilaç düzeyleri, genellikle belirli hedef aralıklar içinde olmalıdır. Her ilaç için terapötik aralık; minimum etkili konsantrasyon ile maksimum güvenli konsantrasyon arasında belirlenmiştir [29].

Hedef Düzeyler: İlaç düzeyleri, terapötik aralık içinde olmalıdır. Bu seviyenin dışındaki düzeyler, etkisiz tedavi veya toksik etkilere neden olabilir.

Yüksek ve Düşük Düzeyler: Eğer ilaç düzeyleri hedef aralığın dışında ise, bunun nedenleri dikkatle araştırılmalıdır. Yüksek düzeyler aşırı dozaj, ilaç etkileşimleri veya hastanın bireysel özelliklerinden kaynaklanabilirken, düşük düzeyler ilaç hatalı dozajı, kötü uyum veya hızlı metabolizma gibi nedenlerden kaynaklanabilir.

7.2. Klinik Değerlendirme ve İlaç Yönetimi

TDM sonuçları klinik bağlamda değerlendirilmeli ve hastanın durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, aşağıdaki unsurlar göz önünde bulundurulmalıdır:

Yan Etkiler ve Tedavi Süreci: Eğer ilaç düzeyleri hedef aralığının üzerindeyse ve yan etkiler görülebiliyorsa, dozaj azaltılabilir veya ilaç tedavisi değiştirilebilir.

Tedavi Yanıtı ve Değerlendirme: TDM sonuçları ile tedavi yanıtları karşılaştırılabilir ve tedavi stratejileri gerektiğinde değiştirilir.

7.3. İlaç Etkileşimlerinin İzlenmesi

TDM sonuçları, özellikle ilaç etkileşimlerinin izlenmesi açısından kritik bilgiler sunar. İlaçlar arasındaki etkileşimler, metabolizma yolları üzerindeki etkilerini değiştirebilir. Bu nedenle, hastanın kullandığı tüm ilaçlar göz önünde bulundurularak değerlendirme yapılmalıdır.

Sonuç

Sonuç olarak, biyolojik sıvılarda terapötik ilaç izlemi, bireyselleştirilmiş ilaç tedavisinin temel unsurlarından biri olup, klinik karar süreçlerinde önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip analitik yöntemlerin kullanımı, güvenilir ilaç düzeyi ölçümleri sağlayarak tedavi etkinliğini artırmakta ve advers etkileri en aza indirmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte daha hassas ve güvenilir analiz yöntemlerinin geliştirilmesi, TDM'nin klinik uygulamalardaki etkinliğini artırarak hastaların güvenli ve etkili ilaç tedavisi almasına katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kang, J. S., & Lee, M. H. (2009). Overview of therapeutic drug monitoring. *The Korean journal of internal medicine*, 24(1), 1–10. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.1>
2. Walson P. D. (1998). Therapeutic drug monitoring in special populations. *Clinical chemistry*, 44(2), 415–419.
3. Tuzimski, T., & Petruczynik, A. (2020). Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(17), 4026. <https://doi.org/10.3390/molecules25174026>
4. Landmark, C. J., Johannessen, S. I., & Tomson, T. (2016). Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*, 18(4), 367–383. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0880>
5. Flanagan, R.J., Brown, N.W., Whelpton, R., Flanagan, R.J., & Wing, B. (2008). Therapeutic Drug Monitoring (TDM).
6. Saleem, M., Basharat, R., Rana, N.A., & Khattak, S.A. (2020). Role of clinician in therapeutic drug monitoring practice.
7. Drug Discovery Home Volume 17, Issue 39, January - June, 2023 Therapeutic drug monitoring: Fundamentals and optimization Ahmed S Ali, Mahran S Abdel-Rahman, Mohammed A Bazuhair
8. Lin, J.H. (2007). Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy. *Current drug metabolism*, 8 2, 109-36 .
9. Recent Developments in Two-Dimensional Liquid Chromatography: Fundamental Improvements for Practical Applications. Bob W. J. Pirok, Dwight R. Stoll, and Peter J. Schoenmakers, *Analytical Chemistry* 2019 91 (1), 240-263.
10. Khalid, M., Abubakar, Faizan, M., & Kumar, L. (2024). Role of Chromatography in Pharmaceutical Analysis: Trends and Future Perspectives. *International Journal for Research in Applied Science and Engineering Technology*.
11. Parys, W., Dołowy, M., & Pyka-Pająk, A. (2022). Significance of Chromatographic Techniques in Pharmaceutical Analysis.
12. Patil, S.V., Shelke, S.D., Adake, V.V., Pimpalkar, M.K., Vaishnavi, S., & Mohite (2022). REVIEW ON DIFFERENT CHROMATOGRAPHY METHOD OF ANALYSIS.

13. Gaspar, V. P., Ibrahim, S., Zahedi, R. P., & Borchers, C. H. (2021). Utility, promise, and limitations of liquid chromatography-mass spectrometry-based therapeutic drug monitoring in precision medicine. *Journal of mass spectrometry : JMS*, 56(11), e4788. <https://doi.org/10.1002/jms.4788>
14. Giese, R.W. (1983). Technical considerations in the use of "high-performance" liquid chromatography in therapeutic drug monitoring. *Clinical chemistry*, 29 7, 1331-43
15. Tuzimski, T., & Petruczynik, A. (2020). Review of Chromatographic Methods Coupled with Modern Detection Techniques Applied in the Therapeutic Drugs Monitoring (TDM). *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(17), 4026. <https://doi.org/10.3390/molecules25174026>
16. Riedmann, M. (1973). Gas chromatographic analysis of drugs and drug metabolites in biological samples. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 3 7, 411-34 .
17. Suhail, M., & Ali, I. (2020). Gas Chromatography: A Tool for Drug Analysis in Biological Samples. *MatSciRN: Computational Studies of Inorganic & Organic Materials (Topic)*.
18. Reed, K.L. (1988). Gas Chromatographic— Mass Spectrometric Analysis of Antidepressants, Neuroleptics, and Benzodiazepines.
19. Adaway, J.E., & Keevil, B.G. (2012). Therapeutic drug monitoring and LC-MS/MS. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 883-884, 33-49 .
20. Maekawa, M., & Mano, N. (2022). Cutting edge LC-MS/MS applications in clinical mass spectrometry -Focusing on analysis of drugs and metabolites. *Biomedical chromatography : BMC*, e5347 .
21. Sallustio, B.C. (2010). LC-MS/MS for immunosuppressant therapeutic drug monitoring. *Bioanalysis*, 2 6, 1141-53 .
22. Marquet, P. (1999). [Therapeutic monitoring: analytic, pharmacokinetic and clinical aspects]. *Acta clinica Belgica*, 53 Suppl 1, 2-12 .
23. Ge, S. (1985). Choosing optimal sampling times for therapeutic drug monitoring. *Clinical pharmacy*, 4, 84-92.
24. Lombardi, G., Lanteri, P., Colombini, A., & Banfi, G. (2012). Blood biochemical markers of bone turnover: pre-analytical and technical aspects of sample collection and handling. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.
25. Silva, J.F. (1985). Analytical strategies for therapeutic monitoring of drugs in biological fluids. *Journal of Chromatography A*, 340, 3-30.

26. Soares, S., Rosado, T., Barroso, M., & Gallardo, E. (2023). Solid Phase-Based Microextraction Techniques in Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics*, 15(4), 1055. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041055>
27. Peck Palmer, O.M., & Dasgupta, A. (2021). Review of the Preanalytical Errors That Impact Therapeutic Drug Monitoring. *Therapeutic Drug Monitoring*, 43, 595 - 608.
28. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2022). ICH M10: Bioanalytical method validation.
29. Jelliffe R. (2000). Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Therapeutic drug monitoring*, 22(3), 325–329. <https://doi.org/10.1097/00007691-200006000-00016>

Bölüm 10

Hastanelerde Tıbbi Hizmet Kalitesi Yönetimi İçin Bulanık Karar Destek Sistemi

Eray YURTSEVEN¹

Giriş

Hastaneler hastalara uygun zamanlarda gerekli tıbbi hizmetleri sağlar. Tıbbi hizmet kalitesinin iyileştirilmesi, uygun bir yönetim süreci gerektiren karmaşık bir görevdir (1). Tıbbi hizmet kalitesi, yardım almanın karmaşıklığını azaltmak için birçok yol kullanılarak iyileştirilir. Kesin sağlık hizmeti kalitesi, hastalardan ve yakınlarından toplanan geri bildirimlere göre belirlenir (2). Hemşirelere ve doktorlara uygun sağlık hizmeti tavsiyeleri ve uygulamaları sağlanır. Hasta mutluluğunu ve doğru teşhisleri sağlamak, hastanelerin daha iyi tıbbi hizmet kalitesi arayışlarında karşılaşmaları gereken en önemli noktalar arsında yer almaktadır. Hasta girdisi doğası gereği akışkan ve çok yönlü olduğundan, statik ölçümlere dayanan geleneksel değerlendirme yaklaşımları hizmet kalitesinin bu yönlerini yakalamada başarısız olur. Mevcut yöntemler, hizmet değerlendirmelerindeki içsel belirsizlik ve tutarsızlık nedeniyle sınırlamalara sahiptir. Bir sağlık hizmeti sağlayıcısının işi, kullanıcılara yerine getirilmiş tıbbi hizmetler sunmaktır (3). Hasta merkezli bir bakım hizmeti kalitesi değerlendirme tekniği, hastanelerde kullanıcılara hizmet sağlamanın dezavantajlarını belirlemek için kullanılır. Tekniğin gerçek amacı, tıbbi hizmetler boyunca kesin hasta memnuniyetini ve doğruluk aralığını tespit etmektir (4). Bu tekniğin hasta merkezli hizmeti, tıbbi sağlık hizmetlerinin genel kalitesini iyileştirmek için gerekli bilgileri sağlar (5). Hasta memnuniyeti katsayısı (CSC) aralığı, geri bildirim kullanılarak tespit edilir. CSC, tıbbi çalışanlara hizmetlerin verimlilik aralığını artıran bazı bilgiler önerir (6). CSC ayrıca hasta merkezli tedavinin, hastalıkların ve ciddiyetin önceliklerini inceleyerek tıbbi hizmetlerin kalite düzeyini iyileştirir (7).

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

İstatistiksel analiz ve Makine Öğrenimi (ML) modelleri, bu eksikliklerin üstesinden gelmeye çalışan ilk yaklaşımlar arasındadır. İstatistiksel yöntemler eğilimleri analiz etmek ve performansı izlemek için güçlü bir temel sağlasa da, bazen hasta geri bildirimlerinin öznel yönünü ve birçok hizmet yönü arasındaki karmaşık ilişkiyi göz ardı ederler (8). Tersine, ML algoritmaları, büyük veri kümelerini işleme ve hizmet kalitesindeki karmaşık kalıpları ortaya çıkarma konusunda cesaret verici sonuçlar göstermiştir (9). Bununla birlikte, sağlık hizmeti sağlayıcıları, özellikle karmaşık karar alma ile ilgili olarak, şeffaflık eksikliği nedeniyle bu modellerin sonuçlarını anlamakta ve kullanmakta zorluk çekebilirler (10). Bulanık mantık algoritmaları, tespit ve karar alma süreçlerinin doğruluğunu artırmak için birçok alanda yaygın olarak kullanılır. Bulanık bir karar alma modeli, tıbbi hizmetlerin temel performans düzeyini analiz etmek için kullanılır (11). Karar alma modelinin birincil amacı, tıbbi hizmetlerin kalitesi ve verimliliğinin aralığını ve bu hizmetlerin sonraki tedavi prosedürleri için gereken verileri üretme perspektifini değerlendirmektir (12).

Bu modeller genellikle yalnızca önceden belirlenmiş kriterleri dikkate alır, bu nedenle gerçek zamanlı olarak her hasta için yeni bilgilere veya özel özelliklere uyum sağlayamazlar. Sonuç olarak, hizmeti geliştirmek için belirli ve pratik önerilerde bulunamayabilirler (13). Sağlık hizmetleri hakkında bilinçli bir seçim yapmak için hangi değerlerin en önemli olduğunu belirlemek gerekir. İşlev ve kategorizasyon analizi, hangi hastane sağlık hizmetlerinin en önemli olduğunu belirler. Karar verme yöntemi, hizmet sunumunu basitleştirerek genel olarak tıbbi bakımı iyileştirir (14).

Öneri modelleri ve yöntemleri, tıbbi hizmet kalitesini iyileştirme süreci için kullanılır. Veri analizine göre öneriler/tavsiyeler üretmek için çeşitli teknikler ve yöntemler kullanılır. İşbirlikçi filtreleme, kullanıcı benzerliklerine dayalı tercihleri tahmin ederken, içerik tabanlı filtreleme, kullanıcının tercih ettiklerine benzer öğeler sunar. Tıbbi hizmetler ve hastane yönetimi, uygun karar alma ile hasta merkezli tıbbi hizmet adı verilen bireyselleştirilmiş öneriler için bu öneri modeline ihtiyaç duyar. Öneri modeli, tıbbi hizmetlerin kalite düzeyini iyileştirmek için etkili bilgiler sağlamayı amaçlamaktadır (15). Öneri modeli, hastalara sağlanan zayıf sağlık hizmetlerini tahmin eder. Zayıf hizmetler, kullanıcılardan toplanan geri bildirimlere göre tespit edilir (16). Öneri modeli, iyileştirme süreciyle ilgili çeşitli önemli verileri önerir (17). Öneri modeli, hastane tıbbi hizmetlerinin kalitesini ve uygulanabilirlik aralığını en üst düzeye çıkarır. Hastanelerde rol tabanlı öneri modeli de kullanılır. Rol tabanlı model, hastanelerde her çalışanın üstlendiği rolleri belirler (18). Çalışanlar için kesin roller, tıbbi hizmetlerin gerçekleştirilmesinde gecikmeyi ve hata oranını en aza indirmek için planlanır. Çalışanların gerçek rolü, sağlık merkezlerindeki kaynak

tüketim düzeyini azaltan atamaya göre sağlanır (12 , 19 , 20 , 21). Etkiye dayalı öneri modeli, tıbbi hizmetleri kullanıcının ihtiyaçlarına göre önerir. Etkiye dayalı model, hastaların ihtiyaçlarını analiz eder ve hastalara uygun zamanda tıbbi hizmetler önerir. Etkiye dayalı model, hastanelerde hizmet kalitesini artırır (4 , 22 , 23). Benzer şekilde, kalite iyileştirmedeki zorlukları anlamak için çeşitli araştırmalar tartışılmaktadır. Arka plan bölümü, hizmet kalitesi ve karar alma gibi hastane yönetimi endişelerini kısaca açıklar. Giriş, veri odaklı karar desteğinin FDS sisteminde tıbbi bakım verimliliğini ve etkinliğini nasıl iyileştirdiğini kısaca özetler.

FDS sistemi hastane hizmet kalitesi iyileştirme yöntemlerini bir araya getirir ve yeni araştırma fikirleri sunar. FDS, her zaman entegre olmayan ve hasta geri bildirimlerine odaklanan geleneksel yöntemlerin aksine, kararların doğruluğunu iyileştirmek için bulanık mantık kullanır. FDS, eksik veri analizi ve yetersiz hasta katılımı gibi önceki eksiklikleri ele alarak hastane kalite yönetimindeki kritik bir araştırma boşluğunu ele alır.

Hizmet değerlendirmeleri ve hastalara yönelik öneriler gibi çeşitli veri kaynaklarını entegre etme kapasitesi, kapsamlı bir kalite iyileştirmesini garanti eder. Bu nedenle, QIM-FDS sistemi hastalar için tıbbi bakım hizmetlerinin verimliliğini ve konforunu iyileştirmek için yenilikçi ve teşvik edici bir yoldur.

Hasta memnuniyeti, klinik sonuçlar ve sağlık sisteminin etkinliği, büyük ölçüde hastane tıbbi hizmetlerinin kalitesine bağlıdır. Hizmet kalitesini iyileştirme konusunda çok sayıda araştırma olmasına rağmen, sağlık ortamları doğası gereği karmaşık ve öngörülemez olduğundan, mevcut yöntemler nadiren başarılı olmaktadır. Geleneksel yaklaşımlar, bekleme süreleri ve kaynak kullanımı gibi niceliksel ölçümler ve personel performansı ve hasta memnuniyeti gibi öznel değerlendirmeler de dahil olmak üzere zor karar alma çerçeveleri kullanabilir. Dahası, mevcut sistemlerin çoğu uyarlanabilir değildir ve bu da sürekli değişen sağlık ortamlarında idealden daha az performansa yol açar. Erişilebilirlik, zamanında olma ve personel yeterliliği, karar alma sistemlerinin genellikle dikkate almadığı üç hizmet kalitesi yönüdür. Bu boşluk nedeniyle, hastane yöneticileri için kapsamlı kalite iyileştirme önerilerinin eksikliği vardır. Bulanık mantığa dayalı sistemlerin belirsizlik ve belirsizlikle başa çıkma kapasitesi, onları potansiyel bir alternatif haline getirmiştir. Bununla birlikte, mevcut sağlık bulanık karar destek sistemleri (FDSS) çoğunlukla klinik karar alma için kullanılmıştır ve hastane operasyonlarında hizmet kalitesini izleme potansiyelleri yeterince araştırılmamıştır. Ölçeklenebilirlik, yorumlanabilirlik ve hastane yönetim prosedürleriyle etkileşim, bu sistemlerle ilgili diğer yaygın sorunlardır. Bulanık Karar Desteğiyle Kalite Geliştirme Yöntemi (QIM-FDS) adı verilen tıbbi hizmet kalitesi yönetimini iyileştirmek

için yeni bir çerçeve önermektedir. Bu sayede ortaya çıkması muhtemel kısıtlamaların üstesinden gelmek amaçlanmaktadır. Önerilen yöntem, bulanık mantık kullanarak çok boyutlu hizmet kalitesi ölçümlerini değerlendirerek ve optimize ederek hastane yönetimine yararlı iç görüler sağlamaktır. QIM-FDS, mevcut araştırmalardaki boşlukları doldurmayı ve hastanelerin hizmetlerinin kalitesini iyileştirmeleri için esnek, kullanıcı dostu bir araç sağlamayı amaçlamaktadır.

Burada üzerinde durulmaya çalışılan konu, bu sorunların üstesinden gelmek için Bulanık Karar Desteği (QIM-FDS) Kullanarak Hastane Hizmetleri için Kalite Geliştirme Yöntemini sunmaktadır. Bulanık mantığı kullanarak, bu yenilikçi yöntemin daha çok yönlü ve kapsamlı bir değerlendirme sistemi oluşturarak süreçlerin etkin yönetimini sağlamaktır. Hasta geri bildirimlerine dayanarak, QIM-FDS iki Bulanık Karar Destek Sistemi (FDSS) seviyesini kullanarak tanı, bakım ve çevresel yönleri inceler.

Daha sonra eyleme geçirilebilir öneriler üretir. Güçlü, çok katmanlı bir analiz, QIM-FDS'nin omurgasıdır ve bu da değişen girdilere uyum sağlamasını ve yüksek düzeyde iyileştirmeleri hızla sunmasını sağlar. Bu yaklaşım, gelişmiş hesaplama yöntemlerini dahil ederek sağlık hizmeti kalitesinin yönetimini kolaylaştırır ve geleneksel değerlendirme yaklaşımlarına göre önemli ölçüde iyileştirir. Burada üzerinde durulan ve tanıtılan önerilen yöntem, çeşitli girdi değerlendirmeleri yoluyla bu kısıtlamayı karşılar. Bu amaçla önerilen sistem ile ortaya konmaya çalışılan katkılar şunlardır:

- Kullanıcı tercihleri ve önerileri doğrultusunda hastane hizmet kalitesinin iyileştirilmesine yönelik bir FDS sistemi geliştirmek ve uygulamak.
- Kalite için hasta bazlı iyileştirme stratejisi oluşturmak amacıyla hasta geri bildirimlerine öncelik vermek.
- Çevresel hizmetler, bakım ve teşhis doğruluğunu dikkate alan kapsamlı bir değerlendirme için bir çerçeve oluşturmak.
- Hastalardan alınan geri bildirimlerin ve bulanık mantığın kullanılması, daha etkili ve kaliteli bir sağlık hizmeti sunmak için karar alma sürecini iyileştirmek.

Önerilen algoritma QIM-FDS'nin çalışma sürecini analiz eder ve ilgili hizmet önerileri uygulanmaktadır. Liu ve diğerleri (24), kalite değerlendirmesinde tıbbi hizmet için gri ilişkisel analiz (GRA) tabanlı bir yöntem önermektedir. GRA yöntemi burada veri tabanında sunulan nesnel ve öznel bilgileri tanımlamak için kullanılır. Önerilen yöntem, kullanıcılara sağlanan kesin hizmetleri değerlendirir. GRA, değerlendirme sürecindeki

gecikmeyi en aza indirir. Önerilen yöntem, tıbbi hizmetler için kullanılan araçların verimlilik aralığını artırır.

Rodrigues ve diğerleri (25) hastane ameliyathaneleri için yeni bir sensör ara yazılım modeli geliştirmişlerdir. Modelin temel amacı ameliyathaneler için verimli tesisler sağlamaktır. Ara yazılım modeli, hastaların performans aralığını artıran odaları kolaylaştırır. Geliştirilen model, ameliyathanelerdeki kaynak ve enerji tüketim seviyelerini azaltır. Geliştirilen model, hastanelerin genel hizmet kalitesini (QoS) ve aralığını iyileştirir.

El-Bouri ve diğerleri (26) acil servis (ED) için derin öğrenme (DL) hastane kabul yeri tahminini tanıtmıştır. ED, tıbbi hizmetler sunmak için uygun konum ayrıntılarına ihtiyaç duyar. DL, haritalara ve araçlara dayanarak hastaların tam konumunu tespit eder. Bilgiler ED'den toplanır ve daha sonraki süreçler için en uygun verileri sağlar. Tanıtılan yöntem yüksek konum doğruluğu elde eder ve hizmetlerin gerçekleştirilmesindeki gecikmeyi azalttığını öngörür.

Elshehaly ve diğerleri (27), sağlık hizmeti kalite iyileştirme (QI) süreci için bir sistem (QualDash) tasarlamıştır. Tasarlanan model esas olarak görselleştirme panosu süreci için kullanılır ve tıbbi hizmetlerin kalitesini iyileştirir. Model, görselleştirme için gerekli verileri analiz etmek üzere bir görev analizi tekniği kullanılır. Deneysel sonuçlar, tasarlanan QualDash modelinin sağlık hizmetlerinin genel kalitesini ve performans aralığını iyileştirdiğini göstermektedir.

Hashemi ve diğerleri (28), tıbbi hizmette (EMS) acil durum konumu için bir matematiksel optimizasyon modeli sunmuştur. Model, özellikleri ve desenleri kullanarak grafikleri karşılaştırmak için bir genetik algoritma (GA) kullanır. GA, konum sırasında oluşan sorunları çözer ve daha sonraki süreçlerin karmaşıklığını en aza indirenleri tespit eder. Matematiksel optimizasyon modeli, acil tıbbi hizmetlerin verimliliğini ve uygulanabilirlik düzeyini artırır.

Omrani ve diğerleri (29), hastaneler için bulanık bozulma derecelerini kullanarak sağlam bir güvenilirlik veri zarflama analizi (RCDEA) modeli geliştirmiştir. RCDEA modeli esas olarak veri tabanında sunulan belirsiz verileri tanımlamak için kullanılır. DEA, karar verme süreci için en uygun verileri sağlayan nitel bir analiz tekniği olarak kullanılır. Geliştirilen RCDEA modeli, hastane tıbbi hizmetlerinin etkinliğini ve sağlamlık oranını artırır.

Ong ve diğerleri, tıbbi hizmet kalitesi iyileştirme (QI) süreci için karma bir yöntem önermiştir. Burada hastaların tam zamanını, hizmetini ve tıbbi tedavisini analiz etmek için bir zaman serisi analizi yaklaşımı kullanılmıştır. Analiz yaklaşımı, hastaların ürettiği taleplerin zamanını izler. Önerilen yöntem, sistemlerin karmaşıklık aralığını azaltır. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında,

önerilen karma yöntem tıbbi sağlık hizmetlerinin performansını ve verimliliğini artırır.

Shie ve diğerleri sağlık hizmeti kavramsallaştırması için bulanık bir tasarım karar modeli sunmuştur. Gerçek risk öncelik numarası (RPN), bulanık model kullanılarak tespit edilir. RPN, karar alma modeli için en uygun anahtar değerleri ve özellikleri sağlar. Sunulan model, tıbbi tasarımların kavramsallaştırma düzeyini artırır. Sunulan model, karar alma sürecinin doğruluğunu artırarak tıbbi hizmetlerin etkinliğini iyileştirir.

Sheppard ve diğerleri, hizmet iyileştirme süreci için yeni bir değerlendirme yöntemi önermiştir. Önerilen yöntemin temel amacı, geri bildirimle dayalı olarak hizmetleri değerlendirmektir. Değerlendirme süreci için gerekli bilgileri belirlemek için burada bir regresyon modeli kullanılmıştır. Veri tabanında hem mekânsal hem de zamansal özellikler tespit edildi ve bu da hesaplama sürecinde enerji tüketimini azalmıştır. Önerilen yöntem, sağlık hizmetlerinin genel performans aralığını artıran değerlendirmede yüksek doğruluk elde edilmesine katkı sunmuştur.

Yucesan ve Gul hastane hizmet kalitesi değerlendirme süreci için entegre bir model tasarlamıştır. Tasarlanan model özel ve kamu hastaneleri için sürdürülebilir bir karar alma süreci sağlar. Modelin temel amacı veri tabanında sunulan verilerin belirsizlik seviyesini azaltmaktır. Önerilen model karar alma süreci için gereken kesin verileri belirler. Tasarlanan model tıbbi hizmetlerin kesin kalite aralığını belirleyerek hastanelerin uygulanabilirlik seviyesini artırmaktadır.

Zhang ve diğerleri hastaneler için simülasyon tabanlı bir optimizasyon modeli tanıtmıştır. Tanıtılan model esas olarak hastalara sağlanan hizmetin ve sağlık hizmetinin genel kalitesini iyileştirmek için kullanılır. Tanıtılan model hastaların tam olarak nerede olduğunu ve hastanelerdeki bekleme süresini tespit eder. Çalışanın gerekli hizmeti ihtiyaç duyulan zamanda sağlamasına yardımcı olur. Tanıtılan model stratejilerin doğruluğunu artırır ve sistemlerin uygulanabilirlik aralığını iyileştirir.

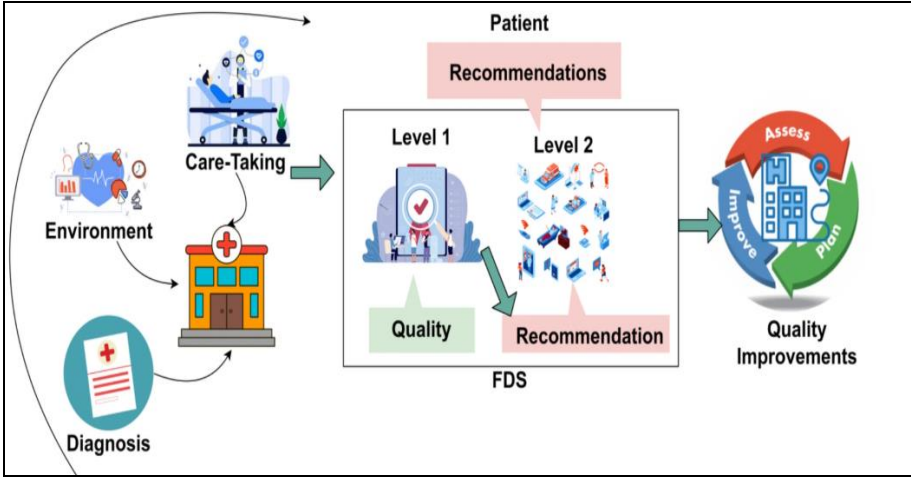
Li ve diğerleri bir hastane hizmet kalitesi değerlendirme tekniği önermektedir. Mahalle operatörleri tarafından kullanılan bulanık bir kaba kümeye dayalı bir Bayes kopula ağı öznel ve nesnel belirsizliği ele alır. Kopula Bayes ağı modeli, ortak olasılık dağılımını hesaplar ve bileşen ilişkilerini grafiksel olarak gösterir. Kopula Bayes Ağı'nı genişletilmiş bulanık kaba küme tekniğiyle birleştirmek, alternatifleri çeşitli kriterlere göre sıralamak için bize yeni bir çerçeve sunmaktadır. Bulanık Kaba küme teorisinin yenilikçi kullanımı, karar vericilerin öznel belirsizliğini ele alır. Önerilen yaklaşım, karmaşık karar

alma problemlerinde değişken bağımlılığını değerlendirebilir ve belirsizliği azaltabilir.

QIM-FDS tekniği hastane tıbbi hizmetlerinin kalitesini iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Mevcut yaklaşımlardan incelenen birçok çalışmada bu amaç için kapsamlı karar destek araçları eksiktir ve bu da parçalanmış iğrrler, etkisiz kaynak tahsisi ve Tablo 1'de verildiği gibi zayıf geri bildirimlerle sonuçlanır. Veri odaklı karar destek sistemi QIM-FDS çeşitli veri kümelerini entegre eder, gerçek zamanlı girdileri birleştirir ve bu sorunları ele almak için değişen sağlık hizmeti ortamlarına yanıt verir. QIM-FDS kaynak dağıtımını optimize eder ve bulanık mantık algoritmaları ve karar alma modelleri kullanarak sağlık hizmeti sunumunda devam eden kalite iyileştirmelerini yönlendirir, hasta bakım sonuçlarını ve sağlık sistemi performansını iyileştirir.

Hastanedeki tıbbi hizmetler, çevresel hizmetler, hastaların bakımı ve etkili teşhis operasyonlarını içerir. Bu nedenle, bu hesaplamalar bulanık, genetik algoritma vb. gibi sayım teknikleri kullanılarak doğrulanır. Kalite iyileştirme veya QI, sürekli süreç izleme, analiz ve geliştirme yoluyla sağlık hizmeti sunumunu ve hasta memnuniyetini artırmaya yönelik sistematik bir yaklaşımdır.

Hastaneler, değişimi başarıyla uygulamak için önemli alanlarda veri toplamalı ve analiz etmelidir. Bu nedenle, bu yaklaşım hastanelerde periyodik hizmet iyileştirmeleri için Bulanık Karar Desteği (QIM-FDS) kullanan bir Kalite Geliştirme Yöntemi oluşturur. Hastanedeki tıbbi hizmet kalitesiyle ilgili kesin ve etkili kararlar almak için bulanık bir yaklaşım ve kurallar kullanılır. Hizmetlerin kalitesiyle ilgili bulanık açıklamayı ve önceki sonuçları ilişkilendirir ve ardından kararı buna göre beyan eder. Hastane yönetimi, kolaylıkları talep etmeden hastaların hizmetlerini içerikli hale getirmeye yardımcı olur. Ayrıca, hizmetlerin hasta merkezli ihtiyaçlara göre sağlandığı hastanenin ve sağlık bakım ünitesinin performansını yönetir. Hastane hizmetleri caydırıcı, kapsamlı ve terapötik olmalıdır; bu da hastalara hizmetlerin doğru bir şekilde yürütülmesini sağlamaya yardımcı olur ve sorunların denetimle daha kolay ele alınmasını sağlar. Kalite iyileştirme, hastaların bakımını iyileştirmek için hastanedeki iskeledir. Kalite iyileştirme, farklılıkları azaltmak, beklenen sonuçları elde etmek ve hastanın sonuçlarını, sağlık sistemlerini ve kümelenmeleri iyileştirmek için homojenleştirici prosedürleri ve organizasyonu takip eder. QIM-FDS şekil 1'de gösterilmektedir.



Şekil 1. Hastanelerde Tıbbi Hizmet Kalitesi Yönetimi için Bulanık Karar Destek Sistemi

Burada tıbbi hizmetlerde, çevre hizmetleri, hastane hastalarının bakımı ve yüksek hassasiyetli tanı hayati bir rol oynar. Bunlar, bulanık karar destek sisteminde bulanıklaştırma prosedürünün sonraki seviyeleri için dikkate alınan özelliklerdir. İlk olarak, hizmetlerdeki gecikmeleri belirleyen ve önerileri FDS'nin ikinci seviyesine gönderen ilk FDS seviyesi gerçekleşir. QIM-FDS stratejisi, hasta önerilerini ve şikayetlerini toplamak için hasta merkezli bir stratejidir. Bunu yaparak, sağlık hizmeti sağlayıcıları hastalarının bakış açıları ve ihtiyaçları hakkında daha fazla bilgi edinebilirler. Yöntem, bu girdileri aktif olarak dikkate alarak doğrudan hasta memnuniyetini ve tıbbi hizmetlerin tüm sunumunu iyileştiren yüksek kaliteli hizmet önerileri üretmeyi amaçlamaktadır. İyileştirilmiş hasta memnuniyeti ve hizmet kalitesi, hastaların deneyimlerine ve gereksinimlerine göre uyarlanmış hizmet önerileri sağlamak için QIM-FDS tekniğinin kullanılmasıyla elde edilir.

Bulanık mantık ve FDS, araştırma metodolojisinin teorik temelleridir. Öznel ve güvenilir bilgileri işleme yeteneği nedeniyle bulanık mantık, sağlık hizmetlerindeki karmaşık öznel bileşenleri değerlendirmek için oldukça uygundur. FDS çerçevesi, iki katmanlı bulanıklaştırma kullanarak hasta değerlendirmelerini, önerileri/tavsiyeleri ve geri bildirimleri sistematik olarak işleyerek bundan yararlanır. Hastane kararlarının ve hizmetlerinin kalitesi, kapsamlı araştırma ve değerlendirme sağlayan bu iki katmanlı FDS ile iyileştirilir. Teorik çerçeveler, nitel geliştirme tekniklerinden, karar alma modellerinden ve bulanık kümeler teorisinden yararlanır.

Sağlık hizmeti sağlayıcıları, stratejik kararları bilgilendirmek için hasta geri bildirimlerini kullanarak hastaların ihtiyaçlarını daha iyi karşılayabilir ve hizmetlerini geliştirebilirler. Bu hasta merkezli stratejinin yardımıyla iyileştirilmiş hasta memnuniyeti ve hizmet kalitesi elde edilebilir.

FDS'nin ikinci seviyesi, birinci seviyeden gelen önerileri ele alır ve hastanelerdeki tıbbi hizmetlerin kalitesini doğrular. Kalite iyileştirme, önceki hastaların tahminlerine ve kullanıcıların doğrudan önerilerine bağlı olarak oluşturulur. Kapsamlı kalite iyileştirme, küresel hasta önerilerini ve tanı, bakım ve çevresel faktörler gibi faktörleri göz önünde bulunduran QIM-FDS yönteminin ikinci derece bulanıklaştırmasıyla sağlanır. QIM-FDS kapsamlı bir değerlendirme sağlar, yüksek hasta yanıtını önceliklendirir ve tıbbi hizmetlerde yüksek düzeyde iyileştirmeler sağlar. Bu seviyede, bir karar vermeden önce birden fazla faktörü iki kez kontrol etmek, hizmet seviyelerini sabit tutarken hastaların deneyimlerini iyileştiren önlemleri seçmeye odaklanmak mümkündür. Bu yaklaşım, önemli iyileştirmeler sağlamayı kolaylaştırır. Bu iki yönlü strateji yalnızca sorunlu alanları belirlemekle kalmaz, aynı zamanda birinci sınıf sağlık hizmeti sunma temel hedefiyle uyumlu sürekli bir bakım kalitesini de garanti eder. QIM-FDS kapsamlı bir değerlendirme sağlar, yüksek hasta yanıtını önceliklendirir ve tıbbi hizmetlerde yüksek düzeyde iyileştirmeler sağlar. Farklı girdiler, kalite iyileştirme prosedürü sırasında FDS'nin birinci seviyesinden yüksek hassasiyetli hizmet önerileriyle sonuçlanabilir. İkinci bulanıklaştırma süreci sırasında, birinci seviye önerisi ve önceki hastalar ve doğrudan kullanıcılar tarafından yukarıdaki düşünceler için verilen öneriler dikkate alınır. Bu düşünceler, hizmet şartlarını ve aynı seviyeye geri dönmeye yönelik en yüksek hasta yanıtını içerir. Bu nedenle, bulanıklaştırma prosedürü farklı koşulu gerçekleştirir ve bulanıklaştırma sürecindeki ikinci karar alma işleminde doğrulanır. Bu yaklaşım, FDS'deki karar alma prosedürleri sırasında düşünülen özelliklere göre tıbbi hizmetlerde yüksek hassasiyet elde etmeye yardımcı olur. Ortak FDS prosedürlerinin işbirlikçi yapısı, QIM-FDS yaklaşımının birden fazla önemli parametrede iyileştirmeleri yönlendirme yeteneğini vurgular. Bu işbirlikçi yaklaşım, sağlık kuruluşlarının hasta geri bildirimi, teşhis hassasiyeti, bakım ve çevresel hususlar dahil olmak üzere hizmet kalitesinin farklı boyutlarını bütünsel olarak analiz etmelerine olanak tanır. Strateji, hastalar ve sağlık sistemi için önemli avantajlara sahip olan çeşitli yöntemleri entegre ederek tıbbi hizmetlerin kalitesini başarıyla iyileştirir. Bu entegrasyon, sürecin hastalara sağlanan tedavinin kalitesini iyileştirmede kapsamlı ve başarılı olmasını garanti eder. Bu FDS prosedürleri, sistemi hasta memnuniyetini iyileştirmede ve hizmetle ilgili geniş bir yelpazede sağlık

hizmeti sunumunu kolaylaştırmada etkili hale getirmek için birlikte çalışır. Tablo 1, adlandırmayı gösterir.

Çevresel hizmetler, hasta bakımı ve tanı gibi özellikler bulanıklaştırma sürecinde ele alınır. Tıbbi hizmetler tarafından yürütülen çevresel hizmetler, hastalıkların hastaneden topluma zararlı bir şekilde yayılmasını önler. Çevresel hizmetlerin etkinliği, daha fazla bulanıklaştırma süreci için daha iyi sonuçların dikkate alınmasıyla artırılır.

Tablo 1. Hastanelerde Tıbbi Hizmet Kalitesi Yönetimi için Bulanık Karar Destek Sistemi

Parametre	Tanım
α	Tıbbi hizmetlerin özellikleri
β	Çevresel hizmetler
i	Çevre hizmetlerinin etkinliği
k	Tıbbi yardımda bakım hizmetleri
γ	Tanı kesinliği
Z	Gecikme tahmin süreci
L	Kalite belirleme süreci
S	Birinci seviye FDS'nin önerileri
H	Doğrulama prosedürü
W	Özellikleri değiştirmeye yönelik öneriler
μ	Önceki hastaların şikayetlerinin tahmini
e	Önceki hastanın önerileri
j	Farklı girdiler
T	Yüksek hassasiyetli hizmet çağırısı
P	Önceki bulanıklaştırma seviyesi tarafından gönderilen tüm önerilerin tahmini
δ	Bulanıklaştırma sürecinin sonucu
R	Tıbbi hizmetlerin kalitesinde iyileştirmeler
ϕ	İşlem kalitesinin düşmesi

Hastanelerin/klinik merkezlerin tıbbi hizmetlerinin kalitesi bağımsız tesislere ve çalışan bakımına dayanır. Çevre, tanı kesinliği ve diğer yönetim faktörleri gibi farklı faktörler, hizmet kalitesini derecelendirmek için kümülatif olarak tahmin edilir. Burada önemli olan nokta, kalite tahmini için bulanık bir karar destek sistemi tarafından desteklenen iyileştirme yöntemini tanıtmaktır. Bu yöntem, karar alma için önceki önerileri, derecelendirmeleri ve şikayetleri hesaba katar. Koşulların olası kombinasyonları, iki farklı düzeyde diferansiyel bulanıklaştırma kullanılarak doğrulanır. Bu süreç, farklı bulanık türevler ve şikayet değiştirmeleri için yaygındır. Bu nedenle, aynı kaliteyi korumak için girdilerin kullanılabilirliğine rağmen yüksek hizmet kalitesini vurgulayarak ek gereksinimler doğrulanır. Gelecekte, öğrenme fonksiyonlarının giriş analizi sırasında gecikmeyi azaltması gerekecektir. Bu nedenle, meta-sezgisel öğrenme ve optimize edilmiş teknikler, bir hastane ortamında genel kalite iyileştirmesini en üst düzeyde çıkarmak için bulanık sistemle birleştirilir.

Kaynaklar

1. Iqbal, A., Anil, G., Bhandari, P., Crockett, E.D., Hanson, V.M., Pendse, B.S., Eckdahl, J.S., Horn, J.L.: A digitally capable mobile health clinic to improve rural health care in America: a pilot quality improvement study. *Mayo Clinic Proc. Innov. Qual. Outcomes* 6(5), 475–483 (2022)
2. Feters, L., Lugg, S., Vicente-Castro, S., VanDyke, M.: A quality improvement project to adopt united states preventive services task force lung cancer screening guidelines at a primary care clinic. *J. Nurse Pract.* 18(7), 774–777 (2022)
3. Ojewale, L.Y., Akingbohunge, O., Akinokun, R.T., Akingbade, O.: Caregivers' perception of the quality of nursing care in child health care services of the University College Hospital, Nigeria. *J. Pediatr. Nurs.* 66, 120–124 (2022)
4. Alvis, B.D., Amsler, R.G., Leisy, P.J., Xiaoke, F., Shotwell, M.S., Pandharipande, P.P., Ajmal, M., McHugh, M., Walia, A., Hughes, C.G.: Effects of an anesthesia perioperative surgical home for total knee and hip arthroplasty at a Veterans Affairs Hospital: a quality improvement before-and-after cohort study. *Can. J. Anesth.* 68(3), 367–375 (2021)
5. Hong, S.J., Jang, J., Berg, D., Kirat, T., Remzi, F., Chang, S., Malter, L.B., Axelrad, J.E., Hudesman, D.P.: Implementation of an inpatient IBD service is associated with improvement in quality of care and long-term outcomes. *Digest. Dis. Sci.* 66, 1–7 (2021)
6. Bababekov, Y.J., Stapleton, S.M., Hashimoto, D.A., Witkowski, E.R., Haynes, A.B., Goldstein, A.M., Mullen, J.T., Isselbacher, E.M., Lillemoe, K.D., Chang, D.C.: Open innovation facilitates department-wide engagement in quality improvement: experience from the Massachusetts General Hospital. *Surg. Endosc.* 35, 5441–5449 (2021)
7. Gage, A.D., Gotsadze, T., Seid, E., Mutasa, R., Friedman, J.: The influence of continuous quality improvement on healthcare quality: a mixed-methods study from Zimbabwe. *Soc Sci Med* 298, 114831 (2022)
8. Tahir, M., Amiruddin, R., Palutturi, S., Rivai, F., Saleh, L.M.: The relationship between organizing and leadership style and the quality improvement of primary healthcare services. *Enfermería Clínica* 30, 39–43 (2020)
9. Pasinringi, S.A., Rivai, F., Arifah, N., Rezeki, S.F.: The relationship between service quality perceptions and the level of hospital accreditation. *Gac. Sanit.* 35, S116–S119 (2021)

10. Zuriati, Z., Chiew, L.: Relationship quality of health services with satisfaction of patients in H. Hanafie Muara Bungo Hospital in 2019. *Enfermeríaclínica* 30, 168–170 (2020)
11. Hidayah, N., Dewi, A., Listiowati, E.: Remuneration as a strategy to improve service quality, cost-effectiveness, and organizational performance of private hospitals. *EnfermeríaClínica* 30, 179–182 (2020)
12. Bleibtreu, E., von Ahlen, C., Geissler, A.: Service-, needs-, and quality-based hospital capacity planning—the evolution of a revolution in Switzerland. *Health Policy* 126(12), 1277–1282 (2022)
13. Li, N., Pan, J., Chen, N.: Coordination control for hospital referral with multitype patients. *IEEE Trans. Autom. Sci. Eng.* 19(3), 2295–2309 (2021)
14. Wu, H., Ren, P., Xu, Z.: Hesitant fuzzy linguistic consensus model based on trust-recommendation mechanism for hospital expert consultation. *IEEE Trans. Fuzzy Syst.* 27(11), 2227–2241 (2019)
15. Ortiz-Barrios, M., Gul, M., Yucesan, M., Alfaro-Sarmiento, I., Navarro-Jiménez, E., Jiménez-Delgado, G.: A fuzzy hybrid decision-making framework for increasing the hospital disaster preparedness: The colombian case. *Int. J. Disaster Risk Reduct.* 72, 102831 (2022)
16. Ma, L., Zheng, X., Guo, Y., Zhong, W., Zhang, Y., Qian, H.: A multi-zone spatial flow impact factor model for evaluating and layout optimization of infection risk in a Fangcang shelter hospital. *Build. Environ.* 214, 108931 (2022)
17. Seçkiner, S.U., Koç, A.: Agent-based simulation and simulation optimization approaches to energy planning under different scenarios: a hospital application case. *Comput. Ind. Eng.* 169, 108163 (2022)
18. Tao, Z., Cheng, Y., Bai, L., Feng, L., Wang, S.: Planning hierarchical hospital service areas for maternal care using a network optimization approach: a case study in Hubei, China. *J. Geogr. Sci.* 32(12), 2577–2598 (2022)
19. Allen, T., Walshe, K., Proudlove, N., Sutton, M.: The measurement and improvement of maternity service performance through inspection and rating: an observational study of maternity services in acute hospitals in England. *Health Policy* 124(11), 1233–1238 (2020)
20. Hu, S., Chen, W., Hu, H., Huang, W., Chen, J., Hu, J.: Coaching to develop leadership for healthcare managers: a mixed-method systematic review protocol. *Syst. Rev.* 11(1), 67 (2022)

21. Välimäki, M.A., Lantta, T., Hipp, K., Varpula, J., Liu, G., Tang, Y., Chen, W., Hu, S., Li, X.: Measured and perceived impacts of evidence-based leadership in nursing: a mixed-methods systematic review protocol. *BMJ Open* 11(10), e55356 (2021)
22. Bottani, E., Bigliardi, B., Franchi, B.: Process optimization in the hospital environment: a systematic review of the literature and results' analysis. *Proc. Comput. Sci.* 200, 1674–1684 (2022)
23. Qiu, L., Yu, R., Hu, F., Zhou, H., Hu, H.: How can China's medical manufacturing listed firms improve their technological innovation efficiency? An analysis based on a three-stage DEA model and corporate governance configurations. *Technol. Forecast. Soc. Chang.* 194, 122684 (2023)
24. Liu, A., Guo, X., Liu, T., Zhang, Y., Tsai, S.B., Zhu, Q., Hsu, C.F.: A GRA-based method for evaluating medical service quality. *IEEE Access* 7, 34252–34264 (2019)
25. Rodrigues, V.F., Righi, R.R., Costa, C.A., Antunes, R.S., Bazo, R., Reis, E.S., Seewald, L.A., Junior Luis, G.S., Eskofier, B.M.: HealthStack: providing an IoT middleware for malleable QoS service stacking for hospital 4.0 operating rooms. *IEEE Internet Things J.* 9(19), 18406–18430 (2022)
26. El-Bouri, R., Eyre, D.W., Watkinson, P., Zhu, T., Clifton, D.A.: Hospital admission location prediction via deep interpretable networks for the year-round improvement of emergency patient care. *IEEE J. Biomed. Health Inform.* 25(1), 289–300 (2020)
27. Elshehaly, M., Randell, R., Brehmer, M., McVey, L., Alvarado, N., Gale, C.P., Ruddell, R.A.: QualDash: adaptable generation of visualization dashboards for healthcare quality improvement. *IEEE Trans. Visual Comput. Graphics* 27(2), 689–699 (2020)
28. Hashemi, S.E., Jabbari, M., Yaghoubi, P.: A mathematical optimization model for location Emergency Medical Service (EMS) centers using contour lines. *Healthc. Anal.* 2, 100026 (2022)
29. Omrani, H., Alizadeh, A., Emrouznejad, A., Teplova, T.: A robust credibility DEA model with fuzzy perturbation degree: an application to hospitals performance. *Expert Syst. Appl.* 189, 116021 (2022)

Bölüm 11

Kavramsal Figürleri Kullanarak Tek Yönlü ANOVA'yı Anlamak

Eray YURTSEVEN¹

Giriş

Varyans analizi (ANOVA), tıbbi araştırmalarda en sık kullanılan istatistiksel yöntemlerden biridir. ANOVA'ya duyulan ihtiyaç, Tip 1 hata olasılığını (yanlış pozitif) artıran ve çoklu karşılaştırmalardan kaynaklanan alfa seviyesi hatasından kaynaklanır (1). ANOVA, grup içi ve grup arası varyansların oranı olan F istatistiğini kullanır. Analizin temel ilgi alanı grup ortalamalarının farklılıklarına odaklanır; ancak ANOVA, varyans farkına odaklanır. Gösterilen şekiller, ANOVA'nın grup içi ve grup arası varyans farklarını kullanarak ortalama fark problemlerini nasıl belirlediğini anlamak için uygun bir kılavuz görevi görmektedir (2-4).

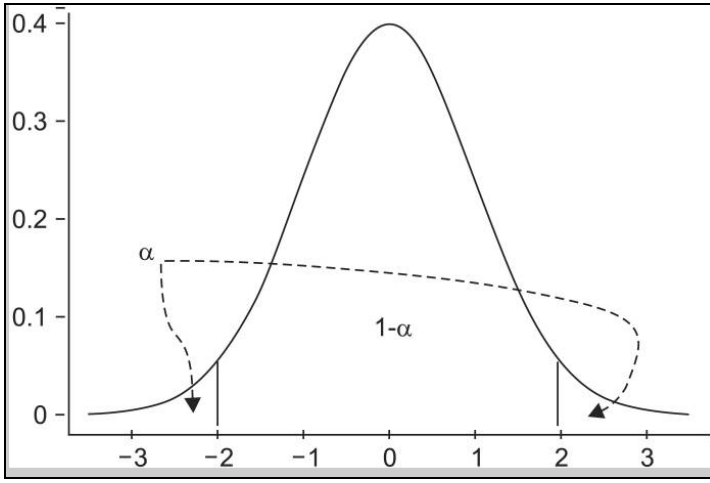
Hem normallik hem de eşit varyans varsayımlarını karşılayan ve karşılıklı olarak bağımsız olan iki grubun ortalamalarındaki farklar, bunları bir Student t-testi kullanarak karşılaştırarak elde edilebilir (5-7). Ancak, 3 veya daha fazla grubun ortalamalarında fark olup olmadığını belirlememiz gerekebilir. Bunun için en yaygın analitik yöntemin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) olduğu, karşılaştırmaları Student t-testi kullanarak tekrarlamak yerine tek yönlü ANOVA kullanmanın gerekliliğini incelemek gerekmektedir. ANOVA, kelimenin tam anlamıyla varyans analizi anlamına gelir ve ortalamalardaki farkın, ortalamaların kendisiyle değil, varyansları karşılaştırarak nasıl açıklanabileceğini açıklamak için kavramsal bir örnek kullanmayı amaçlamaktadır (8).

Karşılıklı olarak bağımsız olan ve normallik ve eşit varyans varsayımlarını karşılayan üç grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında, her grup üç eşleştirilmiş karşılaştırmayı denemek için bir diğeriyle eşleştirildiğinde, Tip I hatasındaki artış yaygın bir olay haline gelir. Başka bir deyişle, sıfır hipotezi doğru olsa bile, onu reddetme olasılığı artar, böylece alternatif

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

hipotezin (araştırma hipotezi) anlamlı olduğu sonucuna varma olasılığı, anlamlı olmamasına rağmen artar (9-10).

İki grubun ortalamalarındaki farkların dağılımının Şekil 1'de gösterildiği gibi olduğunu varsayalım. "Ortalamalarda farklar vardır" iddiasında bulunabilecek maksimum izin verilebilir hata aralığı, anlamlılık düzeyi alfa (α) olarak tanımlanabilir. Bu, bir deneyden elde edilen iki karşılıklı bağımsız grup arasındaki karşılaştırmada "ortalamalarda farklar yoktur" sıfır hipotezini reddedebilecek Tip I hatasının maksimum olasılığıdır. Sıfır hipotezi doğru olduğunda, onu kabul etme olasılığı $1-\alpha$ olur (11-15).



Şekil 1. Sıfır hipotezi reddetmek için anlamlı alfa seviyesi.

Üç grubun ortalamalarını karşılaştıralım. Genellikle, üç grubun karşılaştırmasında sıfır hipotezi "üç grubun popülasyon ortalamaları aynıdır" olurdu, ancak alternatif hipotez "üç grubun popülasyon ortalamaları farklıdır" değil, "üç grubun popülasyon ortalamalarından en az biri farklıdır" şeklinde ifade edilir. Başka bir deyişle, sıfır hipotezi (H_0) ve alternatif hipotez (H_1) şu şekildedir:

$$H_0 : \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$$

$$H_1 : \mu_1 \neq \mu_2 \text{ veya } \mu_1 \neq \mu_3 \text{ veya } \mu_2 \neq \mu_3$$

Dolayısıyla üç grup arasında herhangi iki grubun ortalamaları birbirinden farklı ise sıfır hipotezi reddedilebilir (16-20).

Bu durumda, karşılıklı olarak bağımsız olmayan hipotezler üzerinde iki sürekli karşılaştırma yapıldığında, tüm sıfır hipotezini reddetme olasılığının

tutarlı kalıp kalmadığı incelenmelidir. Sıfır hipotezi doğru olduğunda, sıfır hipotezi tek bir karşılaştırmadan reddedilirse, o zaman tüm sıfır hipotezi reddedilebilir. Buna göre, iki karşılaştırmadan tüm sıfır hipotezini reddetme olasılığı, önce iki karşılaştırmadan sıfır hipotezini kabul etme olasılığını hesaplayarak ve sonra bu değeri 1'den çıkararak türetilebilir. Bu nedenle, iki karşılaştırmadan tüm sıfır hipotezini reddetme olasılığı şu şekildedir:

$$1 - (1 - \alpha)(1 - \alpha)$$

Karşılaştırmalar n kez yapılırsa, sıfır hipotezinin tamamının reddedilme olasılığı aşağıdaki şekilde ifade edilebilir:

$$1 - (1 - \alpha)^n$$

Karşılaştırma sayısı arttıkça, tüm sıfır hipotezini reddetme olasılığının da arttığı görülebilir. Tek bir karşılaştırma için anlamlılık düzeyinin 0,05 olduğu varsayıldığında, karşılaştırma sayısına göre tüm sıfır hipotezini reddetme olasılığındaki artışlar Tablo 1'de gösterilmiştir (21-25).

Number of comparisons	Significance level
1	0.05
2	0.098
3	0.143
4	0.185
5	0.226
6	0.265

Tablo 1. Sıfır hipotezini reddetme olasılıkları

Anlamlılık seviyesinden kaynaklanan hipotez test hatasından kaçınmak için karşılaştırma sayısına göre anlamlılık seviyesini ayarlamak gibi çeşitli yöntemler kullanılmış olsa da, bu problemi tek bir istatistik olarak çözmek için ideal yöntem ANOVA kullanımıdır. ANOVA, varyans analizinin kısaltmasıdır ve adından da anlaşılacağı gibi varyans analizidir. Çözmek istediğimiz

problemin özünde ortalamaların karşılaştırılması yatmasına rağmen, ortalamalardaki farklılıkların varyansları analiz ederek açıklanabilmesinin nedenini inceleyelim (26-29).

Örneğin, öğrencilerin boy uzunlukları arasında sınıflara göre fark olup olmadığını inceleyelim (Tablo 2). İlk önce, genellikle ANOVA'nın bir ürünü olarak elde edilen ANOVA tablosunu (Tablo 3) inceleyelim. Tablo 3'te , anlamlılık, nihayetinde bir anlamlılık olasılığı değeri (P değeri) kullanılarak belirlenir ve bu değeri elde etmek için istatistiğin ve ait olduğu dağılımdaki yerinin bilinmesi gerekir (30-33). Başka bir deyişle, referans olarak görev yapan bir dağılım olmalı ve bu dağılıma F dağılımı denir. Bu F, istatistikçi Ronald Fisher'ın adından gelmektedir. ANOVA testi, F testi olarak da adlandırılır ve F dağılımı, varyans oranlarıyla oluşan bir dağılımdır. Buna göre, F istatistiği, aşağıda gösterildiği gibi bir varyans oranı olarak ifade edilir (34).

Class A (n = 30)		Class B (n = 30)		Class C (n = 30)	
156	171.2	156.6	169.3	156.7	173.5
160.4	171.3	160.1	169.4	161.9	173.6
161.7	171.5	161	169.5	162.9	173.9
163.6	171.9	161.2	170.7	165	174.2
163.8	172	161.4	170.7	165.5	175.4
164.8	172	162.5	172.2	166.1	175.6
165.8	172.9	162.6	172.9	166.2	176.4
165.8	173.5	162.9	173.9	166.2	177.7
166.2	173.8	163.1	173.9	167.1	179.3
168	173.9	164.4	174.1	169.1	179.8
168.1	174	165.9	174.3	170.9	180
168.4	175.7	166	174.9	171.4	180.3
168.7	175.8	166.3	175.4	172	181.6
169.4	176.7	167.3	176.7	172.2	182.1
170	187	168.9	178.7	173.3	183.7

Tablo 2. Tek yönlü ANOVA örneği.

	Karelerin toplamı	Özgürlük	Karelerin ortalama toplamı	F	Önem olasılığı
Grup içi	273.875	2	136.937	3.629	0.031
	$\sum_{i=1}^K n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y})^2$	$(K-1)$	$\sum_{i=1}^K n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y})^2 / (K-1)$		
Grup arası	3282.843	87	37.734		
	$\sum_{ij=1}^N (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2$	$(N-K)$	$\sum_{ij=1}^N (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 / (N-K)$		
Etraflı	3556.718	89			

Tablo 3. Örnekten Elde Edilen ANOVA Tablosu.

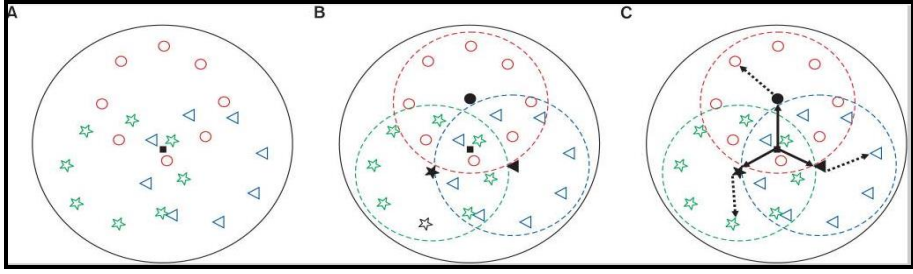
$\bar{Y}_i$, i grubunun ortalamasıdır; n_i , i grubunun gözlem sayısıdır; $\bar{Y}$ genel ortalamadır; K , grup sayısıdır; Y_{ij} , i grubunun j . gözlem değeridir; ve N , tüm gözlem değerlerinin sayısıdır. F istatistiği, grup içi ortalama kareler toplamı ile grup içi ortalama kareler toplamı arasındaki orandır (8).

$$F = \frac{\text{Inter group variance}}{\text{Intra group variance}} = \frac{\sum_{i=1}^K n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y})^2 / (K-1)}{\sum_{ij=1}^N (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 / (N-K)}$$

Burada, $\bar{Y}_i$, i grubunun ortalamasıdır; n_i , i grubunun gözlem sayısıdır; $\bar{Y}$ genel ortalamadır; K , grup sayısıdır; Y_{ij} , i grubunun j . gözlem değeridir ve N , tüm gözlem değerlerinin sayısıdır (35-37).

Bu karmaşık denkleme bakıp ANOVA'yı tek bakışta anlamak kolay değildir. İstatistik, anlaşılması zor verileri kolay ve basit yollarla ifade etmeye ve böylece kısa ve basit formlarda temsil etmeye çalışan bir çalışma alanı olarak düşünülebilir. Bunun anlamı, Şekil 2A'da gösterildiği gibi, dağınık nokta gruplarını bağımsız olarak gözlemlemek yerine, açıklamanın noktaları tek bir temsili değer olarak bir araya getirerek yapılabileceğidir (38-40). Genellikle ortalama, medyan ve mod olarak adlandırılan değerler temsili değer olarak kullanılabilir. Burada, ortadaki siyah dikdörtgenin genel ortalamayı temsil ettiğini varsayalım. Ancak, daha yakından bakıldığında dairenin içindeki noktaların farklı şekillere sahip olduğu ve aynı şekle sahip noktaların bir araya toplanmış gibi görüldüğü görülür. Bu nedenle, tüm noktaları yalnızca genel ortalama ile açıklamak uygun olmaz ve noktalar aynı şekillerin aynı gruba ait olduğu şekilde gruplara ayrılır (12-20). Tüm popülasyonu sadece genel ortalama ile açıklamaktan daha zahmetli olsa da, önce aynı şekle sahip nokta grupları oluşturup her grup için ortalamayı belirlemek ve ardından popülasyonu üç

ortalama ile açıklamak daha mantıklıdır. Bu nedenle, Şekil 2B'de gösterildiği gibi, gruplar üçe bölünerek ve ortalama, tüm popülasyonu bu üç nokta ile açıklamak amacıyla her grubun ortasında belirlenebilir. Şimdi, üç grubun temsili değeriyle (örneğin; ortalama) açıklama ile onları tek bir genel ortalama olarak bir araya getirerek açıklama arasındaki farkların nasıl değerlendirilebileceği sorusu ortaya çıkmaktadır (41-42).



Şekil 2. Dolu kare Nokta Grupları

Şekil 2. Dolu kare, genel temsili bir değer olarak önerilir, örneğin genel verilerin ortalaması (A). Verileri üç gruba bölmek ve verileri üç farklı grup ortalamasıyla açıklamak makul görünüyor (B). Üç gruba bölmenin etkinliğini veya geçerliliğini değerlendirmek için, grup ortalamalarından genel ortalama olan mesafeler ve grup ortalamalarından her veriye olan mesafeler karşılaştırılır.

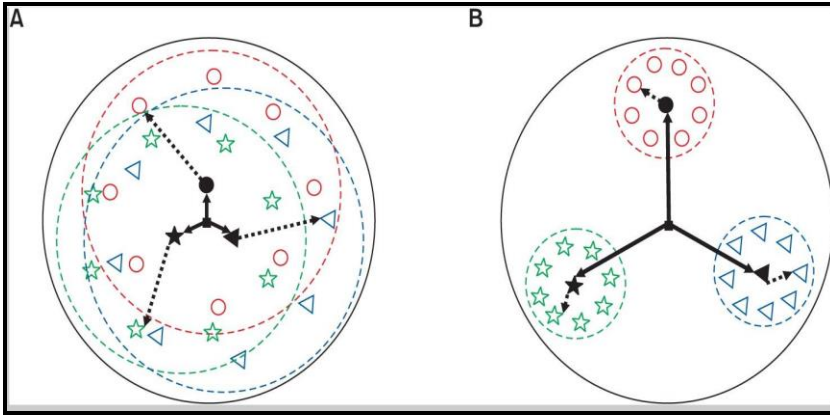
Grup ortalamaları ile genel ortalama arasındaki mesafe (dolu oklar) grup içi varyansı ve grup ortalamaları ile her grup verisi arasındaki mesafe (noktalı oklar) grup içi varyansı ifade eder (C) (9-15).

Öncelikle, genel ortalama ile her grubun ortalaması arasındaki mesafeyi ve her grubun ortalamasından o grup içindeki her veriye olan mesafenin tespit edilmesi gerekmektedir. Genel ortalama ile her grubun ortalaması arasındaki mesafe, dolu ok çizgisiyle ifade edilmiştir (Şekil 2C). Bu mesafe, F istatistiğini hesaplamak için kullanılan denklemin paydasında görünen $(\bar{Y}_i - \bar{Y})^2$ olarak ifade edilir. Burada, her gruptaki veri sayısı çarpılır, $n_i (\bar{Y}_i - \bar{Y})^2$. Bunun nedeni, tek bir grubun temsili değeriyle açıklama yapmanın, o gruptaki tüm verilerin temsili değerde toplandığını düşünmekle aynı şey olmasıdır. Dolayısıyla, puanların gruplara bölünmesiyle açıklama yapmanın, genel ortalama ile açıklamaya kıyasla neden olduğu varyans miktarı görülebilir ve bu da gruplar arası varyansı açıklar (30-35).

F istatistiğini türetmek için denkleme geri dönelim. Paydadaki $(Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2$ 'nin anlamı Şekil 2C'de bir örnek olarak gösterilmiştir ve her grubun ortalamasından her veriye olan uzaklık noktalı çizgi oklarıyla gösterilmiştir.

Şekilde, bu uzaklık grup içindeki ortalamadan o grup içindeki veriye olan uzaklığı temsil eder ve bu da grup içi varyansı açıklar (18).

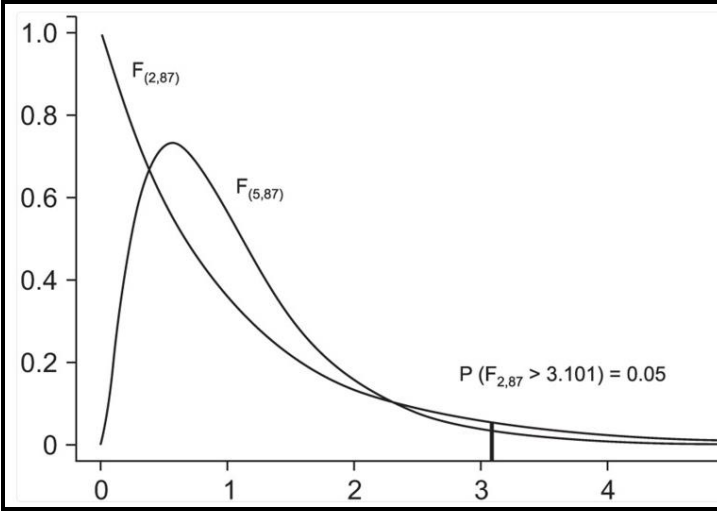
Varyansın türetilmesiyle ne anlaşılabilceği şu şekilde açıklanabilir. Şekil 3A ve 3B'de açıklamalar iki ayrı örnekle verilmiştir. Veriler üç gruba ayrılmış olsa bile, grup içi varyansın çok büyük olduğu durumlar olabilir (Şekil 3A). Bu durumda sınırların belirsizleşmesi ve grup ortalamasının genel ortalamadan çok uzak olmaması nedeniyle üç gruba ayırmakla hiçbir şey kazanılmadığı görülmektedir. Tüm popülasyonu genel ortalama ile açıklamak daha verimli sonuçların ulaşılmasına katkı sağlamaktadır (21-25). Alternatif olarak, gruplar arası varyans, grup içi varyanstan nispeten büyük olduğunda, diğer bir deyişle, genel ortalamadan her bir grubun ortalamasına olan uzaklık çok olduğunda (Şekil 3B), gruplar arasındaki sınırlar daha belirgin hale gelir ve üç gruba ayırarak açıklamak, genel ortalama olarak birleştirmek yerine daha mantıklı yorumların yapılmasına; böylece daha açık ve anlaşılır değerlendirmelerin yapılmasına imkan sağlamaktadır (29).



Şekil 3. Varyansların Üretilmesi

Şekil 3B. Grup içi varyanslarla (nokta ok) karşılaştırıldığında, gruplar arası varyans (dolu ok) o kadar küçüktür ki, üç gruba ayırmak geçerli görünmemektedir (A), ancak, dolu ok noktalı oktan çok daha büyük olduğunda gruplama geçerli görünmektedir (B).

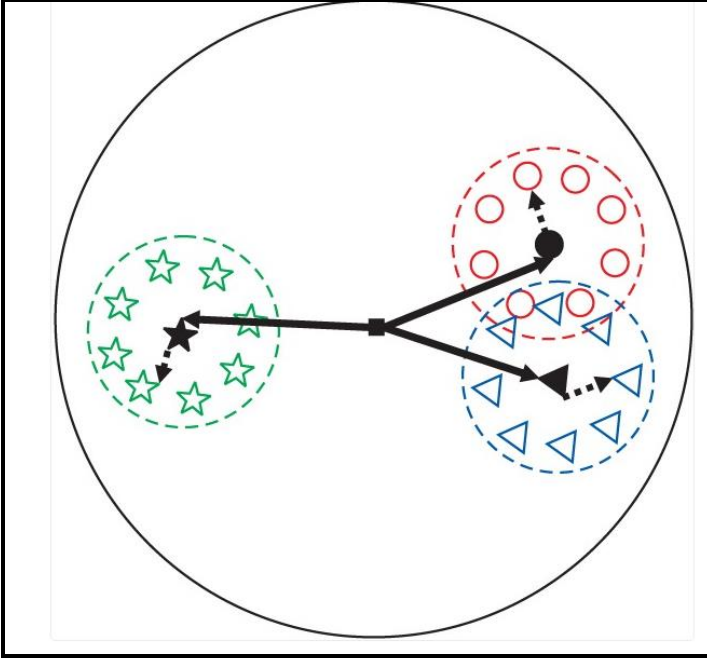
Sonuç olarak, bu şekilde grup içi ve grup içi varyans oranlarından türetilen istatistiğin konumları F dağılımından tanımlanabilir (Şekil 4).



Şekil 4. F dağılımları ve anlamlı seviye.

F dağılımları, serbestlik derecesi kombinasyonlarına göre farklı formlara sahiptir. ANOVA uygulanan her test içinde post-hoc testi uygulanmaktadır. Bu, “olaydan sonra yapılan analiz” anlamına gelir ve “bundan sonra” anlamına gelen Latince kelimeden türetilmiştir. Post-hoc testi uygulanmasının nedeni, ANOVA testinden çıkarılabilecek sonuçların sınırlı olmasıdır. Başka bir deyişle, üç karşılıklı bağımsız grubun popülasyon ortalamalarının aynı olduğunu söyleyen sıfır hipotezi reddedildiğinde, elde edilebilecek bilgi üç grubun birbirinden farklı olduğu değildir (9-16).

Sadece üç grubun ortalamalarının farklı olabileceği ve en az bir grubun fark gösterebileceği bilgisini sağlar. Bu, hangi grubun diğer hangi gruptan farklı olduğu hakkında bilgi sağlamadığı anlamına gelir (Şekil 5). Sonuç olarak, karşılaştırmalar farklı grup eşleştirmeleriyle yapılır ve hangi grubun diğer hangi gruptan farklı olduğunu doğrulamak için ek bir süreçten geçer. Bu süreçte post-hoc testi denir.



Şekil 5. Post-hoc testinin gerekliliği için şematik çizim

Post-hoc testi, hangi grupların birbirinden farklı olduğunu bulmak için gereklidir. Anlamlılık düzeyi çeşitli yöntemlerle belirlenir [1], örneğin anlamlılık düzeyinin yapılan karşılaştırma sayısına bölünmesi gibi. Bu hesaplama yöntemine bağlı olarak çeşitli post-hoc testler yapılabilir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, bu yöntem açıkça tanımlandığı sürece büyük bir sorun olmaz. En iyi bilinen yöntemlerden biri Bonferroni düzeltmesidir. Bunu kısaca açıklamak gerekirse, anlamlılık düzeyi karşılaştırma sayısına bölünür ve her grubun karşılaştırmalarına uygulanır. Örneğin, üç karşılıklı bağımsız grup A, B ve C'nin popülasyon ortalamaları karşılaştırılırken, anlamlılık düzeyi 0,05 ise, A ve B grupları, A ve C grupları ve B ve C grupları karşılaştırmaları için kullanılan anlamlılık düzeyi $0,05/3 = 0,017$ olur.

Diğer yöntemler arasında, hepsi yalnızca eşit varyans varsayımı karşılandığında uygulanabilir olan Tukey, Schéffe ve Holm yöntemleri bulunur; ancak, bu varsayım karşılanmadığında, Games Howell yöntemi uygulanabilir. Bu post-hoc testler farklı sonuçlar üretebilir ve bu nedenle, gerçek çalışmayı gerçekleştirmeden önce en az 3 post-hoc test hazırlamak iyi olacaktır. Farklı post-hoc test türleri arasında, en sık görülen sonuçların popülasyon ortalamalarındaki farklılıkları yorumlamak için kullanılması önerilmektedir (5).

Sonuç olarak; ANOVA'yı açıklamak için çok çeşitli yaklaşımların ve açıklayıcı yöntemlerin mevcut olduğu bilinmektedir. Ancak, burada yer alan çizimler, istatistikle ilk kez uğraşanlara bir anlayış sağlamak için bir araç olarak sunulmuştur. ANOVA için örneklerin normalliği, bağımsızlığı ve eşit varyansı sağlanmalıdır. Örneklerin birbirinden bağımsız olarak çıkarılıp çıkarılmadığına ilişkin doğrulama süreçleri, varyans homojenliğinin sağlanıp sağlanmadığını belirlemek için Levene testi ve normalliğin sağlanıp sağlanmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk veya Kolmogorov testi, sonuçları türetmeden önce gerçekleştirilmelidir.

Referanslar

1. Ludbrook J. Çoklu karşılaştırma prosedürleri güncellendi. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:1032–1037. doi: 10.1111/j.1440-1681.1998.tb02179.x.
2. Kim TK. T testi bir parametre istatistiği olarak. *Korean J Anesthesiol.* 2015;68:540–546. doi: 10.4097/kjae.2015.68.6.540.
3. Lee Y. Tekrarlanan ölçümler varyans analizi bize gerçekte ne anlatıyor? *Korean J Anesthesiol.* 2015;68:340–345. doi: 10.4097/kjae.2015.68.4.340.
4. A. Faddis, The digital transformation of healthcare technology management, *Biomed. Instrum. Technol.* 52 (s2) (2018) 34–38.
5. A. Kishor, C. Chakraborty, Artificial intelligence and internet of things based healthcare 4.0 monitoring system, *Wireless Pers. Commun.* (2021) 1–17.
6. A. Kumar, R. Krishnamurthi, A. Nayyar, K. Sharma, V. Grover, E. Hossain, A novel smart healthcare design, simulation, and implementation using healthcare 4.0 processes, *IEEE Access* 8 (2020) 118433–118471.
7. Kumari, S. Tanwar, S. Tyagi, N. Kumar, Fog computing for Healthcare 4.0 environment: opportunities and challenges, *Comput. Electr. Eng.* 72 (2018)
8. M. Wehde, Healthcare 4.0, *IEEE Eng. Manag. Rev.* 47 (3) (2019) 24–28.
9. A.H. Celdr_an, M.G. P_erez, F.J.G. Clemente, G.M. P_erez, Sustainable securing of medical cyber-physical systems for the healthcare of the future, *Sustain. Comp.: Informat. Sys.* 19 (2018) 138–146.
10. B. Buchelt, A. Frączkiewicz-Wronka, M. Dobrowolska, The organizational aspect of human resource management as a determinant of the potential of polish hospitals to manage medical professionals in healthcare 4.0, *Sustainability* 12 (12) (2020) 5118.
11. B.E. Ansa, S. Zechariah, A.M. Gates, S.W. Johnson, V. Heboyan, G. De Leo, Attitudes and behavior towards interprofessional collaboration among healthcare professionals in a large academic medical center, in: *Healthcare, 8, Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2020, September, p. 323. No. 3.
12. C. Chen, E.W. Loh, K.N. Kuo, K.W. Tam, The times they are a-changin’–healthcare 4.0 is coming!, *J. Med. Syst.* 44 (2) (2020) 1–4.
13. C. Jinadatha, F.C. Villamaria, J.D. Coppin, C.R. Dale, M.D. Williams, R. Whitworth, M. Stibich, Interaction of healthcare worker hands and portable medical equipment: a sequence analysis to show potential transmission opportunities, *BMC Infect. Dis.* 17 (1) (2017) 1–10.
14. C. Longoni, A. Bonezzi, C.K. Morewedge, Resistance to medical artificial intelligence, *J. Consum. Res.* 46 (4) (2019) 629–650.

15. C. Macrae, Governing the safety of artificial intelligence in healthcare, *BMJ Qual. Saf.* 28 (6) (2019) 495–498.
16. D. Lee, S.N. Yoon, Application of artificial intelligence-based technologies in the healthcare industry: opportunities and challenges, *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 18 (1) (2021) 271.
17. F. Lucivero, K.R. Jongsma, A mobile revolution for healthcare? Setting the agenda for bioethics, *J. Med. Ethics* 44 (10) (2018) 685–689.
18. F. Rakhshani, M.T. Heidari, S. Barati, Prevalence of needlestick injuries among the healthcare professionals in Zahedan medical Sciences university, Iran. *J. Epidemiol.* 4 (3) (2009) 87–91.
19. F. Teng, Z. Ma, J. Chen, M. Xiao, L. Huang, Automatic medical code assignment via deep learning approach for intelligent healthcare, *IEEE J. biomed. Health inform.* 24 (9) (2020) 2506–2515.
20. G.A. Quintero, Medical education and the healthcare system-why does the curriculum need to be reformed? *BMC Med.* 12 (1) (2014) 1–4.
21. G. Yang, Z. Pang, M.J. Deen, M. Dong, Y.T. Zhang, N. Lovell, A.M. Rahmani, Homecare robotic systems for healthcare 4.0: visions and enabling technologies, *IEEE J. biomed. health inform.* 24 (9) (2020) 2535–2549.
22. H. Qiu, M. Qiu, M. Liu, G. Memmi, Secure health data sharing for medical cyberphysical systems for healthcare 4.0, *IEEE J. biomed. health inform.* 24 (9) (2020) 2499–2505.
23. J. Al-Jaroodi, N. Mohamed, E. Abukhousa, Health 4.0: on the way to realizing the healthcare of the future, *IEEE Access* 8 (2020) 211189–211210.
24. J. He, S.L. Baxter, J. Xu, J. Xu, X. Zhou, K. Zhang, The practical implementation of artificial intelligence technologies in medicine, *Nat. Med.* 25 (1) (2019) 30–36.
25. J.J. Hathaliya, S. Tanwar, An exhaustive survey on security and privacy issues in Healthcare 4.0, *Comput. Commun.* 153 (2020) 311–335.
26. L.D. Jones, D. Golan, S.A. Hanna, M. Ramachandran, Artificial intelligence, machine learning and the evolution of healthcare: a bright future or cause for concern? *Bone & joint res.* 7 (3) (2018) 223–225.
27. M. Alloghani, D. Al-Jumeily, A. Hussain, A.J. Aljaaf, J. Mustafina, E. Petrov, Healthcare services innovations based on the state of the art technology trend industry 4.0, in: 2018 11th International Conference on Developments in eSystems Engineering (DeSE), IEEE, 2018, September, pp. 64–70.
28. M. Au-Yong-Oliveira, A. Pesqueira, M.J. Sousa, F. Dal Mas, M. Soliman, The potential of Big Data research in healthcare for medical doctors' learning, *J. Med. Syst.* 45 (1) (2021) 1–14.

29. M. Javaid, A. Haleem, R. Vaishya, S. Bahl, R. Suman, A. Vaish, Industry 4.0 technologies and their applications in fighting COVID-19 pandemic, *Diabetes Metabol. Syndr.: Clin. Res. Rev.* 14 (4) (2020) 419–422.
30. P.P. Jayaraman, A.R.M. Forkan, A. Morshed, P.D. Haghighi, Y.B. Kang, Healthcare 4.0: a review of frontiers in digital health, *Wiley Interdiscipl. Rev.: Data Min. Knowl. Discov.* 10 (2) (2020), e1350.
31. R. Alugubelli, Exploratory study of artificial intelligence in healthcare, *Int. J. Innov. Eng. Res. Technol.* 3 (1) (2016) 1–10
32. R. Gupta, A. Shukla, P. Mehta, P. Bhattacharya, S. Tanwar, S. Tyagi, N. Kumar, Vahak: a blockchain-based outdoor delivery scheme using UAV for healthcare 4.0 services, in: *IEEE INFOCOM 2020-IEEE Conference on Computer Communications Workshops (INFOCOM WKSHPS)*, IEEE, 2020, July, pp. 255–260.
33. R.P. Singh, M. Javaid, A. Haleem, R. Vaishya, S. Bahl, Significance of health information technology (HIT) in context to COVID-19 pandemic: potential roles and challenges, *J. Ind. Integr. Manage.* 5 (4) (2020) 427–440.
34. R. Schraw, Medical big data, intelligent healthcare delivery systems, and clinical information security, *Am. J. Med. Res.* 6 (1) (2019) 37–42.
35. S. Aggarwal, N. Kumar, M. Alhusein, G. Muhammad, Blockchain-based UAV path planning for healthcare 4.0: current challenges and the way ahead, *IEEE Network* 35 (1) (2021) 20–29
36. S. Kim, K.H. Lee, H. Hwang, S. Yoo, Analysis of the factors influencing healthcare professionals' adoption of mobile electronic medical record (EMR) using the unified theory of acceptance and use of technology (UTAUT) in a tertiary hospital, *BMC Med. Inf. Decis. Making* 16 (1) (2015) 1–12.
37. S. Reddy, J. Fox, M.P. Purohit, Artificial intelligence-enabled healthcare delivery, *J. R. Soc. Med.* 112 (1) (2019) 22–28.
38. S. Tanwar, K. Parekh, R. Evans, Blockchain-based electronic healthcare record system for healthcare 4.0 applications, *J. Inf. Secur. Appl.* 50 (2020), 102407.
39. S. Voidazan, S. Albu, R. Toth, B. Grigorescu, A. Rachita, I. Moldovan, Healthcare associated infections—a new pathology in medical practice? *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 17 (3) (2020) 760.
40. T. Javid, M. Faris, H. Beenish, M. Fahad, Cybersecurity and data privacy in the cloudlet for preliminary healthcare big data analytics, in: *2020 International Conference on Computing and Information Technology (ICCIT-1441)*, IEEE, 2020, September, pp. 1–4.

41. V.V. Estrela, A.C.B. Monteiro, R.P. França, Y. Iano, A. Khelassi, N. Razmjoo, Health 4.0: applications, management, technologies and review, *Med. Technol. J.* 2 (4) (2018) 262–276
42. Z. Pang, G. Yang, R. Khedri, Y.T. Zhang, Introduction to the special section: convergence of automation technology, biomedical engineering, and health informatics toward healthcare 4.0, *IEEE Rev. Biomed. Eng.* 11 (2018) 249–25