

SAĞLIK bilimlerinde GÜNCEL TARTIŞMALAR

5

RECEP AKKAYA
BİRNUR AKKAYA



Bütün Yayın Hakları Saklıdır

Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-625-7799-67-6

1.Baskı

25 Aralık 2022

Sağlık Bilimlerinde Güncel Tartışmalar 5

Türkçe ve İngilizce yayın hakları Bilgin Kültür Sanat Yayın Dağıtım Pazarlama Ltd. Şti.'e aittir. Fikir ve sanat eserleri yasası gereğince yazılı izin alınmadan kısmen ya da tamamen alıntı yapılamaz, hiçbir şekilde kopya edilemez, çoğaltılamaz ve yayımlanamaz.

Editörler

Recep AKKAYA

Birnur AKKAYA

Yayınlayan

Engin DEVREZ

Bilgin Kültür Sanat Yayınları

Sertifika No: 20193

Selanik Cd. No: 68/10 06640 Kızılay / Ankara

Telefon: 0 (312) 419 85 67 – Fax: 0 (312) 419 85 68

<https://www.bilginyayinevi.com>



Contents

İnflamasyon ve Sitokin Fırtınası.....	8
Deniz ULUIŞIK	8
Ercan KESKİN	8
Abdullah BİLİR ³	8
Kafa İçi Basınç Artışının Tedavisinde Cerrahi Dışı Yöntemler ve Medikal Yaklaşımlar	20
Ali GENÇ.....	20
Yasin TAŞKIN.....	20
Sistemik Bir Literatür İncelemesi: Elektronik Sigaralar	30
Alperen AKSAKAL.....	30
Apoptozis ve Apoptozisin Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler.....	39
Aslıhan, ŞAYLAN.....	39
Çocuk ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Psikolojik Problemler Üzerine Etkisi.....	49
Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI	49
Evrin KIZILER	49
Beyin Ventriculleri'nin Bilgisayarlı Tomografi ile Üç Boyutlu Analizi.....	57
Asuman ARKAŞ ALKLAY	57
Ömer ATALAR	57
Hemşirelikte Yeni Bir Kavram ve Var Olan Bir Tehdit: Örgütsel Körlük.....	70
Sibel MELER	70
Ayşe ÇİÇEK KORKMAZ ²	70
Gebeliğin Oksidatif Stres ile İlişkisi	79
Suzan ONUR	79
Ayşe ÇUVADAR	79
Kronik Pelvik Ağrı: Pelvik Konjesyon Sendromu Tanısı ve Endovasküler Tedavisi	85
Ayşegül Karadayı BÜYÜKÖZSOY	85
Ömer AYDINER	85
Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Enfeksiyon Hastalıkları	94
Ayşegül SEREMET KESKİN.....	94
Projektif Teknik İle Bir Çalışma: Çocukların Kişisel Eşyalarına Dair Algılamalarına İlişkin Cümle Tamamlama Tekniğinin Uygulanışı.....	107
Banu BEYAZ	107
Santral Venöz Kateterizasyon Komplikasyonları	122
Behçet Varışlı.....	122
Diosgenin: Doğal Bir Ürün Olarak Hastalıklarda Biyokimyasal Etkileri.....	132
Burcu Menekşe BALKAN.....	132
Hacer Müge YENER YÜCE	132
Adnan Adil HIŞMİOĞULLARI	132

Tevhide SEL.....	132
Tutuklu ve Hükümlü Adli Psikiyatri Servislerine Genel Bakış	146
Burcu SIRLIER EMİR	146
İskemi-Reperfüzyon Hasarının Nedenleri ve Moleküler Temelleri	151
Cebrail Gürsul	151
Acil Doktoru İçin Önemli Üç Onkolojik Acil Durum	156
Günay Yıldız	156
Cihan BEDEL.....	156
Fatih Selvi	156
Ökkeş ZORTUK.....	156
Karpal Tünel Sendromu Tedavisinde Maliyet Etkin Yöntem Önerisi Olarak Egzersiz Yaklaşımı.....	164
Çağlayan Pınar ÖZTÜRK	164
Tahir KESKİN	164
Ferdi BAŞKURT.....	164
Böbrek Nakli Alıcılarında Kırılganlık.....	174
Bilgen ARIKAN.....	174
Çiğdem ERDEM ²	174
Üreteropelvik Darlık Nedeniyle Piyeloplasti Yapılan Çocuklarda Sonrasında Hipertansiyon Gelişir Mi?	183
Derya Yayla	183
Gebelik Döneminde İletişim ve Etkileşim	190
Çocuklarda İrritabl Bağırsak Sendromu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları	198
Ecem İpek ALTINOK	198
Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi	212
Ayşegül HANİKOĞLU.....	212
Gökay VARDAR	212
Elif DELEN ³	212
Çörek Otu ve Antioksidan Özellikleri	225
Elif DEMİR	225
Klinik Proteomikteki Gelişmeler ve Akciğer Kanserindeki Proteomik Biyobelirteçler	231
Elif DEMİR	231
Zeliha DEMİR GİDEN.....	231
İnmeli Hastalarda Taburculuk Eğitimi	239
Emel TUĞRUL	239
İntravenöz İmmün Globülin (İVİG) Uygulanan Hastalarda Hemşirelik Bakımı	247
Emine DERYA İSTER	247
Yasemin ALTINBAŞ ²	247

Doksorubisin'in Kardiyovasküler Sistem ve Üreme Sistemi Üzerindeki Toksisitesi	258
Emine SARMAN	258
Anormal Uterin Kanamalar.....	266
Emre UYSAL	266
Pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI):.....	269
Yağ Asitleri, Düşük Yağlı Diyet ve Kalp.....	279
Ender EMRE	279
Gelişmekte Olan ve Gelişmiş Ülkelerde Sağlık Politikaları	284
Enes Ahmet GÜVEN.....	284
Osteoporotik Omurga Kompresif Kırıklarının Tedavisinde Perkütan Yöntemler	295
Engin YÜCEL.....	295
Açık Kalp Ameliyatlarında Nörolojik Değişiklikler: Nöromonitörizasyon	300
Ertay Boran.....	300
Tuğba AŞKIN	300
Mertay BORAN	300
Süheyla Ünver	300
Ümit KARADENİZ	
Özcan ERDEMLİ	300
Kastamonu Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirus Seroprevalansının Değerlendirilmesi	311
Enis Fuat TÜFEKÇİ.....	311
Büşra ÇALIŞIR	311
Melike YAŞAR DUMAN	311
Çetin KILINÇ.....	311
Panik Bozukluk.....	319
Esra DEMİRYÜREK	319
İnme Geçiren Bireye Bakım Verenlerde Stres Düzeyi ile Yaşam Doyumu Arasındaki İlişki.....	326
Fatma ÖZKAN TUNCAY.....	326
Arbutinin Antioksidan ve Antiinflamatuvar Özellikleri ve Fizyolojik Etkileri	333
Ferhat ŞİRİNYILDIZ.....	333
Gökhan CESUR.....	333
Tetrodotoksin: Denizden Gelen Tehlike	344
Gökhan CESUR.....	344
Ferhat ŞİRİNYILDIZ ²	344
Eleştirel Düşünme ve Karar Verme Sürecinin Hemşirelikte Sistematiğe Etkisi	352
Ferzan KALAYCI EMEK	352
İntraaortik Balon Pompası ve Hemşirelik Bakımı	368
Alev KALKAN	368

Figen DIĞIN.....	368
Zeynep KIZILCIK ÖZKAN.....	368
Tiroid Nodüllerinde Sonografik Risk Değerlendirme Sınıflama Sistemleri ve Klinikteki Kullanımı.....	375
Gamze TÜRK.....	375
Turunç Özü Ekstraktı ve Vücut Ağırlığı Kaybı İlişkisi.....	381
Betül DEMİR.....	381
Gökhan DEGE.....	381
Nutrigenetik ve Kişiselleştirilmiş Diyet.....	389
Gökhan DEGE.....	389
Betül DEMİR.....	389
Adolesan Dönemi Beslenme.....	397
Gülfer AKÇA.....	397
Leishmaniasiste Endoplazmik Retikulum Stresinin Önemi.....	403
Metin ÇALIŞKAN.....	403
Gülşen BAYRAK.....	403
Evde Bakımda Teknolojinin Kullanımı.....	411
Gülsün ÖZDEMİR AYDIN.....	411
Nuray TURAN.....	411
Nurten KAY.....	411
Kavram Haritası Tekniğinin Öğrencilerin Anatomi Dersindeki Bilişsel Yük ve Akademik Başarısına Etkisi.....	424
Güneş BOLATLI.....	424
Parçalanmış Cesetler.....	432
Güven Seçkin KIRCI.....	432
Hacı Seyit BÖLÜKBAŞI.....	432
Deniz Utku ÖZTÜRK.....	432
Almanya, Avustralya ve Türkiye Sağlık Sistemlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi.....	439
Hamdi ÖZTÜRK.....	439
Kalsiyum Tüketiminin Menopoz Döneminde Osteoproza Etkisi.....	457
Hatice KUBİLAY.....	457
Güncel Uygulanan Kansere Tedavi Yöntemleri.....	465
Hayrani Eren BOSTANCI.....	465
Covid-19 Pandemisi ve Fiziksel Aktivite.....	473
Hayriye KUL KARAALİ.....	473
Cerrahi Alan Enfeksiyonları ve Önleme Stratejileri.....	478
Hülya SARAY KILIÇ.....	478
Fadime ÖZDEMİR KOÇAK.....	478

Çocuklarda Hipernatremi ve Tedavi Yaklaşımları.....	486
İsmail Topal	486
Tülin Çataklı.....	486
Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve NST Yorumlanması.....	498
Melike Geyik Bayman.....	498
Endometriyozis.....	509
Nurdan YURT	509
Şeyda YAVUZKIR	509
Fiziksel Aktivite Bileşenleri	514
Özlem ÖZCAN	514
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Acilleri	519
Songül DEMİR	519
Çağımızın Büyüyen Sorunu: Çocukluk Çağı Obezitesi Nedenleri ve Medyanın Obezite Gelişimindeki Rolü.....	528
Tutku KIRÇI	528
Evrin KIZILER.....	528
Hemşirelikte Eleştirel Düşünebilme ve Doğru Klinik Karar Verebilmenin Problem Çözmedeki Önemi	535
Yasemin CEYHAN	535

İnflamasyon ve Sitokin Fırtınası

Deniz ULUIŞIK¹
Ercan KESKİN²
Abdullah BİLİR³

İnflamasyon

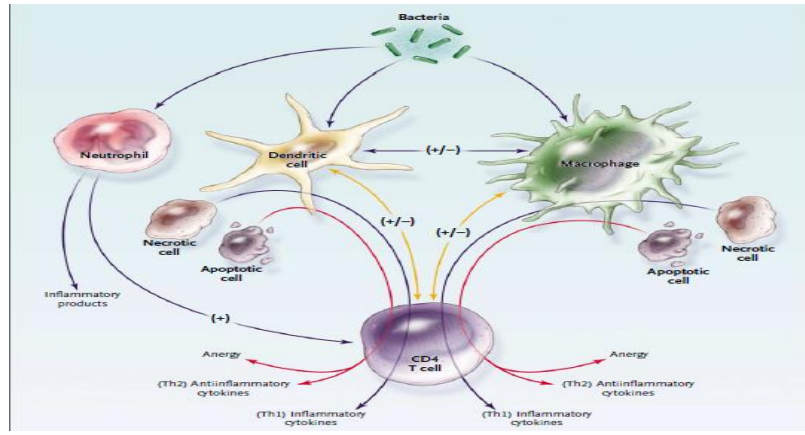
İnflamasyon mikroorganizmaların veya toksinlerin hücelere zarar vermesinin önlenmesi ya da hasar neticesinde gelişen nekrotik ve ölü dokuların uzaklaştırılması amacıyla geliştirilmiş koruyucu bir yanıttır. Kan damarları ve lökositlerin önemli görevler üstlendiği kompleks bir olaydır (Şentürk, 2013).

Normal inflamasyon süreci, etkenin tanınması, lökositlerin enfeksiyon alanında birikmesi, mikroorganizmanın yok edilmesi, inflamasyonun ortamdaki uzaklaştırılması ve homeostatik dengenin yeniden sağlanması kapsar. Enfeksiyonun ilk olarak tanınmasını, doku makrofajları, dendritik hücreler ve mast hücreleri sağlar ve etken yok edilmeye çalışılır. Bu sürecin uzaması veya başarısız olması durumunda yanıt büyür. Bu hücreler tarafından salınan kemokin, sitokin, vazoaaktif aminler, eikosanoidler ve proteolitik zincir ürünleri gibi mediatörlerin sentezi giderek artar. Bu mediatörler nötrofiller başta olmak üzere lökositleri ve plazma proteinlerini olay yerine toplayarak bölgesel inflamatuvar eksudatın oluşumuna sebep olurlar. Direkt patojenle karşılaşılmasıyla veya doku makrofajlarınca sentezlenen sitokinler ile nötrofiller aktive olarak, fagositoz yaparlar ve granüllerindeki toksik içeriği boşaltarak mikroorganizmanın yok edilmesi sürecini başlatırlar. Granüllerdeki etkili reaktif oksijen ve nitrojen türleri, proteinaz 3, katepsin G ve elastaz gibi maddeler, mikroorganizma ve hedef doku ayrımı yapamadığı için konak dokuda büyük ölçüde hasar oluştururlar. Başarılı bir akut inflamatuvar cevap, enfeksiyöz etkenin yok edilmesi, eksudatın rezolüsyonu ve onarılmasıyla sonuçlanır. Bu süreçte makrofajlar rol alırlar ve inflamasyonun her basamağında olduğu gibi rezolüsyon aşamasında da, etkenin yok edilmesini takiben inflamasyon pasif değil, aktif olarak sona erdirilir. Bu olay, araşidonik asitten köken alan prostaglandinler ve lökotrienlerin oluşturduğu pro-inflamatuvar lipid medyatörlerin sentezinin anti-inflamatuvar etkili lipoksin sentezine kayması sayesinde gerçekleşir. Lipoksin, nötrofil birikmesini baskılamak, monosit birikmesini aktive ederek ölü hücrelerin ve artıklarının ortamdaki uzaklaştırılmasını ve dokunun yeniden yapılanmasını sağlar. Akut inflamatuvar cevap patojeni yok etmede başarısız olursa inflamasyon kalıcı hale gelir. Nötrofiller yerine olaya makrofajlar ve T lenfositler hakim olur. Etkin olan T hücre türüne göre, çeşitli özelliklerde inflamasyon oluşur. Kronik inflamasyon otoimmün yanıtı yol açacak doku hasarı oluşturabilir. Ya da yok edilemeyen patojen, makrofajlarca granülom içine alınarak konak korunmaya çalışılır (Uyar, 2009).

¹Doç. Dr, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,

² Prof. Dr, Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi,

³Veteriner Hekim, Bahri Dağdaş UTAEM,



Şekil 1. Patojenlerin makrofajlar, dendritik hücreler, CD4 T hücreleri dahil birçok bağışıklık hücresiyle arasındaki çapraz cevabı

Sitokinler

İmmun hücrelerin etkinliklerinin artırılması için uyarılmış lenfositler, monositler ve makrofajlar ile bazı somatik hücreler tarafından sentezlenen 20-30 kilodalton ağırlığında peptid veya glikoprotein yapısındaki maddelerdir (Akdoğan & Yöntem, 2018). Sitokinler bağışıklık hücreleri tarafından üretilen, homeostazisi sağlamak için immün sistemin düzenleyicisi olarak diğer biyolojik sistemlerle ilişkiyi kuran aktif moleküllerdir (Doksat, 2003).

Sitokinler özel hücreler tarafından çeşitli uyarılara karşı bir cevap olarak salgılanırlar ve hedeflerindeki hücrelerin davranışını etkilerler. Bir sitokin bazı hücreler tarafından farklı dokularda salgılanabilir fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinler sistemik veya lokal etkilidirler. Bazı sitokinler hormon gibi hareket ederler. Belirli hücrelerce kana veya farklı hücreli sıvılara salgılanırlar ve vücudun diğer bölgelerindeki hücreli reseptörlerine bağlanırlar. Diğer sitokinler daha lokalize etkilidirler. Bunlar otokrin (bir sitokin üretildiği hücre üzerine etkisi) ve parakrin (bir hücre tarafından sentezlenen sitokin yanındaki komşu hücreye etkisi) etkilerdir (Güneş, 1999).

Farklı hücrelerin aynı sitokini ürettiği veya tek bir sitokin birkaç farklı hücreye etki ettiği belirtilmiştir. Benzer fonksiyonlar farklı sitokinler tarafından uyarılabilir. Bir sitokin hedef hücrelerini diğer sitokinlerin salınması için uyardığından dolayı genellikle kademeli olarak üretilirler. Sitokinler ayrıca sinerjistik veya antagonistik olarak da rol oynayabilirler (Zhang & An 2007).

Normal hücrelerin fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli olan etkileşim hücrelerarası sinyallerle sağlanmaktadır. Hücrelerarası iletişimde önemli görevleri olan sitokinlerin uyardığı basamaklarla aktivasyon/inhibisyon dengesinin değişmesi, inflamasyon cevabının yanısıra anormal hücre ölümlerine, kontrolsüz çoğalmaya neden olur. Sitokinler etkilerini sitoplazmik sinyal ileti sistemlerini uyararak ve/veya gen transkripsiyonu yoluyla gösterir. Burada ilk basamak sitokinlerin hücre membranında bulunan özgün reseptörlerine tutunmalarıdır. Bu reseptörler yapı ve görevlerine göre çeşitli şekilde sınıflandırılmaktadır. "Reseptör tirozin kinaz" (RTK) gibi, enzimatik etkinliği olan reseptörler sitoplazmik protein kinaz basamağını indüklerler. Tip1 ve Tip2 gibi reseptörler ise katalitik proteinler (ör; Janus protein kinazlar) yoluyla hücre içi sinyal yollarını indüklerler.

Sitokinler hücre içinde başlıca iki yolu takip eder (Yılmaz & Turgay, 2009):

1. MAP (Mikrotübül ilişkili protein) kinaz enzimleriyle hücre yenilenmesine veya NF- κ B (Nükleer faktör kappa β) yı indüklüyerek gen ekspresyonu aracılığıyla hücre ölümüne neden olur.
2. JAK/STAT (Janus protein kinaz/ sinyal iletilci ve transkripsiyon uyarıcılar) basamağını uyararak gen ekspresyonu yoluyla hücre çoğalması veya ölümüne neden olur.

Sitokinlerin Sınıflandırılması

Sitokinler yapı veya fonksiyonlarına göre sınıflandırılabilir. 4 α sarmal demet ailesi (IL-2 alt aile, IFN alt aile, IL-10 alt aile), IL-1 ailesi, IL-17 ailesi ve sistein-düğüm sitokinleri (TGF- β alt ailesi) (Ramani & ark., 2015).

Fonksiyonel olarak Tip-1 ve Tip-2 immunmodülatör sitokinler vardır. Tip-1 sitokinler (TNF- α , IFN- γ , vb) hücrel immun yanıtın düzenlenmesiyle ilgilidir. Tip-2 sitokinler (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13, vb) ise antikor üretiminin düzenlenmesiyle ilgilidir (Ramani & ark., 2015).

Sitokinler ayrıca içinde yer aldıkları biyolojik sürece göre kategorize edilirler. Antiinflatuar veya proinflatuar etki gösterebilirler. Bazı sitokinler ise hem antiinflatuar hem de proinflatuar etki gösterebilirler. Sitokinler arasında inflamasyon basamaklarını stimüle edenler proinflatuar mediyatörler olarak isimlendirilir (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , kemokin, interferon ailesi vb). Fakat IL-1 reseptör antagonisti (IL-1ra), IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 ve IL-13 gibi antiinflatuar sitokinler proinflatuar sitokin yanıtını düzenleyerek süreci engellemek için üretilirler (Bostham & ark., 2016).

Proinflatuar Sitokinler

İnterlökin-1(IL-1)

İnterlökin-1, 1979'da ateş, lenfosit aktivasyonu ve hematopoez gibi durumların bir ortak özelliği olarak bulundu. IL-1 terimi tek bir molekülü işaret etmesine rağmen endojen pirojen üzerine yapılan çalışmalarda farklı izoelektrik noktaları olan (5 ve 7) iki sitokinin varlığını gösterdiği bildirilmiştir (Mantovani & ark., 2019).

Günümüzde IL-1 ailesi 11 üyeden oluşmaktadır (IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-18, IL-36Ra, IL-36 α , IL-37, IL-36 β , IL-36 γ , IL-38, and IL-33) (Yazdi & Ghoreschi, 2016).

IL-1, monosit, makrofaj, B hücreleri, fibroblast, nötrofil, epitel hücreleri, keratinosit, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri gibi birçok farklı hücrede üretilmektedir. IL-1'in en büyük kaynağını T lenfositleri tarafından uyarılmış makrofajlar oluşturur ve makrofajlar sadece uyarıldıkları zaman bu sitokini sentezler ve salgırlar (Çakmak & Marakoğlu, 2002).

IL-1'in çeşitli organ ve hücre tipine yönelik birçok biyolojik etkileri vardır. IL-1'in biyolojik rolü kısaca savunma reaksiyonlarının başlatılması olarak tanımlanabilir. IL-1 ve özellikle IL-1 β mikrobiyal organizmalar ve onların bileşenleri gibi klasik inflamatuvar uyarılara karşı tepki olarak mononükleer fagositler ve diğer pek çok hücre tarafından sentezlenir ve salınırlar. IL-1'in inflamatuvar aktivitesi konakçı istilasıyla başlar. IL-1 aslında T lenfositler gibi immunositleri, monositleri ve PMN gibi inflamatuvar hücreleri çekebilen kemokinlerin üretimini başlatır. IL-1 daha sonra savunma reaksiyonlarında bu hücreleri kullanabilir. IL-1 ayrıca myeloid prekürsörlerin farklılaşması ve genişlemesi yoluyla bu hücrelerle işbirliği yaparak ve CSF sentezini indükleyerek hematopoiezisi uyarabilir. IL-1 ateş, ağrı ve şiddetli iltihaplanmaya neden olur (Boraschi & ark., 1995).

IL-1 kemokin üretimi ve vasküler endotelyumdaki adhezyon reseptörlerini uyararak lökosit birikmesine neden olmaktadır. Aynı zamanda nitrik oksit, prostanoidler ve diğer sitokinlerin üretilmesine de neden olmaktadır. Büyük endojen pirojen ve lenfosit aktivasyonu için bir yardımcı sinyal rolü üstlenir ve akut faz protein sentezini uyarır (Stylianou & Saklatvala, 1998).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 hem antiinflatuar hem de proinflatuar özelliklere sahip çok fonksiyonlu bir sitokindir (Wolf & ark., 2014). IL-6 yapısal olarak 20 kilodalton molekül ağırlığına sahip dörtlü alfa heliks yapısında küçük bir polipeptittir. Molekülleri arasında bulunan disülfid bağlarıyla yapısal formu oluşur. Etkinlik gösterebilmesi için hücre zarında bulunan ya da çözünür haldeki IL-6

reseptörüne bağlanmalıdır. IL-6 molekölü reseptörüne bağlandıktan sonra sinyal iletiminde glikoprotein 130 molekölünün varlığına ihtiyaç duyar. Birçok biyolojik aktivitenin gerçekleşmesine olanak sağlayan hücre içi haberleşme de glikoprotein 130 molekölü sayesinde gerçekleşmektedir (Dalkılıç & ark., 2012).

IL-6 çok fonksiyonlu bir sitokin olup, başlangıçta antikor üreten hücrelerin gelişiminde rol oynayan B hücresi farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır. Daha sonraları kan damarlarını, nöronları ve T hücrelerini etkileyen geniş çapta pek çok aktivitesi bulunmuştur. IL-6'nın en önemli sistemik etkisi akut faz cevabını indüklemesidir. Akut faz proteinleri nötrofil kemotaksisinin uyarılması, proinflamatuvar sitokinlerin indüksiyonu ve komplementin aktivasyonu yoluyla immün cevabı uyarıcı proteinlerden oluşur (Cronstein, 2007).

Interlökin-8 (IL-8)

IL-8 ise, akut inflamasyon bölgelerine lökositleri toplayabilme yeteneğine sahip (Örün & ark., 2002), 8-14 kD ağırlığında CXC kemokin ailesinin üyesi bir sitokindir. Mononükleer hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve keratinositler tarafından üretilir. IL-1 ve TNF tarafından uyarılarak üretilmektedir. İmmün yanıtta yangısal alana nötrofillerin göçüne neden olan en önemli mediatördür (Sütcü, 2013).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF)

Tümör Nekrozis Faktör aynı zamanda kaşektin adlandırılır ve vücudun birçok farklı hücresini etkileyen polipeptid bir hormondur (Wakefield & ark., 1991).

TNF- α monosit/makrofajlar, TNF- β ise T lenfositler ve Natural Killer hücreleri tarafından üretilir. Moleküler yapı ve biyolojik özellikleri birbirine çok benzemesine rağmen, TNF- α inflamasyonda daha önemli rol üstlenir (Özdemir, 1994).

TNF- α 'nın pleiotropik etkileri vardır, yani inflamatuvar süreçte değişik dönemlerde hücreler üzerinde farklı farklı etkileri görülmektedir. Düşük yoğunlukta inflamasyona karşı vücut savunmasını aktive ederken, yüksek yoğunluklarda ise inflamasyon ve doku hasarı yaptığı bildirilmiştir. TNF- α 'nın salınma süresi, yoğunluğu, etkilenen hücre tipi ve reseptör dağılımı arasındaki etkileşim fizyolojik ya da patolojik etkisinin oluşumunda önemli bir kriterdir. TNF- α , akut inflamasyon olaylarında endotel hücrelerini, adezyon moleküllerini ve göçte rol alan kemokinleri uyarır. Bunun sonucunda enfeksiyon alanına nötrofil ve makrofajların yapışmasına yardımcı olur. Siklooksijenaz-2 (COX-2) ve prostaglandin üretiminde artışa neden olur ve ateş oluşumu için hipotalamusa etki eder. IL-1, IL-6 ve Granülosit Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör (Gm-CSF) üretilmesine neden olur ve akut faz yanıtın şekillenmesine aracılık eder. TNF- α enerji metabolizmasının düzenlenmesinde de görev alır. Lipoprotein lipazı inhibe ederek kaşeksiye neden olmaktadır. TNF- α ayrıca, viral replikasyonu baskılayarak patojenlerin makrofajlar tarafından yok edilmesini sağlamaktadır. T lenfositler ve doğal öldürücü hücreleri aktive ederek tümör hücreleri ve parazitlere karşı sitotoksik etki yapar (Çayakar, 2018).

Kemokinler

Kemokinler inflamasyon, hemostaz ve gelişim süresi boyunca hücrelerin göçünü ve konumlandırılmasını kontrol eden kemotaktik sitokinlere denir (Sokol & Luster, 2015).

Kemokinler önemli biyolojik olaylarda rol almaktadır. İnflamasyon süresince kemokinlerin üretiminde artış gözlenmektedir. Kemokinin üretilmesi için en önemli uyarıcı proinflamatuvar sitokinlerdir. İnflamasyon sürecinde kemokinler, lökositlerin yangı alanına göçüne, toplanmasına ve aktivasyonuna neden olur. Kemokinlerin üretimini IL-1, LPS, TNF- α , IFN- γ ve IL-4 gibi uyarıcılar önemli şekilde artırır (Çağlar & Kansu, 2004).

Kemokinler konak savunma mekanizmasında, doğal ve kazanılmış bağışıklığın oluşumunda ve sürdürülmesinde önemli role sahiptirler. Ayrıca kemokinler yara iyileşmesi, anjiyogenez, embriyogenez, tümör gelişimi ve metastazında da rol oynamaktadırlar (Zorbozan, 2013).

İnterferonlar

İnterferonlar 4 tipi ve bu tiplerin çok sayıda alt tipi olan, çeşitli antiviral ve immünolojik olaylarda rol oynayan sitokinlerdir (Thomasy & Maggs, 2016).

Genel olarak hücreler interferon üretmezler, viral enfeksiyonlar gibi çeşitli uyarılar interferon üretimine neden olurlar. İnterferonlar viral mRNA'nın parçalanmasına yol açarak ya da viral protein sentezinde görevli molekülü inhibe ederek etki gösterirler. İnterferonlar ayrıca Natural Killer (NK) hücrelerinin de etkinliğini artırır. NK hücreleri de virüsle enfekte ya da tümör hücreleri gibi anormal hücreleri öldürme yeteneği olan hücrelerdir (Tanrıverdi, 2013).

Antiinflatuar Sitokinler

İnterlökin-10(IL-10)

IL-10 monositik hücreler üzerine önemli etkileri olan immunsupresif ve antiinflatuar sitokinlerin en önemlilerinden biridir. IL-10 antijen sunma, fagositoz ve immün mediatör salınımı gibi monosit ve makrofajların üç önemli özelliğini etkiler. Spesifik ve non-spesifik bağışıklığın efektör fonksiyonlarından sorumludur, monosit ve makrofajların tüm fonksiyonlarını baskılar (Sabat, 2010).

IL-10 makrofajlardan sitokin sentezlenmesine engel olur, ayrıca makrofajların T hücrelerinin aktivasyonundaki görevine engel olur ki bunun sonucunda T hücreleri sayesinde gelişen immün yanıt inhibe edilir. IL-10 ayrıca B lenfositlerine de etki etmektedir. B lenfositlerin çoğalmasını ve antikör sentezlenmesini artırır (Yalçın, 2016).

İnterlökin-11(IL-11)

IL-11, IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir ve yapısal olarak benzersiz bir sitokindir. IL-11 osteoblastlar, sinoviyositler, fibroblastlar, kondrositler, trofoblastlar ve diğer birçok hücre tipinden salgılanır. IL-11 hemopoiesis ve trombopoiesis'i stimüle ederek, makrofaj farklılaşmasını düzenleyerek ve bağırsakta mukozal korumayı sağlayarak pleiotropik aktivitelerini gösterir. IL-11, eritropoiesisin uyarılması, megakaryositlerin aktivasyonu, nöronal fenotiplerin modülasyonu, makrofaj prekürsörlerinin düzenlenmesi, kök hücre gelişiminin tanıtılması ve nakil murin kemik iliği hücrelerinin gelişmiş kolonizasyonu gibi ilave birçok biyolojik aktiviteye sahiptir. Ayrıca IL-11, B hücrelerinden Ig G üretimini de uyarabilmektedir (Putoczki & Ernst, 2010).

İnterlökin-13(IL-13)

İnterlökin-13 (IL-13) otoimmün hastalıklarda inflamasyonun regülasyonunda görevli bir sitokindir. IL-13, Th2 CD4+ T hücre tarafından üretilen IL-4'e yapısal olarak benzerlik gösterir ve antiinflatuar etkiye sahiptir. IL-13 etkisi ile monositler tarafından üretilen proinflatuar moleküllerin salınımı inhibe edilir. Ayrıca IL-13 B hücre çoğalmasında önemli roller üstlenir. IL-13'ün indüksiyonu, makrofajlar üstünde inhibitör etki gösterir ve interferon gamayı baskılar. Bu durum inflamasyonda baskılayıcı rol oynar (Keskin & ark., 2008).

Transforming Growth Factor(TGF)

TGF β , embriyonik büyüme ve gelişmede, anjiyogenezis dahil inflamasyonda ve konakçı savunma mekanizmalarının düzenlenmesinde rol almaktadır. TGF β 'nin hem otokrin hemde parakrin etkileri vardır. Biyolojik etkileri bağlandıkları reseptörlerle alakalıdır (Clarck & Coker, 1998).

Sitokin Fırtınası

Sitokin fırtınası terimi ilk kez 1993 yılında Ferrara ve arkadaşları tarafından Graft Versus Host (GVHD) hastalığı için kullanılmıştır. Sitokin fırtınası, viral hemorajik ateş (Marburg, Ebola, Lassa, Junin, Dengue ve hantaviruslar), influenza (A/H1N1, A/H5N1), çiçek, SARS, malarya, Afrika tripanozomiazisi, visseral layşmanyazis, sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS) ve GVHD gibi birçok hastalık esnasında görülebilir. Sitokin fırtınasının görüldüğü en klasik örnek ise sepsis ya da septik şok sendromudur. Sitokin fırtınalarının ayrıca, pandemi ve epidemilerde de önemli rolü olduğu belirlenmiş ve 1918 influenza A/H1N1 pandemisinde, 1997 influenza A/H5N1 epidemisinde ve 2003 SARS epidemisinde görülen yüksek mortalite oranlarının sitokin fırtınaları ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Dürdal, 2008).

Sitokin fırtınasının net bir tanımı yoktur. Genel olarak sitokin fırtınası; interferonlar, interlökinler, tümör nekrozis faktör, kemokinler ve diğer bazı mediatörlerin salınması ile karakterize hiperaktif bağışıklık tepkisidir. Bu mediatörler enfeksiyöz ajanların etkili bir şekilde temizlenebilmesi için gerekli olan doğuştan bağışıklık tepkisinin bir parçasıdır (Sinha & ark., 2020).

Lokal ve sistemik proinflamatuvar mekanizmaların eşit güçle antiinflamatuvar mekanizmalar ile dengelenmesi inflamasyonun daha da ilerlemesine karşı koruyucu bir süreçtir. Eğer antiinflamatuvar reaksiyon çok güçlü olursa bu “ikinci vuruş” enfeksiyonları adı verilen immun yeterliliğin azalmasına sebep olabilir. Bu yüzden pro ve antiinflamasyon arasındaki lokal ve sistemik dengesizlik, çoklu organ bozuklukları ve sistemik inflamatuvar tepkinin önemli bir nedenidir (Gerlach, 2016).

Enfeksiyona karşı immun cevap esnasında pıhtılaşma yollarının aktifleşmesi, çoklu organ hasarına sebep olacak fazla miktarda proinflamatuvar sitokin senteziyle sonuçlanır. Trombin enziminin görevi, trombositleri aktifleştirerek ve fibrinojeni fibrine dönüştürerek pıhtı oluşumunu sağlamaktır. Trombin ayrıca hücrelerde birçok etki meydana getirir ve Proteinaz ile Etkinleşmiş Algaçlar (PEL) (“Proteinase Activated Receptors”-PARs), esas olarak da PEL-1 yoluyla, inflamasyonu kuvvetlendirir. Trombin sentezi, 1. Protein C dizgesi, 2. Doku etmeni yolağının baskılayıcısı, 3. Antitrombin III gibi fizyolojik antikoagulanlar ve negatif geri bildirim döngüleriyle yoğun şekilde denetlenir. Enflamasyon esnasında, artmış tüketim ve azalan üretim neticesinde bu üç denetim mekanizması zayıflayabilir. Bu prokoagulan-antikoagulan seviyesinin bozulması mikro pıhtılara, yaygın damar içi koagülasyona ve çoklu organ yetmezliğine sebep olur (Bayrakal & Baskın, 2020).

Covid-19 ve Sitokin fırtınası

Birçok makale ve haberde dünya genelinde sosyal ve ekonomik sorunlara neden olan COVID-19 hastaları için sitokin fırtınası terimi kullanılmıştır. Bunun anlamı hastalarda konak bağışıklık sisteminin kontrolsüz ve sistemik bir enflamatuvar cevaba neden olmasıdır (Demirci & ark., 2020).

Koronavirüs başak (S), membran (M), zarf (E) ve nükleokapsid (N) olmak üzere dört proteinden oluşur. Spike, koronavirüslerin ve konak tropizmin spektrumunu saptayan viral yüzeyden çıkıntı oluşturan bir transmembran trimetrik glikoproteinden meydana gelir. Spike iki fonksiyonel alt üniteden meydana gelir; S1 alt-ünite konakçı hücre reseptörüne tutunmakla görevli iken, S2 alt-ünite viral ve hücre zarlarının kaynaşmasını sağlar. Yapılan çeşitli analizlerde, anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) SARS-CoV-2'nin spike proteini için fonksiyonel bir reseptör olarak belirtilmiş ve SARS-CoV-2'deki ani artışın ACE2 ile de ilişkili olduğunu saptanmıştır (Soyöz & ark., 2020).

Virüs, alveolar boşluktaki akciğer epitel hücrelerinin uç kısmında fazla miktarlarda bulunan ACE2 reseptörleri ile buraya girebilir ve bu hücrelerde yıkımlanmaya neden olabilir. Distal solunum yolunda erken akciğer hasarının sık oluşmasının nedeni de buradaki hücrelerin yıkımlanmasıdır (Soyöz & ark., 2020).

SARS-CoV-2 ile benzer şekilde SARS-CoV’unda çeşitli mekanizmalar ile hücre içine nüfuz edebildiği bildirilmiştir. Bu mekanizmaların en önemlisi ACE2 reseptörleri vasıtasıyla meydana getirdiği direkt membran füzyonudur. S proteini ACE2 reseptörlerine tutunur ve plazma zarı ile birleşir. SARS-CoV’a ait S proteini, ACE2 reseptörüne tutunduktan sonra proteolizise maruz kalır ve bu virüsün yaşam siklusunda önemli bir süreçtir. SARS-CoV-2, hücre yüzey unsurlarına temas ettikten sonra, viral inklüzyon cisimcikleri şeklinde hücreye alınır. Hücre içine alınan pozitif polariteli tek zincirli RNA genomu sitoplazmaya dağılır; viral ürünlerin transkripsiyonu ve translasyonu meydana gelir. ACE2’nin virüs girişi esnasında hücre içerisine alınıp yıkılması renin-anjiyotensin sistemini (RAS) de etkileyerek, anjiyotensin-II artışına neden olmaktadır. Enfekte endotel hücresi sonucunda oluşan endotelitis, apoptoz ve RAS dengesindeki bozulma; iskemi, ödem, hiperkoagülabilité gibi çeşitli durumlara sebep olur.COVID-19 hastalığının immün patogenezi tam manasıyla aydınlatılamamıştır. Eldeki bilimsel veriler eşliğinde antikor bağımlı güçlendirme (ADE-antibody-dependent enhancement), sistemik inflamatuvar cevap, aşırı T hücre indüksiyonu ve anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptör down-regülasyonu, pnömositlere karşı oluşan antikor çapraz reaksiyonu gibi patogeneze etki edebilecek çok sayıda mekanizma belirtilmiştir. SARS-CoV-2 hücre içerisine ADE yolu ile de girebilir. ADE, dengue virüsü, ebola virüsü, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve SARS-CoV gibi virüs enfeksiyonları içinde ifade edilmiştir. Virüs, mevcut anti-S antikorlarıyla, yüzeyinde Fc- γ -2 (CD32) reseptörü olan hücrelere antikor-virüs kompleksi halinde nüfuz eder ve sonrasında sitopatik etki oluşturabilir. SARS-CoV’un ADE vasıtasıyla monosit-makrofaj hücrelerine girmesinin sitokin/kemokin salınımı ve programlanmış hücre ölümlerini etkileyebileceği bildirilmektedir.MT-2 T lenfosit hücreleriyle ilgili yürütülen araştırmalarda SARS-CoV-2’nin bu T lenfositlere; S proteini vasıtasıyla membran füzyonu ile tutunduğu ve reseptör ilişkili endositoz yolağıyla girdiği incelenmiştir. Enfekte T lenfositlerinde kümelenmeler gözlemlenmiştir. SARS-CoV-2; T lenfositlerine nüfuz edebilse de bu hücrelerde abortif enfeksiyona neden olduğu belirtilmiştir. T lenfositlerinin üzerinde bulunan CD147 reseptörlerinin virüsün S proteini vasıtasıyla hücreye girişinde etkili olabileceği bildirilmiştir. T lenfosit kümelenmesi ve T hücre apoptozu lenfositopeni patogenezinde etkili olabilir (Mavi & İnkaya, 2020).

Viral enfeksiyonlara karşı oluşturulan hızlı ve uygun doğal bağışıklık cevabı savunmanın ilk basamağını meydana getirir. Bu mekanizmada oluşan düzensiz ve aşırı bağışıklık cevapları insan vücudunda immün hasarlara sebep olabilmektedir. SARS-CoV-2 alveolar epitel hücrelerine giriş yaptıktan sonra hızla çoğalır ve immün sisteminde güçlü reaksiyonları indükleyerek sitokin fırtınası sendromları ve akciğer doku hasarlarına neden olur. Güncel bilgiler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun da sitokin fırtınasına neden olduğunu bildirmektedir. Sitokin fırtınası IL-1, IL-6,TNF- α ve interferonlar da dahil çok sayıda pro-inflamatuvar sitokininin dolaşımdaki miktarlarının artışından meydana gelir. Sitokin seviyelerinde meydana gelen bu artış makrofajlar, nötrofiller ve T hücreleri gibi immün sistem hücrelerinin dolaşım sistemine girmesine sebep olur. Covid-19’da görülen sitokin fırtınasının hücrelerarası etkileşimde dengesizleşmeyle birlikte vasküler bariyer, kılcal damarlar ve alveollerde hasara sebep olarak pekçok organda işlev bozukluğuna ve sonucunda ölüme neden olduğu belirtilmiştir. Covid-19’da meydana gelen sitokin fırtınasının oluşumunda ki en büyük etkenlerden biri aktif lökositler tarafından üretilen IL-6’dır. IL-6, pekçok doku ve hücre üzerinde çeşitli etkileri olan bir sitokindir. IL-6 aynı zamanda termoregülasyonda görev alan akut faz proteinlerinin üretimini indükleyerek ciddi doku hasarı ve çok sayıda organda işlev bozukluğuna sebep olabilmektedir (Karataş & Tunçdemir, 2021).

Sitokin Fırtınasının Patofizyolojisi

Viral enfeksiyondan sonra komşu hücrelerine ek olarak makrofajlar, doğal katil hücreler, gamma-delta T hücreleri gibi doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinde anti-viral tepkileri aktive edebilecek hasar ilişkili moleküler desenler (DAMPs) ve patojen ilişkili moleküler desenler (PAMPs) üretilir. İnterferon üretiminin azalması viral yayılmayı sınırlandırabilen komşu epitel hücrelerindeki hücre içi anti-viral savunmayı uyarırken, diğer bağışıklık hücrelerinden salınan IL-6 ve IL-1 β T

hücreleri ve nötrofillerin işe karışmasını sağlar. Daha sonra proinflatuar sitokinlerin pozitif geri bildirim döngüsünde daha fazla salınması endotelial hücreler ve immun hücrelerin aktivasyonuna yol açarken, T hücrelerinin aktivasyonu ya da immun hücrelerin parçalanması TNF- α ve İnterferon- γ 'nın salgılanmasını indükler. Bu inflamatuar sitokinler T foliküler yardımcı hücre farklılaşmasını, B hücresi germinal merkezi oluşumu ve antikör üretiminin yanında virüsü ortadan kaldırmaya yardımcı olmak için Th1 (yardımcı T1) hücre farklılaşması ve sitotoksik CD8+ T hücre üretimi teşvik eder ki bunların neden olduğu doku hasarı gözardı edilemez. Aktive edilmiş nötrofiller direkt olarak akut akciğer yaralanmasına sebep olan endotelial yaralanma ve lokal pnömositleri indükleyen lökotriyenleri ve reaktif oksijen çeşitlerini (ROS) serbest bırakır. İnflamatuar mediatörler, patojenleri tuzaga düşürebilen ve bunun yanı sıra trombüs oluşumuna katkıda bulunabilen hücre dışı nötrofil tuzakları oluşturmak için DNA'nın nötrofil salınımını sağlarlar. Bu süreç immuno-tromboz olarak adlandırılır, ayrıca sitokinlerin üretimini artırabilir ve trombin iltihaplanmanın aktivasyonu ve IL-1 üretimiyle örneklendirilir. Vasküler endotelial hücreler dolaşımdaki sitokin ve diğer immun mediatörlere maruz kalacağından, sitokin fırtınalarında görülen endotelial hücrelerin disfonksiyonu pıhtılaşma bozukluklarına (kılcal sızıntı sendromu, trombüs oluşumu ve hatta dic) sebep olabilir bu da hemostazis ve sitokinler arasındaki dengenin bozulduğunu gösterir. İnflamatuar sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin yükselmesi hücre ölümü ve doku zararına, ayrıca makrofaj aktivasyonunu teşvik ederken eritro-fagositoz ve anemiye neden olabilir. Üst üste akut akciğer hasarı, vasküler hemostazdaki anormal değişiklikler ve sitokinlerle ilişkili doku hasarı nihayetinde çoklu organ yetmezliğiyle neticelenebilir. Sitokin fırtınası yalnız virüsün daha fazla yayılmasını engellemekle kalmaz, inflamatuar faktörler ve aktif mediatörlerin fazla miktarlarda salgılanması yoluyla ikincil doku hasarına sebep olur (Tang & ark., 2020).

Sars-Cov-2'ye Karşı İmmun Yanıt

Doğal bağışıklık, virüslere karşı oluşan immun yanıtta ilk savunma sistemi olmasına rağmen SARS-CoV-2'ye karşı gelişen doğal immun yanıtla ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. SARS-CoV-2'de meydana gelen immun yanıt diğer koronavirüslere benzer şekilde oluşur. Konakta Sitoliz RIG-I like reseptörler (RLR'ler), hücre dışı ve endozomal Toll-like reseptörler (özellikle TLR3 ve TLR7) gibi kalıp tanıma reseptörlerinin (pattern-recognition reseptörleri (PRR'ler)), viral tek zincirli RNA (ssRNA) ile tepkimesi sonrası doğal bağışıklık aktive edilir. PRR'lerin etkinleşmesini takiben, transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonu nükleer kappa B (NF κ B) ve IRF3 sinyal yollarının aktivasyonu özellikle doğal bağışıklıkla alakalı sitokinlerin sentezini başlatır. Antiviral etkili tip I/III interferonlara (IFN'ler) ek olarak, proinflatuar sitokinlerden tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-18 (IL-18)'inde salgılanmasında etkilidir. Kazanılmış bağışıklık, virüsle enfekte hücreleri yok eden aktif CD8 (+) sitotoksik T hücreleri ve virüse özel antijenler için antikör üreten B hücreleri aracılığıyla SARS-CoV-2'ye karşı savunmada etkilidir. Sitopatik etkili SARS-CoV-2 virüsü konak hücrelerde programlı hücre ölümlerini aktive ederek "piropitoz (pyroptosis)" adı verilen oldukça inflamatuar bir sürecin gelişimine sebep olur. Farklı PRR'ler, alveolar epitelial hücreleri ve alveolar makrofajları uyarır ve bu bağışıklık hücrelerinin, tek zincirli RNA'lar gibi patojen ilişkili moleküler kalıpların (PAMPs), ve ATP, DNA ve ASC oligomer gibi tehlike ile ilişkili moleküler kalıpların (DAMPs) tespitini sağlar. Sitolizde bulunan ve patojen tespitini sağlayan farklı bir protein grubu da nükleotid ilişkili lösin zengin tekrar bölgeleri içeren (NLR) proteinlerdir. NLR protein grubu hücre içinde oluşan DAMP'ların tanımlanması sağlar. NLR proteinlerinin (NLRP3) DAMP'lara bağlanmasını takiben "İnflamazom (inflammasomes)" denilen multiprotein sitoplazmik kompleksler meydana getirilir ve caspase-1'i indükler. Caspase-1, proinflatuar sitokinlerden etkin IL-1 β ve IL-18'in dönüşümü için önemli bir aşamadır. Bütün bu aşama esnasında komşu konak epitel hücreleri, endotel hücreleri ve alveolar makrofajlardan gelen sinyallerle proinflatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimi (IL-6, IFN γ -indükleyici protein-10 (IP-10), makrofaj inflamatuar protein 1 α (MIP1 α), MIP1 β ve Monosit Kemotaktik Proteini (MCP1)) harekete geçirilir. Bu sitokin ve kemokinler, monosit, makrofaj ve T hücrelerini enfeksiyon alanına göç ettirir ve T hücrelerinin IFN- γ üretimiyle immün cevap kuvvetlenir. Virüsle enfekte hücrelerden salınan "stresle uyarılabilir ligandlar" ve "virüs kökenli proteinler", NK hücrelerini aktif hale getiren NKp46 gibi reseptörler tarafından saptanır ve bu reseptörler yoluyla, NK hücreleri indüklenir. SARS-CoV-2 enfeksiyonunda görülen IgG1 ve IgG3 antikörleri CD56dim CD16+, NK hücrelerini Fc reseptörleri vasıtasıyla etkinleştirerek, immun kompleksler gibi hücre dışı viryonlar ve enfekte hücrelerin yüzeylerinde bulunan antijenlere tutunarak "antikör aracılı hücrel sitotoksiste (ADCC)"

yolunu aktive ederler. Böylece NK hücreleri sitokin sentezi ve enfekte hücrelerin parçalanmasına katkıda bulunurlar (Demirci & ark., 2020).

KAYNAKÇA

- Akdoğan, M. & Yöntem, M. (2018). Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi, 3(1), 36-45.
- Bayrakal, V. & Baskın, H. (2020). COVID-19 ve doğal immün sistem cevabı. Atak Yücel A, editör. İmmünoloji ve COVID-19. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri, p.1-8.
- Boraschi, D., Bossù, P., Macchia, G., Ruggiero, P., & Tagliabue, A. (1996). Structure-function relationship in the IL-1 family. Front Biosci, 1(1), 270-308.
- Boshtam, M., Asgary, S., Kouhpayeh, S., Shariati, L., & Khanahmad, H. (2016). Aptamers against pro-and anti-inflammatory cytokines: a review. Inflammation, 40(1), 340-349.
- Clark, DA. & Coker, R. (1998). Transforming growth factor-beta (TGF-beta). The international journal of biochemistry & cell biology, 30(3), 293-298. doi:10.1016/s1357-2725(97)00128-3
- Cronstein, BN. (2007). İnterlökin-6. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases, 65(1), S11-5.
- Çağlar, M. & Kansu, E. (2004). Kemokinler, Kemokin Reseptörleri ve İnflamasyon. ANKEM derg, 18(2), 164-168.
- Çakmak, H. & Marakoğlu, İ. (2002). İnterlökin-1 Ve Periodontal Hastalık Patogenezindeki Rolü. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi, 12(2), 70-81.
- Çayakar, A. (2018). Nedir Bu Tümör Nekrozis Faktör Alfa. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine, 3(2), 67-76.
- Dalkılıç, E., Gül, CB., & Alkış, N. (2012). İnterlökin-6: İnflamasyonda başrol oyuncularından. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 38(2), 157-160.
- Demirci, M., Ünlü, Ö., Yiğın, A., & Zeyrek, FY. (2020). SARS-CoV-2 Patogenez ve Covid-19'da İmmun Yanıt. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg, 50(4), 183-91.
- Doksat, MK. (2003). Evrimsel Perspektiften Depresyon ve Sitokinler. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, 13, 97-108.
- Dürdal, US. (2008). Derleme Yazı Kuş Gribinde Sitokin Fırtınası. Mikrobiyol Bül, 42, 365-380.
- Gerlach, H. (2016). Agents to reduce cytokine storm. F1000Research, 5. doi: 10.12688/f1000research.9092.1
- Güneş, H. (1999). Sitokinlerin Hücre Döngüsü Üzerinde Etkileri. Turkish Journal of Biology, 23(3), 283-292.
- Keskin, G., İnal, A., Keskin, D., Muşabak, U., Şengül, A., & Köse, K. (2008). Fibromiyaljili hastalarda serum interlökin-13 (IL-13) düzeyleri. Gülhane Tıp Dergisi, 50(4), 257-260.
- Mantovani, A., Dinarello, CA., Molgora, M., & Garlanda, C. (2019). İnterlökin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*, 50(4), 778-795.
- Mavi, D. & Inkaya, AÇ. (2020). COVID-19: İmmün Patogenez. Flora, 25(28).
- Örün, E., Yalçınkaya, F., Özkaya, N., Akar, N., & Gökçe, H. (2002). Ailevi akdeniz ateşi (FMF) hastalığında akut faz yanıtı ile tümör nekrozis faktör-alfa, interlökin-8 ve interlökin-6 düzeylerinin değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 55(2), 123-127.
- Özdemir, A. (1994). Yenidoğan sepsisinde tümör nekrosis faktör-alfa, interlökin-1 alfa, interlökin-1 beta ve interlökin-6 düzeyleri.

Putoczki, T. & Ernst, M. (2010). More than a sidekick: the IL-6 family cytokine IL-11 links inflammation to cancer. *Journal of Leukocyte Biology*, 88(6), 1109–1117. doi:10.1189/jlb.0410226

Ramani, T., Auletta, CS., Weinstock, D., Mounho-Zamora, B., Ryan, PC., Salcedo, TW., & Bannish, G. (2015). Cytokines: the good, the bad, and the deadly. *International journal of toxicology*, 34(4), 355-365.

Sabat, R. (2010). IL-10 family of cytokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 21(5), 315–324. doi:10.1016/j.cytogfr.2010.11.001

Sinha, P., Matthay, MA., & Calfee, CS. (2020). Is a “cytokine storm” relevant to COVID-19?. *JAMA internal medicine*, 180(9), 1152-1154.

Sokol, CL. & Luster, AD. (2015). The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(5), a016303.

Soyöz, M., Ayna, TK., & Pirim, İ. (2020). İmmünolojik Açıdan COVID-19 Enfeksiyonuna Bakış. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 30(Ek sayı) , 101-111 , doi:10.5222/terh.2020.11298

Stylianou, E. & Saklatvala, J. (1998). İnterlökin-1. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 30(10), 1075-1079.

Sütcü, H. (2013). Endometriozis tanısında CA-125, CA 19-9, interlökin-6, interlökin-8 ve hsCRPnin prediktif değeri. *Uzmanlık Tezi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Antalya.*

Şentürk, N. (2013). Kütanöz inflamasyon. *TURKDERM-Turkish Archives of Dermatology and Venereology*, 47(1), 28-36

Tang, L., Yin, Z., Hu, Y., & Mei, H. (2020). Controlling cytokine storm is vital in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, 3158.

Tanriverdi, H. (2013). Çocuk hastalarda bakteriyal-viral enfeksiyonların ayırımında akut faz proteinlerinin katkısı. *Uzmanlık Tezi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin.*

Thomasy, SM. & Maggs, DJ. (2016). A review of antiviral drugs and other compounds with activity against feline herpesvirus type 1. *Veterinary ophthalmology*, 19, 119-130.

Tunçdemir, M. & Karataş, M. (2021). Covid-19 ve Kanser. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 4(1), 1-14.

Uyar, FA. (2009). Doğal İmmun Sistem: Erken İnflamatuvar Yanıtın Kontrolü. *Klinik Gelişim*, 26-30.

Wakefield, PE., James, WD., Samlaska, CP., & Meltzer, MS. (1991). Tumor necrosis factor. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 24(5), 675-685.

Wolf, J., Rose-John, S., & Garbers, C. (2014). İnterlökin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system. *Cytokine*, 70(1), 11-20.

Yalçın, NG. (2016). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olgularında kan IL-10, IL-12, IL-17, IL-27 seviyeleri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.*

Yazdi, AS. & Ghoreschi, K. (2016). The İnterlökin-1 Family. *Advances in experimental medicine and biology*, 941, 21–29.

Yılmaz, Ö. & Turgay, N. (2009). Sitokin ilişkili hücre içi sinyal iletimi ve paraziter enfeksiyonlardaki önemi. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 33(4), 301-306.

Zhang, JM. & An, J. (2007). Cytokines, inflammation and pain. *International anesthesiology clinics*, 45(2), 27-37.

Zorbozan, O. (2013). Hepatit c virüs (HCV) enfeksiyonlarında kemokinlerin rolü. Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

Kafa İçi Basınç Artışının Tedavisinde Cerrahi Dışı Yöntemler ve Medikal Yaklaşımlar

Ali GENÇ¹
Yasin TAŞKIN²

Giriş

Kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS), birçok hastalıkta ortaya çıkabilen, tanı ve tedavide gecikilirse ciddi morbidite ve mortalite oranında artışa sebep olan bir durumdur. Öncelikle hastanın bilinç ve hemodinamik parametrelerinin yakın takibi yapılmalı, altta yatan patolojinin tanınması ve zaman kaybetmeden tedaviye başlanması oldukça önemlidir. Bu hastalarda özellikle beyin perfüzyonunu bozabilecek solunum, ateş, hipertansiyon, ağrı, yatış pozisyonu, torokal ve karın içi basıncını artırabilecek durumlar kontrol edilmeli ve gerekli tedbirler alınmalıdır.

KİBAS Nedenleri

KİBAS'a neden olan faktörler intrakraniyal ve ekstrakraniyal olarak ikiye ayrılabilir. İntrakraniyal sebepler beyin ödemi, BOS (hidrosefali), kan (vazodilatasyon) ve kitleye bağlı ortaya çıkar. Travma, intoksikasyon, hepatik ensefalopati ve serabral infarkt beyin ödemi yapabilir. BOS sirkülasyonuna engel olan subaraknoid kanama, intrakraniyal enfeksiyon, doğumsal anomaliler hidrosefaliye sebep olabilir. Hipoksi, heperkapni, venöz tıkanıklık ve trombozlar vazodilatasyona yol açarak beyinde hacim artışı yapabilir. Subdural, epidural, intraserebral kanamalar ve hematomlar, beyin tümörü ve absesi beyinde kitle etkisi oluşturarak KİBAS'a sebep olur.

Serebral Fizyoloji

Kafa içi basıncı (KİB) sağlıklı kişilerde yatar pozisyonda 3-10 mmHg aralığında olup 15 mmHg seviyesine kadar çıkabilmektedir (Mestecky, 2014). KİB 20 mmHg üzerine çıktığında klinik şikayetler başlar. Sıklıkla kafa travması, serebrovasküler inme, beyin kanaması, beyin tümörleri yanında farklı metabolik durumlarda da ortaya çıkabilir. Yetişkinlerde genişleme özelliği olmayan kraniyum, yaklaşık %80'i beyin parankimi, %10'u beyin omurilik sıvısı (BOS) ve %10'u kan olan beyin dokusunu koruyan yapıdır. Erişkin bireyin kafatası içinde 1150-1250 ml beyin parankimi, 125-150 ml BOS, 100-150 ml kan kan vardır. Kanın ise yaklaşık %15'i arterlerde, %40'ı venlerde, %45'i de kapillerde bulunur (Wilson, 2016).

Serebral perfüzyon basıncı (SPB), ortalama arter basıncı (OAB) ile KİB arasındaki farktır ve serebral doku perfüzyonun sürdürülmesini sağlar. Fizyolojik şartlarda OAB 70-100 mmHg, KİB 3-10 mmHg, SPB ise 60-95 mmHg'dır (Mestecky, 2014). Serebral otoregülasyon ile OAB'deki değişikliklerde serebral damarlarda vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon sağlayarak serebral kan akımı ve SPB korunur. Serebral otoregülasyonun sınırları aşan KİB ve OAB'deki değişiklik durumunda kan akımı değişikliklerine karşı beyin korunamaz ve nöronal hasar başlar.

Monro-Kellie hipotezine göre intrakranial yapılardan birinde hacim arttığında sıklıkla kompensatuar mekanizmalarda KİB korunur, ancak daha fazla artış durumlarında (KİBAS) ortaya

1 Uzman Doktor, Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.

2 Uzman Doktor, Tokat Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.

çıkır. Beyin parankimiminde yer kaplayan bir kitle olduğunda, BOS emilimi artar, üretimi azalır ve BOS beyinden spinal kanala itilir. Ayrıca kranial damarların ve dural sinüslerin basıya uğraması ve kollapsı ile kan sistemik dolaşıma doğru hareket ederek artan hacim kompanse edilir.

Beyin tüm vücudun %2-3'ünü oluşturmasına rağmen dinlenme halinde tüm enerjinin %20'sini kullanır (Watts, Pocock & Claudianos, 2018). Beyin enerji kaynağı olarak oksijen ve glukozu kullanır ve enerjinin büyük kısmın nöronal aktivasyonda harcar. Beyin iskemiye oldukça duyarlı olup gerekli ürünlerin beyne ulaştırılması ve metabolitlerin hızla uzaklaştırılması için kardiyovasküler sisteminin düzenli çalışması gerekir. Kapiller seviyede bulunan kan beyin bariyeri (KBB), diğer dokulara göre daha sıkı bağlantılara sahip olup aşırı seçici yarı geçirgen bir zardır. KBB, beyin dokusunun kimyasal bileşimini kontrol ederek dolaşım sistemi ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasında madde taşınmasını düzenleme yanında plazma toksin ve kan hücrelerinin beyne girişini önler(49). Beyin endotel hücreleri, fenestrasyonu olmaması, az sayıda kaveola (pinositoz sağlar) içermesi ve mitokondri açısından zengin olmasıyla periferik damar sisteminden oldukça farklıdır. Ayrıca kludin, okludin ve adherinler ile hücreler arası sıkı bileşke madde geçişi kısıtlıdır (Prakash & Carmichael, 2015). Kapiller seviyede yer alan nörovasküler ünite, MSS'de beyinin farklı bölgelerine farklı miktarda kan akımı ve KBB geçirgenliğinin düzenleyen endotel hücreler, perisitler ve damar düz kas hücreleri, glial hücreler (astrositler, mikroglia) ve nöronlardan oluşur.

KİBAS Patofizyolojisi

Beyin ödemi başlıca sitotoksik, interstisyel ve vazojenik sebeplere bağlı ortaya çıkar. Sitotoksik ödem hasara bağlı ATP bağımlı sodyum ve kalsiyum kanallarının çalışmaması nedeniyle ortaya çıkar, hücre içinde biriken sodyum ve kalsiyum interstisyel sıvının hücre içine girmesine sebep olur. Ayrıca potasyum interstisyel aralıkta birikerek eksitator etkiyle daha fazla sodyum ve kalsiyumu hücre içine girmeye zorlayarak ödemi daha da artırır.

Sitotoksik ödem ile interstisyel aralıktaki sodyum miktarı azalması, vasküler alandan interstisyel alana sodyum geçişini zorlar. Sodyum beraberinde sıvı geçişinide sağlayarak interstisyel ödeme sebep olur. Bu patolojik süreçte Sur1-Trpm4 (sulfonylurea receptor 1-immediate receptor potential melatonin 4), NKCC1 (Na-K-C cotransporter protein), AQP4 (aquaporin-4), Na-H ve Na-Ca pompası görev alır (Yao & ark., 2020). Hücre içinde biriken kalsiyum fosfolipaz gibi enzimleri aktive ederek serbest radikaller, lipid peroksit ve araşidonik asit salınımını ve geri dönüşümsüz hücre hasarını geliştirir. KBB sitotoksik ödem ve interstisyel ödem süreçlerinde sağlamdır ve proteinlerin geçişine izin vermez (Simard & ark., 2007). Özellikle akut gelişen obstrüktif hidrosefalide de interstisyel ödem görülür. Ventriküllerdeki basıncın artmasına bağlı BOS transependimal olarak komşu beyaz cevherdeki interstisyel alana geçer. En sık, akut hidrosefalide görülür.

Kan-beyin bariyerinin bozulması sonucunda vazojenik ödem gelişir (Badaut, Ashwal & Obenaus, 2011). Kan basıncını arttıran ve vazodilatasyona sebep olan klinik durumlar vazojenik ödemi şiddetlendirebilir. Serebral kortekste kıyasla daha gevşek yapıda olan beyaz cevher, vazojenik ödeme daha duyarlı olup, yakalık olarak beyaz cevherde %100, serebral kortekste %15 civarında su içeriği artar (Macrez & ark., 2011). KBB'nin hangi mekanizma ile bozulduğu net olmamakla birlikte MMP (matriks metallo proteinazlar), nitrik oksit sentetaz (NOS), vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), glutamat ve trombin ile tetiklenen sıkı bağlantı yapılarındaki bozulma sonucu ortaya çıkar. AQP4 interstisyel süreçte ödemi artırırken, vazojenik süreçte ödemi düzeltme yönünde görev alır (Yao & ark., 2020). KBB'nin bozulmasıyla protein ve diğer makro moleküller beraberinde sıvıyı da çekerek interstisyel aralığa geçer (Iadecola & Anrather, 2011). Vazojenik ödem beyinde çok daha fazla doku sıvı artışı yaparak perfüzyon basıncını bozabilir ve KİBAS, herniasyon görülebilir (Bernardo-Castro & ark., 2020). Sitotoksik ödem de sıvı hücre içinde, interstisyel ve vazojenik ödemde ise sıvı hücreler arasında birikerek ödeme sebep olur.

Serebral İskemide Beyin Ödemi

Fizyolojik şartlarda beyin dokusu kanlanması beyaz cevherde 25 mL/100gr/dk gri cevherde 75 mL/100gr/dk olmak üzere ortalama 50-60 mL/100gr/dk'dır (Mestecky, 2014). Serebral kan akımı 20 mL/100gr/dk'nın altına düştüğünde laktik asit birikimi ve intraselüler pH düşüşü, 15 mL/100gr/dk'nın altına düştüğünde ise Na-K pompası bozulur ve hasarlı bölgede elektriksel aktivite durur (Mestecky, 2014).

Serebral iske mi özellikle astrositler olmak üzere diğer nöroglial hücrelerde hasar yapar ve ilk dakikalarda sitotoksik ödem gelişir. Sitotoksik ödem serebral kan akımı 30 mL/100gr/dk'nın altına düşer düşmez başlar ve MR'da difüzyon kısıtlılığı şeklinde görülür (Bernardo-Castro & ark., 2020). Vazojenik ödem, serebral iske minin akut döneminde sitotoksik ödemi takiben gelişir. Beyin ödemi, iskemik inmelere n %10-20'sinde hayatı tehdit eden bir komplikasyon olarak gelişebilir.

Serebral enfarkta ba ğlı beyin ödemi hem beyaz hem de gri cevherde görülür, ilk 24 saat içinde başlayarak 3-5 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır ve sonrasında 2 hafta içinde giderek azalır. İskemik inmelere n %5-10 kadarında malign beyin ödemi gelişebilmektedir. İnfarkt hacmi ödem ve herniasyon oluşmasında en önemli faktördür. İnme hastasında ortaya çıkan bulantı, kusma, progresif nörolojik defisit (hemiparezi, dizartri, afazi) ve bilinçte kötüleşme artan ödemin işareti olabilir. Bir haftadan sonra ödeme ba ğlı yeni kötüleşme çok fazla beklenmemektedir.

İntraserebral Kanamalarda Beyin Ödemi

İntraserebral kanama (İSK) serebrovasküler hasarın %10-15'ini kapsamakta olup, yaşlanan ve antitrombotik ajanları kullanan nüfusun artmasıyla birlikte insidansının daha da yükselece ği düşünülmektedir. İSK mortalite ve mortalite oranında ciddi artışa neden olur. İlk 30 gün mortalite oranı %32-50 iken, 1 yıllık sağ kalım %46 olarak belirtilmiştir (Poon & ark., 2014). Hayatını devam ettirenlerin %28-35'i üç ayın sonunda ba ğımsız yaşamını devam ettirir. İSK'da hastanın gelişindeki klini ğinin şiddeti, erken tanı ve hızlı müdahale prognozda önemlidir. Perihematomal ödem (PHÖ), kanama bölgesinde ilk 24-72 saatte hızlı bir şekilde büyür, 7-14. günler civarında (büyüme hızı azalır ancak devam eder) en üstü düzeye çıkar (Butcher & ark., 2004). PHÖ hacmi ve artışı mortalite ve morbiditede önemlidir. Kişinin yaşı gibi demografik özellikler, komorbid hastalıklar, KİBAS, hematom ve PTÖ'nün büyümesi de prognozu etkiler (Wu & ark., 2017)

Sa ğlıklı kişilerde fizyolojik şartlarda kafa içindeki bölümler arasında basınç farkı yoktur. Bölgeler arasındaki basınç farkı tentoryal, falks ve foremen magnum seviyelerinde beyin dokusunun herniasyona sebep olabilir, ve etkilenen bölgelere ba ğlı farklı semptomlara sebep olabilir. İntrakranial kanamalar ve iske mi KİBAS'ın ve herniasyonun en sık nedenidir.

KİBAS'lı Hastanın Belirtileri

Erken Belirtiler:

- ❖ Baş ağrısı; özellikle sabahları görüle, öksürme ve boynun fleksiyonuyla şiddetlenen baş ağrısı.
- ❖ Kusma; sıklıkla bulantı olmadan başlar ve ilerleyerek fişkirir tarzda görülebilir.
- ❖ Papil ödemi; bulanık görme, çift görme, nadiren de görme kaybına sebep olabilir.
- ❖ Epileptik nöbetler; zaman geçtikçe ilerleyen jenaralize nöbetler görülebilir.
- ❖ Kitlenin basısına ba ğlı; broca konuşma merkezine basısı ile disfazi görülebilir.

Geç Belirti ve Bulguları:

- ❖ Bilinç düzeyinde azalma; bilinç kaybı gelişebilir.

- ❖ Pupil ışık refleksinde bozulma; üçüncü kraniyal sinirin basıya uğramasıyla görülür.
- ❖ Motor fonksiyonda azalma; hemiparezi, dekortike ve deserebre pozisyon gelişebilir.
- ❖ Hemodinamik değişiklikler; bradikardi, hipertansiyon, hipertermi gözlemlenebilir.

KİBAS'lı Hastaların Tanı ve Takibi

Beyin ödeminden şüphelenilen hastaların erken döneminde sıklıkla MR ve BT tanı koymada oldukça faydalıdır. Bu hastaların takibinde sık sık bu görüntülerin istenmesi maliyeti oldukça yükseltmekte olup, pratik uygulamada da pek mümkün değildir. Bu hastaların takibinde noninvaziv ve invaziv yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır. Transkraniyal Doppler sonografi, optik sinir kılıfı çapı (OSKÇ) ölçümü, pupillometri, near-infrared spektroskopisi (NIRS), odituar ve oftalmik yöntemler en sık kullanılan noninvaziv yöntemlerdir. Ultrasonografi, ulaşılabilir, tekrarlanabilir, yatak başı kullanılabilmesi yönünden oldukça avantaj sağlar (198). Optik sinir ve kılıfı, beynin ve dura materin devamı şeklinde olup BOS içeren subaraknoid boşluk optik sinirde devam eder. KİBAS BOS dolaşımı ile perioptik alana da yansır ve optik sinir kılıfı çapının artmasına sebep olur (Robba & ark., 2016). Kısacası OSKÇ ölçümü ile dolaylı yoldan KİB değerlendirilmesini sağlar (Gökçen & ark., 2017). Ultrasonografi ile OSKÇ ölçümünde lineer prob kullanılır ve homojen anekoik globun 3mm arkasında longitudinal yerleşimli optik sinir rahatlıkla görülür. Hipoekoik optik sinir kılıfı arası üç ayrı şekilde ölçülerek, ölçümlerin ortalamaları alınır. OSKÇ 5 mm üstündeki değerlerin kafa içi basınç artışı düşündürür. İnvaziv intrakraniyal basınç monitörizasyonu, intrakraniyal basınç ölçümü için altın standart olarak kabul edilmektedir (Changa, Czeisler & Lord, 2019). Ancak enfeksiyon ve kanama açısından oldukça riskli olduğundan, genellikle Glasgow Koma Skoru (GKS) 8 ve altında, KİBAS gelişme ihtimali yüksek olan hastalarda tercih edilir (Rangel-Castilla, Gopinath & Robertson, 2008).

KİBAS Tanılı Hastaların Tedavisi

Genel İlkeler

Beyin ödemi tedavisinde, kandaki karbondioksit, oksijen, glukoz ve elektrolit düzeyleri fizyolojik aralıkta tutmak başlıca hedeftir. Bilinci bozuk ve hemodinamik olarak anstabil olan hastaların entübasyonu ve mekanik ventilasyon ile takibi uygun yaklaşımdır. Baş ve üst gövde 30 derece ve üstüne yükseltilmeli, boyunda venöz dönüşü bozacak sargı, kompresyon bulundurulmamalıdır. İntrakraniyal basıncı yükseltebileceğinden intraabdominal ve intratorasik basıncı yükseltecek girişimlerden uzak durulmalı yada dikkatli yapılmalıdır. Hasta övolemik tutulmalıdır. Hipotonik ve hipozmolar solüsyonlar ödemi artırabileceğinden kaçınılmalıdır. Yüksek kan basıncı hemorajik alanı ve hematoma büyütebileceğinden tedavi edilmeli. Kan basıncı regülasyonunda, intravenöz nikardipin veya intravenöz esmolol infüzyonu akılcıca yaklaşımdır (Changa, Czeisler & Lord, 2019). Hiperglisemik seyreden hastaların kan şekerinin 140-180 mg/dl arasında tutulmaya çalışılmalıdır. Normotermi hedeflenmelidir, yüksek ateş varsa enfeksiyon odağını araştırılır, yüzeysel soğutma ve farmakolojik ajanlarla vücut ısısı düşürülmelidir (Jeon & ark., 2014). Endikasyonu olmaya hastalarda nöbet veya antibiyotik profilaksisi önerilmez. Derin ven trombozu için önlemler en kısa sürede alınmalı, kontrendike olmayan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin profilaksisi başlanmalıdır.

Ozmoterapi

Ozmoterapide, kan ile beyin arasında ozmotik basınç farkı oluşturarak kana sıvı geçişini artırmak ve serebral ödem azaltmak amaçlanır (219). KİB düşmesiyle birlikte serebral perfüzyon da artacaktır (243). Normal serum ozmolalitesi 280-290 mOsm/kg arasındayken ve ozmoterapi ile 300-320 mOsm/kg aralığı hedeflenir. Beyin hasarı olan hastalarda mannitol infüzyonundan 1 saat sonra intrakraniyal basıncın 14 mmHg, hipertonic salin infüzyonundan 1 saat sonra ise 10 mmHg

düştüğü belirtilmiştir (Hewitt & Ellory, 2012). Ozmotik ajan tercihinde hastanın hemodinamisi, kardiyak ve böbrek fonksiyonları önemlidir. Mannitolün diüretik etkiyle dehidratasyona yol açtığı, hipertonic salinin ise intravasküler volümü artırdığı bilinmektedir (Hewitt & Ellory, 2012). Tolerans geliştiğinden ve komplikasyon riski arttığından dolayı ozmotik ajanların 3-5 günden daha uzun süre kullanılması önerilmez. Bundan dolayı beyin ödeminin arttığı dönemde ozmotik ajanların kullanımı akıllıca yaklaşımdır. Serebral ödem gelime riski olan her hastaya rutin olarak ozmoterapi başlanması önerilmez. Dirençli beyin ödemi vakalarında her döngüden iki saat sonra serum parametreleri kontrol edilir ve kontrendikasyon olmadığı takdirde ikişer saat arayla mannitol ve hipertonic salin dönüşümlü olarak kullanılabilir (Bever & Kimberly, 2017). Hipertonic salin hipovolemiye, mannitol ise hipovolemiye sebep olabildiğinden konjestif kalp yetmezliği öyküsü olan ve akciğer ödemi riski taşıyan hastada mannitol, hipotansiyon ve hipovolemi riski olan hastada hipertonic salin tercih edilmelidir.

Mannitol

Mannitol, yarılanma ömrü 2–6 saat, ozmolaritesi 1100 mOsm/L olan şeker alkol türünde bir ajandır. %20'lik çözelti halinde bulunan mannitol metabolize edilmeden idrarla atılır. Her bir intravenöz dozu 20-30 dakikada uygulanan mannitol, beyin ödemi tedavisinde 0,5-1,5 gr/kg dozunda kullanılır ve 2 gr/kg'ın üzerine çıkılması önerilmez ve ciddi ödem varlığında 4-6 saatte bir tekrarlanabilir. İnfüzyon sonrası 5 dakikada KİB düşmeye başlar, basınç maksimum düşüşü 20-60 dakikada olur ve etkisi 1,5-6 saat devam eder. Akut böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz riskinden dolayı serum ozmolaritesi 320 mOsm/L seviyesini aştığında mannitol tedavisi sonlandırılmalıdır (Mohney & ark., 2020). Böbreklerde geri emilimi olmadığından, tübüllerde oluşturduğu ozmotik etkiye bağlı suyun atılımını da artırdığından diüretik etki gösterir. Diüretik etkiyle birlikte sodyum ve potasyum gibi birçok elektrolitinde emilimini bozar. Hastalarda övolemi sağlanmadığında dehidratasyon, hipovolemi ve hipotansiyon gelişebilir, akut böbrek yetmezliğinin yanında serebral perfüzyon basıncı azalarak kafa içi basıncının daha da artması gözlenebilir. Azalmış renal perfüzyon, akut böbrek yetmezliği, şok, sepsis ve serum ozmolaritesinin 320 mOsm/L'den fazla olduğu durumlarda mannitol kullanımını kontrendikedir. Mannitol uygulanan hastalarda ozmolalite ve laboratuvar parametreleri bir sonraki mannitol dozundan yaklaşık olarak 1 saat öncesinde kontrol edilmelidir.

Hipertonic Salin

Son yıllarda yoğun bakımda beyin ödemi nedeniyle takip edilen hastalarda mannitole kıyasla hipertonic salin solüsyonu sıklıkla tercih edilmektedir. Farklı konsantrasyonu bulunan solüsyonlar beyin ödemi tedavisinde 2 g/kg dozunda uygulanır. Sıklıkla osmolarite 1027 mOsm/L olan %3'lük solüsyonlar tercih edilmekte olup 1-1,5 ml/kg/saat dozunda infüzyonu uygundur ve doz 8 saatte bir tekrarlanabilir. İnfüzyon sonrası serum elektrolitleri kontrol edilmeli, özellikle sodyumun 145-155 mmol/L arasında tutulması hedeflenmelidir. Hipertonic salinin, antiinflamatuvar ve beyin doku oksijenizasyonunu artırma etkisi vardır (Cook & ark., 2020). Ancak rebound serebral ödem, hiperkloremik metabolik asidoz, flebit, konjestif kalp yetmezliği, geçici hipotansiyon, hemoliz, hipokalemi, böbrek yetmezliği, ozmotik demiyelinizasyon, subdural kanama, epilepsi ve kas seyirmesi gibi yan etkileri bulunmaktadır (Jeon & ark., 2014). Bazı çalışmalar hipertonic salinin mannitole kıyasla daha iyi KİB düşüşü sağladığını ancak klinik seyir ve nörolojik fonksiyon açısından anlamlı bir farklılık izlenmediğini belirtti (Diringer, 2013).

Deksametazon

Deksametazon siklooksijenaz-2 enzimini inhibe ederek inflamatuvar eikoinoidlerin üretimini azaltır. Bu inflamatuvar hücrelerin hasarını azaltarak endotelial hücre membran geçirgenliğini korur. Tümör, abse, kafa travmasına bağlı vazojenik ödemin tedavisinde etkilidir. Ancak iskemik inmede ve serebral hemorajide, serebral ödem tedavisinde etkinliği gösterilemediği ve enfeksiyon

riskini arttırdığından dolayı önerilmemektedir (Cook & ark., 2020). Deksametazon enfeksiyon ve gastrointestinal kanama riskinde artış, kan şekeri kontrolünün bozulması, yara iyileşmesinde gecikme gibi birçok yan etkisi olduğundan kar-zarar etkisi değerlendirilerek kullanılmalıdır. Bakteriyel ve tüberküloz menenjitine, serebral venöz trombozda mortaliteyi azalttığından kortikosteroid kullanımı önerilmektedir (Cook & ark., 2020).

Hiperventilasyon

Hiperventilasyon ile arteriyel kandaki PaCO₂'yi normal seviyenin altına düşmesi hedeflenir. Hipokapni serebral arteriollerde vazokonstriksiyonu tetikler, serebral kan akımını ve volumü düşer ve KİB azalır (Godoy & ark., 2017). 20-60 mmHg aralığındaki CO₂'ye serebral damarların vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon gibi refleks yanıtı olup, bu aralık dışındaki değerlerde damar çapında değişiklik olmaz (Godoy & ark., 2017).

Tamponizasyon mekanizmalarının 24 saatten daha kısa bir sürede devreye girmesinden dolayı hiperventilasyon, intrakranial basıncı düşürmede etkin ve hızlı bir yol olsa da, kısa sürelidir (Curley, Kavanagh & Laffey, 2010). Ayrıca serebral kan akımını azalttığından serebral perfüzyonu daha da bozma riskinde mevcuttur. Bununla birlikte, hiperventilasyonun kan akımının normal dokudan hasarlı dokuya redüstrübyonunu sağlayarak hasarlı perfüzyonunu ön plana çekebilir (Curley, Kavanagh & Laffey, 2010). Hiperventilasyon, akut herniasyon ve KİB'nin ciddi arttığı durumlarda intrakranial basıncı düşürmek için geçici bir yöntem olan uygulanabilir.

Hipotermi

Terapötik hipotermi vücut sıcaklığının kontrollü bir şekilde 32-34 C° altına düşürülmesidir. Terapötik hipotermi bazı ameliyatlarda beyin, kalp ve böbreklerin korunmasında faydalıdır (Morrison & Nakamura, 2019). Ayrıca kardiyak arrest, inme, travmatik beyin ve spinal kord hasarı sonrası gelişen KİBAS'ta nörolojik fonksiyonların iyileştirilmesinde etkin bir yöntem olduğu gösterilmiştir (González-Ibarra, Varon & López-Meza, 2011).

Terapötik hipotermi; dopamin ve glutamat gibi eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır, Kaspaz aktivitesini ve serbest radikal oluşumunu azaltır, mitokondriyal disfonksiyonu önler (Otto, 2015). Böylece nöral hücrelerin bütünlüğünü korur ve apoptozitosis önler. Hipotermi sıklıkla yüzey soğutma battaniyeleri ve intravasküler soğutma ile sağlanır. Yeniden ısınma fazında saatte 0,2-0,5 C°'lik ısınma hızı önerilmektedir. Terapötik hipotermi inmede tedavisinde etkili bulunmuşken serebral hemorajide anlamlı fayda gösterilememiştir (Yao, You & He, 2018). Terapötik hipotermi, trombosit fonksiyonunda bozulma, koagülopati ve enfeksiyon riskinde artış gibi birçok yan etkisi bulunmakta olup dikkatli uygulanmalıdır.

Propofol

Sedatif ilaçlar KİB artmış uygun hastalarda basıncı düşürmede etkin bir yöntemdir ve sıklıkla propofol tercih edilmektedir. Propofol etkisinin hızlı başlaması ve ilacın kesilmesinden sonra hızla uyanma açısından avantaj sağlar (Dapeng & ark., 2018). Renal ve hepatik fonksiyonlardan bağımsız olarak atılır. Sıklıkla 5mcg/kg/dakika infüzyona başlanır 5-10 mcg/kg/dk artışlarla titre edilir ve istenen sedasyon düzeyi sağlanır. Propofolün analjezik etkisi olmadığından beraberinde fentanil infüzyonu da başlanmalıdır. Propofol, serebral metabolik hızı, serebral kan akımı, serebral kan hacmini ve KİB azaltır. Özellikle yüksek dozlarda hipotansiyona sebep olup ve serebral perfüzyonunu azaltarak hasarı artırabileceğinden bu hastaların yakın hemodinamik takibi gereklidir. Propofol infüzyon sendromu, yüksek propofol dozunun uzun süreli kullanımında laktik asit artışı ve ciddi metabolik asidoz, rabdomiyoliz, böbrek yetmezliği ve kardiyosirkülatuar şok ile karakterize mortalite oranı yüksek seyreden klinik bir tablodur (Mirrakhimov & ark., 2015).

Pentotal

Pentotal negatif inotropik etki ve venöz vazodilatasyona sebep olarak özellikle hipovolemik hastada ciddi hipotansiyona sebep olabilir. Pentotal birçok sistemin metabolik hızını azaltır. Gastrointestinal kas tonusunu da azaltarak yoğun bakım hastalarında enteral intoleransa sebep olabilir. Astımı veya porfirisi olan hastalarda ise kullanılması kontrendikedir.

Beyin Ödeminde Ümit Veren Tedaviler

Karmaşık hücresel ve moleküler mekanizmaları hedef alan tedaviler henüz araştırma aşamasındadır. Preklinik çalışmalarda SUR1-TRPM4 bloke eden glibenklamid ve glimepirid serebral ödemi ve mortaliteyi azalttığı, nörolojik fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (Wang & ark., 2020). Resveratrol, SUR1 ve AQP4 salınımını azaltarak, hayvanlarda serebral ödem oluşumunu azalttığı belirtilmiştir (Alquisiras-Burgos & ark., 2020). AQP1 inhibitörü olan fullerenollerin ödemi azaltabileceği düşünülmüştür (Darabi & Mohammadi, 2017). Sitotoksik ve interstisyel ödem gelişmesinde rolü olan NKCC1'i inhibe eden bumetanidin serebral ödemde etkin bir tedavi olabileceği bildirilmiştir (Yan & ark., 2003).

Kompleman ve trombin inhibitörleri ile demir şelasyon tedavilerinin, deneysel intraserebral kanamalarda ödemi azaltma ve nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (Ironside & ark., 2019). Sfingozin-1-fosfat reseptör üzerinde etki gösteren fingolimod, preklinik deneylerde, intrakranial hemoraji ve iskemik inmede serebral ödemi azalttığı gösterilmiştir (Rolland & ark., 2013). Alfa-tokoferol, 8-methoksipsoralen, 3-aminobenzamid ve kalsitriol KBB'ni korurayak vazojenik ödemi önleyebilir (Wang & ark., 2020). Loop diüretikleri olan bumetanid ve furosemid NKCC1'yi inhibe ederek sitotoksik ödemi baskılar. Sıçanlarda uygulanan intravenöz bumetanid ödem oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (Chen H & Sun, 2005).

KAYNAKÇA

- Alquisiras-Burgos, I., Ortiz-Plata, A., Franco-Pérez, J. & ark. (2020) Resveratrol reduces cerebral edema through inhibition of de novo sur1 expression induced after focal ischemia. *Exp Neurol*, 330, 113353. Doi: 10.1016/j.expneurol.2020.113353.
- Badaut, J., Ashwal, S., Obenaus, A. (2011) Aquaporins in cerebrovascular disease: A target for treatment of brain edema. *Cerebrovascular Diseases*, 31(6), 521-531. Doi: 10.1159/000324328
- Bernardo-Castro, S., Sousa, J.A., Brás, A. & ark. (2020) Pathophysiology of blood-brain barrier permeability throughout the different stages of ischemic stroke and its implication on hemorrhagic transformation and recovery. *Front Neurol*, 11, 594672. Doi: 10.3389/fneur.2020.594672
- Bevers, M.B., Kimberly, W.T. (2017) Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 19(6), 41. Doi: 10.1007/s11936-017-0542-6
- Butcher, K.S., Baird, T., MacGregor, L. & ark. (2004) Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke*, 35(8), 1879-1885. Doi: 10.1161/01.STR.0000131807.54742.1a.
- Changa, A.R., Czeisler, B.M., Lord, A.S. (2019) Management of elevated intracranial pressure: A review. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 19(12), 99. Doi: 10.1007/s11910-019-1010-3.
- Chen, H., Sun, D. (2005) The role of na-k-cl co-transporter in cerebral ischemia. *Neurol Res*, 27(3), 280-286. Doi: 10.1179/016164105X25243
- Cook, A.M., Morgan Jones, G., Hawryluk, G.W.J. & ark. (2020) Guidelines for the acute treatment of cerebral edema in neurocritical care patients. *Neurocrit Care*, 32(3), 647-666. Doi: 10.1007/s12028-020-00959-7.
- Curley, G., Kavanagh, B.P., Laffey, J.G. (2010) Hypocapnia and the injured brain: More harm than benefit. *Crit Care Med*, 38(5), 1348-1359. Doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d8cf2b
- Dapeng, R., Wenjuan, C., Wenqiang, L. & ark. (2018) Effects of propofol combined with dexmedetomidine on circulatory system and sedation in patients with mechanical ventilation in intensive care unit. *Trauma Crit Illness Med*, 11(6), 372-374.
- Darabi, S., Mohammadi, M.T. (2017) Fullerene nanoparticles decrease ischaemia-induced brain injury and oedema through inhibition of oxidative damage and aquaporin-1 expression in ischaemic stroke. *Brain Inj*, 31(8), 1142-1150. Doi: 10.1080/02699052.2017.1300835
- Diringer, M.N. (2013) New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care*, 19(2), 77-82. Doi: 10.1097/MCC.0b013e32835eba30
- Godoy, D.A., Seifi, A., Garza, D. & ark. (2017) Hyperventilation therapy for control of posttraumatic intracranial hypertension. *Front Neurol*, 8, 250. Doi: 10.3389/fneur.2017.00250
- González-Ibarra, F.P., Varon, J., López-Meza, E.G. (2011) Therapeutic hypothermia: Critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol*, 2, 4. Doi: 10.3389/fneur.2011.00004
- Gökçen, E., Caltekin, İ., Savrun, A., & ark. (2017) Alterations in optic nerve sheath diameter according to cerebrovascular disease sub-groups. *Am J Emerg Med*, 35(11), 1607-1611. Doi: 10.1016/j.ajem.2017.04.073
- Hewitt, A., Ellory, C.J.S. (2012) Brain oedema, intracranial pressure and cerebral blood flow. *Surgery (Oxford)*, 30(3), 102-106.
- Iadecola, C., Anrather, J. (2011) The immunology of stroke: From mechanisms to translation. *Nature Medicine*, 17(7), 796-808. Doi: 10.1038/nm.2399

Ironside, N., Chen, C.J., Ding, D. & ark. (2019) Perihematomal edema after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 50(6), 1626-1633. Doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024965

Jeon, S.B., Koh, Y., Choi, H.A. & ark. (2014) Critical care for patients with massive ischemic stroke. *J Stroke*, 16(3), 146-160. Doi: 10.5853/jos.2014.16.3.146

Macrez, R., Ali, C., Toutirais, O. & ark. (2011) Stroke and the immune system: From pathophysiology to new therapeutic strategies. *Lancet Neurol*, 10(5), 471-480. Doi: 10.1016/S1474-4422(11)70066-7

Mestecky, A.M. (2014) [Intracranial physiology]. In: Woodward S, Mestecky AM, eds. Topcuoğlu. MA, Durna Z, Karadakovan A, çeviri editörleri. Nörolojik Bilimler Hemşireliği Kanıta Dayalı Uygulamalar. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Tic Ltd. Şti, 79-83.

Mirrahimov, A.E., Voore, P., Halytskyy, O. & ark. (2015) Propofol infusion syndrome in adults: A clinical update. *Crit Care Res Pract*, 260385. Doi: 10.1155/2015/260385

Mohney, N., Alkhatib, O., Koch, S. & ark. (2020) What is the role of hyperosmolar therapy in hemispheric stroke patients? *Neurocrit Care*, 32(2), 609-619. Doi: 10.1007/s12028-019-00782-9

Morrison, S.F., Nakamura, K. (2019) Central mechanisms for thermoregulation. *Annu Rev Physiol*, 81, 285-308. Doi: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546

Otto, K.A. (2015) Therapeutic hypothermia applicable to cardiac surgery. *Vet Anaesth Analg*, 42(6), 559-569. Doi: 10.1111/vaa.12299

Prakash, R., Carmichael, S.T. (2015) Blood-brain barrier breakdown and neovascularization processes after stroke and traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol*, 28(6), 556-564. Doi: 10.1097/WCO.0000000000000248

Poon, M.T.C., Fonville, A.F., Salman, R.A. & ark. (2014) Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(6), 660-667. Doi: 10.1136/jnnp-2013-306476

Rangel-Castilla, L., Gopinath, S., Robertson, C.S. (2008) Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin*, 26(2), 521-541. Doi: 10.1016/j.ncl.2008.02.003

Robba, C., Bacigaluppi, S., Cardim, D. & ark. (2016) Non-invasive assessment of intracranial pressure. *Acta Neurol Scand*, 134(1), 4-21. Doi: 10.1111/ane.12527

Rolland, W.B., Lekic, T., Krafft, P.R. & ark. (2013) Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol*, 241, 45-55. Doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009

Rosand, J., Schwamm, L.H. (2001) Management of brain edema complicating stroke. *Journal of Intensive Care Medicine*, 16(3), 128-141.

Simard, J.M., Kent, T.A. Chen, M. & ark. (2007) Brain oedema in focal ischaemia: Molecular pathophysiology and theoretical implications. *The Lancet Neurology*, 6(3), 258-268. Doi: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8

Yan, Y., Dempsey, R.J., Flemmer, A. & ark. (2003) Inhibition of na(+)-k(+)-cl(-) cotransporter during focal cerebral ischemia decreases edema and neuronal damage. *Brain Res*, 961(1), 22-31. Doi: 10.1016/s0006-8993(02)03832-5

Yao, Y., Zhang, Y., Liao, X. & ark. (2020) Potential therapies for cerebral edema after ischemic stroke: A mini review. *Front Aging Neurosci*, 12, 618819. Doi:10.3389/fnagi.2020.618819

Yao, Z., You, C., He, M. (2018) Effect and feasibility of therapeutic hypothermia in patients with hemorrhagic stroke: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg*, 111, 404-412. Doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.020

Wang, X., Chang, Y., He, Y. & ark. (2020) Glimepiride and glibenclamide have comparable efficacy in treating acute ischemic stroke in mice. *Neuropharmacology*, 162, 107845. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107845

Watts, M.E., Pocock, R., Claudianos, C. (2018) Brain energy and oxygen metabolism: Emerging role in normal function and disease. *Front. Mol. Neurosci*, 11(216). Doi: 10.3389/fnmol.2018.00216

Wilson, M.H. (2016) Monro-kellie 2.0: The dynamic vascular and venous pathophysiological components of intracranial pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 36(8), 1338-1350. Doi: 10.1177/0271678X16648711

Wu, T.Y., Sharma, G., Strbian, D., ve ark. (2017) Natural history of perihematomal edema and impact on outcome after intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 48(4), 873-879. Doi: 10.1161/STROKEAHA.116.014416

Sistematik Bir Literatür İncelemesi: Elektronik Sigaralar

Alperen AKSAKAL¹

Giriş

Elektronik sigara olarak da bilinen elektronik nikotin dağıtım sistemi, yalnızca genel popülasyonda değil, sağlık çalışanları arasında da önemli tartışmalara yol açmaktadır. Elektronik sigaralar (e-sigaralar), nikotin içeren sıvıları solunan bir buhar olarak vermek üzere aerosol haline getiren cihazlardır. Buharlaştırıcılar, vape kalemleri, vaping cihazları, juuls ve dab kalemleri dahil olmak üzere birçok farklı biçimde kullanıma sunulmuştur. Sigaralara göre bilinen toksik ve kanserojen maddelerin seviyeleri e-sigaralarda önemli ölçüde daha düşük olmasına rağmen e-sigaralarda buharlaşma sürecinin bir parçası olarak oluşan toksik maddeler olumsuz sağlık sonuçları doğurabilir. Çalışmamızın amacı e-sigaraları ve bileşenlerini tanımlamak, güvenlikleri ile ilgili literatürü gözden geçirmek, sigarayı bırakma üzerindeki etkileri ve kullanımlarıyla ilgili henüz cevaplanamamış konuları vurgulamaktadır.

Elektronik Nikotin Dağıtım Sistemleri ve Elektronik Sigaraların Yapısı

Elektronik nikotin dağıtım sistemleri (ENDS) olarak da bilinen elektronik e-sigaralar; nikotin, tatlandırıcı, katkı maddeleri ve propilen glikol ve/veya bitkisel gliserin çözeltisini ısıtarak nikotini tütün dumanı olmadan vermek üzere tasarlanmış cihazlardır. Bu cihazın ilki 2003 yılında Hong Kong'da LikHon tarafından icat edilmiştir (Hon, 2006). 2006 yılında Avrupa ve ABD'de satışa sunuldu. Birçok ülkede e-sigaralar piyasaya hükümet düzenlemesi olmadan tüketici ürünleri olarak girdi (Hajek, Etter, Benowitz, Eissenberg, & McRobbie, 2014). Sıvı içeren bir kartuş, bir atomizer (ısıtıcı elemanlı buharlaştırma odası) ve bir pilden oluşan e-sigaralar kullanıcılar tarafından cihaz özelliklerine bağlı olarak atomizeri soluyarak veya bir tuşa basarak çalıştırılır. Atomizer daha sonra kartuştaki sıvıyı ısıtır ve aerosol haline getirerek tütün dumanına benzeyen ancak tütün dumanı olmayan bir aerosol oluşturur. Bu işlem, geleneksel bir sigara içme deneyimini simüle eder, ancak yanma gerçekleşmez (Krishnan-Sarin et al., 2017). Başlangıçta geleneksel sigaralara benzeyecek şekilde tasarlanan e-sigaraların yeni versiyonlarında bu benzerlik daha azdır. Ayrıca yeni versiyonlarda daha yüksek konsantrasyonlarda nikotin sağlayabilen ısıtma elemanları, yeniden doldurulabilir kartuşlar ve yeniden şarj edilebilir piller bulunur (National Academies of Sciences et al., 2018).

E-sigaraların sıvı içeren bir kartuşu vardır. Bu kartuşta bulunan sıvıya e-likit denmektedir. E-likitler nikotin, propilen glikol/gliserol ve tatlandırıcılardan oluşmaktadır.

1. Nikotin; e-sigaraların nikotin düzeyi değişiklik göstermektedir. Nikotin düzeyi genellikle sıfırdan (nikotinsiz) 36 mg/mL'ye kadar değişebilir (National Academies of Sciences et al., 2018). E-sigaraların nikotin konsantrasyonları genellikle 6 mg/mL, 12 mg/mL, 18 mg/mL veya 24 mg/mL'dir. E-sigaraların bazılarında ise , nikotinin asit ile birleşmesi sonucu oluşan nikotin tuzları bulunur (Harvanko, Havel, Jacob, & Benowitz, 2020). Nikotin tuzları içeren e-sigaralar, kullanıcının boğazında farklı bir his uyandırabilir (Harvanko et al., 2020).

1. Dr. Öğr. Üyesi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0001-6883-3314

2.Propilen glikol/gliserol; çoğu e-sigara sıvısının ana bileşenleri olan nemlendiricilerdir; bazı ürünlerde etilen glikol de kullanılabilir (Hutzler et al., 2014).

3.Tatlandırıcılar; e-sigaralara aromalar eklemiş olabilir. Meyve, soda ve alkol aromaları dahil olmak üzere 7000'den fazla bilinen aroma mevcuttur (Zhu et al., 2014).

Bazı e-sigara sıvılarında kalay, kurşun, nikel, krom, manganez ve arsenik gibi metaller bulunmuştur (Olmedo et al., 2018). Ayrıca tespit edilen diğer bileşikler arasında tütüne özgü nitrozaminler, karbonil bileşikler ve fenolik bileşikler yer alır (Goniewicz et al., 2018).

Elektronik Sigara Kullanımının Prevelansı

E-sigara kullanımı genç yaş grupları ve erkekler arasında daha yaygındır (Cornelius, Loretan, Wang, Jamal, & Homa, 2022; T. W. Wang et al., 2018). E-sigara kullanıcıları genel olarak ürünü günlük olarak kullanmazlar (Coleman et al., 2017; Cullen et al., 2019; Mirbolouk et al., 2018). Yetişkin e-sigara kullanıcılarının büyük bir kısmı şu anda veya daha önce geleneksel sigara kullanmıştır (Mayer, Reyes-Guzman, Grana, Choi, & Freedman, 2020). Yapılan bir çalışma hiç sigara içmemiş yetişkinlerin yüzde 6,5'inin daha önce e-sigara kullandığını ve hiç sigara içmemiş olanların yüzde 1,1'inin mevcut e-sigara kullanıcıları olduğunu tespit etmiştir (Villarroel, Cha, & Vahratian, 2020). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalar daha önce sigara içmiş ve bazıları hiç sigara içmemiş yetişkinler arasında e-sigara kullanımında bir artış olduğunu göstermiştir. Bu verilere göre 2017'den 2018'e kadar, daha önce sigara içenler arasında mevcut e-sigara kullanımının yaygınlığı yüzde 4,2'den yüzde 5,5'e yükselmiş (Bao, Liu, Du, Snetselaar, & Wallace, 2020). Genç yetişkinler arasında, mevcut e-sigara kullanımı 2014'ten 2018'e, daha önce sigara içenler arasında yüzde 10,4'ten 36,5'e ve hiç sigara içmeyenler arasında yüzde 1,5'ten yüzde 4,6'ya yükselmiştir (Dai & Leventhal, 2019).

Yapılan bir araştırmanın anketlerinde ve kesitsel ikincil veri analizlerinin sonuçlarına göre e-sigara kullanıcılarının çoğu bu ürünleri geleneksel sigarayı bırakmak veya tütünle ilgili hastalık riskini azaltmak için bir araç olarak görmektedir (Kalkhoran et al., 2017; Mayer et al., 2020).

Elektronik Sigaraların Zararlı Etkileri

E-sigaraların zararlı etkileri sadece nikotine bağlı değildir. Cihazlar tarafından üretilen aerosollere ve cihazlara bağlı risklerde vardır.

1.Nikotin maruziyetine bağlı olarak; geleneksel sigara kullanıcılarında olduğu gibi e-sigara kullanıcılarında da kalp hızı artar (Vansickel & Eissenberg, 2013). Verilen nikotin miktarı ve kandaki nikotin seviyesi, e-sigara likitindeki nikotin konsantrasyonuna, likitteki diğer bileşenlere, nefes alma yoğunluğuna, cihaz özelliklerine bağlı olarak değişir (DeVito & Krishnan-Sarin, 2018). Deneyimli e-sigara kullanıcıları, acemi kullanıcılara kıyasla daha uzun nefesler alma ve cihazı daha yoğun kullanma eğilimindedir. Sonuç olarak deneyimli kullanıcılar geleneksel sigaraların içilmesiyle elde edilen seviyelere daha çok benzeyen daha yüksek kan nikotin seviyelerine sahiptirler (Dawkins & Corcoran, 2014; Farsalinos, Romagna, Tsiapras, Kyrzopoulos, & Voudris, 2013).

2.Aerosol maruziyeti; e-sigaralar, kullanıcıyı sigara dumanının bileşenlerinin çoğuna (örneğin katran, oksitleyici gazlar ve karbon monoksit) maruz bırakmaz ve bunlar tütün kaynaklı hastalıkların çoğundan sorumludur (Grana, Benowitz, & Glantz, 2014). Ancak üretilen e-sigaraların çoğu toksik kimyasal maddeler içerir.

2019 yılında, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), e-sigara cihazlarının kullanımıyla bağlantılı iki binden fazla şüpheli ciddi akciğer hastalığı vakası (e-sigara veya vaping, ürün kullanımına bağlı akciğer hasarı [EVALI]) bildirdi (Blount et al., 2019; Chatham-Stephens et al., 2019; Werner et al., 2020). Bu vakaların çoğunda, tetrahidrokanabinol (THC), semptom başlangıcından sonraki üç ay içinde solunmuştu. Birçok hasta aynı zamanda nikotin de solunmuştu (Chatham-Stephens et al., 2019). Gayri resmi veya yasa dışı kaynaklardan elde edilen E vitamini

asetat ile kontamine olmuş yeniden doldurulmuş e-sigara kartuşlarının EVALI vakaları ile güçlü şekilde ilişkili olduğu etkilenen hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj örnekleri ile ortaya konuldu (Blount et al., 2019). EVALI'nin ortaya çıkmasından önce, çoğu uzman e-sigara aerosolünü solumanın zararlı olma olasılığının sigara dumanını solumaktan daha az olduğuna inanıyordu (Abrams, 2014).

Uzun süreli e-sigara kullanımının sonuçları büyük ölçüde bilinmemektedir. E-sigaralarda bulunan toksik ve kanserojen maddelerin seviyeleri kullanılan e-sigara likitinin bileşenlerine ve cihazın özelliklerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir (Kosmider et al., 2014). Propilen glikol ve gliserolün ısıtılıp aerosol haline getirildiği zaman oluşabilecek kanserojen etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Yüksek sıcaklıklarda propilen glikol bir insan kanserojeni olan propilenoksite dönüşebilir (Laino et al., 2012). Hem propilen glikol hem de gliserol, e-sigarada kullanılan pilin voltajına bağlı olarak kanserojen olan formaldehit ve asetaldehite ayrışabilir (Jensen, Luo, Pankow, Strongin, & Peyton, 2015; Kosmider et al., 2014). E-sigaralarda eser miktarlarda geleneksel sigaralarda bulunan seviyelerden çok daha düşük başka kanserojen bileşikler de bulunmuştur. Bunlar; tütüne özgü nitrozaminler, karbonil bileşikler, metaller, uçucu organik bileşikler ve fenolik bileşiklerdir (Goniewicz et al., 2018; Ward, Yaman, & Ebbert, 2020).

E-sigara kullanımının uzun dönemde kardiyovasküler etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ancak geleneksel sigara kullanımına göre risklerin çok daha düşük olduğu düşünülmektedir. E-sigara kullanımına bağlı kardiyovasküler risk artışına neden olan aerosol bileşenleri arasında nikotin, oksitleyici kimyasallar ve akrolein bulunur (Benowitz & Fraiman, 2017). Yapılan bir çalışmada, en az bir yıl boyunca e-sigara kullanımının artan oksidatif strese bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ortaya konulmuştur (Moheimani, Bhetraratana, Yin, et al., 2017). Bu çalışmaya karşılık yapılan başka bir çalışmada nikotin içeren e-sigaraya akut maruziyetin artmış oksidatif stres ile ilişkili olmadığı ancak artmış kardiyak sempatik sinir aktivitesi ile ilişkili olduğunu bulunmuştur (Moheimani, Bhetraratana, Peters, et al., 2017). Ayrıca yapılan çalışmalarda nikotin içeren e-sigara kullanımını kan basıncında hafif ve kısa süreli bir artışa neden olabileceği ortaya konulmuştur ancak kan basıncı üzerindeki uzun dönemli etkileri belirsizdir (Moheimani, Bhetraratana, Peters, et al., 2017).

E-sigara aerosolünün solunum fonksiyonları üzerindeki etkisi net olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalar özellikle ergenlerde öksürük ve astım semptomlarını arttırdığını düşündürmektedir. Ancak bu etki geleneksel sigaralarla kıyaslandığında çok daha düşüktür (Gotts, Jordt, McConnell, & Tarran, 2019). Yapılan bir ankette, e-sigara kullanımının sigara kullanma durumundan bağımsız olarak özellikle solunum semptomlarından öksürük ve balgamı arttırdığı tespit edilmiştir (M. P. Wang, Ho, Leung, & Lam, 2016). Ayrıca tatlandırıcıların solunmasının da solunum fonksiyonu üzerindeki etkisi belirsizdir (Barrington-Trimis, Samet, & McConnell, 2014). Bazı araştırmalar sitotoksikite ile e-sigara likitlerinde kullanılan özellikle tatlı ve tarçın aromaları arasında bağlantı bulmuştur (Farsalinos, Kistler, Gillman, & Voudris, 2015). Solunum yolu hastalıkları ile ilişkili bir kimyasal olan diasetiltatlı aromalı e-sigaralarda bulunmuştur (Allen et al., 2016).

E-sigaralardan kaynaklanan kanser riskini inceleyen herhangi bir gözlemsel veri mevcut değildir ancak e-sigara kullanan yetişkinlerde kanser riskinin geleneksel sigara içenlere göre çok daha düşük olduğu düşünülmektedir (Rigotti, 2018).

3.Cihazlara bağlı riskler; e-sigara cihazlarının yanıklara, patlayıcı yaralanmalara ve kimyasal yaralanmalara neden olduğu bildirilmiştir (Meernik, Williams, Cairns, Grant, & Goldstein, 2016).

Elektronik Sigara Kullanımının Sigara İçmeyenler ve Gençler Arasındaki Olumsuz Etkileri

Sigara kullanmayanlar geleneksel sigaraları bırakmalarına yardımcı olmak için e-sigara kullanmazlar. Bundan dolayı geleneksel sigaraların verdiği zararı azaltacak bir etkisi yoktur. Sigara

kullanmayanlar ve gençler arasında e-sigara kullanımıyla ilgili endişeler vardır. Bunlardan en önemlisi nikotin bağımlılığıdır. E-sigara kullanımı sigara kullanmayanlar ve gençler arasında nikotin bağımlılığı oluşma riskini artırır ve geleneksel sigaralar kullanımına yol açabilir (Leventhal et al., 2015). Yapılan bir çalışmada e-sigara ve diğer tütün türlerinin kullanımı ile geleneksel sigara kullanımı arasında bir ilişki görülmüştür. Sigara kullanımına ilişkin diğer risk faktörleri ortadan kaldırıldıktan sonra e-sigara kullanımının geleneksel sigaralar da dahil olmak üzere herhangi bir yanıcı tütün ürünü kullanma olasılığını arttırdığı tespit edilmiş (Leventhal et al., 2015). Ayrıca e-sigara kullanımı, geleneksel sigara kullanımına katkıda bulunabilecek sigara içme davranışını normalleştirebilir.

E-sigara kullanımının özellikle gençler arasında nikotin bağımlılığına açılan bir kapı olabileceği endişeleri göz önüne alındığında, birçok halk sağlığı yetkilisi gençlerin tütün kullanımını azaltmak için kullanılan stratejilere benzer şekilde, e-sigara pazarlamasının ve reklamlarının gençlere sınırlandırılmasını ve tatlandırıcıların yasaklanmasını tavsiye etmiştir (Walley & Jensen, 2015).

Elektronik Sigaraların Sigara Bırakmadaki Rolü

E-sigaraların sigarayı bırakmaya yönelik güvenliğini ve etkinliğini tam olarak değerlendirmek için yeterince çalışma yoktur (Eisenberg et al., 2020). Ancak e-sigaralar geleneksel sigaralara çok benzediği için ve kullanıcının elden ağza sigara içme ritüeline devam etmesine izin verdiği için, sigarayı bırakmaya yönelik diğer ilaçlara göre kullanıcılar için daha çekici olabilir (Steinberg et al., 2014). Yapılan küçük çaplı çalışmalarda, e-sigaraların geleneksel sigara isteğini ve nikotin yoksunluk semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (Dawkins & Corcoran, 2014). Ancak e-sigaraların sigarayı bırakmak isteyenleri bilinen güvenlik ve etkinliğe sahip sigara bırakma ilaçlarını kullanmaktan vazgeçirebileceğine yönelik teorik bir endişe vardır (Grana et al., 2014). Amerikan Toraks Derneği, sigarayı bırakmak için e-sigaralar yerine kanıtlanmış farmakoterapi kullanılmasını önermektedir. ABD Önleyici Hizmetler Görev Gücü, sigarayı bırakmak için e-sigaraların yararlarını ve zararlarını tam olarak değerlendirmek için kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır (Krist et al., 2021).

E-sigaraların mevcut farmakoterapilere kıyasla uzun vadeli etkinliği ve güvenliği belirsiz olsada, e-sigaraların sigarayı bırakmada etkili olduğuna dair randomize klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar artmaktadır (Eisenberg et al., 2020). Yapılan randomize bir çalışmada, e-sigaraların sigara bırakmada nikotin replasman tedavisinden (NRT) daha etkili olduğu ortaya konmuştur (Hajek et al., 2019). Yapılan çalışmada katılımcılara üç ay boyunca e-sigara ya da kendi seçtikleri nikotin yerine geçen ürünler verilmiştir. Bir yılda biyokimyasal olarak kanıtlanmış sigara bırakma oranları, e-sigara kullanıcı grubunda yüzde 18,0 iken NRT grubunda sadece yüzde 9,9'du. Ancak bir yılda sigarayı bırakanlar arasında, e-sigara grubundakilerin yüzde 80'i e-sigara kullanmaya devam ediyordu. NRT grubunda ise NRT kullanmaya devam edenler %9'du. Yapılan başka bir çalışmada katılımcılar rastgele 3 gruba ayrıldı. Gruplar nikotin içeren (16 mg) e-sigaralar, nikotinsiz e-sigaralar veya 21 mg nikotin bantları (Bullen et al., 2013) olarak belirlendi. Altı ayda, biyokimyasal olarak doğrulanmış sigara bırakma oranları tüm gruplarda çok düşüktü (sırasıyla yüzde 7'ye karşı yüzde 4'e karşı yüzde 6) ve gruplar arasında önemli farklılıklar yoktu.

Gözlemsel çalışmalar e-sigaraların klinik deneylerden ziyade fiili uygulamada nasıl kullanıldığına dair kanıt sağlar. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler oldukça karışıktır. Bazı çalışmalar, e-sigara kullanımı ile sigarayı bırakma veya azaltma arasında bir ilişki olduğunu öne sürmektedir (Kalkhoran, Chang, & Rigotti, 2020). Ancak daha önce yapılan birçok çalışma e-sigara kullanımının sigarayı bırakma veya sigarayı azaltma oranlarıyla ilişkili olmadığını öne sürmektedir (Adkison et al., 2013).

Geleneksel sigaraları e-sigaralar ile değiştirmenin varsayılan primer faydası tamamen e-sigaraya geçenler için geleneksel sigara kullanımının olumsuz sağlık sonuçlarında gözlenen azalmadır. Bu durum nüfusun geleneksel sigara içme oranını azaltabilir ve tütüne bağlı morbidite ve mortalite riskinde azalmaya yol açabilir. Teorik olarak, tütüne bağlı hastalık ve ölüm oranındaki azalma, e-sigaraların uzun vadeli olumsuz etkileriyle dengelenebilir. E-sigaralar ile geleneksel

sigaraların birlikte kullanımını içilen geleneksel sigara sayısını azaltırsa tütüne bağlı kronik hastalık riskini azaltabilir. Ancak geleneksel sigara içme miktarı ile hastalıklar arasındaki ilişki her zaman doğru orantılı değildir. Örneğin, az miktarda dumana maruziyet bile koroner arter hastalığı riskini artırabilir.

Sonuç ve Öneriler

Özetlemek gerekirse; e-sigaralar genellikle nikotin içeren elektronik cihazlardır. Sıvı içeren kartuş, atomizer ve bir pilden oluşurlar. Kullanıcı sıvıyı ısıtmak ve solumak için bir aerosol üreten atomizeri çalıştırır. Tüm markalarda e-sigara likitlerinde bulunan ana bileşenler nikotin, propilen glikol/gliserol ve çeşitli aromalardır.

Yetişkinler, ortaokul ve lise öğrencileri arasında e-sigara kullanımını son on yılda artmıştır. Çoğu yetişkin e-sigara kullanıcısı aynı zamanda geleneksel sigara da kullanmaktadır. E-sigara kullanıcılarının büyük çoğunluğu e-sigaraları sigarayı bırakmak veya azaltmak için bir araç olarak görmektedir.

E-sigaraların olumsuz etkileri nikotin maruziyetine ek olarak cihazlar tarafından üretilen diğer aerosol bileşenlerine ve cihazların kullanım risklerine de bağlıdır. Günümüzde E-sigarlardan kaynaklanan uzun dönemde kanser riskini inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir. Ancak e-sigara kullanımında kanser riskinin geleneksel sigara içenlere göre çok daha düşük olduğu düşünülmektedir. 2019 yılında elektronik sigaralarda bulunan E vitamini asetatına bağlı olarak geliştiği düşünülen EVALI tanımlandı.

Sonuç olarak yetişkinler için e-sigaraların etkili bir sigara bırakma yöntemi olduğu düşünülse de özellikle uzun vadede oluşacak riskler belirsizliğini koruyor. Klinisyenlerce sigara bırakma yöntemi olarak farmakoterapi ve FDA tarafından onaylanmış sigara bırakma yöntemleri (NRT) önermelidir. E-sigaralar özellikle gençlerde tütün ürünlerine başlama ihtimalini arttırabilir. Ayrıca e-sigaralar sigara kullanmanın kabul edilebilir olmadığı yerlerde tütün kullanımını yeniden normalleştirme ve nikotin bağımlılığına yol açma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

- Abrams, D. B. (2014). Promise and peril of e-cigarettes: can disruptive technology make cigarettes obsolete? *Jama*, *311*(2), 135-136. doi:10.1001/jama.2013.285347
- Adkison, S. E., O'Connor, R. J., Bansal-Travers, M., Hyland, A., Borland, R., Yong, H. H., . . . Fong, G. T. (2013). Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med*, *44*(3), 207-215. doi:10.1016/j.amepre.2012.10.018
- Allen, J. G., Flanigan, S. S., LeBlanc, M., Vallarino, J., MacNaughton, P., Stewart, J. H., & Christiani, D. C. (2016). Flavoring Chemicals in E-Cigarettes: Diacetyl, 2,3-Pentanedione, and Acetoin in a Sample of 51 Products, Including Fruit-, Candy-, and Cocktail-Flavored E-Cigarettes. *Environ Health Perspect*, *124*(6), 733-739. doi:10.1289/ehp.1510185
- Bao, W., Liu, B., Du, Y., Snetselaar, L. G., & Wallace, R. B. (2020). Electronic Cigarette Use Among Young, Middle-aged, and Older Adults in the United States in 2017 and 2018. *JAMA Intern Med*, *180*(2), 313-314. doi:10.1001/jamainternmed.2019.4957
- Barrington-Trimis, J. L., Samet, J. M., & McConnell, R. (2014). Flavorings in electronic cigarettes: an unrecognized respiratory health hazard? *Jama*, *312*(23), 2493-2494. doi:10.1001/jama.2014.14830
- Benowitz, N. L., & Fraiman, J. B. (2017). Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol*, *14*(8), 447-456. doi:10.1038/nrcardio.2017.36
- Blount, B. C., Karwowski, M. P., Morel-Espinosa, M., Rees, J., Sosnoff, C., Cowan, E., . . . Pirkle, J. L. (2019). Evaluation of Bronchoalveolar Lavage Fluid from Patients in an Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - 10 States, August-October 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *68*(45), 1040-1041. doi:10.15585/mmwr.mm6845e2
- Bullen, C., Howe, C., Laugesen, M., McRobbie, H., Parag, V., Williman, J., & Walker, N. (2013). Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet*, *382*(9905), 1629-1637. doi:10.1016/s0140-6736(13)61842-5
- Chatham-Stephens, K., Roguski, K., Jang, Y., Cho, P., Jatlaoui, T. C., Kabbani, S., . . . Ritchey, M. D. (2019). Characteristics of Hospitalized and Nonhospitalized Patients in a Nationwide Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury - United States, November 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *68*(46), 1076-1080. doi:10.15585/mmwr.mm6846e1
- Coleman, B. N., Rostron, B., Johnson, S. E., Ambrose, B. K., Pearson, J., Stanton, C. A., . . . Hyland, A. (2017). Electronic cigarette use among US adults in the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) Study, 2013-2014. *Tob Control*, *26*(e2), e117-e126. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053462
- Cornelius, M. E., Loretan, C. G., Wang, T. W., Jamal, A., & Homa, D. M. (2022). Tobacco Product Use Among Adults - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *71*(11), 397-405. doi:10.15585/mmwr.mm7111a1
- Cullen, K. A., Gentzke, A. S., Sawdey, M. D., Chang, J. T., Anic, G. M., Wang, T. W., . . . King, B. A. (2019). e-Cigarette Use Among Youth in the United States, 2019. *Jama*, *322*(21), 2095-2103. doi:10.1001/jama.2019.18387
- Dai, H., & Leventhal, A. M. (2019). Prevalence of e-Cigarette Use Among Adults in the United States, 2014-2018. *Jama*, *322*(18), 1824-1827. doi:10.1001/jama.2019.15331
- Dawkins, L., & Corcoran, O. (2014). Acute electronic cigarette use: nicotine delivery and subjective effects in regular users. *Psychopharmacology (Berl)*, *231*(2), 401-407. doi:10.1007/s00213-013-3249-8

DeVito, E. E., & Krishnan-Sarin, S. (2018). E-cigarettes: Impact of E-Liquid Components and Device Characteristics on Nicotine Exposure. *Curr Neuropharmacol*, 16(4), 438-459. doi:10.2174/1570159x15666171016164430

Eisenberg, M. J., Hébert-Losier, A., Windle, S. B., Greenspoon, T., Brandys, T., Fülöp, T., . . . Fillion, K. B. (2020). Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, 324(18), 1844-1854. doi:10.1001/jama.2020.18889

Farsalinos, K. E., Kistler, K. A., Gillman, G., & Voudris, V. (2015). Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine Tob Res*, 17(2), 168-174. doi:10.1093/ntr/ntu176

Farsalinos, K. E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., & Voudris, V. (2013). Evaluating nicotine levels selection and patterns of electronic cigarette use in a group of "vapers" who had achieved complete substitution of smoking. *Subst Abuse*, 7, 139-146. doi:10.4137/sart.S12756

Goniewicz, M. L., Smith, D. M., Edwards, K. C., Blount, B. C., Caldwell, K. L., Feng, J., . . . Hyland, A. J. (2018). Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. *JAMA Netw Open*, 1(8), e185937. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5937

Gotts, J. E., Jordt, S. E., McConnell, R., & Tarran, R. (2019). What are the respiratory effects of e-cigarettes? *Bmj*, 366, l5275. doi:10.1136/bmj.l5275

Grana, R., Benowitz, N., & Glantz, S. A. (2014). E-cigarettes: a scientific review. *Circulation*, 129(19), 1972-1986. doi:10.1161/circulationaha.114.007667

Hajek, P., Etter, J. F., Benowitz, N., Eissenberg, T., & McRobbie, H. (2014). Electronic cigarettes: review of use, content, safety, effects on smokers and potential for harm and benefit. *Addiction*, 109(11), 1801-1810. doi:10.1111/add.12659

Hajek, P., Phillips-Waller, A., Przulj, D., Pesola, F., Myers Smith, K., Bisal, N., . . . McRobbie, H. J. (2019). A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. *N Engl J Med*, 380(7), 629-637. doi:10.1056/NEJMoa1808779

Harvanko, A. M., Havel, C. M., Jacob, P., & Benowitz, N. L. (2020). Characterization of Nicotine Salts in 23 Electronic Cigarette Refill Liquids. *Nicotine Tob Res*, 22(7), 1239-1243. doi:10.1093/ntr/ntz232

Hon, L. (2006). Flameless electronic atomizing cigarette. In: Google Patents.

Hutzler, C., Paschke, M., Kruschinski, S., Henkler, F., Hahn, J., & Luch, A. (2014). Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol*, 88(7), 1295-1308. doi:10.1007/s00204-014-1294-7

Jensen, R. P., Luo, W., Pankow, J. F., Strongin, R. M., & Peyton, D. H. (2015). Hidden formaldehyde in e-cigarette aerosols. *N Engl J Med*, 372(4), 392-394. doi:10.1056/NEJMc1413069

Kalkhoran, S., Alvarado, N., Vijayaraghavan, M., Lum, P. J., Yuan, P., & Satterfield, J. M. (2017). Patterns of and reasons for electronic cigarette use in primary care patients. *J Gen Intern Med*, 32(10), 1122-1129. doi:10.1007/s11606-017-4123-x

Kalkhoran, S., Chang, Y., & Rigotti, N. A. (2020). Electronic Cigarette Use and Cigarette Abstinence Over 2 Years Among U.S. Smokers in the Population Assessment of Tobacco and Health Study. *Nicotine Tob Res*, 22(5), 728-733. doi:10.1093/ntr/ntz114

Kosmider, L., Sobczak, A., Fik, M., Knysak, J., Zaciera, M., Kurek, J., & Goniewicz, M. L. (2014). Carbonyl compounds in electronic cigarette vapors: effects of nicotine solvent and battery output voltage. *Nicotine Tob Res*, 16(10), 1319-1326. doi:10.1093/ntr/ntu078

Krishnan-Sarin, S., Morean, M., Kong, G., Bold, K. W., Camenga, D. R., Cavallo, D. A., . . . Wu, R. (2017). E-Cigarettes and "Dripping" Among High-School Youth. *Pediatrics*, *139*(3). doi:10.1542/peds.2016-3224

Krist, A. H., Davidson, K. W., Mangione, C. M., Barry, M. J., Cabana, M., Caughey, A. B., . . . Wong, J. B. (2021). Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*, *325*(3), 265-279. doi:10.1001/jama.2020.25019

Laino, T., Tuma, C., Moor, P., Martin, E., Stolz, S., & Curioni, A. (2012). Mechanisms of propylene glycol and triacetin pyrolysis. *J Phys Chem A*, *116*(18), 4602-4609. doi:10.1021/jp300997d

Leventhal, A. M., Strong, D. R., Kirkpatrick, M. G., Unger, J. B., Sussman, S., Riggs, N. R., . . . Audrain-McGovern, J. (2015). Association of Electronic Cigarette Use With Initiation of Combustible Tobacco Product Smoking in Early Adolescence. *Jama*, *314*(7), 700-707. doi:10.1001/jama.2015.8950

Mayer, M., Reyes-Guzman, C., Grana, R., Choi, K., & Freedman, N. D. (2020). Demographic Characteristics, Cigarette Smoking, and e-Cigarette Use Among US Adults. *JAMA Netw Open*, *3*(10), e2020694. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.20694

Meernik, C., Williams, F. N., Cairns, B. A., Grant, E. J., & Goldstein, A. O. (2016). Burns from e-cigarettes and other electronic nicotine delivery systems. *Bmj*, *354*, i5024. doi:10.1136/bmj.i5024

Mirbolouk, M., Charkhchi, P., Kianoush, S., Uddin, S. M. I., Orimoloye, O. A., Jaber, R., . . . Blaha, M. J. (2018). Prevalence and Distribution of E-Cigarette Use Among U.S. Adults: Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2016. *Ann Intern Med*, *169*(7), 429-438. doi:10.7326/m17-3440

Moheimani, R. S., Bhetraratana, M., Peters, K. M., Yang, B. K., Yin, F., Gornbein, J., . . . Middlekauff, H. R. (2017). Sympathomimetic Effects of Acute E-Cigarette Use: Role of Nicotine and Non-Nicotine Constituents. *J Am Heart Assoc*, *6*(9). doi:10.1161/jaha.117.006579

Moheimani, R. S., Bhetraratana, M., Yin, F., Peters, K. M., Gornbein, J., Araujo, J. A., & Middlekauff, H. R. (2017). Increased Cardiac Sympathetic Activity and Oxidative Stress in Habitual Electronic Cigarette Users: Implications for Cardiovascular Risk. *JAMA Cardiol*, *2*(3), 278-284. doi:10.1001/jamacardio.2016.5303

National Academies of Sciences, E., Medicine, Health, Medicine, D., Board on Population, H., Public Health, P., & Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery, S. (2018). In D. L. Eaton, L. Y. Kwan, & K. Stratton (Eds.), *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2018 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.

Olmedo, P., Goessler, W., Tanda, S., Grau-Perez, M., Jarmul, S., Aherrera, A., . . . Rule, A. M. (2018). Metal Concentrations in e-Cigarette Liquid and Aerosol Samples: The Contribution of Metallic Coils. *Environ Health Perspect*, *126*(2), 027010. doi:10.1289/ehp2175

Rigotti, N. A. (2018). Balancing the Benefits and Harms of E-Cigarettes: A National Academies of Science, Engineering, and Medicine Report. *Ann Intern Med*, *168*(9), 666-667. doi:10.7326/m18-0251

Steinberg, M. B., Zimmermann, M. H., Delnevo, C. D., Lewis, M. J., Shukla, P., Coups, E. J., & Foulds, J. (2014). E-cigarette versus nicotine inhaler: comparing the perceptions and experiences of inhaled nicotine devices. *J Gen Intern Med*, *29*(11), 1444-1450. doi:10.1007/s11606-014-2889-7

Vansickel, A. R., & Eissenberg, T. (2013). Electronic cigarettes: effective nicotine delivery after acute administration. *Nicotine Tob Res*, *15*(1), 267-270. doi:10.1093/ntr/ntr316

Villarroel, M. A., Cha, A. E., & Vahratian, A. (2020). Electronic cigarette use among US adults, 2018.

Walley, S. C., & Jenssen, B. P. (2015). Electronic Nicotine Delivery Systems. *Pediatrics*, *136*(5), 1018-1026. doi:10.1542/peds.2015-3222

Wang, M. P., Ho, S. Y., Leung, L. T., & Lam, T. H. (2016). Electronic Cigarette Use and Respiratory Symptoms in Chinese Adolescents in Hong Kong. *JAMA Pediatr*, *170*(1), 89-91. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3024

Wang, T. W., Gentzke, A., Sharapova, S., Cullen, K. A., Ambrose, B. K., & Jamal, A. (2018). Tobacco Product Use Among Middle and High School Students - United States, 2011-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, *67*(22), 629-633. doi:10.15585/mmwr.mm6722a3

Ward, A. M., Yaman, R., & Ebbert, J. O. (2020). Electronic nicotine delivery system design and aerosol toxicants: A systematic review. *PLoS One*, *15*(6), e0234189. doi:10.1371/journal.pone.0234189

Werner, A. K., Koumans, E. H., Chatham-Stephens, K., Salvatore, P. P., Armatas, C., Byers, P., . . . Reagan-Steiner, S. (2020). Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med*, *382*(17), 1589-1598. doi:10.1056/NEJMoa1915314

Zhu, S. H., Sun, J. Y., Bonnevie, E., Cummins, S. E., Gamst, A., Yin, L., & Lee, M. (2014). Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. *Tob Control*, *23 Suppl 3*(Suppl 3), iii3-9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051670

Apoptozis ve Apoptozisin Belirlenmesinde Kullanılan Teknikler

Aslıhan, ŞAYLAN

Giriş

Bir hücrenin temel amacı yaşamı boyunca canlı kalmaktır. Çoğalma olayları kadar ölüm mekanizmasının anahtarını da elinde tutmak, vücuttaki canlı ve ölü hücreler arasındaki dengeyi sağlamada hücreler için hayati öneme sahiptir (Kiraz&ark,2016). Çok hücreli organizmalarda homeostaz sağlanması için çeşitli hücre ölümü türleri tanımlanmıştır: apoptozis, otofaji, nekroz, mitotik katastrof, anoikis, eksitotoksisite, wallerian dejenerasyonu ve derinin kornifikasyonu gibi. Ölüm türü ne olursa olsun neredeyse her ölmekte olan ya da ölü hücrenin nihai kaderi, aktif fagositler tarafından ortadan kaldırılmasıdır. Bu süreç; organizmaların gelişimi ve homeostazı için önemlidir, çünkü malforme veya yetersiz klirens, sistemik lupus eritematozus, kistik fibroz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil olmak üzere birçok insan patolojisine yol açabilir (Krysko&ark,2008).

Hücrel ölüm mekanizmalarından biri olan ve programlı hücre ölümü olarak da bilinen apoptozis, herhangi bir hücrenin belirli veya gerekli koşullar altında uygun bir şekilde ölme süreci olarak tanımlanabilir (Kaczanowski,2016). Apoptozis, organizmadaki hücre sayısını sabit tutmak için doğal homeostatik mekanizmanın bir parçasıdır ve dokunun; gelişme, büyüme, yaşlanma sırasında hasar gören veya artık yönetilemeyen, artan sayıda istenmeyen hücreleri ortadan kaldırmasına yardımcı olur. Ayrıca, tam ve normal bir organizma oluşturmak için embriyonun erken gelişimi ve farklılaşmasında da çok önemli roller oynar (Kiraz&ark,2016).

Apoptozisin Tarihçesi

Yunanca 'apoptozis' kelimesi sonbaharda yaprakların ağaçlardan dökülmesini tanımlamak için kullanılmıştır. 'Apoptozis' teriminin tıpta ilk kullanımı, bu kelimeyi kırıkların bandajlarla tedavisinden kaynaklanan kangreni tanımlamak için kullanan Hipokrat'a aittir. Hipokrat'ın neredeyse 2000 yıl önce, bu kelimeyi tam olarak hücre/doku ölümünün fizyolojik bir biçimini tanımlamak için kullanmış olması ilginçtir (Diamantis&ark,2008). M. Ernst ve A. Glucksmann (1951) ise hücre ölümünün normal embriyonik gelişimin ayrılmaz bir parçası olduğunu ilk kez keşfettiler. Lockshin (1965); istenmeyen hücreleri ortadan kaldıran fizyolojik bir süreç olan böcek metamorfoz sürecinde görülen hücre ölümünü tanımladı. Hücrel süreçler benzer görünse de "apoptozis" terimi Kerr ve arkadaşları tarafından bulundu. 1970'lerin başında bazı hücrelerin ultrastrüktürel özelliklerini tanımlamak için kullanıldı. Bu durum, hücrelerin kaderlerini önceden belirleyen içsel bir intihar programına sahip olduğu kavramını doğurdu (Duque&Eduardo,2005).

Kerr ve ark.'nın (1972), çeşitli memeli doku kesitlerinde gözlemledikleri apoptozis, nükleer yoğunlaşma ve hücrel parçalanma ile karakterize edildi, ardından parçaların yakındaki hücreler tarafından fagositozu izledi. Apoptozisin genetik olarak kodlanmış proteinler tarafından üretildiği henüz anlaşılmasa da, ölmekte olan hücrelerde değişmez ve koordineli bir programın başlatıldığı görüldü (Letai,2017). 20. yüzyılda biyolojide dönüm noktası niteliğindeki keşifler, araştırmacıları, 1972'de Kerr tarafından apoptozis tanımından hemen sonra apoptotik mekanizmaları keşfetmeye yöneltti (Diamantis&ark,2008). Sulston (1976), yuvarlak kurt *Caenorhabditis elegans*'ın gelişimi sırasında meydana gelen benzer bir programlanmış hücre ölümü biçimine dikkat çekti ve hücre ölümünün belirli hücrelerde, belirli zamanlarda meydana geldiğini öne sürdü. Sonrasında

programlanmış hücre ölüm yollarının genetik olarak kodlandığına dair ilk kanıtı sunan H. Robert Horvitz'e (2002) Fizyolojide Nobel Tıp Ödülü verildi (Letai,2017).

Apoptozis

Apoptozis, ileri düzeyde programlanmış bir hücre ölümü sürecidir (Kaczanowski,2016). Hücre ölümünün travmatik bir versiyonu olan nekrozdan farklı olarak apoptozis, organizmanın yararı için belirli hücreleri feda etmek üzere verilen rasyonel ve aktif bir karardır ve rutin olarak gerçekleştirilen normal bir fizyolojik süreçtir. İlgili araştırma alanlarında hala pek çok bilinmezlik olsa da, apoptozisin çok hücreli organizmalara koordineli bir şekilde avantajlar sağladığı, bu sayede organizmaların homeostazını koruduğu ve yaşam döngüsüne faydaları olduğu belgelenmiştir. Hem çok hücreli organizmalar hem de araştırmacılar için önemi, çeşitli biyolojik tepkimelerden ve apoptozisle ilgili değişikliklerden, örneğin embriyonik gelişim, hücre yenilenmesi/ döngüsü ve harici olarak indüklenen hücre ölümü (kimyasallar, radyasyonlar, vb.) ile çıkarılabilir. Apoptozisin biyomedikal alanda yaygın olarak kullanılan bir işlevi de, küçük molekülü ilaçlar gibi harici olarak uygulanan apoptozisi indükleyen uyarılara yanıt olarak kanser hücrelerinin yok edilmesidir (Xu&ark,2019).

Apoptozis, dokularda işlevsiz hücrelerin birikmesini önlemek için herhangi bir ajan tarafından hasar görmüş, strese girmiş veya uyarılmış hücrelere karşı bir savunma mekanizmasıdır (Kiraz&ark,2016). Apoptozis; uygun şekilde işlevini yerine getirmezse mutasyonlar hücrelerde birikmeye devam edebilir ve bu da sonunda kanser oluşumuna, otoimmün hastalıklara, AIDS veya nörodejeneratif bozukluklar gibi hastalıklara yol açabilir (Peña-Blanco&García-Sáez,2018). Bununla birlikte, apoptozis iyi tanımlanmış ve anlaşılabilir hücre ölüm türüdür. Bir dizi gen ailesini içeren apoptozisi düzenleyici yollar, işlem sırasında hücrelerdeki spesifik morfolojik ve biyokimyasal değişiklikleri düzenler (Kiraz&ark,2016). Apoptozisin iki farklı yolu vardır: dışsal ve içsel yol. Apoptozisin içsel (intrinsik) yolu, mitokondriyal düzenleme ile karakterize edilirken dışsal (ekstrinsik) yol, apoptozisin reseptör aracılı olarak başlatılmasını ifade eder (Erekat,2022). Bu yollar; kaspazlar olarak bilinen aktive edici sistemin proteazların nihai sonucunu paylaşıyorlar da, mekanizmalar oldukça farklıdır (Letai,2017). Apoptozisin kusursuz uygulaması; çok çeşitli proteinlerin ve sinyal transdüsörlerinin yanı sıra sinyal yollarının kaskadlarının da etkileşimini içerir (Xu&ark,2019).

Apoptozisin içsel mekanizması, mitokondri ve mitokondriyal proteinleri kullanır (Pfeffer&Singh,2018). Çoğu memeli hücresinde, içsel apoptozis yolunu tetiklemek için önemli gereksinimler, mitokondriyal dış zar geçirgenliği (MOMP) ve ardından apoptozom ve Kaspaz-3 aktivasyonu oluşumuna yol açan sitokrom c'nin mitokondriden sitoplazmaya salınmasıdır. Malign olmayan hücrelerde, MOMP ve sitokrom c'nin salınması, kaspaz aktivasyonundan bağımsız olarak gerçekleşebilen apoptozise hücreye bağlılıkta geri dönüşü olmayan bir nokta olarak kabul edilir. Mitokondriden sitokrom c'nin salınması, mitokondrinin pro-apoptotik üyeleri tarafından uyarılır (Carneiro&El-Deiry,2020). Hasarlı DNA'ya veya onkogenlere sahip hücreler içsel yolu uyarabilir. İçsel yol için ek uyarılar arasında büyüme faktörü yoksunluğu, fazla Ca^{2+} , DNA'ya zarar veren moleküller, oksidanlar ve mikrotübülleri hedefleyen ilaçlar yer alır (Pfeffer&Singh,2018). Genel yol, BCL-2 protein ailesi tarafından düzenlenir (Kaya&ark,2012). Çeşitli apoptotik uyarılar, yalnızca BCL-2 protein ailesine ait BH3 içeren proteinlerin yukarı regülasyonu ile sonuçlanır ve bu daha sonra hem BAX hem de BAK'ı aktive eder. BAX, bir tümör baskılayıcı gen olan p53 tarafından düzenlenir (Erekat,2022). Aktive edildikten sonra BAX ve BAK oligomerleşir, mitokondriyal zarda gözenek oluşur bu da MOMP'a yol açar. MOMP, içsel apoptozisin tanımlayıcı olayıdır ve geri dönüşü olmayan nokta olarak kabul edilir (Pfeffer&Singh,2018). Geçirgenlik; sitokrom c, kaspazın ikinci mitokondri türevli aktivatörü (SMAC) ve Omi gibi zarlar arası proteinlerin salınmasına izin verir. Sitokrom c'nin salınması üzerine; apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1), dATP ve prokaspaz-9'dan apoptozom oluşur. Apoptozomun oluşma süreci içinde prokaspaz-9, efektör kaspazları (Kaspaz-3 ve Kaspaz-7) aktive eden kaspaz-9'a dönüştürülür. Efektör kaspazlar, hızla hücre ölümüne yol açarlar (Xu&ark,2019). Apoptotik süreç nükleer zarın kaspaz 6 tarafından lamin

yarılması yoluyla parçalanmasını, zar bütünlüğünün bozulmasını ve genomik DNA'nın nükleozomal yapılara parçalanmasını içerir (Carneiro&El-Deiry,2020).

Ekstrinsik yol, apoptozisi indüklemek için hücre dışı sinyalleri kullanır. Ölüm ligandları olarak da bilinen hücre ölüm sinyalleri, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ölüm reseptörlerine bağlanır (Kaya&ark,2012). Bazı ölüm ligandları, Fas ligand (Fas-L), TNF ile ilişkili apoptozisi indükleyen ligand (TRAIL) ve tümör nekroz faktörünü (TNF) içerir. Ölüm reseptörüne bir adaptör protein alınır; bağdaştırıcı proteinler arasında Fas ile ilişkili ölüm alanı (FADD) ve TNF reseptörü ile ilişkili ölüm alanı (TRADD) bulunur (Pfeffer&Singh,2018). Başlatıcı prokaspaz-8 ve -10, adaptör proteine bağlanarak ölüme neden olan sinyal kompleksini (DISC) oluşturur. Prokaspazlar, adaptör proteinine bağlanan bir ölüm efektör alanına (DED) sahiptir. Prokaspaz-8 ve -10, DISC tarafından aktive edilir. Efektör kaspazlar-3, -6 ve -7 daha sonra aktive edilir ve hücre ölümüne yol açan proteinlerin ve hücre iskeletinin bölünmesine başlar. DISC, kaspaz-8'e homolog olan ancak kaspaz aktivitesinden yoksun olan inhibitör c-FLIP tarafından düzenlenir (Carneiro&El-Deiry,2020). Ekstrinsik ve intrinsik yollar, kaspaz-8'in aktivasyonundan sonra birleşir. Ekstrinsik yolda, kaspaz-8'in aktivasyonu, yalnızca BH3 içeren bir protein olan BH3 etkileşimli alan ölüm agonistinin (BID) aktivasyonuna yol açar. BID daha sonra BAX ve BAK'ı aktive eder ve oligomerize eder ve içsel apoptotik yol devam eder. Bu, her iki yolun da apoptozisin meydana gelmesini sağlayan tipik seyirleri boyunca yayılmaya devam etmesiyle sonuçlanır (Pfeffer&Singh,2018).

Apoptozisin Morfolojisi

Apoptotik hücreler tarafından sergilenen belirli morfolojik değişiklikler iyi tanımlanmış ve belgelenmiştir. Bu değişiklikler arasında hücre büzülmesi, nükleer parçalanma, genetik materyallerin (kromatin ve nükleozomal DNA) yoğunlaşması ve parçalanması ile ApoBD'ler olarak bilinen küçük veziküllerin oluşumu yer alır. Apoptozisin erken evresinde hücreler karakteristik bir büzülmeye uğrarlar (White&Cinti,2004). Hücrelerin içerikleri daha yoğun bir paketleme gösterirken hücre boyutu küçülür. Piknoz (kromatinin geri döndürülemez yoğunlaşması) olarak bilinen başka bir fenomen de apoptozisin erken aşamasında eş zamanlı olarak ortaya çıkar. Bu değişiklikler ışık mikroskobu ile gözlemlenebilirken, elektron mikroskobu piknoz gibi hücre altı değişiklikleri daha iyi görselleştirebilir (Xu&ark,2019). Apoptozisin erken evresini takiben, çekirdeğin parçalanmasını ifade eden karyoreksise, apoptotik hücreleri küçük ApoBD'lere parçalayan plazma zarının dejenerasyonu eşlik eder. Mevcut bilgiler, ApoBD'lerin, apoptotik hücrelerin içeriğinin her bir apoptotik gövdeye rastgele dağıtıldığı apoptotik hücre kalıntıları (yani sitoplazma, organeller ve nükleer içerikler) içerdiğini belirtmektedir (Birkinshaw&Czabotar,2017). Bu nedenle, belirli bir organel veya nükleer içerik, belirli bir apoptotik yapıda bulunabilir veya bulunmayabilir. Bu ApoBD'ler daha sonra son bozunma için fagositler, örneğin nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından fagosite edilir. Fagositoz, bir apoptotik döngünün son aşamasını işaret eder ve bu adımın amacının, apoptotik hücreler içinde paketlenmiş tehlikeli maddelerin çevreye yayılmasını önlemek olduğuna inanılır (Xu&ark,2019).

Apoptozisin Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler

Başlangıçta morfolojik kriterlere göre belirlenen apoptozisi saptamak için çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Başlangıçta; 80'li yılların sonunda DNA kırıklarının keşfi ile birlikte bu kırıkların gözlenmesine yönelik yöntemlerle belirlenmeye başlanmıştır. 90'lı yıllarda ise apoptotik hücrelerde kaspazların aktivitesi saptanmıştır. Sonrasında fosfotidilserin translokasyonunu belirleyen yöntemlerle devam eden prosedürlere, 2000'li yıllarda antikörlerin kullanılarak daha spesifik olarak saptanması eklenmiştir (Kaya&ark,2012). Bu sayede; apoptozisin morfolojik ve biyokimyasal belirteçlerinin tanımlanması, onu diğer hücre ölümü biçimlerinden ayırmayı mümkün kılmıştır (Krysko&ark,2008).

***Morfolojik Görüntüleme Yöntemleri**

Hücredeki morfolojik değişiklikleri belirlemek için, ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu da dahil olmak üzere bir dizi mikroskopi tekniği kullanılır (Majtnerová&Roušar,2018).

Işık Mikroskobu

Işık mikroskobu, hematoksilin ve eozin (H&E) ile boyanmış hücrelerde nükleer yoğunlaşmayı ve apoptotik cisimleri saptar. Ancak apoptotik hücreleri saptama konusunda düşük bir yeteneğe sahiptir (Huerta&ark,2007). Genel saptanabilir değişiklikler; hücre büzülmesi veya sitoplazmik küçülme, kondanse kromatin ve kromatinin nükleer membranın periferinde birikmesi, piknotik veya fragmente nukleustur (Güleş&Eren,2008)

Floresan Mikroskobu

Floresan mikroskobu, nükleus boyaları olan 4',6'-diamidino-2-fenilindol (DAPI) veya Hoechst 33258, 33342 ve 34580 gibi floresan boyalar kullanılarak apoptoziste hücre çekirdeği hasarını ve DNA parçalanmasını değerlendirmek için sıklıkla kullanılır. DAPI ve Hoechst; çift zincir DNA'nın A-T baz çiftlerine bağlanırlar. Aralarındaki temel fark, Hoechst'in canlı hücrelerde de DNA'yı görselleştirmesi ve böylece çekirdeğin gerçek zamanlı olarak analiz edilmesini sağlamasıdır (Majtnerová& Roušar,2018). Boyanan hücreler daha sonra sayılabilir; apoptotik çekirdekler, karakteristik aşırı yoğunlaşma ve farklı globüllere parçalanma gösterir (Hollville&Martin,2016).

Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)

Atomik kuvvet mikroskobu, biyolojik numunelerin mekanik özelliklerini doğrudan ölçmek ve hücrenin morfolojik değişikliklerini fizyolojik koşullar altında gerçek zamanlı, nano ölçekli düzeyde ölçmek için etkili bir tekniktir. Hasarlı hücrelerin mekanik özellikleri, apoptoz sırasında AFM tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılabilir (Su&ark,2020).

Atomik kuvvet mikroskobu, apoptozisi incelemek için kullanılan diğer morfolojik karakterizasyon tekniklerine göre bir dizi avantaj sunar. AFM çözünürlüğü, z yönünde birkaç angstrom mertebesinde ve hücre çalışması için x-y çözünürlüğünün ~30 Å kadar yüksek olduğu rapor edilmiştir (Hessler&ark,2005).

Bu avantajlara dayanarak, AFM, özellikle hücre zarı tespitleri için, hücrelerde tek molekül görüntülemesi için en güçlü nanoteknolojilerden biri haline gelmiştir. Son zamanlarda, ilaç tedavisinin neden olduğu kanser hücresi ölümü çalışması için kullanılan AFM sadece yüksek çözünürlüklü morfolojik bilgi sağlamakla kalmıyor, aynı zamanda hücre ölümü sırasındaki biyomekanik değişiklikleri de vurguluyor (Pi&ark,2015).

Elektron Mikroskobu

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM), hücreler içindeki ultrastrüktürel değişiklikleri ve kromatin yoğunlaşmasını belirlemek için kullanılabilir (Rahman&ark,2002). Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ise, hücre yüzeyi değişikliklerini saptamak için uygundur (Burattini&Falcieri,2013).

Apoptozise giden hücreler, apoptotik sürecin farklı aşamalarında (erken ve geç) farklı nükleer alanları içeren bir dizi ultrastrüktürel değişikliğe uğrarlar ve elektron mikroskobu tekniği, erken veya geç morfolojik değişiklikleri yüksek ultrastrüktürel seviyede görselleştirmek için uygun bir yöntemdir (örn. erken faz: kromatin kompakt yapı halinde düzenlenir; nükleer gözenekler yer değiştirir; geç faz için: mikroçekirdek oluşumu ve sitoplazma zarı parçalanması) (White&Cinti,2004).

Faz Kontrast Mikroskobu

Faz kontrast mikroskobu, hücrelerde apoptozisi saptamak için başka bir tekniktir (Henry&ark,2013). Membran dejenerasyonu ve hücre büzülmesi, faz kontrast mikroskobu ile gözlemlenerek kolayca tespit edilebilir. Hücre ölümünün miktarının tayini, numune herhangi bir şekilde işlenmeden doğrudan kültür kabından yapılabilir. Sonuç olarak mikroskopi, apoptozisi değerlendirmek ve canlı, apoptotik ve nekrotik hücreler arasında ayırım yapmak için muhtemelen en basit ve en doğru yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, bu yaklaşım, apoptotik hücreler tarafından görüntülenen farklı özelliklerin bilgisini gerektirir ve zaman alıcı hücre sayımını içerir (Hollville&Martin,2016).

Time-Lapse Yöntemi

Time-lapse görüntüleme, görüntülerin alınması arasında önceden tanımlanmış bir gecikmeyi belirten bir tekniktir. Bu teknik, tek tek hücrelerdeki morfolojik değişikliklerin dinamik ve karşılaştırmalı bir şekilde izlenmesini sağlar ve apoptozis ile nekrozis arasındaki farkları ortaya çıkarır. Time-lapse görüntüler tek başına veya epifloresan mikroskopi ile kombinasyon halinde diferansiyel interferens kontrast (DIC) kullanılarak kaydedilebilir. DIC'nin epifloresan modu ile kombinasyonu, floresan problemlerin kullanımını gerektirir ve hücre ölümünün spesifik morfolojik özelliklerini belirli moleküler veya subsellüler hücre ölümü olaylarıyla ilişkilendirmeyi mümkün kılar (Krysko&ark,2008).

***İmmunohistokimyasal Yöntemler**

Anneksin V Yöntemi

Annexin V testi, apoptozisi tespit etmek için güvenilir bir tekniktir. Apoptozisin önemli biyokimyasal özelliklerinden birisi; apoptotik hücrelerin dış plazma membranında fosfatidilserinin gözlenmesidir. Fosfatidilserin normalde sağlıklı hücrelerin iç plazma zarında bulunur, ancak proapoptotik uyarılara maruz kalan hücrelerin dış plazma zarına geçer (Henry&ark,2013). Bu fosfatidilserin göçü, apoptotik hücreleri ortadan kaldıran makrofajlar için bir sinyal görevi görür. Annexin V boyaması genellikle fosfatidilserini saptamak için kullanılır. Annexin V, Ca^{2+} iyonlarının varlığında fosfatidilserine bağlanır. Annexin V, floresan izotiyosiyanat (FITC) kullanılarak işaretlendiğinden, floresan mikroskobu kullanılarak fosfatidilserin saptanmasına izin verir. Annexin V boyaması nekrotik süreç sırasında pozitif olabilir, bu nedenle apoptozisi doğrulamak için annexin V ve propidium iyodür kullanarak çift boyama gereklidir (Majtnerová& Roušar,2018). Florokromlarla konjuge Annexin V, bu testin floresan mikroskopi ile kullanılmasına izin verir. Annexin V'in kullanımı için ışık ve elektron mikroskobu boyaları da mevcuttur (Huerta&ark,2007).

TUNEL Yöntemi

"TdT-dUTP nick-end-labelling" (TUNEL) testi, serbest 3'-hidroksil terminallerini işaretleyerek DNA kırılmasını saptar. Apoptozisin erken ve geç aşamalarında genomik DNA kırılmalarının ortaya çıktığı göz önüne alındığında, TUNEL boyaması, apoptotik hücre ölümünün bir ölçütü olarak yaygın şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Testin avantajları, göreceli performans kolaylığı ve hücre kültürlerinde ve doku örneklerinde apoptozisin tek hücreli analizi gibi çeşitli uygulamalar için TUNEL test kitlerinin geniş kullanılabilirliğini içerir (Mirzayans&Murray,2020). Bununla birlikte, özellikle oksidan ve toksik hasardan sonra serbest DNA uçlarına sahip olduğu göz önüne alındığında, apoptotik hücreleri nekrotik hücrelerden ayırt etme konusundaki varsayılan yetersizliği de ciddi bir dezavantaj olmaktadır. Bu durum, apoptozis ve nekrozisin bir arada var olduğu koşullar altında TUNEL testinin geçerliliğinin sorgulanmasına yol açmıştır (Kelly&ark,2003). TUNEL, DNA zincirinin kırılmasının apoptozis sırasında meydana gelmesi prensibiyle çalışır. Terminal deoksiniükleotidil transferaz (Tdt), daha sonra immünoperoksidaz teknikleri ile tespit edilen deoksiüridin trifosfatlar (dUTP'ler) ile bu kırılmaların işaretlenmesini katalize eder. TUNEL tespiti için ticari olarak çeşitli kitler mevcuttur (Garrity&ark,2003).

M30 Yöntemi

M30, spesifik olarak sitokeratin-18'e bağlanan ticari olarak temin edilebilen bir monoklonal antikordur. Bu antikor, immünohistokimya ile hücre ve doku kesitlerinde apoptozisin saptanmasında kullanılır. Ek olarak; M30, floresein ile birleştirildiğinde floresan Mikroskopisi ve flow sitometri ile birlikte kullanılabilir (Huerta&ark,2007).

Kaspaz-3 Yöntemi

Kaspazlar, sistein aspartata özgü proteazların bir ailesidir (Krysko&ark,2008). Başlangıçta; ailenin kurucu üyesi olan kaspaz 1, prointerleukin-1b'yi sitokine parçalama yeteneğine bağlı olarak tanımlandı. Sonraki çalışmalar 2-14 kaspazlarını tanımladı ve apoptozis sırasında 2, 3, 6, 7, 8, 9 ve 10 kaspazlarının rollerini gösterdi. Apoptotik kaspazlar, işlevlerine bağlı olarak, çeşitli sinyalleri proteolitik aktiviteye dönüştüren başlatıcı kaspazlar ve apoptozis geçiren hücrelerde bulunan 400'den fazla substratın çoğunu parçalayan efektör kaspazlar olarak sınıflandırılmaktadır (Majtnerová& Roušar,2018).

Çeşitli başlatıcı kaspazlar farklı sinyaller tarafından aktive edildiğinden, aktive olan kaspazların ve hücrelerin belirli bir uyarana işlenmesinden sonra aktivasyon sıralarının belirlenmesi, bu uyarana tarafından indüklenen öldürücü sinyalleşme hakkında fikir verebilir. Bu amaçla kaspaz aktivasyon prosesi, uygun florojenik veya kromojenik substratların parçalanması, monospesifik antikorlarla immünoiblota, konformasyona duyarlı antikorlarla immünohistokimya veya reaktif substrat analogları ile afinite işaretlemesi gibi analizler kullanılarak takip edilebilir (Kaufmann&ark,2008).

***Biyokimyasal yöntemler**

Agaroz Jel Elektroforezi

Apoptozisde DNA, 180-200 baz çifti ve katları şeklinde kırılır ve merdiven görüntüsü gözlemlenir. Apoptozise spesifik olan bu görüntü nekrotik hücrelerde gözlenmemektedir. Bu sebeple; apoptozisin nekrozdan ayrılması için, kolay uygulanan ve faydalı yöntemlerden birisidir (Dinçel&Kul,2016).

Western Blotting

Western Blotting tekniğiyle apoptozise spesifik proteinlerin kırılıp kırılmadıklarının ya da proteinlerin bulunup bulunmadıklarının belirlenmesi mümkündür. Sitokrom c'nin mitokondriden uzaklaştığını tespit etmek de yine bu metotla gerçekleştirilir. Sitokrom-c normalde sitoplazmada bulunmadığı için sitoplazmik bölgede sitokrom c'nin gözlenmesi halinde hücrelerin apoptozise uğradıkları düşünülür (Dinçel&Kul,2016).

Flow Sitometri

İntranükleozomal DNA fragmentasyonu, apoptozisin ana özelliğidir. Apoptozis sırasında kaspazla aktive olan endonükleazların aktivasyonu, düşük moleküler ağırlıklı DNA fragmanlarının oluşmasına neden olur. Bu protokolda, apoptotik hücrelerin küçük DNA parçaları, hücrelerin etanol ile işlenmesinden sonra bir fosfat-sitrat tamponu ile pasif olarak salınır. Sonuç olarak, apoptotik hücreler, flow sitometri ile analiz edildiğinde azalmış bir DNA içeriği (hipodiploid) gösterir. Bu, sitokiyometrik olarak nükleik asitlere bağlanan ve hücrenin DNA içeriğiyle orantılı bir kırmızı floresan emisyonu ile sonuçlanan propidyum iyodür (PI) ile işaretlendikten sonra flow sitometri ile kolaylıkla ölçülebilir (Hollville&Martin,2016).

***İmmunolojik Yöntemler**

ELISA

Histonla ilişkili DNA fragmanları mevcut enzim bağlantılı immünosorbent testi (ELISA) kiti kullanılarak tespit edilebilir. Bu yöntem, özellikle çoğalmayan hücreler için uygundur. İşaretlenmiş nükleotitleri birleştirir. ELISA testleri, yapışık hücreler, süspansiyon kültüründeki hücreler, hücre kültürü süpernatantı, serum, plazma ve lizatları ile birlikte kullanılabilir (Huerta&ark,2007).

Fluorimetrik Yöntem

Kaspazların proteolitik aktivasyon durumları yerine aktivitelerini ölçmek için, floresan substratlar kullanılabilir. Bu substratlar, 7-amino-4-metilkumarin (AMC) veya 7-amino-4-triflorometilkumarin (AFC) ile birleştirilmiş tipik bir substratın bölünme bölgesine karşılık gelen minimum amino asit bileşimini içerir. Peptid substratının hidrolizi, floresansı bir florometrede ölçülebilen serbest AMC veya AFC'yi serbest bırakır (Krysko&ark,2008).

***Moleküler Biyoloji Yöntemleri**

DNA Microarrays Testi

Gen ekspresyonunun geniş ölçekli analizinin ortaya çıkmasıyla, birçok apoptotik gen aynı anda incelenebilmektedir. Mikroarray analizi, binlerce geni aynı anda tek bir deneyde incelemek için güçlü bir tekniktir. Bu, standart laboratuvar teknikleriyle dokudan veya hücrelerden elde edilebilen RNA ekstraksiyonu gerektirir (Huerta&ark,2007).

DNA Merdiven Testi

DNA ladder testi, apoptoz sırasında meydana gelen DNA fragmanlarının “DNA merdiveni” modelinin varlığını kullanır. DNA merdiven testi, test edilen hücrelerin tanımlanmış koşullar altında ve ilgili bir kimyasal madde ile uygun bir süre boyunca kültürlenmesini içerir. Apoptotik düşük moleküler ağırlıklı DNA fragmanlarının apoptotik hücrelerden izole edilmesi için çeşitli fiziksel ve kimyasal prensiplere dayanan bir dizi izolasyon prosedürü kullanılır. DNA merdiven testinin gerçekleştirilmesi nispeten kolaydır ve özel ekipman gerektirmez. 10^6 hücre mertebesinde duyarlılığa sahiptir (Majtnerová& Roušar,2018).

Comet Testi

Apoptozisin saptanması için Comet tekniği veya tek hücreli elektroforez adı verilen bir teknik tarif edilmiştir. Bu yöntem, elektroforezin pH'ına bağlı olarak çeşitli DNA sarmalı kırılma biçimlerini saptayabilir (Majtnerová& Roušar,2018).

Alkalın koşullar altında, tek sarmal kırılmasını, çift sarmal kırılmasını, eksizyon onarım bölgesini ve kararsız bölgeleri saptar. Nötr koşullar altında ise, esas olarak çift sarmallı DNA kırılmasını saptar ve bu nedenle apoptozisin saptanması için uygun olduğu düşünülür. Apoptozisin tespiti için ve DNA ladder testi ve TUNEL boyamasından daha yüksek duyarlılığa sahiptir (Yasuhara&ark,2003).

Apoptotik DNA'nın Yeni Nesil Dizilimi (NGS, Next-Generation Sequencing)

Milyonlarca DNA fragmanını aynı anda sıralama yöntemi olan yeni nesil dizileme (NGS) veya paralel dizileme, birkaç geni veya gen bölgesini aynı anda analiz etme yeteneği nedeniyle klinik laboratuvarlarda hızla benimsenmiştir. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında tek testtir. Kalıtsal hastalıklar için germ hattı mutasyonları testi, hedeflenen paneli, tüm ekzomu, tüm genomu veya mitokondriyal DNA dizilimini içerebilir (Yoke&Thyagarajan,2017).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Apoptozisi saptamak için kullanılan yöntemlerden birisi olan; polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) en yaygın kullanılan teknikler arasındadır. Ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR), gen ekspresyonunun hızlı ve hassas tespiti için geliştirilmiş bir yöntemdir ve apoptozisle ilişkili gen ekspresyonunun miktarını belirler (Savli&ark,2004). Son zamanlarda, PCR dizileri, özellikle sinyal iletim yollarında, biyolojik süreçte ve hastalıkla ilgili gen ağlarında odaklanmış bir gen panelinin ekspresyonunu analiz etmek için en güvenilir araçlar olarak kabul edilmiştir. PCR dizileri kanser, immünoloji, kök hücreler, toksikoloji ve diğer birçok biyolojik ve tıbbi araştırma alanı için kullanılır (Yu&ark,2015). PCR ve RT-PCR, sırasıyla viral DNA ve RNA'yı, tam uzunluktaki genomik sekansları veya bunların parçalarını çoğaltmak için kullanılır. Ortaya çıkan DNA veya cDNA fragmanları, vektörlere klonlanır ve dizileme için kullanılır (Liu&ark,2011).

Sonuç

Apoptozis, sürekli gelişen bir çalışma alanıdır ve organizmada oynadığı roller sebebiyle apoptotik sürecin işleyiş mekanizmalarını anlamak önemlidir. Apoptozisi belirlemeye yönelik uygulanan immünohistokimyasal, moleküler, biyokimyasal ya da immünolojik yöntemlerin herbiri diğerinden faydalıdır. Çok sayıda apoptozis belirleme ve inceleme yöntemi bulunsa da, hala birçok zorluk bulunmaktadır. Uygulanan yöntemlerin zamansal/mekansal hassasiyetinin ve kullanım kolaylığının optimize edilmesi ve iyileştirilmesi devam etmektedir. Yeni yöntemlerin bulunması, apoptozisin hem kültürde hem de dokuda çalışılma şeklini olumlu etkileyecektir. Yeni apoptotik belirteçler ve apoptotik mekanizmadaki basamakları hedef alan analizler tanıtılmalı ve geliştirilmelidir, böylece apoptozis mekanizmaları tam anlamıyla anlaşılabilir.

KAYNAKÇA

- Birkinshaw, R.W., & Czabotar, P.E. (2017). The BCL-2 Family of Proteins and Mitochondrial Outer Membrane Permeabilisation. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 72:152-62.
- Burattini, S. & Falcieri, E. (2013). Analysis of Cell Death by Electron Microscopy. *Methods in Molecular Biology*, 1004:77-89.
- Carneiro, B.A. & El-Deiry, W.S. (2020). Targeting Apoptosis in Cancer Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 17(7):395-417.
- Diamantis, A., Magiorkinis, E., Sakorafas G.H. & Androustos G. (2008). A Brief History of Apoptosis: From Ancient to Modern Times. *Onkologie*, 31(12): 702-6.
- Diñçel, G.Ç. & Kul, O. (2016). Patolojik Apoptozis Ve Tanı Yöntemleri. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1):86-108.
- Duque, P. & Eduardo, J. (2005). Note on the Origin and History of the Term 'Apoptosis'. *Anatomical Record - Part B New Anatomist*. 283(1): 2-4.
- Erekat, N.S. (2022). Apoptosis and Its Therapeutic Implications in Neurodegenerative Diseases. *Clinical Anatomy*, 35(1): 65-78.
- Garrity, M.M., B.S., Lawrence, J.B., Riehle, D.L., Hill, E.M., Sebo T.J. & Witzig, T. (2003). Identifying and Quantifying Apoptosis: Navigating Technical Pitfalls. *Modern Pathology*, 16(4):389-94.
- Güleş, Ö. & Eren Ü. (2008). Apoptozun Belirlenmesinde Kullanılan Yöntemler. *Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi*, 2:73-78.
- Henry, C.M., Hollville, E. & Martin, S.J. (2013). Measuring Apoptosis by Microscopy and Flow Cytometry. *Methods*, 61(2): 90-97.
- Hessler, J.A., Budor, A., Putschakayala, K., Meche, A., Rieger, D. Holl, M.M.B. & Orr, B.G. (2005). Atomic Force Microscopy Study of Early Morphological Changes during Apoptosis. *Langmuir*, 21(20): 9280-86.
- Hollville, E. & Martin, S.J. (2016). Measuring Apoptosis by Microscopy and Flow Cytometry. *Current Protocols in Immunology*, 12(1): 1-24.
- Huerta, S., Emily J., Goulet, S.H.Y. & Edward, H.L. (2007). Screening and Detection of Apoptosis. *Journal of Surgical Research*, 139(1):143-56.
- Kaczanowski, S. (2016). Apoptosis: Its Origin, History, Maintenance and the Medical Implications for Cancer and Aging. *Physical Biology*, 13(3):1-15.
- Kaufmann, S.H., Lee, S.H., Meng, X.W., Loegering, D.A., Kottke, T.J., Henzing, A.J., Ruchaud, S., Samejima, K. & Earnshaw, W.C. (2008). Apoptosis-Associated Caspase Activation Assays. *Methods*, 44(3): 262-72.
- Kelly, K.J., Sandoval, R.M., Dunn, K.W., Molitoris, B.A. & Dagher, P.C. (2003). A Novel Method to Determine Specificity and Sensitivity of the TUNEL Reaction in the Quantitation of Apoptosis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 284: 1309-18.
- Kaya, C., Çalışkan, Y. & Yönden, Z. (2012). Apoptozis. *Mustafa Kemal Üniv. Tıp Dergisi*, 3(11):1-12.
- Yağmur, K., Adan, A., Kartal Yandim, M. & Baran, Y. (2016). Major Apoptotic Mechanisms and Genes Involved in Apoptosis. *Tumor Biology*, 37(7): 8471-86.
- Krysko, D.V., Berghe, T.V., D'Herde, K. & Vandenabeele, P. (2008). Apoptosis and Necrosis: Detection, Discrimination and Phagocytosis. *Methods*, 44(3): 205-21.

- Letai, A. (2017). Apoptosis and Cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 1: 275–94.
- Liu, S., Vijayendran, D. & Bonning, B.C. (2011). Next Generation Sequencing Technologies for Insect Virus Discovery. *Viruses*, 3(10): 1849-69.
- Majtnerová, P. & Roušar, T. (2018). An Overview of Apoptosis Assays Detecting DNA Fragmentation. *Molecular Biology Reports*, 45(5): 1469-78.
- Mirzayans, R. & Murray, D. (2020). Do TUNEL and Other Apoptosis Assays Detect Cell Death in Preclinical Studies?, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23): 1-12.
- Peña-Blanco, A. & García-Sáez, A.J. (2018). Bax, Bak and beyond-Mitochondrial Performance in Apoptosis. *FEBS Journal*, 285(3): 416-31.
- Pfeffer, C.M. & Singh, A.T.K. (2018). Apoptosis: A Target for Anticancer Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2):1-10.
- Pi, J., Cai, H., Yang, F, Jiang, J., Wu, A., Zhu, H., Liu, J., Su, X., Yang, P.& Cai, J. (2015). Qualitative and Quantitative Analysis of ROS-Mediated Oridonin-Induced Oesophageal Cancer KYSE-150 Cell Apoptosis by Atomic Force Microscopy. *Plos One*, 10(10):1-18.
- Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D.G. & Schiffmann, D. (2002). Evidence That Ultrafine Titanium Dioxide Induces Micronuclei and Apoptosis in Syrian Hamster Embryo Fibroblasts. *Environmental Health Perspectives*, 110(8):797-800.
- Savli, H., Özdemir, S. & Nagy B. (2004). Rapid Detection of the Apoptosis Related Genes (BCL-2, BAD, BAX) in 12 Hours 1,25 (OH) 2 D 3 Treated HL-60 Cells Using Real-Time Quantitative RT-PCR. *Turk J Haematol*, 21(1):23-26.
- Su, X., Zhou, H., Bao, G., Wang, J., Liu, L., Zeng, Q., Guo, M. & Zhang, J. (2020). Nanomorphological and Mechanical Reconstruction of Mesenchymal Stem Cells during Early Apoptosis Detected by Atomic Force Microscopy. *Biology Open*, 9(3):1-10.
- White, M.K. & Cinti, C. (2004). A Morphologic Approach to Detect Apoptosis Based on Electron Microscopy. *Methods in molecular biology*, 285: 105-111.
- Xu, X., Lai, Y. & Hua, Z.C. (2019). Apoptosis and Apoptotic Body: Disease Message and Therapeutic Target Potentials. *Bioscience Reports*, 39(1):1-17.
- Yasuhara, S., Zhu, Y., Matsui, T., Tipirneni, N., Yasuhara, Y., Kaneki, M., Rosenzweig, A.&Martyn, J.A.J. (2003). Comparison of Comet Assay, Electron Microscopy, and Flow Cytometry for Detection of Apoptosis. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 51(7): 873-885.
- Yohe, S. & Thyagarajan, B. (2017). Review of Clinical Next-Generation Sequencing. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 141(11): 1544-57.
- Yu, B., Zhang, B., Zhou, W.B., Wang, Q.W., Yuan, P., Yang, Y.Q. & Kong, J. (2015). Assessing Apoptosis Gene Expression Profiling with a PCR Array in the Hippocampus of Ts65Dn Mice. *BioMed Research International*, 20:1-8.

Çocuk ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Psikolojik Problemler Üzerine Etkisi

Aslınur TAŞKIN GÜZELYAZICI¹
Evrım KIZILER²

Giriş

Bağımlılık, herhangi bir madde veya davranışı bırakamama ve kontrol kontrol edememe durumudur. Bağımlılıklar sadece fiziksel bir madde ile değil, televizyon, oyun, kumar, alışveriş, akıllı telefon ve internet bağımlılığı gibi davranışlara bağlı da olmaktadır (Ayhan ve Köseliören, 2019; Çalışkan ve Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz ve Tunca, 2019). İnternet bağımlılığı, internetin çok fazla kullanılması ve bu arzusunun engellenememesi, internette geçirilen zamanın gitgide artması, internet olmadan geçirilen zamanın önemsiz hale gelmesi, internetsiz kalındığında çok fazla sinirli, gergin, huzursuz hissedilmesi ve bireyin iş ve sosyal ilişkilerinin zarar görmesidir (Bozkurt vd., 2016).

İnternet bağımlılığı, önemli psikososyal bozukluklar, sosyal izolasyon, internet kullanım süresini gizlemek için ebeveynlere, arkadaşlara ve diğer sosyal çevredeki kişilere internet kullanımıyla ilgili yalan söylemek, anksiyete, depresyon vb. disforik bozuklukları ortadan kaldırmak amacıyla internet kullanımı gibi kişilerin sosyal, iş, evlilik ilişkilerini olumsuz etkileyen durumlara neden olmaktadır (Reiner vd., 2017). Kişiler kendi yakın çevresinde bulamadığı sosyal desteği internette buldukları zaman kendini buraya ait hissedip internette zaman geçirmekten daha fazla mutlu olmaktadır. Bunun sonucu olarak, sosyal desteği yetersiz olan aynı zamanda interneti güvenilir bir ortam olarak gören bireylerde internet bağımlılığı daha fazla görülmektedir (Durak, E. Ş. ve Durak, M., 2013). Özellikle çocuk ve adölesanlarda internet bağımlılığı nedeniyle ruh sağlığını olumsuz etkileyen duygusal, davranışsal ve psikolojik problemler daha çok görülmektedir (Van, 2014). Bu bağlamda güncel ve kapsamlı literatür bilgilerinden hareketle internet bağımlılığının çocuk ve ergenlerdeki psikolojik problemlere etkisi hakkında bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Bağımlılık

Bağımlılık, herhangi bir madde veya davranışı bırakamama ve kontrol kontrol edememe durumu olup bağımlılığın birçok çeşidi bulunmaktadır (Ayhan ve Köseliören, 2019; Çalışkan ve Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz ve Tunca, 2019). Genel olarak bağımlılık türleri alkol bağımlılığı, nikotin bağımlılığı, madde bağımlılığı, kumar bağımlılığı, yeme bağımlılığı ve internet bağımlılığı şeklinde kendini göstermektedir (Ayhan ve Köseliören, 2019; Çalışkan ve Yalçınkaya, 2019; Büyükgebiz ve Tunca, 2019).

Bağımlılık Türleri

Alkol Bağımlılığı. Alkol bağımlılığı, bireysel ve sosyal yan etkileri olmasına karşın alkolü bırakamama, alkol bırakıldığı zaman yoksunluk belirtilerinin görülmesi, toleransın gelişmesi, alkol kullanımına fazla miktarda istek duymak ve yüksek oranda relaps görülmesiyle heterojen özellik gösterip, bireyin fiziksel ve ruhsal sağlığını, aile, sosyal çevre ve iş adaptasyonunu olumsuz yönde etkileyen bir bozukluktur (APA, 2013; Engin ve Savaşan, 2012; Savaşan vd., 2013).

1 Öğr. Gör., Ankara Medipol Üniversitesi, Ebelik Bölümü

2 Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

Nikotin Bağımlılığı. Nikotin bağımlılığı, ilk olarak Amerika Cerrahlar Birliği tarafından tanımlandığı bu yana tütün içeriğinin asıl maddesi olan nikotinin bağımlık yapıcı özelliği üzerinde durulmuştur. Nikotin bağımlılığı bir hastalıktır (Uzday, 2015). Nikotin bağımlılığı, öncelikli olarak akciğer, kalp ve damar hastalıkları olmak üzere tüm organlara zarar veren ciddi sağlık problemleri oluşturmaktadır (Zaveri vd., 2015).

Madde Bağımlılığı (esrar, eroin, extacy, kokain, uçucu madde). Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitimi Modüler Programı'nda (2015) belirtildiği üzere vücudun bir veya birden çok fonksiyonunu negatif yönde etkileyen maddelerin kullanımı, bu sebeplerle zarar görüldüğü halde bu zararlı maddeleri kullanmayı bırakamama durumudur (Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitimi Modüler Programı, 2015)

Kumar Bağımlılığı. Kumar bağımlılığı, bireyin kişisel, ailevi ya da akademik işlevselliğini bozacak şekilde kumar oynama davranışını kontrol edememe ile karakterize, kalıcı ve tekrarlayan kumar davranışı şeklinde tanımlanmaktadır (APA, 2013).

Yeme Bağımlılığı. Yeme bağımlılığı, enerji bakımından zengin; şeker, yağ ve içinde katkı maddesi bulunduran; az miktarda besin değerine sahip; kolay ulaşılır ve bol miktarda bulunabilen bir besine bağımlılık oluşturan özellikte olabileceğini ve fazla tüketiminin bağımlılık davranışıyla sonuçlanabilirliğini kapsamaktadır (Dimitrijević vd., 2015; Meule vd., 2015).

Egzersiz bağımlılığı. Egzersiz bağımlılığı, sporun fizyolojik yönden sağladığı yararların yanında kişilerin psikolojisi üzerinde anksiyete ve depresyonu azaltmada, uyku düzeni sağlamada, özgüveni artırmada ve kişinin rahatlatmasında etkileri bulunmaktadır. Bunların yanı sıra spora fazla miktarda istek duyulması ve kontrol altında tutulmayacak seviyede egzersiz yapılması kişilerde egzersiz bağımlılığının oluşmasına neden olmaktadır (Vardar vd., 2012).

İnternet Bağımlılığı. İnternet bağımlılığı, bireylerin ikili ya da grup ilişkilerinde, iş ve sosyal hayatlarında çeşitli problemlerin oluşmasına sebep olup kişiyi gerçek hayattan uzaklaştıran bir çeşit dürtü-kontrol bozukluğu şeklinde tanımlanmaktadır (Aydın, 2018).

İnternet Bağımlılığı

İnternet Bağımlılığının Tanımı

İnternet bağımlılığının tanımlanmasında çok fazla internet kullanılması, internet kullanım bozukluğu, sorunlu internet kullanımı, uygunsuz internet kullanımı, patolojik internet kullanımı, zorlayıcı internet kullanımı vb. çeşitli terimler kullanılmaktadır. İnternet kullanımı, sosyal ilişkiler, iş hayatı, eğitim, zihinsel veya fiziksel sağlık vb. yaşam alanlarını negatif yönde etkilediğinde patolojik hale gelip kendine ya da çevresindekilere zararlı girişimlere dönüşebilmektedir (Baturay ve Tokar, 2019).

Genel olarak internet bağımlılığı; internetin kontrolsüzce fazla kullanılması ve bunun engellenememesi, internette geçen zamanın gün geçtikçe artırılması, internetsiz geçen vaktin öneminin olmaması, internet olmadığında çok sınırlı, gergin ve huzursuz hissedilmesi aynı zamanda kişinin akademik, sosyal ve akraba ilişkilerinin bozulması şeklinde tanımlanabilir (Bozkurt vd., 2016).

İnternet Bağımlılığının Belirtileri

İnternetin yaygınlaşmasıyla beraber insanlar sanal gerçeklik dünyası tarafından çevrelenmiştir. İnterneti kullanan kişiler için sosyal medyanın da kullanılması önemli derecede alışkanlıklara dönüşmüştür. İnterneti çok fazla kullanan kişiler vakitlerinin büyük bölümünü sosyal medya kullanarak geçirmektedir. Uzun süre sosyal medya kullanımı nedeniyle bağımlılık vb. psikolojik problemler ve bunlara eşlik eden uyku bozukluğu, sırt, baş, el vb. fiziksel ağrılar da meydana gelmektedir. İnternet bağımlılığının bir belirtisi olan sosyal medya bağımlılığının, davranışsal,

duyuşsal ve bilişsel süreçlerle oluştuğu belirtilmektedir. İnternet bağımlılığında depresyon benzeri bazı negatif bilişlerin rol aldığı ve internet bağımlılığının hayatta başarısız olunan bazı alanları telafi etmek için meydana geldiğine dair de bir davranış şekli olduğu öne sürülmektedir. Bu sebeplerden dolayı kişinin hayatında mesleki, akademik ve sosyal alan vb. günlük hayatında birçok alanda, çatışma ve tekrarlama vb. sorunlar meydana gelmektedir (Sönmez vd., 2018).

İnternet Bağımlılığının Nedenleri

İnternet bağımlılığının sebepleri net bir şekilde bilinmemekle beraber cinsiyet, yaş ve bazı bireysel özelliklerinin internet bağımlılığı için risk faktörleri olabileceği bildirilmektedir. İnternet bağımlısı olan kişiler bazen sanal hayatı, geçmiş gibi hissederek çevrimiçi arkadaşlıklarla duygusal bağ kurabilmektedirler (Bhardwaj, 2018).

İnternet bağımlılığının bilinen sebepleri arasında bireylerdeki endişeli duygu durum hali bulunmaktadır. Yalnız hissettikleri zaman kaygılı ruh halinden uzaklaşmak amacıyla internete yönelmektedirler. Bu durum zamanla daire şeklinde kısır döngüye girmektedir. Bu döngü mutluluk, haz, bağlanma ve anlam yüklü hayat tecrübeleri arasında denge kurmak ile sağlanmaktadır. Bu üç bileşen ele alındığı zaman hazzın, bağlanma ve anlamlı hayat deneyimine göre internet bağımlılığının değişkenler oranı artış göstermektedir (Sezerel ve Gökbulut, 2015).

İnternet Bağımlılığının Prevelansı

UNİCEF' in yayınladığı Dünya Çocuklarının Durumu (2017) isimli raporda, dünyada toplam nüfusun % 48'i internete bağlanırken gençlerin % 71'inin çevrimiçi olduğu ve 15–24 yaş grubu gençlerin internete en fazla bağlanan yaş grubu olduğu belirtilmektedir. Tahmini olarak da; 18 yaşından küçük çocuk ve ergenler tüm dünyada internet kullanan bireylerin üçte birini oluşturmaktadır (UNİCEF, 2017).

Ülkemizde ise TÜİK'in Çocuklarda Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması (2013- 2021) sonuçlarına göre internet kullanımı, 6-15 yaş grubu çocuklarda 2013 yılında %50,8 iken 2021 yılında %82,7 olduğu belirtilmektedir. Cinsiyete göre internet kullanımına bakıldığında ise erkek çocukların internet kullanım oranı 2013 yılında %53,7 iken 2021 yılında %83,9'a, kız çocukların internet kullanımının ise 2013 yılında %47,8 iken 2021 yılında %81,5'e yükseldiği belirtilmektedir (TÜİK, 2021).

Çocuk ve Adölesanlarda İnternet Bağımlılığının Eşlik Ettiği Psikolojik Problemler

Hayatımızın büyük bir kısmına hitap ederek yaşamımızda birçok kolaylık sağlayan internet, günümüzde en önemli teknoloji olarak görülmektedir. Bunun yanı sıra internetin kontrol dışı kullanımı özellikle çocuk ve genç bireylerde hem fiziksel hem de psikososyal yönden birçok negatif etkiye sebep olmaktadır (Eftekin, 2015).

Çam ve Nur'un (2015) yaptığı bir araştırmada internet bağımlılığı olan bireylerde anksiyete, depresyon ve ağrı puanlarının normal internet kullanan bireylere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Çam ve Nur, 2015). Depresyonda olan ya da kendini yalnız hisseden kişiler uyumsuz davranışlara eğilimli olmaktadır. Bu bireyler kendisini sadece internette iyi hissetmekte ve bu bireylere göre internetsiz bir dünya korkunç bir yerdir. Bu nedenle depresif ve yalnız hisseden kişiler internet bağımlılığına karşı daha fazla kırılgandırlar (Yao vd., 2014).

Yapılan diğer çalışmalarda ise çocuk ve adölesanlar, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal fobi, depresyon, madde bağımlılığı, yüksek yenilik arayışı ve düşük ödül bağımlılığı, yüksek dürtüsellik, düşük kendini düzenleme becerisi, yüksek nörotisizm, içe dönük özellikler ve kötü akran ilişkileri, internet bağımlılığı bakımından yüksek risk grubudur (Dalbudak vd., 2015).

Önleyici Müdahaleler

İnternet bağımlılığı için de diğer bağımlılık tedavi yaklaşımlarında olduğu gibi bağımlılık yaratan duruma yönelik koruyucu müdahaleler ilk sırada yer almaktadır. Koruyucu müdahale programlarının asıl hedefi, bağımlılık için risk faktörlerini azaltarak bireysel koruyucu faktörlerin (sosyal beceri, problem çözme, emosyonel durumun düzenlenmesi, bilişsel yapılandırma yetenekleri) geliştirilmesini sağlamaya yöneliktir. İnternetin uygunsuz kullanımını engellemek amacıyla çocuk ve adölesanların en önemli hedef popülasyon olduğu belirtilmektedir (Lan ve Lee, 2013).

Koruyucu müdahaleler içinde geliştirilmesi gereken beceriler arasında; internet kullanımına yönelik pozitif sonuç beklentisinin en aza indirilmesi, bağımlı davranışlarla ilgili işlevsel olmayan fikirlerin ayırt edilmesi, stres ile baş etme yöntemlerinin geliştirilmesi, duygu düzenleme yeteneklerinin iyileştirilmesi, özgüvenin artırılması, sanal etkileşim dışında yüz yüze iletişim fırsatları ve akranları ile geçirilen vaktin ve grup etkinliklerinin artırılması yer almaktadır (Yang vd., 2016). Çocuk ve adölesanlarda yapılacak olan önlenebilir müdahale programlarına çocuk veya adölesanın aile, okul ve akran çevresi de dahil edildiğinde müdahalelerin etkinliği artmaktadır (Zhou ve Fang, 2015)

Psikofarmakolojik Müdahaleler

Literatürde internet bağımlılığıyla ilgili psikofarmakolojik tedaviye yönelik yapılan çalışma sayısı internette oyun oynama bozukluğu ile kıyaslandığında oldukça sınırlıdır. Bipeta ve ark. (2015) araştırmalarında obsesif kompulsif bozukluk ve internet bağımlılığı tanılı hasta bireylerde obsesif kompulsif bozukluk tedavisi için başlanan fluvoksamin, sertralin, fluoksetin ve klomipramin kullanımı obsesif kompulsif bozukluk belirtilerinin yanı sıra internet bağımlılığı belirtilerini de belirgin bir şekilde azalttığını bulmuşlardır (Bipeta vd., 2015).

Farmakolojik tedaviler internette oyun oynama bozukluğu tedavisinde sıklıkla tercih edilmekte fakat tedaviler genellikle depresyon ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu belirtileriyle ilişkilidir. Birçok araştırma bupropion kullanımının genel olarak depresyonlu kişilerde internette oyun oynama bozukluğu belirtilerini, oyunla ilgili aşermeyi ve oyun oynama zamanlarını belirgin şekilde azalttığını bildirilmiştir (Song vd., 2016).

12 haftada yapılan randomize kontrollü başka bir çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu tanısı olan çocuklarda hem atomoksetin hem de metilfenidat tedavilerinin internette oyun oynama bozukluğu belirtilerini belirgin düzeyde azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Park vd., 2016).

Psikoterapik Müdahaleler

İnternet bağımlılığında psikoterapötik müdahale içerisinde etkinliği en çok çalışılmış olan terapi türü bilişsel davranışçı terapidir. Bilişsel davranışçı terapinin internet bağımlılığında etkili olduğunu gösteren araştırmaların çoğu erişkin hasta bireylerle yapılmış olup aynı zamanda bireysel ve grup terapilerinin internet bağımlılığı belirtilerini azaltmada ve internette geçirilen zaman üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (Wölfling vd., 2014; Young, 2013).

Adölesanların aileleriyle; ebeveyn çocuk iletişimini güçlendirmeyi, adölesanın karşılanmamış gereksinimleriyle internet kullanım sıklığı arasındaki ilişkiyi, anne ve babaların interneti kullanma şeklini araştıran asıl alanlar olarak hedef alan aile terapisine yönelen çoklu aile grup terapisinin kullanıldığı araştırmada, adölesanların internet bağımlılığı belirtilerinde ve internet kullanım sürelerinde belirgin bir azalma olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Liu vd., 2015).

Sonuç ve Öneriler

Sonuç olarak gelişen teknoloji ile birlikte çocuk ve adölesanlarda internet kullanım sıklığı ve süresinin artmasıyla internet bağımlılığı gelişmektedir. İnternet bağımlılığı nedeniyle fizyolojik olabildiği gibi psikolojik olarak da birçok problem ortaya çıkmaktadır. Bunların başında umutsuzluk, utangaçlık, anksiyete ve depresyon gibi sıkıntılar gelmektedir. Özellikle de adölesanlarda en çok görülen ruhsal bozuklukların internet ile ilgili problemlerin de her geçen gün daha önemli bir halk sağlığı problemleri olabileceği göz önüne alındığında, koruyucu müdahalelerin geliştirilmesi ve yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ayrıca hem internet bağımlılığı hem de psikolojik problemler göz önüne alındığında depresyon, anksiyete, dikkat eksikliği ve hiperaktivite gibi bozukluklarda koruyucu ve rehabilite edici tüm sağlık hizmetlerinin organizasyonunda yaş ve cinsiyete karşı duyarlı olunması önerilebilir.

KAYNAKÇA

- Ayhan, B., Köseliören, M. (2019). İnternet, online oyun ve bağımlılık. *Online Journal of Technology Addiction Cyberbullying*, 1-30.
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed, Arlington.
- Aydın G. *Çocuklarda internet bağımlılığı ve benlik saygısı arasındaki ilişki*. İstanbul Gelişim Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Klinik Psikoloji Bilim Dalı, Yüksek Lisans, 2018:5
- Baturay, M.,H., Toker, S. (2019). Internet Addiction Among College Students: Some Causes and Effects. *Education and Information Technologies*, 2019 (24), 2863–2885
- Büyükgebiz, K.E., & Tunca, M.Z. (2019). İnternet ve Sosyal Medya Bağımlılığının Öğrencilerin Performanslarına Etkileri Üzerine Bir Yazın Taraması. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 33-53.
- Bipeta, R., Yerramilli, S.S., Karredla, A.R, Gopinath, S. Diagnostic Stability of Internet Addiction in obsessive-compulsive Disorder: Data from a Naturalistic one-year Treatment Study. *Innov Clin Neurosci*, 14-23.
- Bozkurt, H., Şahin, S., Zoroğlu, S.(2016). İnternet Bağımlılığı: Güncel Bir Gözden Geçirme. *Journal Of Contemporary Medicine*, 235-247.
- Bhardwaj, V.K. (2018). Level Of Depression In Relation To Internet Addiction In Adolescents Of Udhampur: Comparative Study. *Indian J Health and Well-being*, 9(2), 220-226.
- Çalışkan, S. A., & Yalçınkaya, A. Ö. (2019). Mediator Role of Emotion Regulation Between Personality Traits and İnternet Addiction in Young People. *J Addict Res Ther*, 378-387.
- Çam, H.H., Nur, N. (2015). “Adölesanlarda İnternet Bağımlılığı Prevalansı ile Psikopatolojik Semptomlar ve Obezite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi”, *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni*, 14(3), 188.
- Dalbudak, E, Evren, C, Aldemir, S., Taymur, I., Evren, B., Topcu, M.(2015). The impact of sensation seeking on the relationship between attention deficit/hyperactivity symptoms and severity of Internet addiction risk. *Psychiatry Research*, 228(1), 156-61.
- Dimitrijević, I., Popović, N., Sabljak, V et al. (2015). Food addiction-diagnosis and treatment. *Psychiatria Danubina* 27(1), 0-106.
- Durak, E. Ş., & Durak, M. (2013). “Associations Of Social Anxiety And Depression With Cognitions Related To Problematic Internet Use In Youths”, *Education and Science*, 19- 29.
- Eftekin, P. (2015). Ergenlik dönemindeki öğrencilerin internet bağımlılığı ve anne baba tutumları arasındaki ilişki. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Erciyes Üniversitesi Eğitim Bilimleri Enstitüsü, Kayseri.
- Engin E, Savasan A. (2012). Investigation of Factors Affecting The Process of Psychotherapy of Alcohol Dependents. *J Psychiatr Nurs*, 3(2), 75–9.
- Lan, C.M., Lee, Y.H. (2013). The predictors of Internet addiction behaviours for Taiwanese elementary school students. *School Psychology International*, 34(6), 648-57.
- Liu, Q., Fang, X., Yan, N., Zho, Z., Yuan, X., Lan, J., et al.(2015). Multi-family group therapy for adolescent internet addiction: Exploring the underlying mechanisms. *Addictive Behaviors*, 42:1-8.
- Meule A. (2015). Focus: Addiction: Back by popular demand: A narrative review on the history of food addiction research. *The Yale journal of biology and medicine*, 88(3), 295.

Park SY, Kim SM, Roh S, Soh MA, lee SH, Kim H, et al. (2016). The effects of a virtual reality treatment program for online gaming addiction. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 129:99-108.

Reiner, I., Tibubos, A. N., Hardt, J., Müller, K., Wölfling, K. and Beutel, M. E. (2017). Peer Attachment, Specific Patterns of Internet Use and Problematic İnternet Use İn Male and Female Adolescents. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1257-1268.

Savasan, A., Engin, E., Ayakdas, D. (2013). The Lifestyle Changes And Relaps Of Addicted Patients Discharged From Amatem. *J Psychiatr Nurs.*, 75–79.

Sezerel, H., Gökbulut, Ö.Ö. İnternet Bağımlılığı ve Süreçsel Drama: Bir Bağımlılığın Önlenebilir Gelişimi, *Yaratıcı Drama Dergisi*, 10(1), 103-116.

Song, J., Park, J.H, Han, D.H., Roh, S., Son, J.H., Choi, T.Y, et al.(2015). Comparative study of the effects of bupropion and escitalopram on internet gaming disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 70(11), 527-35.

Sönmez, M., Eraydın, C., Harkın, Ş. (2018). Diğital Bağımlılıkta Çığ Bibi Büyüyen Bir Sorun: Sosyal Ağ Bağımlılığı ve Birey Üzerine Olumsuz Etkileri, *1. Uluslararası Multidisipliner Dijital Bağımlılık Kongresi*, Aydın, 14-16 Kasım, 1-82, 43.

Uzday, T. (2015). Madde Bağımlılığı Tüm Boyutlarıyla Bağımlılık ve Bağımlılık Yapan Maddeler. İstanbul: Tıp Kitapevi.

TÜİK, Çocuklarda Bilişim Teknolojileri Kullanım Araştırması. (2021). Erişim tarihi: 11 Aralık 2022. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Cocuklarda-Bilisim-Teknolojileri-Kullanim-Arastirmasi-2021-41132>.

UNİCEF, Dünya çocuklarının durumu. (2017). Erişim tarihi: 11 Aralık 2022. <https://www.unicef.org/turkiye/raporlar/d%C3%BCnya-%C3%A7ocuklar%C4%B1n%C4%B1n-durumu-2017-dijital-bir-d%C3%BCnyada-%C3%A7ocuklar>.

Van Mierlo, T. (2014). The 1% rule in four digital health social networks: an observational study. *Journal of medical Internet research*, 16(2).

Vardar, E., Vardar, S.A., Toksöz, İ. & Süt, N. (2012). Egzersiz bağımlılığı ve psikopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi. *Düşünen Adam Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*, 25 (1), 51-57.

Wölfling, K., Beutel, M.E., Dreier, M., Müller, K.W.(2014). Treatment outcomes in patients with internet addiction: A clinical pilot study on the effects of a cognitive-behavioral therapy program. *Bio- Med Research International*, 2014, 425924.

Yang, X., Zhu, L., Chen, Q., Song, P., Wang, Z. (2016). Parent marital conflict and İnternet addiction among Chinese college students: The mediating role of father-child, mother-child, and peer attachment. *Computers in Human Behavior*, 59, 221-9.

Yao, M. Z., Zhong, Z. J. (2014). Loneliness, social contacts and İnternet addiction: A cross-lagged panel study. *Computers in Human Behavior*, 30, 164-170.

Yılmaz, Ş. (2015). Türkiye Bağımlılıkla Mücadele Eğitim Programı. *The Turkish Journal on Addictions*, 127-134. <https://www.addicta.com.tr/Content/files/sayilar/5/9.pdf>.

Young, K.S. (2013). Treatment outcomes using CBT-IA with internet-addicted patients. *Journal of Behavioral Addictions*. 2(4):209-215.

Zaveri, N.T., Rollema, H., Gary E.S. Nicotine Dependence. (2015). In: Loddenkemper R, Kreuter M(eds). *The Tobacco Epidemic; 2nd revised and extended edition*. Germany: Karger, 27-57.

Zhou, N., Fang, X.Y. Beyond peer contagion: Unique and interactive effects of multiple peer influences on Internet addiction among Chinese adolescents. *Computers in Human Behavior*, 50, 231-8.

Beyin Ventriculleri'nin Bilgisayarlı Tomografi ile Üç Boyutlu Analizi

Asuman ARKAŞ ALKLAY
Ömer ATALAR

Giriş

Sinir sistemi memelilerde iç ve dış ortamdan gelen uyarıları alan, bu uyarıları değerlendiren ve gerekli tepkileri vermek üzere organize olmuş kompleks bir sistemdir. Bu sistem morfolojik olarak merkezi (beyin ve medulla spinalis) ve periferik sinir sistemi olmak üzere iki bölümden oluşur (König,2015). Evcil memeli hayvanlarda beyinin gross ve kesitsel anatomisi at, merkep, sığır, koyun, keçi, domuz, köpek ve kedide detaylı olarak incelenmiştir. İnsanlarda ve bazı hayvan türlerinde yapılan posmortem ve antemortem çalışmalarda beyine ait substantia grisea, substantia alba ve ventriculus lateralis hacim ve hacim oranlarının yaşa ve bazı hastalıklara bağlı olarak değiştiği ortaya konmuştur .

Temelde biyolojik dokuların etkin bir şekilde örnekleme esasına dayanan ve 1980'lerden sonra dokularda hacim, yüzey alanı, uzunluk ve sayısal parametrelerin sayısız ve yüksek doğrulukta hesaplanmasında farklı farklı hesaplamalar kullanılmaktadır (Bahadır & Dayan, 2014). Hacim hesaplamalarında kullanılan yöntemler kendi içlerinde farklılıklar göstermektedir. Yapılmış bazı çalışmalarda stereolojik teknikler tercih edilirken, bazı çalışmalarda gerekli görüntüler Bilgisayarlı Tomografi ya da Manyetik Rezonans ile alınan 2 boyutlu görüntüler ise Mimics ya da Leonardo Workstation gibi yazılım programları kullanılarak ya da bunlardan daha farklı bir şekilde 3 boyutlu USG cihazlarıyla yapılan ölçümlerle gerekli ölçümler yapılmıştır.

Sonuç olarak baktığımız zaman hem insanlarda hem hayvanlarda yapılacak olan hidrosefali vakalarında, intracranial vasküler patolojilerde, akut kafa travması, intracranial kanama gibi birçok durumda bilgisayarlı tomografi ile alınmış görüntülerinden yapılan hacim ölçümlerinden teşhis ve tedavi açısından önem arz etmektedir. Veteriner hekimlikte gelişmekte olan Nöroşürji alanına yapılan bu ölçümlerin ışık tutacağı kanaatindeyiz.

Beyin boşluk sistemi ventriculus lateralis, ventriculus tertius ve ventriculus quartus' tan oluşmuştur.(Bahadır & Dayan, 2014) Ventriculus lateralis' ler telencephalon içinde, ventriculus tertius diencephalon içinde, ventriculus quartus ise rhombencephalon'da bulunur.(Dursun,2008)

Beyin Ventriculleri'nin Anatomisi

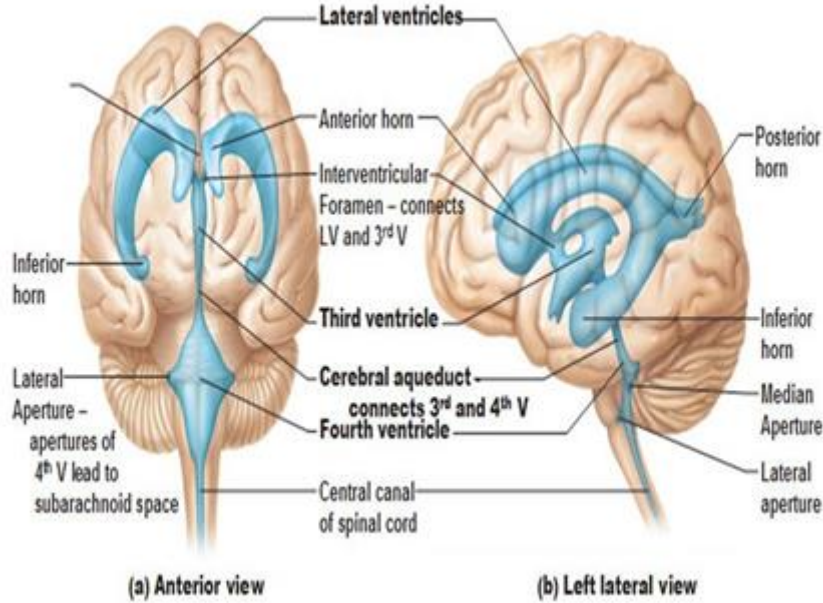
Ventriculus lateralis

Ventriculus lateralis her beyin yarım küresinin içinde bulunan ve ependim tabakası ile örtülüdür olan boşluktur. Hemisferin şekline uygun bir şekil gösterir. Yani önden arkaya doğru dışbükeyliği yukarı bakacak şekilde bir kemer oluşturur. İki ventriculus lateralis septum telensephali (pellucidum) ile birbirinden tam olarak ayrılır. Ventriculus lateralis genel olarak üç kısım gösterir. Birincisi fornix yakınında yani ortada yer alan aynı zamanda for. interventriculare'yi kapsayan kısım pars centralis'tir. İkincisi pars centralis'in dış yan kısmı cornu temporale, üçüncüsü ise önde yer alan dolayısıyla ventricülü bulbus olfactorius içindeki boşluk ile birleştiren cornu rostrale' dir. Ventriculus lateralis'in iç duvarı septum telencephali ile, dış duvarı ise hemispher' in corpus

medullaris'i ve corpus callosum tarafından oluşturulur. Tabanında iki önemli anatomik yapı bulunur. Bunlardan biri önde yer alan nucleus caudatus, diğeri ide arkada bulunan hippocampus'tur. Hippocampus ile üzerinde yer aldığı thalamus arasında sulcus thalamocaudatus bulunur. Bu oluk içinde ince şerit benzeri bir oluşum vardır ki buda stria terminalis'tir. Ventriculus lateralis'te diğerventricüllerde bulunduğu gibi plexus vardır; plexus ventriculi lateralis'tir (König,2015; Dursun,2008)

Ventriculus tertius

Karşılıklı olarak bulunan iki thalamus'un birbirlerine bakana yüzlerinin orta çizgi üzerinde birleşmesiyle oluşan **Adhesio interthalamica**'nın etrafında oluşan daire şeklindeki boşluktur. Bu ventrikülün üst kesiminde **tela choroidea ventriculi tertii** ile **plexus chorideus ventriculi tertii** bulunur. Alt tarafta hypothalamus'u oluşturan yapılar yani chiasma opticum, corpus mamillare, tuber cinereum ve infundibulum ile söz konusu ventrikülün infundibulum içinde huni şeklinde uzanmasından şekillenen **recessus neurohypophysialis (recessus infundibularis)** bulnur. Alt duvarın ön duvarla birleşiminde ya da chiasma opticum'un üstünde yine ventriculus tertius'un oluşturduğu küçük bir çıkma vardır. Bu, **recessus opticus**'tur. Arka duvarında üstünde ventriculus tertius'un corpus pineale içine uzanmasından oluşan **recessus pinealis** ile aynı ventrikülün ventriculus quartus ile iştirakini sağlayan aqueductus mesencephali'nin başlangıç kısmı ve commisura caudalis bulunur. Ön duvarında ise sağlı sollu iki delik yer alır. Her biri bir tarafın ventriculus lateralis ile iştiraki sağlayan bu deliklerin her birine **foramen interventriculare** denir (Dursun,2008).

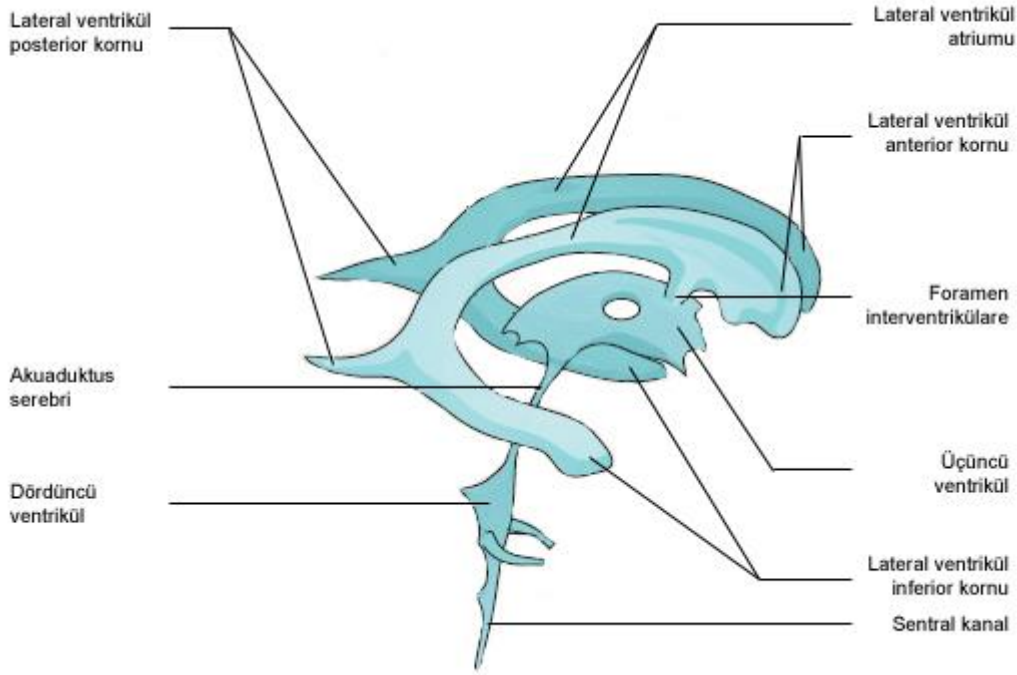


Şekil 1: Beyin Ventricul'leri

Ventriculus Quartus

Ventriculus quartus medulla oblongata ve pons'un dorsalinde, cerebellum'un alt tarafında yer alır. Canalis centralis'in öne doğru devamı olup bu kanalın genişlemesinden oluşmuştur. Önde aqueductus mesencephali ile iştiraktedir. Tabanındaki çukurcuğa **fossa rhomboidea** denir. Bu çukurcuğun tam ortasında önden arkaya seyreden oluğa **sulcus medianus** denir. Bu oluğun iki yanında, içinde n.hypoglossus'un motor çekirdeğinin yer aldığı saha, **trigonum n. vagi** bulunur. Sulcus medianus'un iki yanında daha sığ oluğa da **sulcus limitans** denir. Fossa rhomboidea'nın

iki yan tarafta yanlara doğru yaptığı çıkıntılarda **recessus lateralis ventriculi quarti** adı verilir. Bu recessuslar' ın bulunduğu yerde, içinde dört vestibular çekirdeğin yer aldığı kabartı, **eminentia nuclei vestibularis medialis** bulunur. Ventriculus quartus' un tavanını yani **tegmen ventriculi quarti**'yi önde ve iki yanda **pedunculus cerebellaris rostralis (brachium conjunctivum)** ile **velum medullare rostrale** sınırlandırır. Pedunculus cerebellaris rostralis cerebellum'u mesencephalon'a bağlayan aynı zamanda içinden tractus spinocerebellaris dorsalis' in geçtiği bir anatomik yapıdır. Velum medullare rostrale ile lingula ile tectum mesencephali' nin colliculus caudalisler' leri arasında uzanan dolayısıyla pedüncüller arasında açıklığı kapatan oluşumdur. Ventriculus quartus arkada ve iki yanda ise corpus restiforme (pedunculus cerebellaris caudalis) ve velum medullare caudale ile sınırlanır. Cerebellum ile medulla oblongata arasından ventriculus quartus tavanına sokulan pia mater uzantısına **tela choroidea ventriculi quarti** denir. Bu tela' ya damarı ile birlikte **plexus choroideus ventriculi quartus** adı verilir. Ventriculus quartus' un tabanının iki yanında geriye doğru birbirine yaklaşarak seyreden dar nisbeten kabarık iki beyaz çizgi görülür. **Tenia ventriculi quarti** denilen bu iki çizgi birbiriyle birleşerek fossa rhomboidea' nın arka üçgeninin tepesini yani **obex**'i oluşturur. Ventriculus quartus' un tabanında 3 delik bulunur. Ventriculus quartus' un boşluğunu cavum subarachnoideale ile birleştiren bu üç delikten bir tanesi ortadadır ve geniştir. İnsanda ve köpekte var olan bu deliğe **apertura mediana ventriculi quarti** denir. Diğer iki delik ise recessus lateralis ventriculi quarti' lerin uçları üzerinde bulunur. Bu deliklerde **aperturales laterales ventriculi quarti**' dir (König,2015; Dursun,2008).



Şekil 2: Beyin ventricul'leri ve ventricul'ler arası geçişler

Bilgisayarlı Tomografi ve Çalışma Prensibi

Kullanım alanları

Bilgisayarlı tomografi yüksek uzaysal çözünürlüğü, kesitsel görüntüleme kapasitesi ve bütün organ ve sistemleri kapsayan tanısal gücü ile radyolojik görüntülemenin en temel araçlarından biridir. Her tür hastalık tanısı ile iç organların hastalıklarında ayırıcı tanı, tedavi planlama, kontrol,

izlem ve tarama amacıyla kullanılır. Bilgisayarlı tomografinin bir başka kullanım alanı da girişimsel radyoloji işlemlerinde rehber görüntüleme aracı olarak kullanılmasıdır (TRD, 2012).

Kullanıcı özellikleri

Bir radyolojik inceleme olarak bilgisayarlı tomografi, inceleme gerekliliğinin belirlenmesi, incelemenin nasıl yapılacağı, değerlendirilmesi, dokümanite edilmesi, raporlandırılması ve arşivlenmesi süreçleri ile bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Hasta hazırlığı, eğer gerekiyorsa gerekli ilaç ve malzemenin planlanması, reçetelendirilmesi ve kullanılması radyoloji uzmanının sorumluluğundadır (TRD, 2012).

Genel BT inceleme ilkeleri

BT incelemesinin yapılabilmesi için öncelikli gerekliliklerden ilki inceleme gerekçesini oluşturan klinik bilginin bulunmasıdır. İnceleme gerekçesi olmayan bir hasta hiçbir zaman incelemeye alınmamalıdır. İkinci gereklilik inceleme isteminin mutlaka bir hekim tarafından yapılmış olmasıdır. Bu sebeplerden biri herhangi bir araştırma çalışmasında olabilir. İnceleme gerekçelerinin önemi ile hastaya verilecek radyasyonun olası zararı her inceleme için karşılaştırılmalıdır. İnceleme öncesi hazırlık görüntü kalitesini doğrudan etkilemektedir. Bilgisayarlı tomografi incelemesi öncesi iki temel soruya yanıt aranması önem taşır. Bunlardan ilki hastanın gebe olup olmadığı ya da böyle bir olasılık taşıyıp taşımadığıdır. İyonizan radyasyon riski nedeniyle gebe olanlar ve gebelik olasılığı bulunanların inceleme kararı uzman tarafından yeniden değerlendirilmelidir. Kontrast madde verilmesi planlanan hastalarda inceleme kararı, reçetelendirme aşamalarında sorulmasına karşın infüzyon öncesi iyot alerjisi öyküsü sorulmalıdır (TRD, 2012).

Dokümantasyon

Bilgisayarlı tomografide gelişen teknoloji ile birlikte kesit sayısı ve veri hacminin büyük oranda artması, üç boyutlu vb görüntü işleme olanaklarının gelişmesi, dokümantasyon yöntemlerini çeşitlendirmiştir. Görüntüler genel olarak **hardcopy** ya da **softcopy** adı verilen iki ana yöntemle dokümanite edilir. Her iki yöntemde de vazgeçilmez olan unsurlar görüntüler üzerinde hasta adı, tetkik tarihi, incelemenin yapıldığı birim, yön ve teknik parametrelerinin bulunmasıdır (TRD, 2012).

Teknik gereklilikler

Bilgisayarlı tomografi cihazlarında sürekli yaşanan teknolojik gelişmeler farklı özelliklerde cihazların kullanıma girmesine yol açmıştır. O nedenle genel bir teknik standarttan söz edilemez. Buna karşın her organ ve sistem incelemesi için ilgili rehberlerde tanımlanmış özellikleri sağlayan cihazların kullanılması gereklidir (TRD, 2012).

Kullanım alanları

Burada verilen kullanım alanları günlük pratikte en sık karşılaşılan durumları tanımlamaktadır. Kullanım alanları hasta yakınmaları ve klinik bulgular doğrultusunda klinisyen-radyolog işbirliği ile genişletilebilir (TRD, 2012).

Birincil endikasyonlar:

- *Kontrastsız beyin BT:* Akut kafa travması, akut intrakranyal kanama veya serebrovasküler hastalık kuşkusu, intrakranyal kalsifikasyon değerlendirmesi, tümör veya hemorajik lezyonlara yönelik yapılan operasyon sonrası değerlendirme, hidrocefali kuşkusu, şant operasyonu sonrası ve şant revizyonu öncesi, mental durum değişiklikleri, doğumsal anomaliler

- *Kontrastlı beyin BT:* Tedavi edilmiş veya edilmemiş intrakranyal vasküler patolojiler, artmış kafa içi basınç, akut nörolojik defisit, intrakranyal infeksiyon veya kitle kuşkusu ve takibi, vaskülit, anevrizma kuşkusu

İkincil endikasyonlar:

MRG'nin mümkün olmadığı veya kontrendike olduğu veya sorumlu radyoloğun BT incelemesinin de uygun görüntüleme yöntemi olduğunu düşündüğü durumlar. (Diplopi, kranial sinir disfonksiyonu, konvülzyon, apne, senkop, ataksi, nörodejeneratif hastalık kuşkusu, ilaç toksisitesi, kortikal displazi ve migrasyon anomalileri gibi)

İncelemenin yapılışı

Cihaz gereklilikleri: Cihaz üreticisinin özel değerlerinin sağlandığını doğrulamak için ölçülmelidir. Sınırlayıcı uzaysal çözünürlük 24 cm'den küçük FOV için 10 lp/cm'nin üzerinde olmalıdır. Beyin BT görüntülemesi tek dedektörlü sekansiyel teknik, çok dedektörlü spiral (helikal) protokol ve çok dedektörlü çok kesitli (multislice) algoritmalarla yapılabilir.

Pozisyon: Hasta sırtüstü pozisyonda, giriş olarak masaya yatırılır. Sürekli veya çakışan aksiyal kesitler alınarak yapılır.

Kolimasyon/Kesit kalınlığı: Supratentoriyal bölge için en fazla 10 mm İnfratentoriyal bölge için ise en fazla 5 mm , kafa tabanı değerlendirilmesi gerektiren olgularda en fazla 2 mm'lik kesitler alınmalı, sagittal ve koronal planlarda reformat görüntüler oluşturulmalıdır.

İnceleme alanı: Orbitomeatal hattın 1 cm kadar altından başlanarak ve hatta paralel olarak, foramen magnumdan verteks düzeyi bitimine kadar taranır.

FOV: Tüm kalvaryumu içerecek şekilde ortalama 210 mm olmalıdır.

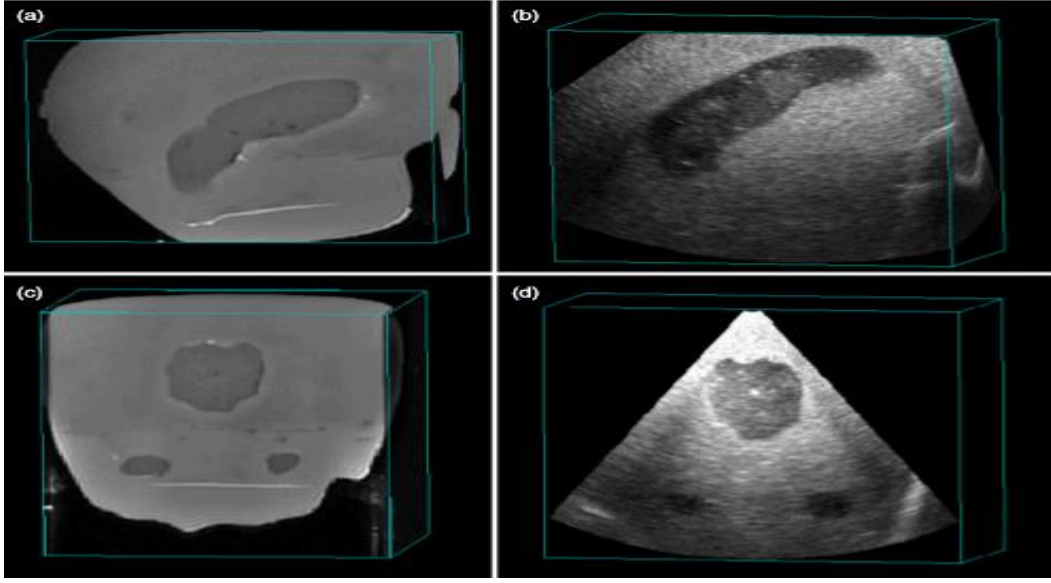
kVp, mAs: Mümkün olduğunca düşük doz kullanımı hedeflenir. Hasta yaşı ve ağırlığı gözetilerek, otomatik modülasyon veya iteratif rekonstrüksiyon algoritmaları kullanılmalıdır.

Kontrast kullanımı: 1-2 ml/kg noniyonik kontrast madde, elle veya otomatik enjektörle verilebilir. Otomatik enjektör kullanılması durumunda enjeksiyon zamanı 2 m/sn olmalı, vasküler patoloji aranıyorsa, inceleme enjeksiyondan 30-50 sn, diğer durumlarda 60-70 sn sonra yapılmalıdır (TRD, 2012).

Beyin Ventricelleri'nin Bilgisayarlı Tomografi ile Üç Boyutlu Analizi

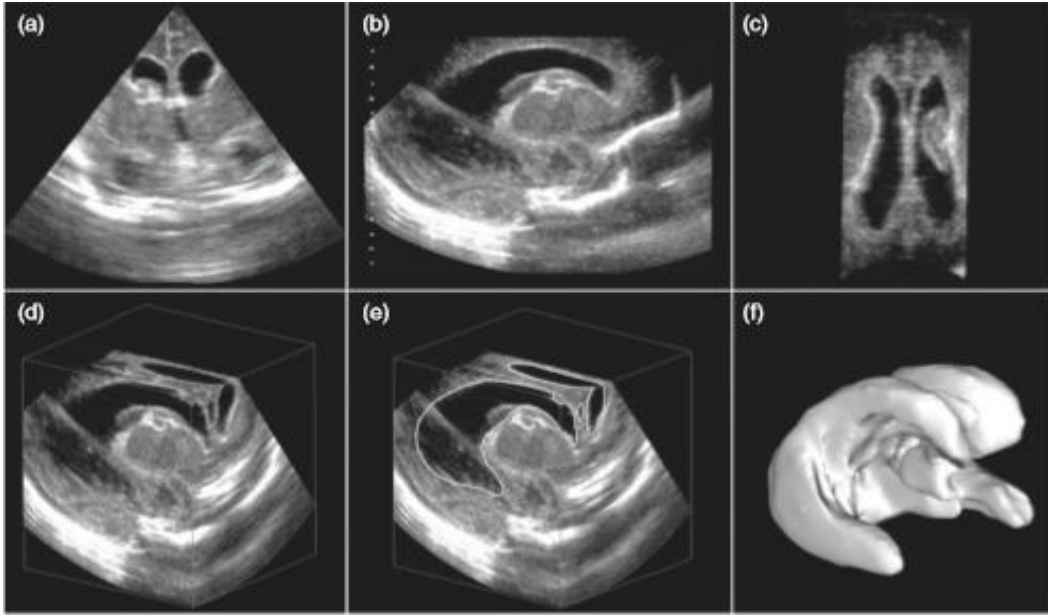
Sinir sistemi çok kompleks bir yapı olup gross olarak bir çok kez incelenmiştir. Bu çalışmaların devamında gelişen teknolojiyle beraber Bilgisayarlı Tomografi ve modelleme metodlarıyla beraber hem insanlarda hem de hayvanlarda detaylı bir şekilde incelenmeye devam etmektedir.

Kishimoto ve arkadaşları yenidoğan bebeklerde yapmış oldukları çalışmada İntraventriculer Hemorajiyi (İVH) araştırmak için 3 boyutlu ultrason sistemi kullanmışlardır. İVH'li hastaların cerebral ventricelleri sıklıkla ventriculomegaliye (ventrikülomegali) sahiptir. Ventricül dilatasyonunun karakterizasyonunu iyileştirmek için, ventricülomegali riski taşıyan preterm yenidoğanların ventricüler sistemini görüntüleyebilmek için geleneksel bir US tarayıcısı ile kullanılabilen bir 3D USG görüntüleme sistemi geliştirmişlerdir (Şekil 3,4). Motorlu bir transdüser muhafazası, özellikle kranial 2D USG taramaları için yaygın olarak kullanılan bir transdüktör kullanılarak bir inkübatörde elde tutulan kullanım için özel olarak tasarlanmıştır. Bu sistem, 3 boyutlu rekonstrüksiyon doğruluğunu ve inter-ve intraobserver hacim tahmin değişkenliğini belirlemek için geometrik phantomlar, US / MRI uyumlu ventrikül hacim fantomları ve hasta görüntüleri kullanılarak doğrulanmıştır. Görüntüleme, üçüncü boyutlu veya serbest el elektromanyetik takipli 3D US taraması yapmak için geleneksel bir 2D dönüştürücüyü hareket ettirmek üzere mekanik bir cihaz kullanılarak gerçekleştirilmiştir. 3D US sistemi, 2D US sagittal dilimlerini 5–15 cm (genellikle 7.9 cm) derinlikte elde etmiş ve 2D görüntüler elde edildiğinde 3D görüntüye yeniden yapılandırılmıştır. Taramalar, 60⁰ - 70⁰ tarama açısı, 25 frame s⁻¹ hızında 0.3⁰ adım büyüklüğü ile Kishimoto ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir (Kishimoto & ark., 2013).



Şekil 3: a-c: MR görüntüsü

b-d: 3D USG görüntüsü



Şekil 4: Eksenel (a), sagittal (b) ve koronal (c) serebral ventricül'lerinin görünümü.

Küp görünümü (d), ventricular sistemin kesitli (e) ve segmentasyondan (f) yapılan ventrikül yüzeyi.

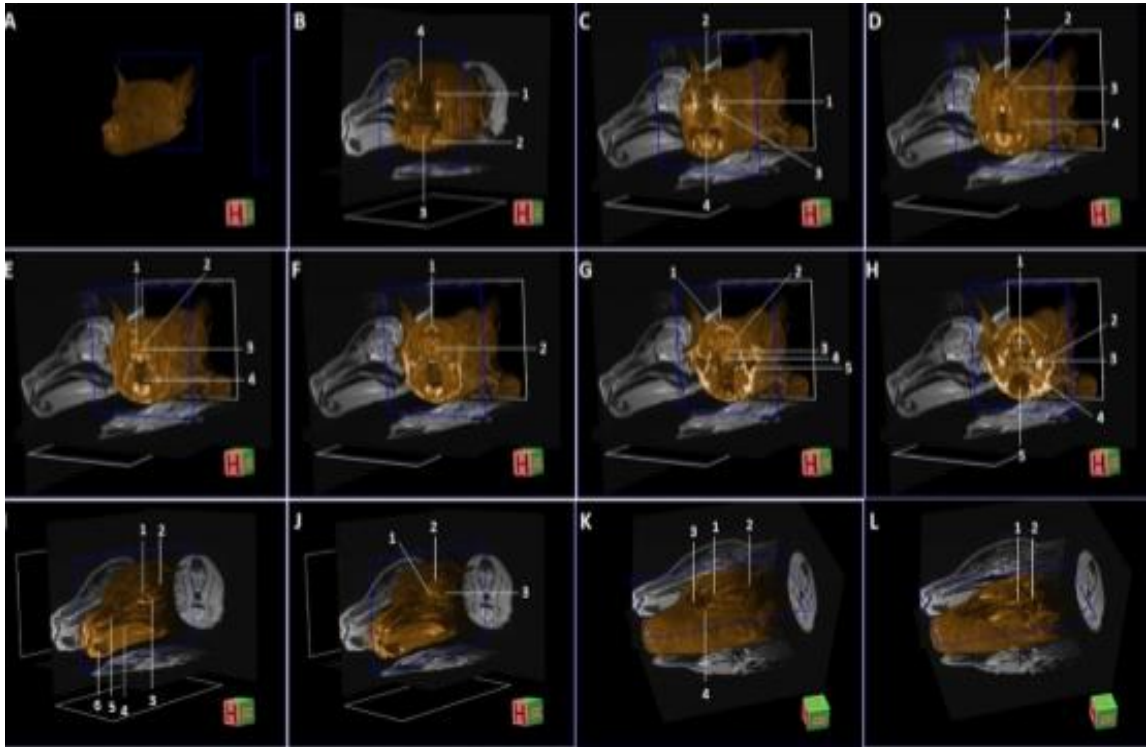
Başka bir çalışmada Kuruoğlu ve arkadaşları beyin ventricüllerinde beyin omur ilik sıvısı üreten **Plexus choroideus'** un 3 boyutlu hacimi hesaplanmıştır (Kuruoğlu & ark., 2015). Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile elde edilen iki boyutlu görüntüler hacim ile işlenmiş görüntüleri oluşturmak için kullanılmış. Bu çalışmada analiz edilen görüntüler Aquilion ONE multidetektör sıralı bilgisayarlı tomografi tarayıcı (Toshiba, Medical Systems, Tokyo, Japonya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Frontal ve lateral skanogram alındıktan sonra, gerektiğinde klinik amacına (120 kV, 200 mAs) bağlı olarak konvansiyonel kayıtsız bilgisayarlı tomografi yapılmış. Bilgisayarlı tomografik anjiyografi görüntüleri, oto-tetiklemeli mekanik bir enjektör kullanılarak intravenöz zamanlı kontrast madde enjeksiyonu (Visipaque [Iodixanol] 270 mg / 100 ml, OPAKIM) sonrasında elde edilmiş. Ve sonrasında Kuruoğlu ve arkadaşları üç boyutlu

görüntüleri (Şekil 5) oluşturmak için hacim oluşturma tekniği için OsiriX yazılım programını kullanmıştır.



Şekil 5: Plexus choroidens'un önden ve yandan üç boyutlu model görüntüsü

Yapılmış olan bir çalışma ise Oto tarafından köpeklerde yapılmıştır. Köpek beyninin 3 boyutlu anatomisinin tarama görüntülerinin multiplanar rekonstruksiyonu aracılığıyla *in situ* olarak gösterilmiştir (Oto, 2017). Neurocranial yapıların anatomik detaylarının gösterilmesi için 9 adet yetişkin mesaticephalic ırk köpek kullanılmıştır. Bu amaçla T1 ve T2-ağırlıklı space sekans taramalarının üç boyutlu yeniden şekillendirilmiş görüntülerinden yararlanılmıştır. Daha sonra *Leonardo Workstation* yazılımı (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) vasıtasıyla 3 boyutlu rekonstruksiyon yapılmıştır (Şekil 6).

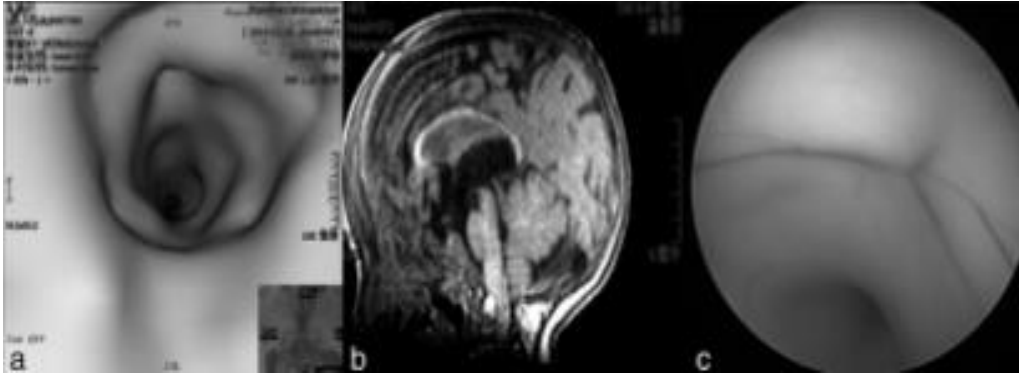


Şekil 6: A-Renklandırılmış 3B rekonstruksiyon; B-Bulbus oculi seviyesinden geçen transversal görüntü, 1. Lens, 2. Mandibula, 3. Lingua, 4. Sinus frontalis; C- Bulbus olfactorius seviyesinden geçen transversal görüntü, 1.Bulbus olfactorius, 2.Sinus frontalis, 3. Corpus adiposum intraorbitale, 4. Palatum molle; D-Frontal lob seviyesinden geçen transversal görüntü, 1. Os frontale, 2. Substantia grisea, 3. M.temporalis, 4. M.massater; E- Nucleus caudatus seviyesinden geçen transversal görüntü,1.Corpus callosum, 2. Substantia alba, 3. Nucleus caudatus, 4. Oropharynx; F-Thalamus seviyesinden geçen transversal görüntü, 1. Os parietale, 2. Thalamus; G- Crus cerebri seviyesinden geçen transversal görüntü, 1. Os parietale, 2. Hippocampus, 3. Aqueductus

mesencephali, 4. Crus cerebri, 5. Cavum tympani; H-Cerebellum seviyesinden geçen transversal görüntü, 1. Cerebellum, 2. Meatus acusticus externus, 3. Medulla oblongata, 4. Os sphenoidale, 5. Laryngopharynx; I-Mid-sagittal görüntü, 1. Adhesio interthalamica, 2. Cerebellum, 3. Pons, 4. Lingua, 5. Palatum durum, 6. Mandibula; J-Paramedian görüntü, 1. Capsula interna, 2. Sulcus cerebri, 3. Corpus medullare cerebelli; K-Bulbus oculi seviyesinden geçen dorsal görüntü, 1. Tractus olfactorius, 2. Cerebellum, 3. Cavum nasi, 4. Lens; L-Gl.pituitaria seviyesinden geçen dorsal görüntü, 1. Gl.pituitaria, 2. Medulla oblongata

Szczepek ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Bilgisayarlı tomografik (BT) görüntülerin volumetrik ölçümlerinin değerlendirilmesi için, 23 erkek ve kadın hastada (ortalama yaş 56.9 ± 6.1) normal basınçlı hidrosefali (NPH) ve 27 erkek ve kadın hasta (ortalama yaş 70.6 ± 5.2) beyin atrofisi (BA) tanısı konulmuş hastalardan almışlardır. BT görüntüleme çalışmalarında, intrakraniyal sıvı boşluklarında toplanan toplam beyin dokusu hacmi ve cerebro spinal sıvı hacmi, bir renk skalasına eşleştirmişlerdir. Hacimsel değerlendirme için *VisNow yazılımı* kullanılmış olup gruplar bağımsız örnekler için parametrik olmayan *Kolmogorov-Smirnov testi (K-S)* ile Szczepek ve arkadaşları tarafından karşılaştırılmıştır. Eşleştirilmiş veriler non-parametrik Wilcoxon testi ile karşılaştırılmış. İki göstergenin, VBR (ventrikül-beyin oranı) ve SBR (subaraknoid boşluk ve bazal sarnıçlar-beyin oranı) 'nin 50 hastadan oluşan bir çalışma grubunda eşzamanlı kullanımı, NPH ve BA gruplarının toplam ayrılmasını sağlamış. Bu farklılaşma gerçek teşhis değerine sahip olabileceği düşünülmüş. Böylece, başın BT'sine dayanan BOS ve beyin dokusunun hacminin volumetrik değerlendirmesi, hidrosefali ve beyin atrofisinin ayırıcı tanısının önemli bir parçası haline gelebileceği Szczepek ve arkadaşları tarafından düşünülmüştür (Szczepek & ark., 2015).

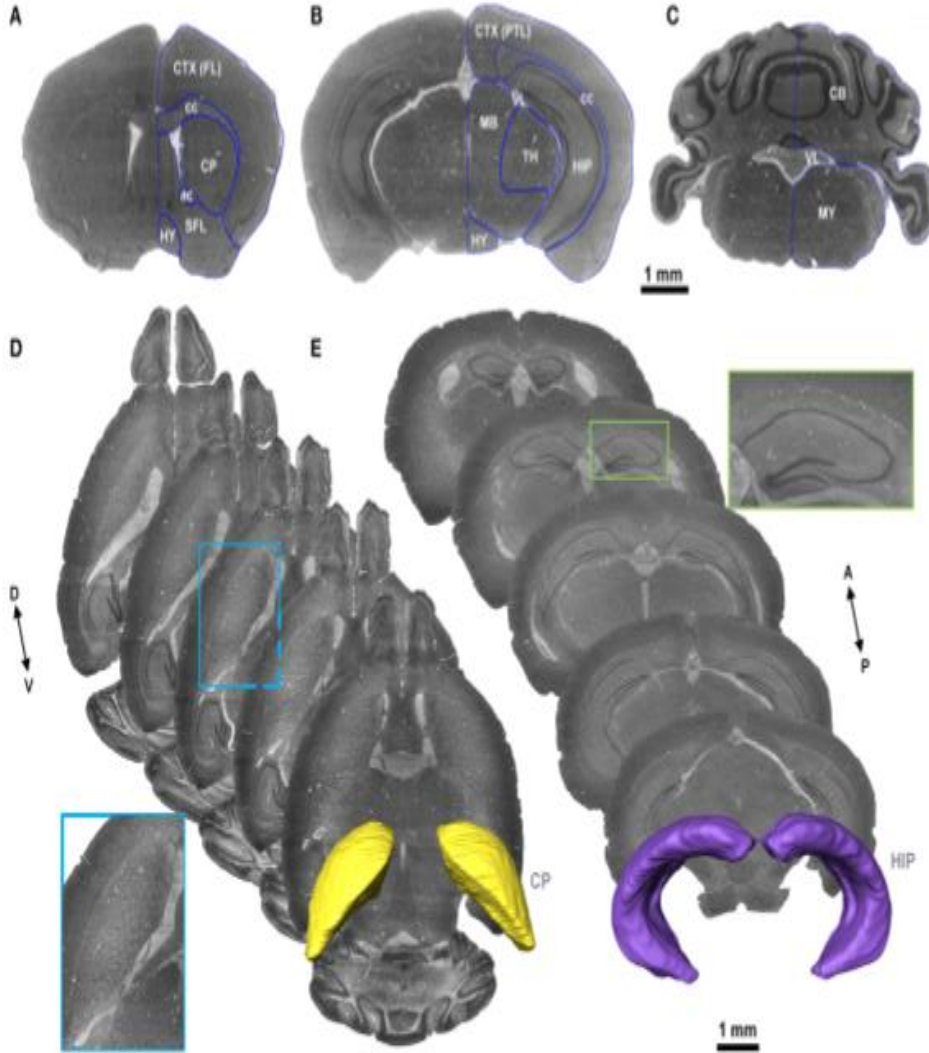
Hidrosefali olan çocuklarda *MR sanal endoskopinin (MRVE)* performansını değerlendirmek ve ventricüler kaviteyi görüntülemek için Zhao ve arkadaşları tarafından yapılmış (Zhao & ark., 2015) . Hidrosefalisi olan 15 pediyatrik hastadan klinik ve görüntüleme verileri toplanmış ve 15 normal kontrol çocuk grubu oluşturulmuş. Tüm hidrosefali hastaları *ventricüloscopi* veya *CT görüntüleme* ile doğrulanmış. Hızlı bozulan degrade eko taramasından (FSPGR) alınan cranial 3D-T1 ağırlıklı görüntüleme verileri çalışmaya alınmış. *Navigator* yazılımı ile serebral ventricüler kavite görüntüleri oluşturulmuş (Şekil 7-8).



Şekil 7: Hidrosefali olan çocuk beyininde ventriculer kavitenin 3D görünümü

Farelerde **Mikro optik kesitli tomografiyi (MOST)** ile modifiye edilmiş bir Nissl boyama yöntemi ile kullanarak arterleri, damarları ve mikrodamarları içeren fare beyin veri setlerini elde edilmiş olup beyinin damar haritası Xiong ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur (Xiong & ark., 2017). İlk olarak, fareler % 1 sodyum pentobarbital (90mg/kg) solüsyonu kullanılarak anestezi edilmiş ve 38 mmHg'lık bir basınçta 0.01M fosfat-bulanmış salin (PBS) ve % 4 paraformaldehid ile intracardial olarak perfüze edilmiş. Perfüzyondan sonra beyinler kafatasından çıkarılmış. Ardından, beyinler PBS ile yıkanmış ve tiyonin çözeltisi ile lekelenmiş. Daha sonra beyinleri dehidrate etmek için kademeli bir etanol ve aseton çözeltileri serisi kullanılmış. Son olarak, beyinler bir dizi Spurr çözeltisine daldırılmış. Gömülü tam beyin örnekleri, eş zamanlı olarak görüntülerin otomatik hizalanması için görüntü koordinatlarını kaydederken eşzamanlı ince kesit ve görüntüleme yapan MOST (Li vd., 2010) ile görüntülenmiş. Yüksek çözünürlüklü görüntülerin voksel boyutu

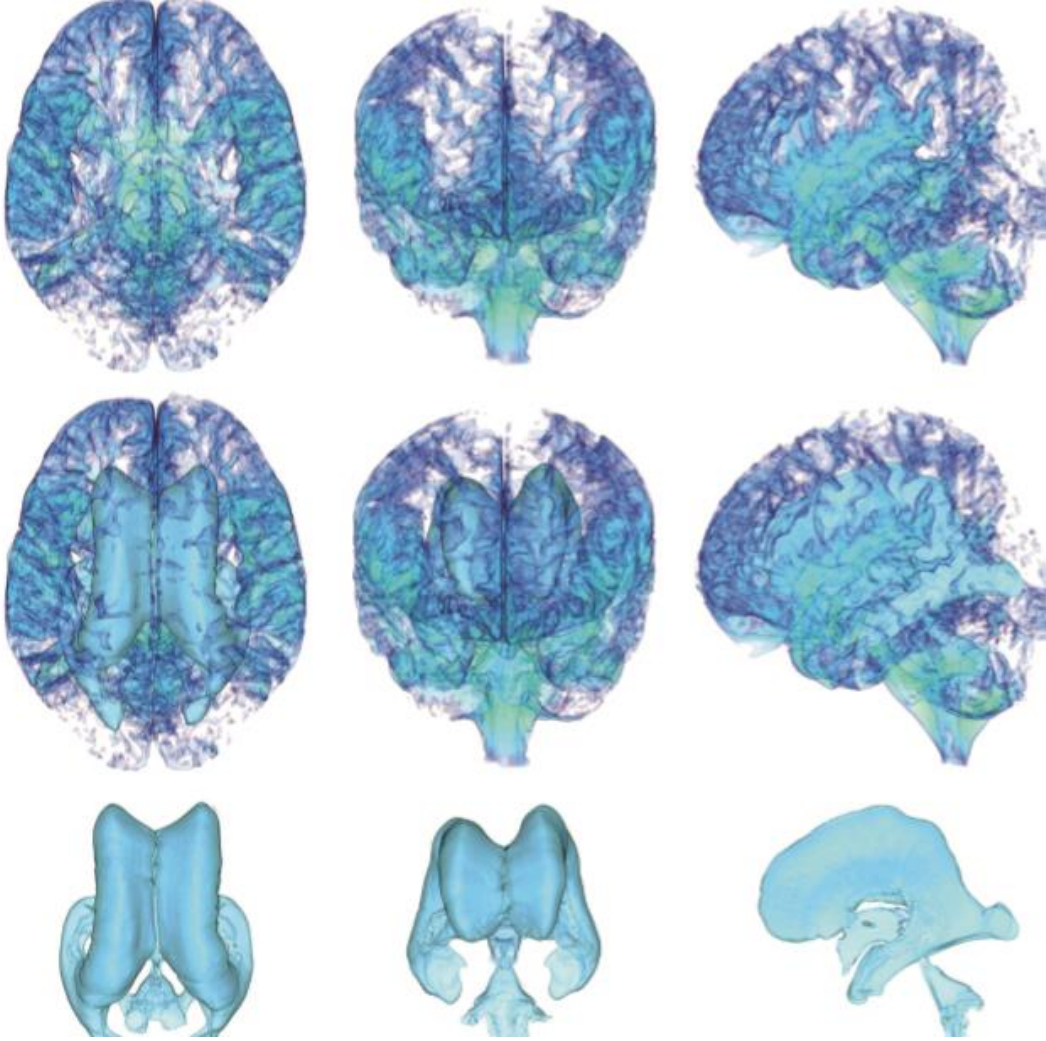
0,35 × 0,35 × 1 µm' dir. Daha sonra Amira yazılımı (Visage Imaging, San Diego, California) kullanılarak 3D transformasyon ile elde edilmiş (9).



Şekil 8: Beyin bölgelerinin segmentasyonu. (A-C). Aynı fare beyindeki temsili koronal bölümler. Mavi çizgiler, elle ayrılan beyin bölgelerinin konturunu temsil eder. (D, E) CP'nin sito mimarisi ve HIP'nin sitoarchitecture tarafından gösterilen konturun mevcut olduğu 500 µm'lik bir mesafe ile koronal kesitlerin gösterdiği konturun sunulması için 300 µm'lik bir uzaklığa sahip yatay kesitler sunulmaktadır. Mavi ve yeşil kutulardaki görüntüler sırasıyla CP ve HIP'nin yerel, genişletilmiş görünümüdür. Sarı ve mor renkteki 3D yapılar sırasıyla CP ve HIP'nin yapılandırılmış konturlarıdır. A, anterior; P, posterior; D, dorsal; V, ventral

Normal basınçlı hidrosefali vakalarında hem volumetrik hemde Subarachnoid boşluk için Evans endeksi dışında üç boyutlu kantitatif volumetrik tabanlı güvenilir optimal teşhis endeksleri Yamada ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışma ile oluşturulmaya çalışılmış (Yamada, Ishikawa & Yamamoto, 2015). Bu çalışma için Ventricülomegali temelinde idiyopatik normal basınçlı hidrosefali şüphesi olan hastalar ve bir semptom üçlüsü CSF tap testine tabi tutulmuş. CSF hacimleri, bir T2-ağırlıklı 3D spin-eco dizisinden çıkarılmış. 3T- MR görüntülemeye farklı çevirme açısı evrimleri kullanarak uygulama optimize edilmiş ve kontrastlarla örnekleme mükemmelliği sağlanmaya çalışılmış. Ve alınan görüntüler ve ölçümler SYNAPSE 3D istasyonuna aktarılmıştır (Şekil 9). İki taraflı maksimum 3 eksenli yön uzunluğu ventriküller ve ön boynuzları ölçülüp "Z-Evans İndeksi", frontal boynuzların maksimum " z-eksenel uzunluğu " olarak tanımlanmış. Bu

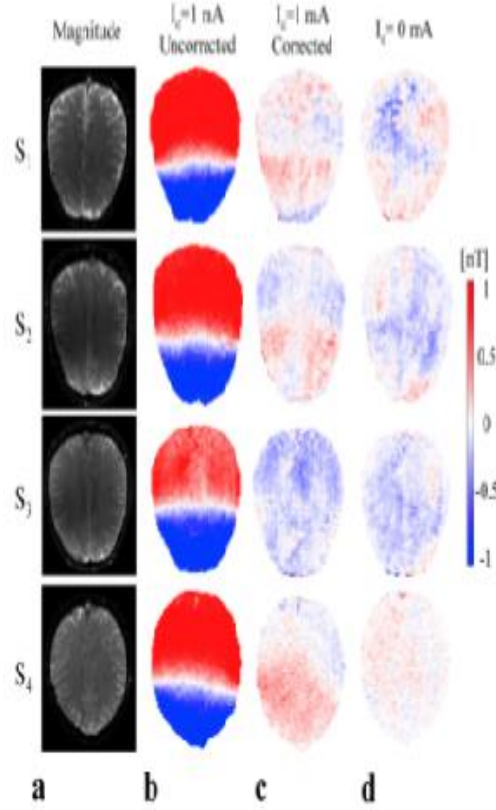
parametreler, pozitif grupların tahmin doğruluğu için değerlendirilmiş. Sonuç olarak bu çalışmada, 24 hasta tappositik idiyopatik normal basınçlı hidrosefali, 25 hasta ise tap testine yanıtı ve 23 yaş uyumlu kontrol dahil edilmiş. Bilateral ventriküllerin frontal boynuzları genişlemiş, en fazla genişleme z yönüne doğru olmuştur. Parietal dışbükeyliğin CSF hacmi, alıcının altındaki en yüksek alana sahip olduğu görülmüş. Karakteristik eğri (0,768), z-Evans indeksi ikinci (0.758), alt-üst subaraknoid boşluk oranı indeksi ise üçüncü (0.723), tap-test yanıtını ayırt etmek için kullanılmış. Alt-üst subaraknoid alan oranının 0.33 ve z-Evans'ın paryetal dışbükeyliğinin BOS hacmi Evans Endeksine alternatif olan idiyopatik normal basınçlı hidrosefali teşhisi için 0,42 indeksi yeni önerilen faydalı indeksler oluşturmuş (Yamada, Ishikawa & Yamamoto, 2015).



Şekil 9: BOS otomatik çıkarımı

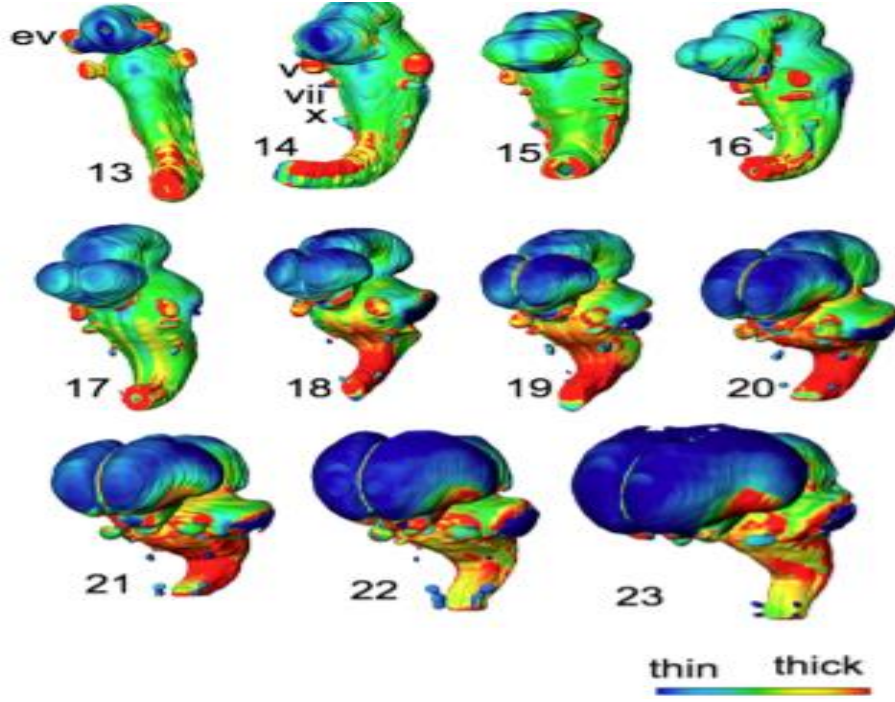
Görüntüleme çalışmaları sadece beynin genel yapısını görselleştirmeyi değil aynı zamanda beyin dokusu hacminin ve bireysel lobların büyüklüğünün ve yapılarının kesin ölçümlerini de almayı mümkün kılmaktadır. Bu çalışmanın amacı intracranial ventricüler sistemde bulunan beyin-omurilik sıvısı (BOS) hacminin beyin dokusu hacmine oranını ve subarachnoid boşlukta ve bazal sarnıçlardaki BOS hacminin beyin dokusu hacmine olan oranını belirlemek olmuştur.

Bir başka çalışma ise insanlarda *in-vivo* Manyetik Rezonans Akım Yoğunluğu Görüntüleme Metoduna göre modelleme şemaları elde edilmek üzere Göksu ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Göksu & ark., 2018). Enjekte edilen akım akış kafanın içinde bir manyetik alan oluşturur ve indüklenen manyetik alan ΔB_z , c ana manyetik alana paralel tarayıcı mıknatıslama presesyon sıklığını hafifçe değiştirir (burada, z-ekseni statik tarayıcı alanı boyunca seçilmiş ve ΔB_z , c buna bağlı olarak akım kaynaklı alan değişimi). Bu modülle ölçülen MRI sinyalinin ΔB_z , c mevcut endüklenen faz değişiklikleri böylece ΔB_z , c ve iç akım akışını ve ohmik iletkenlik dağılımını yeniden yapılandırılmış (Şekil 10).



Şekil 10: İn-vivo Manyetik Rezonans akım yoğunluğu görüntüleme metoduna göre modelleme şemaları

İnsan embriyonik beyninin üç boyutlu dinamiği ve morfolojisi daha önce bulunmamıştır. Shiraishi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile modern görüntüleme teknikleri kullanılarak analiz edilmiştir. Cerebral vesiküller ve ventricüllerin morfogenezi analiz edilmiştir bu çalışmada (Shiraishi & ark., 2015). Kyoto Koleksiyonu'ndan alınan insan embriyo örneklerinden elde edilen görüntüleri kullanarak 2.35-T süper iletken mıknatıs ile donatılmış bir manyetik rezonans mikroskobu kullanılmış. Toplam 101 embriyo beyin ventricüllerinde belirgin morfolojik hasar veya burulma olmaksızın Carnegie aşamaları (CS) 13 ve 23 ve eksenler çalışılmıştır. Cerebral veziküllerin eşit olmayan gelişimini tahmin etmek, bütünü hacimleri embriyo ve beyin, prosencephalon, mezencephalon ve kendi ventricülleri ile rhombencephalon var olduğu görülmüş. Ve gerekli ölçümler Amira™ yazılımını analiz eden görüntü kullanılarak ölçülmüştür. Gelişim sırasında beyin dokusunun muntazam olmayan kalınlığı, beynin farklılaştığını gösterebilen, yüzey rengi haritalaması ile görselleştirilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11: İnsan embriyo beyinde Carnegie aşamaları ve yüzey rengi haritalaması

Sonuç

Sinir sistemi çok kompleks bir yapı olup gross olarak bir çok kez incelenmiştir. Ve sonrasında kesitsel olarak bir çok araştırmaya konu olmaya devam etmiştir. En son gelişen teknoloji ile Bilgisayarlı Tomografi veya Manyetik Rezonans ile çok ince kesit aralığı ile alınan görüntüler sayesinde hem çok daha detaylı görüntüler hem de daha güvenilir sonuçlar elde edebilmektedir. Elde edilmiş olan bu görüntüler sayesinde gerekli yazılım programları ile 3 boyutlu görüntüler ve modellemeler sayesinde incelediğimiz bölgenin anatomisini ve gerekli morfometrik ölçümlerini (ventricül hacimleri, substantia grisea ve substantia alba hacim oranları, sinusların hacimleri) güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Yapmış olduğumuz incelemeler hem tıp hem de veteriner hekimlik alanında yapılacak olan bütün cerrahi müdahalelerde, intracranial patolojik vakalarda, hidrocephali hastalarında ve daha birçok durumda bizlere şu an daha detaylı incelemeler yapıp, gerekli muayeneleri daha güvenilir verilerle gerçekleştirip ve bunun sonucunda da kesin teşhis ve tedavi uygulamamıza olanak sağlamaktadır.

Yapılacak olan çalışmalarda kullanılan gerek Bilgisayarlı Tomografi gerek diğer radyolojik görüntüleme teknikleri ve bunları uygulama tekniklerinin kolay olması, ölçümlerin elde edileceği canlıya her hangi bir zararının olmaması ve bunlardan elde edilen sonuçların kayda değer olması hem tıp hem de veteriner hekimlik alanında gelişmekte olan Nöroşuruji alanında önem arz etmektedir.

Yapılan bu üç boyutlu çalışmalardan elde edilen modellemeler sadece cerrahi bir müdahalede değil aynı zamanda hem tıp hemde veteriner alanında verilen öğrenci eğitiminde de kolaylık sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

Bahar S, Dayan MO. (2014). Atlarda beyin hemisferlerine ait substantia grisea, alba ve ventriculus lateralis hacimlerinin Cavalieri prensibi kullanılarak hesaplanması. Eurasian J Vet Sci, 30 (2), 102-107.

Dursun N. (2008). Veteriner Anatomi III. Ankara: Medisan Yayınevi.

Göksu C, Hanson LG, Siebner HR, Ehses P, Scheffler K, Thielscher A. (2018). Human in-vivo brain magnetic resonance current density imaging (MRCDDI). NeuroImage, 171, 26-39.

Kishimoto J, Ribaupierre S, Lee DSC, Metha R, Lawrence K, Fenster A. (2013). 3D ultrasound system to investigate intraventricular hemorrhage in preterm neonates. Phys. Med. Biol. 58, 7513- 7526.

König HB, Liebich HG. (2015). Veteriner Anatomi (Evcil Memeli Hayvanlar) (Kürtül İ, Türkmenoğlu İ, Çev. Ed.). Malatya: Medipress Yayınevi

Kuruoğlu E, Cokluk C, Marangoz AH, Aydın K. (2015) Three-dimensional microsurgical anatomy of the choroid plexus using the volume rendering technique. Turk Neurosurg, 25 (6), 914-921.

Oto Ç. (2017). Köpekte beyin 3 tesla manyetik rezonans ile 3 boyutlu multiplanar rekonstruksiyonu. Harran Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 6 (1), 69-72.

Shiraishi N, Katayama A, Nakashima T, Yamada S, Uwabe C, Kose K, Takakuwa T. (2015). Morphology and morphometry of the human embryonic brain: A three-dimensional analysis. NeuroImage, 115, 96-103.

Szczepek E, Czerwosz T, Nowinski K, Czernicki Z, Jurkiewicz J. (2015). Analysis of intracranial volume ratios by means of cerebrospinal fluid deployment indicators. Folia Neuropathologica, 53 (2), 121-127.

Türk Radyoloji Derneği Rehberi. (2012). MRG ve BT İnceleme Standartları.

Xiong B, Li A, Lou Y, Shangbin C, Ben L, Peng J, Yang Z, Xu T, Yang X, Li X, Jiang T, Luo Q, Gong H. (2017). Precise cerebral vascular atlas in stereotaxic coordinates of whole mouse brain. Frontiers in Neuroanatomy, 11, 128.

Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K. (2015). Optimal diagnostic indicators for idiopathic normal pressure hydrocephalus based on the 3D quantitative volumetric analysis for the 3D quantitative volumetric analysis for the cerebral ventricle and subarachnoid space. AJNR Am J Neuroradiol 36, 2262-69

Zhao C, Yang J, Gan Y, Liu J, Tan Z, Liang G, Meng X, Sun L, Cao W. (2015). Application of mr virtual endoscopy in children with hydrocephalus. Magnetic Resonance Imaging, 33, 1205-1211.

Hemşirelikte Yeni Bir Kavram ve Var Olan Bir Tehdit: Örgütsel Körlük

Sibel MELER¹
Ayşe ÇİÇEK KORKMAZ²

Giriş

Hemşirelik hizmetleri, sağlık hizmetlerinin sunumunda ve toplum sağlığının devamlılığında çok önemli bir role sahiptir. Hemşirelik mesleğinin temel amacı, insan sağlığını geliştirmek, korumak, hastalık durumunda iyileştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Hemşirelik mesleği bu güne kadar eğitim, yönetim, araştırma, kanıt ve uygulama alanlarında pek çok değişiklik yaşamıştır. Hemşireler karşılaştıkları güçlükler ve yaşadıkları değişim süreci ile her alanda etkili baş etme yöntemleri geliştirmek için mücadele etmekte ve bu deneyimler aracılığıyla başarılar ve hatalardan öğrendikleri ile geleceğin ihtiyaçlarına uyum sağlayarak kendilerini geliştirmeye devam etmektedirler (Hemşirelik Yönetmeliği, 2010; Fidan ve Bayraktaroğlu, 2020: 44-50).

Hemşireler, modern sağlık sisteminde sayıca en kalabalık meslek grubu olarak iş gücünün önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Küresel hemşire krizi olarak bilinen hemşire işgücü ihtiyacına ek olarak ne yazık ki bu ihtiyaç mevcut Covid- 19 pandemisi ile katlanarak artmaktadır. Mevcut hemşirelik popülasyonunun yaşlanması da durumu daha da kötüleştirmektedir (Meler ve Toygar, 2020: 487). Hemşire sayısı kısa vadede çözülecek bir sorun değildir ve bu süreçte mevcut hemşirelerin etkinliğinin artırılmasının daha da önemli olduğu söylenebilir (Aslan ve Ulupınar, 2020:267-273). Ayrıca hemşireler dünyadaki sağlık sisteminin bel kemiğini oluşturmakta (Çınar, 2019:69-75) ve sundukları kaliteli sağlık hizmeti ve hizmet alanların memnuniyeti açısından örgütün başarısında önemli bir yere sahiptir. Örgütlerin başarılı olmaları ve varlıklarını sürdürebilmeleri için sürekli kendilerini yenilemeleri, iş süreçlerinde değişiklik yapmaları, çevresindeki değişimleri takip ederek fırsatlara açık olmaları gerekmektedir. Bu nedenle değişim örgütler için vazgeçilmez bir unsurdur(Ünüvar ve Bektaş, 2017:67-76; Çınar, 2019:69-75).

Değişim, herhangi bir şeyi bir seviyeden başka bir seviyeye getirme (Koçel, 2010), ya da planlı veya plansız bir biçimde başka bir duruma dönüştürmek olarak tanımlanmaktadır (Sullivan ve Decker, 2009:67-77). Özellikle 90'lı yıllardan itibaren bireysel ve örgütsel hayatın en önemli konusu haline gelen değişim (Koçel, 2010); bireyler, gruplar, örgütler ve toplum için normal bir süreç olarak kabul edilmektedir (Meni, 2003:122-137). Günümüzde örgütler hızla değişen bir çevre ile karşılaşmaktadır ve örgütler bu duruma uyum sağlamak zorundadır. İşgücü yapısındaki değişimler, teknolojiye gelişmeler, ekonomik krizler, sosyal-toplumsal eğilimler, dünyadaki politik gelişmeler ve rekabet koşulları gibi faktörler değişimi zorunlu kılan etkenlerden bazılarıdır (Özkalp ve Kirel, 2011). Değişim yönetimi, özellikle hemşirelerin sahip olması gereken temel beceriler arasında yer almaktadır (Huston, 2008:905-911). Değişimin başarılı bir şekilde yönetilmesini etkileyen birçok faktörü koordine eden yönetici hemşireler bu süreçte kilit bir rol oynamaktadır (Stefanczyk vd., 2013:13-17).

Örgütsel değişimde hemşirelerin beklenen etkin sonuçlara ulaşabilmesi için değişim sürecini hemşirelik hizmetlerine entegre etmesi gerekmektedir (Özbey ve Başdaş, 2018:1-7). Hemşirelik

1 Doktora Öğrencisi, Selçuk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Orcid: 0000-0002-2340-9998

2 Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü, Orcid:0000-0001-8184-1490

mesleğinde örgütsel değişim, hastanın gereksinimlerini karşılayarak hizmet maliyetlerini azaltacak, nitelikli bakım kalitesini ve hemşirelikte verimliliği artıracak yeni fikir ve yöntemlerin geliştirilmesini sağlar (Kartal ve Kantek, 2018:57-63; OECD, 2018; Eriş ve Bucak, 2020:76-80). Değişim kararları örgütler için stratejik yapıyı etkileyecek nitelikte olmakla birlikte değişime yönelik detaylı çalışmalar sonucunda ortak kararlar alınarak hayata geçirilmelidir. Eğer hayata geçirilmezse değişim çabaları başarısız olur ve rekabet avantajı elde etmek mümkün olmaz (Catino, 2013; Tunçer, 2013: 373-406). Bazı örgütler var olan gerçekleri göz ardı ederek değişime direnç gösterirken, bazıları rutin süreçlerini değiştirmeye cesaret edememekte ve zamanla yöneticiler bireysel hedefleri önemseyerek bazı kalıcı sorunlara (Altındış vd., 2011: 75-93) veya örgütsel hastalığa neden olmaktadır (Papatya, 2017:55-70; Özgül ve Mengi, 2018:135-138). Bu hastalık durumu literatürde “örgüt körlüğü/örgütsel körlük” ya da uzağı görememe olarak açıklanan “örgütsel miyopi/işletme miyopisi” terimleriyle de tanımlanmaktadır (Catino, 2013; Seymen vd., 2016:212-222).

Örgütsel körlük küresel, yerel, sektörel ya da bireysel anlamda her zaman güncel olan ve her zaman ele alınması gereken konulardan biridir (Seymen vd., 2016:212-222; Bay ve Kavurgacı, 2020:836-854). Örgütsel körlük, örgütte ve örgütün içinde bulunan sektörde yaşanan olayların öngörülemezliğine ilişkin bir algı sorunudur. Çalışanlarda başlayan körlük, örgütün tamamına yansiyabilmektedir (Catino, 2013). Diğer bir deyişle örgütsel körlük kavramı, örgütte alışlagelmiş süreçlerin zaman içinde oluşturduğu aksaklıkları ve düzensizlikleri çalışanlar ya da yöneticiler tarafından tespit edilememesi hastalığıdır (Altınay vd., 2012:13-19; Seymen vd., 2016:212-222). Kurumun iş yapış biçimlerine ve uygulamalarına uzun süre alışan çalışanlar, sorunları, riskleri ve fırsatları görmemek ve rutinlerini bozmamak için değerlendirme konusunda tedirginlik yaşamaya başlarlar. Bu tedirginlikler sonucu çalışanlar kayıtsızlığı tercih ederek oluşan değişime direncin örgütsel körlüğe neden olabileceği düşünülmektedir (Altınay vd., 2012:13-19; Döş, 2013:150-157; Seymen vd., 2016:212-222)

Sağlık hizmeti sunan çalışanların örgütsel körlüğe kaliteli sağlık hizmet sunumu açısından tehdit oluşturmaktadır. Sağlık bilimlerindeki uygulamalardaki değişimlere, sürekli artan bilgi birikimine ve yeniliklere rağmen örgütsel körlük olabilir. Bu nedenle örgütsel körlüğün teşhis edilmesinin tedavinin en önemli basamağı olduğunu unutulmamalıdır (Seymen vd., 2016:212-222; Karatuzla, 2020:291-303). Bu bağlamda örgütsel körlüğü ön plana çıkaran başlıca etkenler analiz başarısızlığı, eşgüdümün ve entegrasyon başarısızlığı, verimsiz kontroller, etkisiz ve yetersiz karar verme mekanizmaları şeklinde sıralanmaktadır (Kaygın vd., 2017:1-22). Bu çalışmanın amacı örgütsel körlük kavramını incelemek ve örgütsel körlüğün hemşireler açısından olası sonuçlarını ve etkilerini literatür doğrultusunda tartışmaktır.

1.Örgütsel Körlük

‘Örgütsel körlük nedir’ sorusunun kolayca verilecek basit bir yanıtının olmadığını bilmek gerekir. Bu soru son derece basit görünse de yanıtı karmaşıktır. İlk olarak tıbbi bir terim olan körlük, göz organının işlevini görmesinde yaşanan zayıflık olarak tanımlanmakta ve canlıların “görememe, algılayamama, duyamama” gibi problemlerinden esinlenerek örgütlere uyarlanmış şeklidir (Seymen vd., 2016:212-222). Literatürde örgütsel körlük kavramı, yönetimsel miyopi, yönetim miyopisi gibi farklı isimlerle yer almakta olup pek çok tanımına rastlamak olasıdır. Örgütsel körlük örgütlerin riskleri, fırsatları ve tehditleri yeterli ölçüde algılayamaması ve dolayısıyla gerekli tepkiyi verememesi olarak da ifade edilmektedir (Kaygın vd., 2017:1-22). Miyopi kavramını ilk defa ortaya atan Levitt ‘Marketing Miyopia’ adlı kitabında “İşletmelerin tüketicilerin ihtiyaçlarını ve istedikleri ürün özelliklerini kapsamlı bir şekilde görmeme, karşılayamama durumu” olarak belirtmiştir. Kısaca örgütlerin değişime ve yeniliğe kapalı olma durumudur (Levitt, 1960).

Örgütsel körlük terimi literatürde “öngörü eksikliği” ve “büyük ölçekli istihbarat yetersizliği” kavramlarıyla benzerlik göstermekte olup, başarısızlık ve/ veya yetersizliğe dikkat çekmektedir. Örgütler adına ise bu kavramı Catino (2013) tarafından örgütteki ve örgütün yer aldığı sektördeki

olayların öngörülmesine yönelik bir algı sorunu olarak tanımlanmıştır (Catino, 2013). Bulchandani (2005) örgütsel körlük kavramını, örgütün kısa süreli hedefleri varsa faaliyet süresinin de kısa olduğunu tanımlayarak örgütsel körlüğün nedeni olarak gerekli analizlerin yapılmaması, yapılan hatalardan ders alınmaması ve uygun stratejik planların yapılmaması olarak belirtmiştir. Aldrich (2005)' e göre örgütsel körlük, örgütlerin rakiplerini dikkate almamaktan ve onlara gereken yanıtı vermeyi engelleyen yönetsel sorunlar olarak ifade etmiştir. Benzer şekilde Walrave vd. (2011) örgütsel körlüğü yönetsel yetersizlik olarak tanımlamış ve gerekli stratejilere odaklanmada yaşanan sıkıntılarla ilgili olduğunu vurgulamıştır (Walrave vd., 2011:1727-1751). Altınay vd. (2012) örgütsel körlüğü, örgütte kullanılan metot ve uygulamadaki hataları ve gelecekte yaşanabilecek olası olumlu ve/veya olumsuz durumları çalışanlar tarafından algılanamaması sorunu ile ilişkilendirmiştir (Altınay vd., 2012:13-19). Basit bir ifade ile örgütsel körlük, fırsatları görememe, değerlendirememeye ve yalnızca örgütün devamlılığının başarı getireceğine dair yanlış bir algı olarak ifade edilebilir (Döş, 2013). Nitekim alışkanlıklarına bağlı örgütler, değerlendirilmesi gereken bariz fırsatları görmezler veya alışkanlıklarını değiştirmemek için değerlendirmede tereddüt yaşarlar (Döş, 2013). Bu bakımdan örgütsel körlük, normal şartlar altında iç ve dış çevrede meydana gelen durumların fırsatların, risklerin, tehditlerin, yenilik ve değişimlerin bireysel ve örgütsel faktörlerin etkisiyle birlikte rutinin dışına çıkmama, belirli bir alana odaklanma olarak algılanmasıdır (Seymen vd., 2016:212-222). Örgütsel körlüğe sahip bir örgüt risklerin, fırsatların ve tehditlerin farkında değildir ve mevcut yöntem ve uygulamalarını sorgulamadan varlığını sürdürür ve geleceğine yönelik öngöründe bulunmaz (Yüksel, 2017).

Bu tartışmalardan anlaşılacağı üzere örgütsel körlük, en genel tanımıyla, örgütlerin rutin işleyişten dolayı fırsatları algılayamaması, aynı konumda aynı kişilerin uzun süreli aynı işte çalışması, rutinin dışına çıkılmaması ve değişime kapalı olması, örgütün geleceğini düşünmeden uzun vadede stratejik plan yapmak yerine kısa vadede planlamaların yapılması, öngörü yoksunluğu, rakiplerin ve kendi hatalarından ders çıkarmak yerine alışlagelmiş rutinlerini sürdürerek mevcut olan ve olabilecek potansiyelleri kullanmama durumudur (Yeşil ve Özbağış, 2022:182-202).

Sürekli gelişen ve değişen teknoloji ile gelecekte yaşanabilecek sorunlarında değişebileceği, geçmişte kullanılan yöntemlerin yetersiz kalabileceği durumlarda alternatiflere ihtiyaç duyulabileceği unutulmamalıdır. Teknik verimliliğin sağlanabilmesi için zayıf yönlerin güçlendirilmediği bir örgütün sürdürülebilirliğinin sağlanma olasılığı azalır. Uyum içinde olan örgütlerin değişim sırasında rakiplerini iyi tanıyabilmeli ve eksik yönlerine odaklanabilmelidir. Ayrıca yapılan planlamadan, uygulanan kararlara kadar süreç aynı amaca hizmet etmelidir (Levinthal ve Posen, 2007:586-620).

2.Örgütsel Körlüğün Boyutları

Örgütsel körlük kavramının boyutları incelenme amaçlarına göre farklılık göstermektedir. Taylor (1962), eğitim açısından körlüğü ele alarak tarafsızlık, yönetsel bürokrasi, güç oyunları, erken uzmanlaşma, sadece kendi ülke değerlerine takılı kalma, geçmiş bilgilere takılı kalma, geleneklere takılı kalma, teoriden pratiğe geçiş olmak üzere sekiz boyutta değerlendirmiştir. Abernathy ve Clark (1985) ise örgütsel körlüğü örgütler açısından inceleyerek kısa vadeli odağı pazarlama körlüğü, teknolojik körlük ve yönetsel körlük olarak ele almışlardır (Akt. Crawford (2008). Ebrahim (2005) ise körlüğü çalışmalarında, hesap verebilirlik açısından değerlendirmiştir. İki tip olarak üst düzeyde hesap verebilirliğin önemli olduğunu savunurken alt düzeyde hesap verebilirliği göz ardı etmektedir (Ebrahim, 2005:1-58). İkinci tipte hesap verebilirlik, daha geniş bir ilişki sistemi olarak değil, ikili ve bağlantısız ilişkiler dizisi olarak görülür, yani bireyler her kararı ayrı ve bağımsız bir olay olarak değerlendirir (Ebrahim, 2005:1-58; Hardin ve Looney, 2012:311-331).

Catino (2013) ise örgütsel körlüğün boyutlarını genellikle bireysel, örgütsel ya da örgütün ait olduğu ağ veya alan düzeyinde olduğunu belirtmiştir. Seymen vd. (2016) ise Catino'nun (2013) görüşüne başka bir boyut ekleyerek örgütsel körlüğü bireysel (sosyo-psikolojik) etkenler, örgütsel etkenler, sektörel etkenler ve yapılan işin rutinlik derecesi (fonksiyonel rutinlik) şeklinde ele almıştır

(Catino, 2013; Seymen vd., 2016:212-222). Bu bağlamda örgütsel körlük kavramının boyutları üzerine fikir birliği olmamasına rağmen ele alındığı alanın bu boyutlarını şekillendirdiğini söylemek mümkündür.

Bireysel Boyut: Sürekli olarak yoğun rekabet koşulları ile karşı karşıya kalan örgütler, bu durumun üstesinden gelebilmek için örgüt üyelerinden daha fazla performans beklemektedir (Alparslan ve Kayalar, 2012: 136-142). Bireysel boyutta; çalışanların psikolojik (kişinin tutum, davranış ve kararları), sosyal durumları (yaşam dönemi, iş ortamı ve çalışma koşulları) ile demografik (yaş, cinsiyet, eğitim durumu, inanç düzeyi, iş tecrübesi) özellikleri dikkate alınmalıdır. Araştırmacılar eğitim ile örgütsel körlük arasında önemli bir ilişki tespit etmişlerdir. Eğitilmiş, sorgulayan, kendini geliştirmeye açık bireylerin örgütsel körlük seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bireyin yaşının da örgütsel körlük seviyesini etkilediği, yaşla birlikte örgütsel körlüğün arttığı belirlenmiştir. Uzun süre aynı işyerinde çalışan kişilerin de örgütsel körlüğe meyilli olduğu saptanmıştır (Catino, 2013). Bunlara ek olarak olumlu illüzyon fenomeni, filtreleme olgusu, önyargı doğrulama, istekli düşünme, benmerkezcilik, çıkarıcı ön yargı, geleceği önemsememek, ihmal önyargısı ve statükoyu koruma, istemsiz körlük ve körlüğün değiştirilmesi de örgütsel körlüğün nedenleri arasındadır (Mizik 2010, Akçay 2013, Catino 2013, Aktan ve Yay 2016, Kaygın vd., 2017:1-22).

Örgütsel Yapı Boyutu: Yöneticilerin aldıkları kararlar, örgüt içindeki birimlerin uyumu, açık ya da kapalı bir sistem içerisinde yer almaları körlüğün örgütsel boyutu için önemlidir (Seymen vd., 2016:212-222). Literatürde kişiler ve departmanlar arasındaki iletişimin yetersiz olduğu kapalı örgütlerde örgütsel körlüğün görülme sıklığının yüksek olduğu ve bu durumun örgüt kültürü ile doğrudan ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca örgüte hakim olan liderlik tarzı, sermaye türü, hiyerarşik düzen gibi unsurlar da örgütsel körlüğü etkileyen diğer yapısal unsurlardır. yöneticilerin uzun yıllar faaliyet göstermeleri örgütsel körlük tuzağına düşmelerine, stratejik kararlarda zafiyete, verimsiz çalışmaya ve başarısızlığa yol açmaktadır (Chow vd., 1996:175-192)

Sektör Yapısı Boyutu: Örgütlerin sektör ve özellikleri, pazar koşulları, rekabet şartları, pazardaki diğer rakiplerin yapıları bu boyut altında incelenmektedir (Söyler, 2007:103-115). Örgütün bulunduğu sektör dinamik ve rekabete açık ise örgüt yaşamını devam ettirebilmek için sürekli çevresini analiz etmek zorunda kalacak ve körlüğe daha az yakalanacaktır. Teknoloji örgütleri de, sektördeki yoğun gelişmeleri takip etme ve yüksek rekabete uyum sağlama gerekliliği nedeniyle örgütsel körlük açısından düşük risk altındadır (Ayden ve Düşükcan, 2002:121-138).

Fonksiyonel Rutinlik Boyutu: Örgütsel körlük, kişilerin devamlı aynı işi aynı kişilerle yapmalarından kaynaklanan hastalık nedeniyle alışkanlıklara ve rutinlere sadık kalması ve fırsatları görseler dahi alışkanlıklarından vazgeçmemek için bunun dışına çıkmakta zorlanmasıdır (Altınay vd., 2012:13-19). Örgütlerde rotasyon yapılması işin rutinlik derecesi açısından önemlidir (Bay ve Kavurgacı, 2020:836-854). Yapılan işin dinamik, yeniliklere açık, çevre ile sürekli etkileşim halinde olması ve rotasyona uygun olması körlüğe yakalanmayı azaltacaktır. Literatürde rotasyona uygun işlerde çalışanların örgütsel körlüğü daha az yaşanacağına dair bulgular bulunmaktadır (Kayıkçı vd., 2015:200-215).

3.Örgütsel Körlüğü Neden Olan Faktörler

Bireylerin örgütte uzun süre aynı işi yapması, iç ve dış çevredeki değişimlere yeterince tepki vermemesine neden olmaktadır (Altınay vd., 2012:13-19). Örgütsel körlüğü etkileyen faktörleri otokratik yönetim tarzı, denetimsizlik, vizyon yetersizliği, değişimi algılama yeteneğinden yoksunluk, uyum yeteneğinin olmaması, örgüt içi çatışmalar, işin olması gerekenden daha iyi yapıldığı düşüncesi, kurallara aşırı bağlılık, çevre ile ilişkilerin etkili olmaması, çalışanların düşüncelerinin önemsenmemesi, motivasyonu düşüren tutumlar şeklinde yer almaktadır(Seymen vd., 2016:212-222). Örgütsel körlüğü bireysel faktörler açısından ele alındığında uyum sorunu, başka bir işe odaklanma, işle ilgili yeterlilik düzeyi yer alırken örgütsel faktörler açısından kültür,

örgüt iklimi, liderlik tarzı ve örgütün yapısı yer almaktadır (Catino, 2013; Seymen vd., 2016:212-222). Yöneticilerin örgütlerle ilgili aldıkları kararlar örgütsel süreçleri olumlu ya da olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Aşağıda verilen faktörler örgütsel körlüğe neden olurken, örgütsel körlüğün oluşmasında yönetici kararların önemli rol oynadığını ortaya koymaktadır (Catino, 2013; Seymen vd., 2016:212-222; Kaygın vd., 2017:1-22).

- ✓ Yöneticilerin daha önceki deneyimlerine bağlı olarak yaşadıkları rahatlık duygusu,
- ✓ Verimlilik yönetiminin sağlıklı bir şekilde uygulanmaması,
- ✓ Rotasyonun hiç yapılmaması ya da az yapılması,
- ✓ Yeni çalışan veya yöneticinin görüşlerinin dikkate alınmaması
- ✓ Çalışanlara sürekli aynı işin verilmesi,
- ✓ İç ve dış denetimin yapılmaması,
- ✓ Planlama konusunda dağınıklık yaşanmasıdır

4.Hemşirelerde Örgütsel Körlük

Sağlık sektörü sürekli değişen ve gelişen teknoloji ile kendini yenilemesi gereken bir sektör olup çalışanların ve hastaların taleplerini karşılayamadığı zaman rakiplerinden geri kalarak yok olma tehlikesiyle karşı karşıya kalmaktadır (Kırılmaz vd., 2015:37). Bu sebeple örgüt yöneticilerinin çevrede meydana gelen sosyal, kültürel, ekonomik, teknolojik ve toplumsal değişimlere uyum sağlayarak ve yapılarında gerekli değişimleri sağlayarak düzenlemeleri gerçekleştirmelidir (Seymen vd., 2016, Yeşil, 2018). Sağlık hizmetlerinde bilgi ve uygulama alanlarında değişimin süreklilik ve değişkenlik göstermesi örgütsel körlüğe neden olabilmekte ve yöneticiler bu durumu fark edemebilmektedir (Seymen vd., 2016:212-222). Sağlık sektöründe meydana gelen örgütsel körlük hemşirelerin iş doyum düzeylerini etkilemektedir. Azalan iş doyumunu, hemşirelerin mesleğe karşı duyarsızlaşma ve sahiplenmeme gibi duyguları yaşamasına, moral ve motivasyonlarının azalmasına, hizmet kalitesinin düşmesine ve tükenmişlik yaşamalarına neden olmaktadır. İş doyumunu ve performansı düşen hemşirelerin zamanla körelmeye başlayacak ve aynı zamanda örgüte ve mesleğe olan bağlılık düzeyleri olumsuz etkilenecektir. Bu durum hemşirelerde iş gücü devir hızının ve iş yükünün artmasına, maliyetlerin yükselmesine, yoğun mesai saatlerine, diğer çalışanlar ile aralarında ekip ruhunun bozulmasına, hemşirelerin duygusal olarak tükenmişlik yaşamalarına, refah düzeylerinin düşmesine ve çalışanların kendi içlerine kapanarak daha az iletişim kurmasına yol açmaktadır (Seymen vd., 2016:212-222; Yeşil ve Özbağış 2022:182-202).

Sonuç

Dünyadaki değişimin çok hızlı olduğu günümüzde örgütlerin kurumsal sürdürülebilirliklerini devam ettirebilmeleri için değişimlere çok hızlı bir şekilde uyum sağlamaları hatta bu değişimleri önceden hissederek, oluşabilecek olası riskleri fırsata çevirebilmeleri gerekmektedir. Sağlık sektörü değişen teknolojiye uyum göstererek kaliteli bakımın sağlanabilmesi ve problemlere bilimsel çözümler bulmak için değişimlere açık olmalıdır. Hemşirelik uygulamalarında bakım kalitesinin geliştirilmesi, bakım maliyetlerinin azaltılması, kanıta dayalı hemşirelik uygulamalarının ve bilimsel bilgi birikiminin sağlanabilmesi için uygun stratejiler geliştirilmelidir. Hemşirelerin belirlenen stratejiler doğrultusunda, yaratıcı fikir üretimini güçlendirmek ve değişime katılımlarını etkinleştirmek için hataları cezalandırmayan ve başarısızlıktan ders çıkarmayı bilen bir örgüt kültürü benimsenmeleri gerekmektedir. Böylece yaratıcılığı köreltecek korku ve endişelerin azaltılarak güven ortamının yaratılması sağlanmalıdır. Gerekli şartlar sağlanmadığı takdirde kullanılan yöntemler, uygulamalar ve hatalar gelecekteki olası fırsatları ve riskli durumların hemşireler tarafından algılanmasını engelleyerek sunulan hizmetin rutinleşmesini sağlamaktadır. Bu durum sağlık bakım hizmetlerinin en kalabalık iş gören kitlesini oluşturan hemşirelerin yenilikleri, değişimi

görememesine yani körlüğe neden olmaktadır. Sağlık bilimlerinde bilgi ve uygulama değişimlerinin süreklilik ve değişkenlik göstermesine rağmen örgütsel körlük görülmesi oldukça ilgi çekicidir. Kaçırılan fırsatlar tüm insan sağlığını, dünyayı ve ekonomiyi etkilemektedir. Örgütsel körlüğü önlemek için profesyonel bir meslek grubunu oluşturan hemşirelerin örgüt kültürünün oluşumunda aktif rol almaları, hemşirelerin motivasyon kaynağı olacak ve oluşturulan kültürü benimseyip, davranışları şekillendirmeleri kolaylaşacaktır. Bu sayede hem örgütün sürekliliği sağlanmış olacak hem de sunulan hizmetin kalite ve verimliliğinde artış olması beklenilmektedir. Aynı zamanda iş tatmini ve motivasyonu da artırarak hemşirelerin mesleki kimliklerinin gelişmesine ve buldukları örgütü sahiplenmelerini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Aldrich, D. P. D. (2005). *Leviathan Or Agile State? Strategies And Tool Kits For Siting Public Bads.*, Harvard University Cambridge,, Massachusetts.
- Alparslan, A., & Kayalar, M. (2012). Örgütsel Sessizlik: Sessizlik Davranışları, Örgütsel ve Bireysel Etkileri. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*(6), 136-147.
- Altınay, A., Mercan, N., Aksanyar, Y., & Sert, S. (2012). İşletme körlüğü, silo sendromu ve çözüm önerisi olarak örgütsel zeka. *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 4(1), 13-19.
- Altındış, M., Altındış, S., & Saylı, H. (2011). Sağlık profesyonellerinin değişim sürecindeki tutumlarını belirlemeye yönelik bir araştırma. *Uluslararası Yönetim İktisat ve İşletme Dergisi*, 7(14), 75-93.
- Akçay, E. (2013). Kolluğun Gözlem ve Karar Verme Becerileri. *Güvenlik Bilimleri Dergisi*, 2(1), 57-77.
- Aktan, C. Ve Yay, S. (2016). Türkiye’de Statüko ve Değişime Direnç, *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 8 (1), 49-71.
- Aslan, M., & Ulupınar, F. (2020). A Danger for Care Quality and Patient Safety in Nursing: Presenteeism/Hemşirelikte Bakım Kalitesi ve Hasta Güvenliği İçin Bir Tehlike: İste Var Olamama. *Journal of Education and Research in Nursing*, 17(3), 267-273.
- Ayden, C., & Düşükcan, M. (2002). Örgütsel öğrenme kavramı ve öğrenme engellerinin giderilmesinde örgüt kültürü ve liderliğin rolü, 121-138.
- Bay, M., & Kavurgacı, N. (2020). Örgütsel Miyopizm ve Örgütsel Çatışmanın Demografik Değişkenler Açısından Değerlendirilmesi: Karaman Osb’de Bir Araştırma. *Journal of International Social Research*, 13(73).
- Bulchandani, A. S. (2005). A Study of Organizational Health with Reference to Job Satisfaction and Organizational Effectiveness., The Maharaja Sayajirao University of Baroda.
- Catino, M. (2013). *Organizational myopia: Problems of rationality and foresight in organizations*: Cambridge University Press.
- Chow, C. W., Kato, Y., & Merchant, K. A. (1996). The use of organizational controls and their effects on data manipulation and management myopia: A Japan vs US comparison. *Accounting, Organizations and Society*, 21(2-3), 175-192.
- Crawford, R. W. (2008). *The Use Of Environmentally Responsible Design In The Strategic Visioning Of New Product Development.* . (Rensselaer Polytechnic Institute.), Rensselaer Polytechnic Institute.
- Çetin, S. (2009). Vizyon yönetimi. *Selçuk Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*(22), 95-103.
- Çınar, İ. (2019). Hemşirelik ve Sağlık Ekonomisi. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 4(2), 69-75.
- Döş, İ. (2013). Örgütsel Körlük ve Okul. V. Uluslararası Türkiye Eğitim Araştırmaları Kongresi Tam Metin Bildirileri Kitabı.150-157.
- Ebrahim, Alnoor (2005). Accountability Myopia: Losing Sight of Organizational Learning, *Forthcoming, Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly*, 34(1), 1-58.

Eriş, H., & Bucak, F. K. (2020). İnovasyonun Çalışma Performansı Üzerine Etkisi. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(18), 76-80.

Fidan, E., & Bayraktaroğlu, T. (2020). Kriz ve Pandemide Hemşirelik Hizmetleri Önerileri. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi*, 4(2), 44-50.

Hemşirelik Yönetmeliği, (2010). Resmî Gazete. Retrieved from <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2010/03/20100308-4.htm>.

Hardin, A.M. ve Looney, C.A. (2012). Myopic loss aversion (loss aversion: ticari kayıptan kaçınma):Demystifying the key factors influencing decision problem framing. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 117(2), 311-331.

Huston, C. (2008). Preparing nurse leaders for 2020. *Journal of nursing management*, 16(8), 905-911.

Karatuzla, M. (2020). Yönetici Hemşirelerin Örgüt Kültürünün Oluşumundaki Rolü. *İstanbul Gelişim Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*(11), 291-303.

Kartal, H., & Kantek, F. (2018). Hemşirelikte İnovasyon Örnekleri,5(1):57-63.

Kaygın, E., Demirel, N., & Şahinkaya, E. (2017). Sarıkamış destinasyonunun tanıtımının miyopik bakış açısıyla değerlendirilmesi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 1(3), 1-22.

Kayıkçı, K., Yörük, T., & Özdemir, İ. (2015). İl ve İlçe Eğitim Yöneticilerinin Tabi Oldukları Rotasyon Uygulamasına İlişkin Görüşleri. *Elementary Education Online*, 14(1),200-215. DOI: 10.17051/ieo.2015.34141.

Kırılmaz, H. (2015). Public administration reform: Autonomy and privatization of health services. In, Y. Demirkaya (Ed.), *Turkish local government reform: Expectations and consequences*. Broken Sound Parkway Northwest: CRC Press.37.

Koçel, T. (2010). İşletme Yöneticiliği, İstanbul: Beta Basımevi, Genişletilmiş 12: Baskı.

Koçel, T. (2015). İşletme yöneticiliği (On Altıncı Baskı). *İstanbul: Beta Yayınları*.

Levinthal, D., & Posen, H. E. (2007). Myopia of selection: Does organizational adaptation limit the efficacy of population selection? *Administrative science quarterly*, 52(4), 586-620.

Levitt, T. (1960). Marketing myopia. *Harvard business review*, 38(4), 24-47.

Meler, S., & Toygar, Ş. A. (2020). Nurse Turnover And Its Costs. *MODERN ECONOMY*, 487.

Meni, K. D. (2003). Leading Change. In Y.-W. P. S. (Ed.) (Ed.), *Leading and Managing in Nursing* (pp. 122-137). 3. Edition, Mosby Elsevier: Missouri.

Mizik, N. (2010). The theory and practice of myopic management. *Journal of Marketing Research*, 47(4), 594-611.

OECD, K. (2018). OECD Science, Technology and Innovation Outlook 2018: OECD Publishing.

Özbey, H., & Başdaş, Ö. (2018). Hemşirelikte İnovasyon. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 5(1-2), 1-7.

Özgül, B., & Mengi, B. T. (2018). İşletme Körlüğü Ve Çözüm Önerisi Olarak Güvenilir Danışman" İç Denetim". *Muhasebe ve Denetime Bakış= Accounting & Auditing Review*, 18(54), 125-138.

Özkalp, E., & Kırel, Ç. (2011). Örgütsel Davranış, Ekin Basım Yayın Dağıtım. *Baskı, Bursa*.

Papatya, G. (2017). İşletme Verimlilik Stratejileri ve Uygulama Yöntemleri Üzerine Bir Değerlendirme. *Journal of Strategic Research in Social Science*, 3(1), 55-70.

Seymen, O. A., Kılıç, T., & Kinter, O. (2016). Detailed Conceptual Analysis And Measurement Of Organizational Blindness (Organizational Myopia): An Evaluation Through the Developed Scale. *Social Sciences*, 1, 212-222.

Söyler, İ. (2007). Kamu sektöründe stratejik yönetim uygulanabilir mi?(engeller/güçlükler). *Maliye Dergisi*, 152, 103-115.

Stefancyk, A., Hancock, B., & Meadows, M. T. (2013). The nurse manager: change agent, change coach? *Nursing administration quarterly*, 37(1), 13-17.

Sullivan, E., & Decker, P. (2009). Effective Leadership and Management in Nursing. . 8. *Education, Person International Education, 8. Education* (New Jersey,), 67-77.

Tuna, Ö., & Çakirer, A. (2008). Öğrenen Organizasyon: Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi, Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin Öğrenen Organizasyon Olabilme Potansiyelinin İncelenmesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 10(2), 257-272.

Tunçer, P. (2013). Değişim Yönetimi Sürecinde Değişime Direnme. *Ondokuz Mayıs University Journal of Education*, 32(1),373-406.

Uçkun, C. G., Latif, H., & Öztürk, Ö. F. (2013). İşletmelerde Yönetici Adayı Havuzu Yöntemiyle, Yönetici Adaylarının Belirlenmesi (THY Uygulaması). *Ejovoc (Electronic Journal of Vocational Colleges)*, 3(3), 36-46.

Ünüvar, H., & Bektaş, Ç. (2017). Örgüt Geliştirmede Kritik Başarı Faktörleri. *Gazi İktisat ve İşletme Dergisi*, 3(3), 67-76.

Walrave, B., van Oorschot, K. E., & Romme, A. G. L. (2011). Getting trapped in the suppression of exploration: A simulation model. *Journal of Management Studies*, 48(8), 1727-1751. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1467-6486.2011.01019.x>

Yeşil, S., & Özbağış, A. (2022). Kurumsal Körlüğün Çalışanlar Üzerindeki Etkisi: Bir Alan Araştırması. *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19 (21. Uluslararası İşletmecilik Kongresi" Özel Sayısı), 182-202. doi:<https://doi.org/10.33437/ksusbd.1133118>

Yüksel, E. (2017). Sağlık çalışanlarında tükenmişlik sendromunun kişilik özellikleriyle ilişkisi: Tunceli örneği. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans), Tunceli Üniversitesi.

Gebeliğin Oksidatif Stres ile İlişkisi

Suzan ONUR
Ayşe ÇUVADAR

Giriş

Oksidatif stres (OS), redoks biyolojisi ve tıbbında bir kavram olarak 1985'te formüle edilmiş olup, sabit bir durum redoks dengesi olarak aerobik metabolizma ve biyolojik stres tepkilerini çağrıştıran stres terimiyle belirtildiği gibi dengedeki ilgili potansiyel gerilimler, stres tepkileri olarak da tanımlanmıştır. OS tepkilerini yöneten moleküler redoks anahtarları hakkındaki güncel araştırmalar hızla gelişme aşamasındadır. Metodolojideki büyük ilerlemeler sayesinde, redoks kaymalarını fosforilasyon/defosforilasyon sinyaline bağlamanın temel önemi daha iyi anlaşılmaktadır. Tuzaklardan biri, küresel bir kavram için doğal olan, ancak bazen gözden kaçan, her özel durumda altta yatan moleküler ayrıntıların üzerinde çalışılması gerektiği gerçeğidir. Bu, redoks kimyası ile açık bir ilişki olmaksızın, oksidatif stres teriminin gelişigüzel kullanımına yol açabilir. Antioksidan savunmadaki ana rol, küçük molekülü antioksidan bileşikler tarafından değil, antioksidan enzimler tarafından yerine getirilir. Oksidatif stres kimya, biyokimya, hücre biyolojisi, fizyoloji ve patofizyoloji, tıp, sağlık ve hastalık araştırmalarına kadar birçok alanı kapsamaktadır (Sies, 2015).

Bir kadının fizyolojik durumu, gebelik sırasında birçok değişikliğe uğramaktadır. Bu değişiklikler gebe kadınların tıbbi bakımında özel bir öneme sahiptir. Endokrinoloji, kardiyovasküler sistem, hematoloji, solunum sistemi ve su dengesi gibi gebelik boyunca çeşitli organ sistemlerinin fizyolojik değişiklikleri meydana gelmektedir. Bu nedenle gebelik dönemi kadınların hayatındaki en hassas dönem olarak bilinmektedir (Kohlhepp & et al., 2018).

Kanıtların birçoğu, gebeliğin birçok komplikasyonunun patofizyolojisinde oksidatif strese OS'ye işaret etmektedir ve bu konu artık hem klinik hem de temel bilim araştırmalarının ana odak noktası haline gelmiştir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROT)'nin üretimi içsel antioksidan savunmaları aştığında ortaya çıkmaktadır. ROT'lar, hücreyi yakın çevresi ile homeostazda tutmayı amaçlayan birçok hücre içi sinyal kaskadında ikinci haberciler olarak önemli rol oynamaktadır. Daha yüksek seviyelerde, biyolojik moleküllerde ayırım gözetmeyen bir hasara neden olarak işlev kaybına, hatta hücre ölümüne yol açabilirler (Graham & Eric, 2011).

Oksidatif stresin vücuttaki ROT ile antioksidan sistem arasındaki dengelyi bozduğu yaygın olarak bilinmektedir. Gebelik sırasında, ROT'un fizyolojik üretimi, oosit olgunlaşmasından lutealize ve embriyo implantasyonuna kadar çeşitli gelişimsel süreçlerde yer alır. ROT'un anormal aşırı üretimi bu süreçleri bozarak üreme başarısızlığına neden olur. Ek olarak, aşırı oksidatif stres maternal ve plasenta fonksiyonlarını bozar ve sonunda fetal kayıp, intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ile sonuçlanır. Gebelik sırasında bir miktar OS kaçınılmaz olsa da gebeliğin farklı aşamalarında oksidan ve antioksidan üretimi arasında bir denge gereklidir (Hussain & et al., 2021)

Oksidatif stresin gebelik, normal doğum süreci ve preterm eylemin başlamasında da etkili olduğu bulunmuştur. Lipid peroksidasyonunun, protein sentezi inhibisyonu ve ATP'nin tükenmesi gibi birçok mekanizmaya patolojik etkisi vardır (Agarwal & et al., 2005). Reaktif oksijen türlerinin çeşitli fizyolojik fonksiyonları nasıl etkilediği hakkında bazı görüşler (gebelikte ovulasyon, oositin olgulaşması, blastosist oluşumu, implantasyon, yumurtalık steroidogenezi, luteolizis ve luteal faz) bulunmaktadır. Reaktif oksijen türlerini çift taraflı bir bıçağa benzetmek mümkündür. Bu durumuyla fizyolojik süreçte kilit sinyal molekülleri olarak işlev görmelerinin yanı sıra, dişilerde

üremeye alakalı patolojik durumlarda da görev almaktadır (Agarwal & et al. 2005; H.Al-Gubory, 2010; Tola, 2014).

Artan oksidatif/nitratif stres sadece patolojik gebelik için değil, sağlıklı gebelik için de karakteristiktir. Birinci trimesterin sonundaki yüksek uterin arter pulsatilite indeksi (UtAPI), değişen plasentasyon ve olumsuz gebelik sonuçları için yüksek risk ile ilişkilidir (Gerszi & et al., 2021). Gebelikte serbest radikal süperoksit ve nitrik oksit jenerasyonundaki artış OS'u ortaya çıkarmaktadır. Gebeliğin, esas olarak normal bir sistemik inflamatuvar yanıt tarafından üretilen ve yüksek miktarlarda dolaşımdaki ROT ve reaktif nitrojen türleri (RNT) ile sonuçlanan OS'u arttırdığı iyi bilinmektedir. Hem ROT hem de RNT, birçok hücre içi sinyal kaskadında ikincil haberciler olarak önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, gebe kadının dahil olduğu patolojik süreçler üzerinde de kritik etkiler gösterebilmektedirler. ROT, RNT ve antioksidanlar, hayvanların ve insanların oksidasyon durumunu belirleyen bir denge kurmaktadır (Delia & et al., 2020).

Doğumun bir biomarker olan malondialdehit (MDA) seviyesini arttırdığı, ayrıca term doğumun lipid peroksidasyonunda da bir artışa yol açtığı kanıtlarla gösterilmiştir. Kontrollü bir çalışma bulgularında doğum yapanlarla doğum yapmayanlar karşılaştırılmış ve doğum yapanların hiperoksit serum düzeylerinin doğum yapmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Term doğum fetüste antioksidan rezervin düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Ancak doğum sürecinin başlamasında OS'un işlevinin henüz tam olarak bilinmediği belirtilmektedir (Agarwal & et al., 2005).

Serbest radikallerin vücutta meydana gelişi fizyolojik bir olaydır ve lipid peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Bunun yanı sıra insan vücudunda bulunan hücreler bir savunma sistemi olan antioksidanları geliştirirler. Yaşamın her döneminde olduğu gibi gebelik sürecinde de lipid peroksidasyonu ile antioksidanlar arasındaki denge hem fetüsün hem de annenin fizyolojik fonksiyonlarını devam ettirebilmesi açısından oldukça önemlidir. Ayrıca lipid peroksidasyonunda artış olmasına rağmen, antioksidan sistemin devreye giremediği hallerde hem fetüsün hem de annenin yaşamını koruma altına almak adına eksojen kaynaklara ihtiyaç olabileceği belirtilmektedir (Berköz & Yalın, 2009).

Gebeliğin oksidatif stres ile ilişkisini açıklayabilmek amacıyla yapılmış çalışmalara bakıldığında daha çok Gestasyonel Diyabetes Mellitus, İntrauterin Gelişme Geriliği, Preeklampsi-Eklampsi ve Erken Doğum Tehdidi (EDT), Plasental Patoloji görülen gebeler üzerinde olduğu görülmektedir.

Oksidatif stres ve gestasyonel diyabet

Diyabet, gebe kadınlarda en sık görülen tıbbi durumdur ve komplikasyonları hem anneyi hem de fetüsü etkilemektedir (Mehri & et al., 2019). GDM, ilk olarak gebelik sırasında tanılanan farklı seviyelerde glikoz tolerans bozukluğunu ifade etmektedir. Gebelik sürecinde meydana gelen insülin hassasiyetindeki değişimler, pre-gestasyonel diyabeti bulunan kadınlarda glikoz toleransının daha fazla bozulmasına neden olurken, önceden glikoz seviyesi normal olan, ancak insülin rezervi yeterli olmayan kadınlarda artmış insülin gereksinimlerini karşılayamayacak durumda olması da GDM'ye neden olmaktadır (Oğuz, 2016). Diabetes Mellitus'un ortaya çıkması ve gelişmesinde oksidatif stresin rolü hem kritik hem de çok önemlidir. Glikolitik, hekzosamin, protein kinaz C, polioli ve ileri glikasyon son ürünü (AGE) yolları gibi farklı metabolik yollardaki birkaç moleküler olay, pro-oksidatif süreçler olarak tanımlanmıştır ve genellikle diyabetiklerde yukarı doğru regüle edilir. Gliseraldehit-3-P dehidrojenazın poli-ADP-riboz polimeraz 1 tarafından inhibisyonu ve ardından enzim substratının (gliseraldehit-3-P) birikmesi diyabetle ilişkili oksidatif stresin ana merkezi gibi görünmektedir. Artan gliseraldehit-3-P seviyesi, diyabette iki ana pro-oksidatif yolu aktive eder: İlki AGE yolunu, tam olarak trioz fosfatların enzimatik olmayan fosforilasyonundan metilglioksal sentezini aktive ederken, ikincisi protein kinaz C'yi aktive eder. Ek olarak, yukarı akışta glikolitik metabolitlerin birikmesine neden olur ve bu, hekzosamin ve polioli yolları gibi diğer pro-oksidatif yolların aşırı uyarılmasına yol açmaktadır (Osasenaga, 2018). Vücutta yüksek glikoz düzeyi oluştuğunda oksidatif stres uyarılır ve antioksidan savunma sistemleri baskılanır dolayısıyla da

artmış bir şekilde SR'lerin oluştuğu gözlenir. Bu nedenle GDM'de insülin duyarlılığı düşük, glikoz seviyeleri yüksek olduğunda OS'nin meydana gelebileceği, dolayısıyla da SR üretilmesine neden olacağı tahmin edilmektedir (Çavuşoğlu, 2009).

Oksidatif stres ve plasental patoloji

Plasentanın en önemli işlevi, anne ile fetüsü arasındaki besin ve oksijen alışverişidir. Sağlıklı işleyen bir plasenta oluşturmak için, plasentanın ekstrasvillöz trofoblastlar tarafından spiral arterlerin yeterli şekilde yeniden şekillenmesi ile gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu süreç bozulduğunda, ortaya çıkan yetersiz plasenta fonksiyonu gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bozulmuş plasenta fonksiyonu preeklampsiye neden olabilir ve hipoksi nedeniyle fetal büyüme geriliğine yol açar. Hipoksi varlığı, ROT ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik nedeniyle oksidatif strese yol açarak proteinler, lipidler ve DNA'da hasara neden olur. Plasentada hipoksiye yanıt olarak morfolojik adaptasyon belirtileri bulunabilir. Maternal veya fetal vasküler malperfüzyon veya kronik villit gibi farklı plasental lezyonlar, anne ile fetüs arasındaki oksijen değişiminin azalmasına neden olur. Klinik olarak, oksidatif stresi gösteren çeşitli biyobelirteçlerden MDA ve azaltılmış seviyelerde serbest tiyoller bulunmaktadır (Schoots & et al., 2018). Bu etkiler, daha şiddetli vakalarda artan enfarktüs ve fibrin birikimi ile birleşir. Sonuç olarak, villöz hacimde ve maternal-fetal değişim için yüzey alanında bir azalma meydana gelir. Damgalanmış ve damgalanmamış gen ekspresyonunda endokrin, metabolik plasental taşımayı ve bağışıklık fonksiyonlarını etkileyen kapsamlı bir düzensizlik ortaya çıkar. Plasental kök villus içindeki fetal arterleri çevreleyen düz kas hücrelerinin farklılaşmasını içeren ikincil değişiklikler, diyastol sonu umbilikal arter kan akışının olmaması veya tersine dönmesi ve doğum ağırlığında azalma ile ilişkilidir. Başta intraplasental vasküler lezyonlar olmak üzere morfolojik değişikliklerin çoğu, ultrason veya manyetik rezonans görüntüleme taraması kullanılarak görüntülenebilir, bu da gelişmelerinin ve ilerlemelerinin invivo olarak takip edilmesini sağlar. Değişiklikler, tek başına büyüme geriliği olanlara kıyasla preeklampsi ile ilişkili büyüme geriliği vakalarında daha şiddetlidir; bu, önceki vakalarda bildirilen daha yüksek derecede maternal vaskülopati ve enfarktüsler, yaygın fibrin birikimi ve mikroskobik villöz gelişim kusurları dahil olmak üzere daha kapsamlı makroskopik plasental hasar ile tutarlıdır. Daha yüksek stres seviyesi, sinsityotrofoblast içindeki proinflamatuvar ve apoptotik yolları aktive ederek, iki durum arasında ayırım yapan maternal endotel hücre aktivasyonuna neden olan faktörleri serbest bırakabilir. Göbek kordonu ve plasental şeklin konjenital anomalileri, uteroplasental dolaşımın hatalı gelişimi ile ilişkili olmayan tek plasenta ile ilgili durumlardır ve bunların fetal büyüme üzerindeki etkileri sınırlıdır (Graham & Eric, 2018).

Oksidatif stres ve preeklampsi

Gebelik sırasında hipertansif sendromların ortaya çıkması, yüksek oranda maternal-fetal morbidite ve mortaliteye yol açar. Bunlar arasında preeklampsi (PE) en yaygın olanlardan biridir (Marilene & et al., 2019). Preeklampsi, gebeliğin ikinci trimesterinden itibaren ortaya çıkan, yüksek tansiyon ve proteinüri ile karakterize, kalıcı hipertansif bir gebelik hastalığıdır. Hücresel düzeyde PE, büyük ölçüde plasenta tarafından serbest radikallerin salınması ile ilişkilendirilmiştir. Plasenta kaynaklı oksidatif ve nitrozatif stresler, bazen anne hastalığının ana moleküler belirleyicileri olarak kabul edilir (Aouache & et al., 2018). Preeklampsi, gelişmiş dünyada giderek yaygınlaşan bir tanı haline gelmekte ve gelişmekte olan dünyada maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin yüksek bir nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmiş dünyada çocuk doğurmadaki gecikme, ileri anne yaşı, obezite ve/veya vasküler hastalıkları içeren PE ile ilişkili risk faktörlerini beslemesine neden olmaktadır. Yetersiz doğum öncesi bakım, gelişmekte olan ülkelerde süregelen yüksek prevalansı kısmen açıklamaktadır (Phipps & et al., 2016). Preeklampsi patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılabilmiş olmasına rağmen, gebelikte plasental oksidatif stresi karakterize eden, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengesizlikle ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde plasental değişikliklerin olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, ilerleyici vasküler endotel hasarının yanı sıra plasentanın işlev bozukluğuna yol açan genelleştirilmiş bir inflamatuvar süreç meydana gelir (Marilene & et al., 2019). Bu nedenle preeklampsiyi, kendi kendini

sınırlayan bir oluşum yerine, yaygın endotel hasarı ve gelecekteki kardiyovasküler hastalıkları etkileme potansiyeli olan sistemik bir hastalık olarak görmek için değişiklik yapılmıştır. En azından artık preeklampsinin plasentanın doğumuyla sona ermediği bilinmektedir. Bu varlığın daha iyi anlaşılması, risk altındaki kadınların doğumdan önce ve doğumdan sonraki on yıllar boyunca bakımına yardımcı olacaktır (Phipps & et al., 2016).

Literatürde, özellikle OS ve inflamasyonun kontrolü, hastalığın önlenmesi ve tedavisi için en iyi stratejiler olduğu konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yukarıdakilerin ışığında, PE patogenezinde OS ve inflamatuar süreç arasındaki önemli bağlantılar açıktır, çünkü bu hastalık hem anne hem de fetus sağlığı üzerinde ciddi etkilere neden olabilmektedir. Antiinflamatuar ve antioksidan bileşiklerin kullanımına ilişkin raporlar analiz edilmekte ve halen tartışmalı olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla bu alan, PE'yi önlemek ve tedavi etmek için yenilikçi terapötik yaklaşımların geliştirilmesini amaçlayan yeni temel ve klinik araştırmalara açıktır (Marilene & et al., 2019).

Oksidatif stres ve eklampsi

Preeklampsi semptomlarına ve bulgularına sahip gebelerde antepartum veya postpartum süreçte gelişen konvülsiyon ve/veya koma olarak tanımlanan eklampsi, maternal ve fetal mortalitesi yüksek sistemik bir hastalıktır (Erkal, 2019). Yapılan bazı çalışmalarda, plazmada OS'nin artması ve antioksidan düzeylerinin düşük olmasının preeklampsi-eklampsi ve erken doğum gibi gebelik hastalıklarının patogenezinde bulunduğu tespit edilmiştir. Bunun yanında erken doğumda, OS'nin reaktif oksijen türleri arttığında veya antioksidanlar azaldığında kollajen dokusunda bozulmalara neden olduğu bildirilmiştir (Çelik & ve ark., 2012).

Oksidatif Stres ve İntrauterin Gelişme Geriliği

İntrauterin Gelişme Geriliği (IUGR'li) olan yenidoğanlar, gebelik yaşına göre 10. persentilden daha az ağırlığa sahiptir. Fetusün büyümesini olumsuz yönde etkileyen maternal ve fetal sebepler haricinde, IUGR olgularının birçoğu utero-plasental dolaşım yetersizliğinden köken almaktadır. Fetüste gelişme geriliğine sebep olan başlıca durumlar; plasentadan fetüse giden besin ve oksijenin yetersiz olması, kromozomal anomaliler ve intrauterin enfeksiyonlardır (Tamsel, 2017). İntrauterin gelişme geriliği, yenidoğanların yaklaşık %5 ila %10'unu etkileyen, önemli bir gebelik komplikasyonudur. Hekzaklorosikloheksan (HCH), sekiz stereoizomerden oluşan bir organoklorlu pestisit ve γ -izomer insektisidal aktiviteye sahip tek izomerdir (Pathak & et al., 2011). IUGR tanısı alan gebelerin plasentalarında yapılan tetkiklerde, OS kaynaklı vasküler disfonksiyon ve endoteryal hasar tespit edilmiştir. Bunun yanında, kompleman aktivasyonu ve villöz trofoblastların apoptozunun regülasyon bozukluğunun plasental disfonksiyona yol açtığı bildirilmekte ayrıca, plasental disfonksiyonun da değişik seviyelerde IUGR'ye neden olduğu belirtilmektedir (Özkan, 2011).

Oksidatif stres ve erken doğum tehdidi (EDT)

Dünya çapında bebek morbidite ve mortalitesinin önde gelen nedeni olan erken doğum (gebelik yaşı <37 hafta), çoğu ülkede özel bir endişe kaynağıdır. Eick ve arkadaşları OS ve inflamasyonun, preterm eylemdeki olumsuz doğum sonuçlarına katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek amacıyla Porto Riko'da 469 gebe ile yaptıkları çalışmada biyobelirteçlerle ölçülen OS ve inflamasyonun, EDT'ye önemli katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (Eick & et al., 2020). Oksidatif stresin EDT ile ilişkisini açıklayan çalışma sayısı oldukça yetersizdir. Bu nedenle, bu biyobelirteçlerin çevresel faktörler ve EDT ile arasındaki nedensel yolda oynayabileceği rolü anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Agarwal A, Gupta S, Rakesh KS. (2005). Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*, 3(28).
- Aouache R, Biquard L, Vajman D, Miralles F. (2018). Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases. *Int J Mol Sci*, 17;19(5):1496. doi: 10.3390/ijms19051496.
- Berköz M, Yalın S. (2009). Normal ve preeklampşik gebelerde lipid peroksidasyonu ve antioksidan aktivite. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 10(2): 53- 58.
- Çavuşoğlu C. (2009). Gestasyonel Diabetes Mellitus Olgularında Oksidatif Stres Durumu,TNF- α ve IL-6 Düzeyleri. İstanbul Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, *Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul*.
- Çelik E, Karaer A, Yılmaz E, Türkçüoğlu I, Çelik Ö, Şimşek Y ve ark. (2012). İkinci trimesterde amniyotik sıvıda oksidatif stres belirteçlerinin düzeyleri ile preeklampsi gelişimi ve erken doğum arasındaki ilişkinin araştırılması. *Perinatal Journal*, 20(3):140-145.
- Delia IC, Clia A, Deliana R, Fernando T, Carmen MV et al. (2020). Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1;1866(2): 165354.doi: 10.1016/j.bbdis.2018.12.005.
- Eick SM, Ferguson KK, Milne GL, Rios-McConnell R, Carmen VV et al. (2020). Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers and preterm birth in Puerto Rico. *Free Radic Biol Med*, 146:299-305. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.11.003.
- Erçal T. (2019). Şiddetli Preeklampsi ve Eklampsi: Hastane Öncesi Tanı ve Yönetimde Güncel Yaklaşımlar. *HOD*,4(1):33-46.
- Gerszi D, Penyige A, Mezei Z, Sarai-Szabo B, Benkö R, et al. (2021). Evaluation of oxidative/nitrative stress and uterine artery pulsatility index in early pregnancy. *Physiol Int*, 6;107(4):479-490. doi: 10.1556/2060.2020.00041.
- Graham BJ, Eric J. (2018). Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 218(2S): S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
- Graham JB, Eric J. (2011). Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 25(3):287-99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016.
- H.Al-Gubory K.The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. (2010). *Int J Biochem Cell Biol*, 42: 1634- 1650.
- Hussain T, Murtaza G, Metwally E, Kalhoro DH, Kalhoro MS, et al. (2021). The Role of Oxidative Stress and Antioxidant Balance in Pregnancy. *Mediators Inflamm*, 9962860. doi: 10.1155/2021/9962860.
- Kohlhepp LM, Hollerich G, Vo L, Hofmann KK, Rehm M et al. (2018). Physiological changes during pregnancy. *Anaesthesist*, 67(5):383-396. doi: 10.1007/s00101-018-0437-2.
- Marilene BT, Raphaela CF, Fabiana AM, Nassib BB, Alane CMO et al. Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia. *Oxid Med Cell Longev*, 4; 2019:8238727. doi: 10.1155/2019/8238727.
- Mehri J, Naghmeh M, Masoumeh E, Fereshteh B et al. (2019). The effects of magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation on biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*, 29;19(1):107. doi: 10.1186/s12884-019-2258-y.
- Oğuz, A. (2016). Gestasyonel diyabet. *KSU Tıp Fak Derg*, 11(1): 26-29.

Osasenaga MI. (2018). Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus.

Biomed Pharmacother, 108:656-662. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.

Özkan Y. (2011). İntrauterin Gelişme Geriliği Olan Gebelerde Paraoksonaz-Arilesteraz Enzim Düzeylerinin Araştırılması: Prospektif, Klinik Çalışma. *Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi*, Gaziantep.

Pathak R, Mustafa MD, Ahmed T, Ahmed RS, et al. (2011). Intra uterine growth retardation: association with organochlorine pesticide residue levels and oxidative stress markers. *Reprod Toxicol*, 31(4):534-9. doi: 10.1016/j.reprotox.2011.02.007.

Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. (2016). Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6;11(6):1102-13. doi: 10.2215/CJN.12081115.

Sies H. (2015). Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*, 4:180-3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.

Schoots MH, Gordijn SJ, Scherion SA, Goor H, Hillebrands JL. (2018). Oxidative stress in placental pathology. *Placenta*, 69: 153-161. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003.

Tamsel S. (2017). İntrauterin gelişme geriliği. *Türk Radyoloji Semineri*, 5: 321-31.

Tola EN. (2014). Oksidan ve antiöksidan sistemlerin kadın fertilitésine etkileri. *SDÜ Sağ. Bil. Derg*, 5(1).

Kronik Pelvik Ağrı: Pelvik Konjesyon Sendromu Tanısı ve Endovasküler Tedavisi

Ayşegül Karadayı BÜYÜKÖZSOY
Ömer AYDINER

Giriş

Kronik pelvik ağrı kadınların üçte birini etkiler. Endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, pelvik varisler gibi sebepler kronik pelvik ağrıya neden olabilmektedir. Kapsamlı tanı yöntemleri ve bazen de tanısal laparoskopik yöntemlerle kronik pelvik ağrı etyolojisi tespit edilemeyebilir.

Pelvik konjesyon sendromu(PKS) kadınlarda kronik pelvik ağrının nedenlerinden biridir ve tanısı sıklıkla gecikir (Bookwalter & ark., 2019). Tipik olarak reproduktif dönemdeki multipar kadınları etkiler. Altı aydan uzun süreli non-siklik kronik pelvik ağrı görülür. Uzun süreli oturma, koitus, menstrüasyon ve gebelik sonrası ağrı artmaktadır (Harris RD, Holtzman & Poppe, 2000). Fizik muayenede vulva, perine veya alt ekstremitede variköz venler eşlik edebilir (Beard & ark., 1984). Tanı konulmadan önce kronik pelvik ağrı sebebi olan endometriozis, adenomyozis, ürolojik hastalıklar ve gastrointestinal hastalıklar dışlanmalıdır (Harris, Holtzman & Poppe, 2000)(Durham & Machan, 2013)

Bacaklarda görülen varislere benzer şekilde pelvik ve over venlerinde kapakçıklarda disfonksiyon, retrograd kan akım ve venöz genişlemenin kombinasyonu sonucu gelişir (Ignacio & ark., 2008). Uzun süreli dilatasyon enflamasyonu arttırarak kapak yapısını daha çok bozar ve reflüyü artırır.

Pelvik venöz yetmezlik anatomik olarak erkeklerde görülen varikoselin analogudur. Eksternal olarak görülememesi ve palpasyon bulgusunun olmaması tanıyı zorlaştırır (Black & ark., 2010). Pelvik varislerin gelişiminde çevresel, genetik ve anatomik risk faktörleri sorumlu tutulur. Hamilelik sırasında uterusun mekanik kompresyonu ve progesteronun vazodilatör etkisi venöz distansiyon, venöz kapakçıklarda yetersizlik ve retrograd akımla sonuçlanmaktadır (Perry, 2001). Geçirilmiş pelvik cerrahi, östrojen tedavisi, obezite, flebit, uzun süreli ayakta durma ve ağır kaldırma diğer çevresel risk faktörleridir.

FOXC2, TIE2, NOTCH3, trombomodulin ve tip 2 TGF- β reseptör gen mutasyonları altta yatan genetik sebepleri desteklemektedir (Brice & ark., 2002).

Normal sağlıklı bireylerde over venleri, pampiniform venöz pleksustan orjin alır ve uterin pleksusla bağlantı kurar. Sağ ovarian ven inferior vena kavaya, sol ovarian ven ise sol renal vene drene olur(Resim 1). Venlerin çapı sıklıkla 3-4 mm' dir. Kadınların % 15 inde over venlerinde kapakçık yoktur; %40' ında sol, %35' inde ise sağ over ven kapakçıkları disfonksiyoneldir (Freedman, Ganeshan & Crowe, 2010). Dik açılı drenajı nedeniyle en sık sol over veni etkilenir. Eğer sağ over veni izole etkilenirse IVC bileşke anomalisi düşünülmelidir (Rozenblit & ark., 2001)

Ayırıcı tanıda mekanik kompresyona neden olan Nutcracker sendromu ve May-Thurner Sendromu da yer alır(Ignacio & ark., 2008) (Resim 2). Nutcracker sendromu sol renal venin kompresyonu sonucu gelişir. Anterior tipte sol renal ven SMA ile aorta arasına, posterior tipte aorta ile vertebra arası sıkışır (Butros & ark., 2013). MayThurner sendromu sol ana iliak venin, sağ ana iliak arter ile beşinci lomber vertebra arasında kompresyonudur (Eliahou, Sosna & Bloom, 2012).

Venöz akışı engelleyen IVC trombozu, eksternal kuvvetler(endometriozis, fibroid, adezyonlar gibi) over ve uterin ven basıncını arttırıp pelvik konjesyona neden olabilir (Umeoka & ark., 2004).

Görüntüleme yöntemleri PKS tanısında yardımcı olabilmektedir. Her görüntüleme yönteminin farklı tanı kriterleri mevcuttur. İlk tercih edilen görüntüleme yöntemi doppler ultrasonografidir. Gerçek zamanlı dinamik inceleme imkanı sağlaması ve noninvaziv olması önemli avantajlarıdır. Hastalar ayakta ya da valsalva manevrası ile muayene edilerek venöz dönüş arttırılır, pelvik varis yapıları belirginleştirilebilir. Transabdominal ve transvajinal ultrasonografi(US) seçenekleri mevcuttur. Transvajinal US' de pelvik venöz yapılar daha iyi vizüalize edilir. (Resim 3). PKS' de US tanı kriterleri; çapı >4 mm dilate tortioze parauterin ve paraovarian venler, retrograd akım ve miyometriyumdaki dilate arkuat venler ile bağlantılı pelvik varislerdir (Knuttinen & ark., 2004).

Kesitsel görüntüleme yöntemlerinden bilgisayarlı tomografi(BT) ve manyetik rezonans(MR) ile pelvik anatomik yapı ayrıntılı değerlendirilerek bası yapan kitleler tespit edilebilir (Coakley, Varghese & Hricak, 1999). Kronik pelvik ağrının endometriozis, uterin, adneksial, ürolojik, gastrointestinal ve muskuloskeletal patolojiler gibi diğer sebepleri tanı alabilir (Knuttinen & ark., 2004). Dezavantajları, inceleme sırasında hastanın supin pozisyonda olması pelvik venöz dilatasyonu azaltabilir (Rane & ark., 2013). Kesitsel incelemede tanı kriterleri şunlardır: İpsilateral en az dört tortioze parauterin ven varlığı(en az birinin çapının >4 mm olması) veya over ven çapının >8 mm olmasıdır (Coakley, Varghese & Hricak, 1999).

BT venografi ya da standart kontrastlı BT incelemesi ile anormal uterin veya venöz anatomi saptanabilir(Rane & ark., 2013). Hiromura ve arkadaşları BT venografide reflü derecelerini tanımlamıştır. Reflü derecelerine göre; grade 1: sol over veninde sınırlı, grade 2: ipsilateral parauterin venlerin de eşlik etmesi, grade 3: orta hattan sağa uterusu geçerek sağ parauterin pleksusun da eşlik etmesi (Hiromura & ark., 2004) olarak tanımlanır

Venografi pelvik venöz dilatasyon ve reflünün değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemidir. Ancak invaziv olması nedeniyle ilk planda tercih edilmez. Girişimsel radyolojide tedavi planlanan hastalarda, embolizasyon öncesi değerlendirme için tercih edilir (Knuttinen & ark., 2004). Kateter juguler, brakial ve femoral venlerden over veya internal iliak venlere yönlendirilir, kontrast madde enjekte edilerek görüntü alınır. Venografide tanı kriterleri; over ven çapı >10 mm olması; over, pelvik, vulvovajinal veya uyluk venlerinde konjesyon ve retrograd dolumdur (Geier & ark., 2007). Venografi ile varislerin aynı seansta tedavisi de mümkündür.

Beard ve arkadaşları venografi bulgularına göre skor sistemi geliştirmiştir (Beard, Reginald & Wadsworth, 1988). Değerlendirmede üç komponente bakılmaktadır: Over veninin maksimum çapı, kontrast maddenin kaybolma zamanı ve konjesyon derecesi. Her komponent kendi içerisinde 1' den 3' e kadar puanlanır. 5 ve üzeri skor pelvik konjesyonun objektif tanısını koyar. Over ven çapı 1-4 mm ise normal, 5-8 mm ise orta, >8 mm ise ileri dilatasyon olarak tanımlanır. Kontrast maddenin venöz yapıdaki drenajı 0, 20 ve 40.saniyelere göre derecelendirilir. Eğer venler küçük ve düz seyirliyse normal, değişen çaplarda tortioze görünüm mevcutsa orta derece, değişen çaplarda ileri derece tortioze görünüm varsa yaygın konjesyon lehine değerlendirilir (Beard & ark., 1984). Laparoskopik sıklıkla endometriyozis veya adezyon gibi etyoloji araştırmak için tercih edilir. Ancak laparoskopide hastanın supin pozisyonu ve intraperitoneal verilen karbondioksit venöz yapıları komprese eder. Bu nedenle PKS'li hastaların %80-90' ında pelvik varisler saptanamaz (Ignacio & ark., 2008).

PKS' de medikal, cerrahi ve endovasküler tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Östrojenin venöz dilatasyondan sorumlu tutulduğu teoriye dayanarak semptomatik tedaviler için sıklıkla medroksiprogesteron asetat ve GnRH analogu gosereline verilmektedir (Coakley, Varghese & Hricak, 1999). Medikal tedavi ile over fonksiyonları baskılanır, venöz kontraksiyon sağlanır ve nörotransmitter salınım inhibe edilir (Ignacio & ark., 2008). Ancak bu semptomatik rahatlama uzun

sürelidir. 1993 yılı öncesi, PKS tedavisi esas olarak cerrahiydi (Antignani & ark., 2019). Geçmişte bilateral salpingo-ooforektomi ve histerektomi tercih edilirken, günümüzde minimal invaziv tedaviye dirençli vakalarda over ven ligasyonu uygulanmaktadır. Ancak cerrahi yöntemlerde pelvik sinir yapılarında hasarlanma ve rekürrens görülmektedir (Bookwalter & ark., 2019). Ancak medikal ve cerrahi tedavinin, endovasküler tedavi işlemlerinden daha az efektif olduğu bildirilmiştir (Chung & Huh, 2003).

Cerrahi tedavilerin aksine endovasküler tedavi yöntemleri minimal invaziv bir yöntem olup uzun süreli yatış gerektirmemesi, düşük maliyeti ve hasta konforu açısından avantajlıdır (Antignani & ark., 2019). Medikal tedaviye dirençli hastalarda over veninin transkateter embolizasyonu tipik olarak tercih edilir. Endovasküler prosedür işlemleri lokal anestezi ya da sedasyon ile femoral veya jugular ven kateterizasyonu ile gerçekleşir (Hansrani & ark., 2015). Transkateter embolizasyonda reflüye sahip uterin ve pelvik venöz yapılar embolizan materyalle endovasküler oklüzyon gerçekleştirilir (Knuttninen & ark., 2004). Embolizasyonunda koil, glue, emilebilir jelatin sünger(Gelfoam) ve Amplatzer vasküler tıkaçlar kullanılır(Resim 4, 5). Over ve internal iliak venlerde bağlantılar mevcut olup, pelvik varislerin bilateral venografi ve embolizasyonu ile rekürrens önlenir. Endovasküler rekanalizasyon yöntemleri(stentleme) ile Nutcracker ve May-Thurner sendromunun da tedavisi de mümkündür (Mousa & AbuRahma, 2015)(Moudgill & ark., 2009).

Doğru teknikle yapılan embolizasyon tedavisi vakalarda başarı şansı yüksek olup, rekürrens oranı düşüktür (Ignacio & ark., 2008). Komplikasyonlar nadir olup koil migrasyonu, damar perforasyonu ve lokal tromboflebit görülebilir (Freedman, Ganeshan & Crowe, 2010).

Tedavi sonrası klinik başarıyı göstermede Vizüel Analog Skala(VAS)' sı yardımcı olmaktadır. Bazı çalışmalarda menstrüasyon siklusları ve süresi, hormon seviyeleri de takip edilmiştir (Venbrux & ark., 2002). Ancak tedavi sonrası klinik başarıyı ölçen kesinleşmiş bir parametre henüz yoktur.

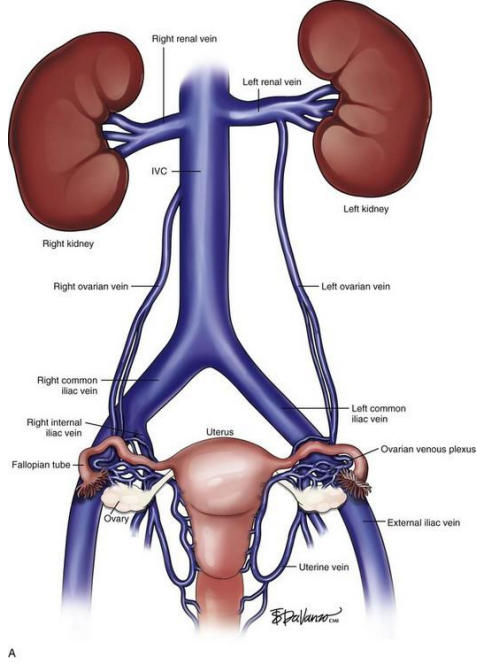
Kim ve arkadaşları 127 hastanın 108' ine kombine over ve internal iliak ven embolizasyonu uygulamış olup, 45 aylık takipte hastaların % 83' ünde klinik iyileşme sağladığı, %13' ünde değişiklik saptanmadığını bildirmiştir (Kim & ark., 2006).

Chung and Huh over ven embolizasyon tedavisini diğer terapilerle karşılaştırmıştır(Chung & Huh, 2003). PKS' de embolizasyon tedavisinin VAS' a göre yapılan pelvik ağrı skorunda histerektomi ve ooforektomiden üstün geldiğini bildirmiştir. Ortalama ağrı skoru embolizan grupta ooforektomiye göre daha çok düşük tespit edilmiştir.

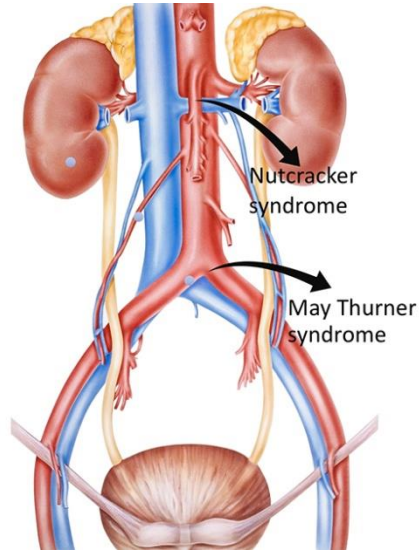
Venbrux ve arkadaşları 56 hastanın over ven embolizasyonu sonrası ortalama 22 aylık takiple %96' sının semptomlarında gerileme tespit etmiştir (Venbrux & ark., 2002).

Endovasküler tedavide klinik başarı seçilen tedavi tekniğine göre %60-%100 aralığında değişmektedir (Knuttninen & ark., 2004). Koil embolizasyon, sklerozan madde kullanımı veya her ikisinin kombine kullanımında tedavi başarısı diğer ajanlara (glue and lipiodize yağ) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Brown & ark., 2018).

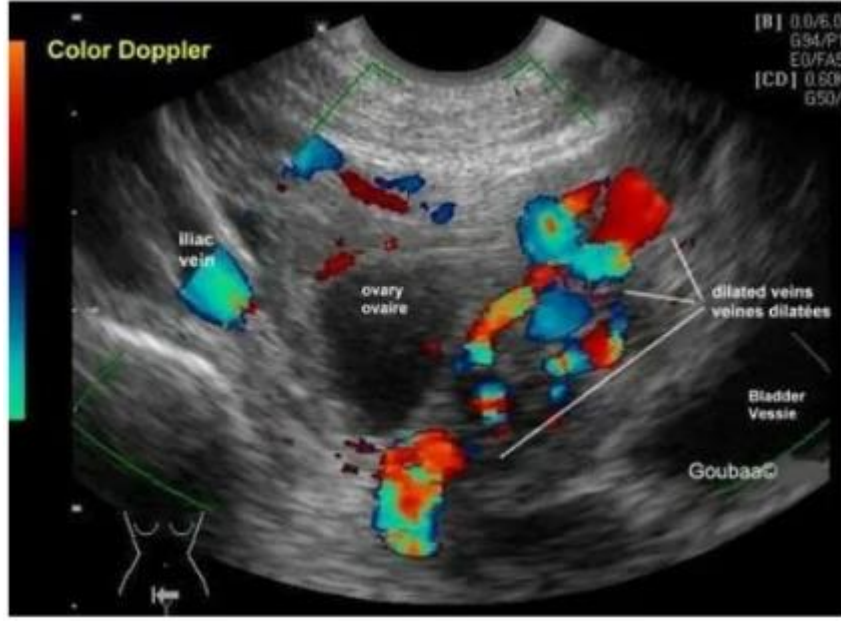
PKS ciddi kronik pelvik ağrılara neden olarak kadınlarda hayat kalitesini düşürmektedir. Medikal tedavinin küratif olmaması ve cerrahi tedavilerde komplikasyon riskinin fazla olması nedeniyle alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Endovasküler işlemler hem kesin tanı hem de minimum komplikasyonla tedavi imkanı sunarak hastalar için tercih edilen yöntemlerden biri olmuştur.



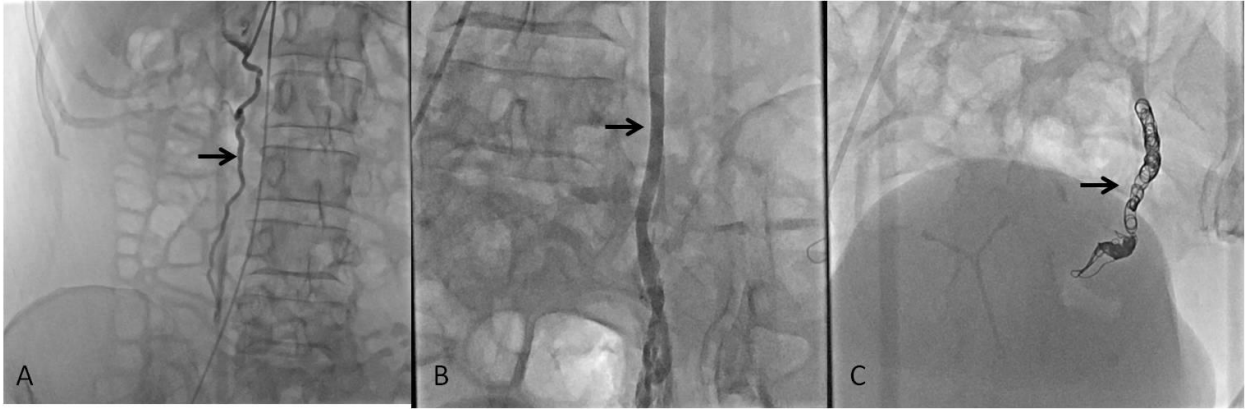
Resim 1. Over ven anatomisi



Resim 2. Nutcracker sendromu ve May-Thurner Sendromu



Resim 3. US' de uterus ve over çevresinde dilate ve tortioze görünümde venöz yapılar

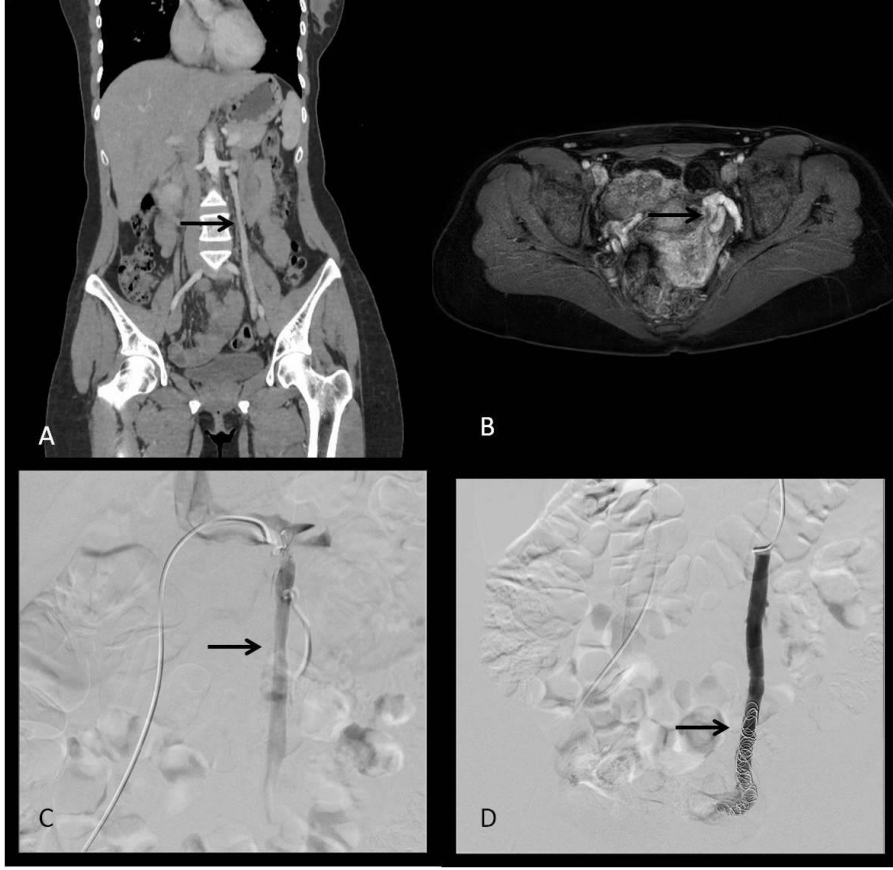


Resim 4. 37 yaşında kronik pelvik ağrısı ve pelvik konjesyonu olan kadın hasta

A. Simmons 5-F kateter ile sağ femoral ven yoluyla, sağ over veninin(siyah ok) kateterizasyonu, Venografi sınırlarında normal sağ over venine ait görünüm

B. Sol over veni(siyah ok) kateterizasyonu, sol over veninde valsalva manevrası ile daha belirgin hale gelen venöz yetmezlik

C. Sol over venine yönelik coil (siyah ok) embolizasyon işlemi



Resim 5. 35 yaşında kronik pelvik ağrısı ve pelvik konjesyonu olan kadın hasta

A. Kontrastlı abdomen BT koronal reformat görüntüsünde sol over veninde seyri boyunca dilatasyona ait görünüm (siyah ok)

B. Kontrastlı T1A yağ baskılı pelvik MR ' da sol parauterin alanda dilate venöz yapılara ait görünüm (siyah ok)

C. Simmons 5-F kateter ile sağ femoral venden kateterizasyonu ve sol over venografi görüntüsü. Sol over veninde yetmezlik lehine değerlendirilen dilatasyon (siyah ok)

D. Sol over venine yönelik coil (siyah ok) embolizasyon işlemi

KAYNAKÇA

- Antignani, P. L., Lazarashvili, Z., Monedero, J. L., Ezpeleta, S. Z., Whiteley, M. S., Khilnani, N. M., Meissner, M. H., Wittens, C. H., Kurstjens, R. L., Belova, L., Bokuchava, M., Elkashishi, W. T., Jeanneret-Gris, C., Geroulakos, G., Gianesini, S., de Graaf, R., Krzanowski, M., Al Tarazi, L., Tessari, L., & Wikkeling, M. (2019). Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document. *International angiology : a journal of the International Union of Angiology*, 38(4), 265–283. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.19.04237-8>
- Beard, R. W., Highman, J. H., Pearce, S., & Reginald, P. W. (1984). Diagnosis of pelvic varicosities in women with chronic pelvic pain. *Lancet (London, England)*, 2(8409), 946–949. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91165-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91165-6)
- Beard, R. W., Reginald, P. W., & Wadsworth, J. (1988). Clinical features of women with chronic lower abdominal pain and pelvic congestion. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 95(2), 153–161. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1988.tb06845.x>
- Black, C. M., Thorpe, K., Venrbux, A., Kim, H. S., Millward, S. F., Clark, T. W., Kundu, S., Martin, L. G., Sacks, D., York, J., & Cardella, J. F. (2010). Research reporting standards for endovascular treatment of pelvic venous insufficiency. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 21(6), 796–803. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.02.017>
- Bookwalter, C. A., VanBuren, W. M., Neisen, M. J., & Bjarnason, H. (2019). Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 39(2), 596–608. <https://doi.org/10.1148/rg.2019180159>
- Brice, G., Mansour, S., Bell, R., Collin, J. R., Child, A. H., Brady, A. F., Sarfarazi, M., Burnand, K. G., Jeffery, S., Mortimer, P., & Murday, V. A. (2002). Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *Journal of medical genetics*, 39(7), 478–483. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.7.478>
- Brown, C. L., Rizer, M., Alexander, R., Sharpe, E. E., 3rd, & Rochon, P. J. (2018). Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success. *Seminars in interventional radiology*, 35(1), 35–40. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636519>
- Butros, S. R., Liu, R., Oliveira, G. R., Ganguli, S., & Kalva, S. (2013). Venous compression syndromes: clinical features, imaging findings and management. *The British journal of radiology*, 86(1030), 20130284. <https://doi.org/10.1259/bjr.20130284>
- Chung, M. H., & Huh, C. Y. (2003). Comparison of treatments for pelvic congestion syndrome. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 201(3), 131–138. <https://doi.org/10.1620/tjem.201.131>
- Coakley, F. V., Varghese, S. L., & Hricak, H. (1999). CT and MRI of pelvic varices in women. *Journal of computer assisted tomography*, 23(3), 429–434. <https://doi.org/10.1097/00004728-199905000-00018>
- Durham, J. D., & Machan, L. (2013). Pelvic congestion syndrome. *Seminars in interventional radiology*, 30(4), 372–380. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1359731>
- Eliahou, R., Sosna, J., & Bloom, A. I. (2012). Between a rock and a hard place: clinical and imaging features of vascular compression syndromes. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 32(1), E33–E49. <https://doi.org/10.1148/rg.321115011>

Freedman, J., Ganeshan, A., & Crowe, P. M. (2010). Pelvic congestion syndrome: the role of interventional radiology in the treatment of chronic pelvic pain. *Postgraduate medical journal*, 86(1022), 704–710. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2010.099473>

Geier, B., Barbera, L., Mumme, A., Köster, O., Marpea, B., Kaminsky, C., & Asciutto, G. (2007). Reflux patterns in the ovarian and hypogastric veins in patients with varicose veins and signs of pelvic venous incompetence. *Chirurgia italiana*, 59(4), 481–488.

Hansrani, V., Abbas, A., Bhandari, S., Caress, A. L., Seif, M., & McCollum, C. N. (2015). Trans-venous occlusion of incompetent pelvic veins for chronic pelvic pain in women: a systematic review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 185, 156–163. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.12.011>

Harris, R. D., Holtzman, S. R., & Poppe, A. M. (2000). Clinical outcome in female patients with pelvic pain and normal pelvic US findings. *Radiology*, 216(2), 440–443. <https://doi.org/10.1148/radiology.216.2.r00au22440>

Hiromura, T., Nishioka, T., Nishioka, S., Ikeda, H., & Tomita, K. (2004). Reflux in the left ovarian vein: analysis of MDCT findings in asymptomatic women. *AJR. American journal of roentgenology*, 183(5), 1411–1415. <https://doi.org/10.2214/ajr.183.5.1831411>

Ignacio, E. A., Dua, R., Sarin, S., Harper, A. S., Yim, D., Mathur, V., & Venbrux, A. C. (2008). Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment. *Seminars in interventional radiology*, 25(4), 361–368. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1102998>

Kim, H. S., Malhotra, A. D., Rowe, P. C., Lee, J. M., & Venbrux, A. C. (2006). Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 17(2 Pt 1), 289–297. <https://doi.org/10.1097/01.RVI.0000194870.11980.F8>

Knuttinen, M. G., Xie, K., Jani, A., Palumbo, A., Carrillo, T., & Mar, W. (2015). Pelvic venous insufficiency: imaging diagnosis, treatment approaches, and therapeutic issues. *AJR. American journal of roentgenology*, 204(2), 448–458. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.12709>

Moudgill, N., Hager, E., Gonsalves, C., Larson, R., Lombardi, J., & DiMuzio, P. (2009). May-Thurner syndrome: case report and review of the literature involving modern endovascular therapy. *Vascular*, 17(6), 330–335. <https://doi.org/10.2310/6670.2009.00027>

Mousa, A. Y., & AbuRahma, A. F. (2013). May-Thurner syndrome: update and review. *Annals of vascular surgery*, 27(7), 984–995. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.05.001>

Perry C. P. (2001). Current concepts of pelvic congestion and chronic pelvic pain. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 5(2), 105–110.

Rane, N., Leyon, J. J., Littlehales, T., Ganeshan, A., Crowe, P., & Uberoi, R. (2013). Pelvic congestion syndrome. Current problems in diagnostic radiology, 42(4), 135–140. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2012.11.002>

Rozenblit, A. M., Ricci, Z. J., Tuvia, J., & Amis, E. S., Jr (2001). Incompetent and dilated ovarian veins: a common CT finding in asymptomatic parous women. *AJR. American journal of roentgenology*, 176(1), 119–122. <https://doi.org/10.2214/ajr.176.1.1760119>

Umeoka, S., Koyama, T., Togashi, K., Kobayashi, H., & Akuta, K. (2004). Vascular dilatation in the pelvis: identification with CT and MR imaging. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 24(1), 193–208. <https://doi.org/10.1148/rg.241035061>

Venbrux, A. C., Chang, A. H., Kim, H. S., Montague, B. J., Hebert, J. B., Arepally, A., Rowe, P. C., Barron, D. F., Lambert, D., & Robinson, J. C. (2002). Pelvic congestion syndrome (pelvic

venous incompetence): impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*, 13(2 Pt 1), 171–178. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61935-6](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61935-6)

Hiperbarik Oksijen Tedavisi ve Enfeksiyon Hastalıkları

Ayşegül SEREMET KESKİN¹

Giriş

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi; bir durumu tedavi etmek için yüksek basınçlı bir ortamda %100 oksijen uygulanmasına yönelik tedavi yöntemidir. Kapalı bir sistem içinde, deniz seviyesinden daha yüksek bir atmosferik basınçta %100 oksijenin maske, başlık veya ortamdaki sürekli ya da aralıklı olarak hastaya verilmesidir (Ozan, Altay & Kayalı, 2017). Tedaviler genellikle endikasyona bağlı olarak günde 1,5-2 saat sürer. Günde bir ile üç kez yapılabilir. Tedavi sırasında arteriyel oksijen basıncı genellikle 2000 mmHg'yi aşar ve dokularda 200 ila 400 mmHg'ye varan oksijen seviyeleri oluşur. Deniz düzeyinde basınç 1 atmosfer basıncıdır (ATA). 1 ATA'lık deniz düzeyi seviyesinde oksijen solunması veya oksijenin topikal uygulanması HBO tedavisi olarak kabul edilmez (Aktaş, 2001). Tedavi basınç aralığı 2 ATA ile 3 ATA arasındadır. HBO tedavisi sırasında basınç etkisiyle plazmada çözünen oksijen sayesinde dokulara taşınan oksijen miktarında, hemoglobinin ile taşınandan bağımsız olarak, doğrudan bir artış sağlanır.

Tarihçe

1650 yılında Otto Von Guericke ilk hava pompasını icat etmiştir. 1662'de İngiliz din adamı Henshaw, nefes almayı kolaylaştırmak, balgam atılımını sağlamak ve sindirime yardımcı olmak amacıyla ilk hiperbarik Odasını geliştirdi. Odaya 'domicilium' adını verdi. Bu fikir Avrupa'nın birçok bölgesinde uygulandı. 1837 ve 1877 yılları arasında basınçlı hava banyoları açıldı. 1879'da Fransız cerrah Fontaine, 2 ATM'de tekerlekli ve basınçlı hiperbarik bir ameliyathane inşa etti, fitıkların bu odalarda kolay küçüldüğünü keşfetti.

İkiyüz yıl kadar sonra 20. yüzyılın başlarında, Kansas Üniversitesi profesörü Orville J. Cunningham, hipoksik durumları tedavi etmek için yüksek kısmi oksijen basınçlarını kullanılabileceğini keşfetti. 1928'de çelik küre hastane yapıldı. Bu hastanede 3 ATA'ya kadar basınç uygulandı. 1937'de ilk kez dekompresyon hastalığında, 1955'de radyoterapinin etkinliğini arttırmak için, 1960'da kalp cerrahisinde, 1962'de karbomonoksit zehirlenmelerinde kullanımı başladı. Daha sonra termal yanıklar, iyileşmeyen problemler kronik yaralarda kullanımı arttı. 1970'lerin sonunda ise Denizaltı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medical Society, UHMS), HBO tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayımlanmıştır (Topal & Korkmaz, 2008).

Ülkemizde 1976 Gölcük ve Çubuklu'da çeşitli çalışmalar başlatılmış, 1976 İstanbul tıp fakültesi ile Kurtarma Sualtı Komutanlığı protokolü oluşturulmuş. 1985'de Gülhane askeri tıp akademisinde anabilim dalı olarak faaliyet göstermeye başlamıştır. Şu anda ülkemizde birçok hastanede kullanılmaktadır.

HBO tedavisinin etki mekanizması

HBO tedavisinin etkileri primer ve sekonder olarak ikiye ayrılarak incelenebilir.

1) Artan basıncın direk etkisi

¹ Uzman Doktor, SBÜ Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Boyle-Mariotte kanununa göre herhangi bir nedenle dokularda yada dolaşımında kabarcık oluştuğunda hasta basınç altına alınırsa kabarcıkların hacminde küçülme olur. Arteriyel gaz embolileri ve vurgun (dekompresyon hastalığı) durumunda bu etkiden yararlanılır.

2) Oksijen çözünürlüğünü arttırıcı etkisi

Normal şartlarda oksijenin sadece %1,5-3 kadarı kanda çözünür. HBO tedavisi ile bu oran artırılabilir. Örnek verilecek olursa, 3 ATA' da kan da ki çözünmüş oksijen içeriği % 6.8' lik bir hacime yükselir (Topal & Korkmaz, 2008). Dolayısıyla oksijen çözünürlüğünün artışına bağlı sekonder etkiler gözlemlenir. Bu etkiler:

A) Yara iyileşmesinin hızlanması: Yara iyileşmesi için gereken anjiogenez, epitelizasyon gibi olaylarda oksijene ihtiyaç vardır. Hipoksi olan bölgelerde yara iyileşmesi gecikir. Kollajenin fibrilleşerek stabilizasyonu için gerekli olan lisin ve prolin hidrosilasyonu için de oksijen gereklidir. Konnektif doku oluşuktan sonra neovaskülarizasyon bu dokunun üzerinde ilerleyebilir. Anjiogenesis için kandaki oksijen basıncının yeterli olması gereklidir.

B) Antiödem etki: HBO tedavisi ile hipoksiye bağlı gelişen kapiller geçirgenlik düzenlenir. Extravasküler alana sıvı geçişi engellenir.

C) Antihipoksik etki

D) Antibakteriyel etki: Anaerobik bakteriler üzerine bakterisit etkili olduğu bilinmektedir. Bazı antibiyotikler ile de sinerjistik etki gösterebildiği bilinmektedir (aminoglikozitler, kinolonlar, vankomisin vb.).

E) Antitoksik etki: Bakteriler tarafınca üretilen toksinlerin üretimi engellenir. Gazlı gangrende görülen clostridiuma bağlı alfatoksin üretimi doku oksijen seviyesi 250 mmhg' ye ulaştığı zaman durur. Hemoglobini karbon monoksitten ayırarak hücre içi zararlı etkilerini engeller.

F) İmmün sistem aktivasyonu: HBO tedavisinin 3 ATA basıncın altında immün sistemi uyardığı, 3 ATA üzerindeki basınçlarda ise immün sistemi inhibe ettiği şeklinde çalışmalar bulunmaktadır (Jain, 2004, Marx, Ehler & Tayapongsak, 1990).

HBO tedavisinin kullanım alanları

HBO tedavisinin birçok alanda kullanımı bulunmaktadır. 2017 yılında European Committee of Hyperbaric Medicine (ECHM) tarafınca HBO tedavi endikasyonları güncellenmiştir. ECHM' ye göre kullanım endikasyonları tablo 1'de verilmiştir (Mathieu, Marroni & Kot,2017).

	Kanıt düzeyi	Anlaşma düzeyi
TİP 1		
Karbonmonoksit zehirlenmesi	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Crush yaralanma ile oluşan açık kırıklar	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Osteoradyonekroz (mandibula)	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit, proktit)	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Dekompresyon hastalığı	Düşük düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Gaz embolisi	Düşük düzey kanıt	Güçlü anlaşma

Anaerobik veya mix bakteriyel enfeksiyonlar	Düşük düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Ani işitme kayıpları	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
TİP 2		
Diyabetik ayak enfeksiyonları	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Femur başı nekrozu	Orta düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Deri greftleri ve kas-deri greftleri	Düşük düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Santral retinal arter oklüzyonu	Düşük düzey kanıt	Güçlü anlaşma
Crush yaralanma (kırık ile birlikte olmayan)	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Osteoradyonekroz (mandibula dışı kemikler)	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Radyoterapi ilişkili yumuşak doku lezyonları	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Radyoterapi almış dokuya implant uygulama öncesi	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
İskemik ülser	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Refrakter kronik osteomyelit	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
2. derece %20 üzeri yanıklar	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Pnömatosis sistoides intestinalis	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Evre 4 nöroblastoma	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
TİP 3	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
İyi seçilmiş hastalarda beyin hasarı varlığı (hipoksik ensefalopatiler)	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Radyoterapikaynaklı larenks ve santral sinir sistemi lezyonları	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Vasküler işlemler sonrası gelişen reperfüzyon sendromları	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Extremite replantasyonları	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Sekonder seçilmiş iyileşmeyen taralar	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
Orak hücreli anemi	Düşük düzey kanıt	Anlaşma
İnterisyetal sistit	Düşük düzey kanıt	Anlaşma

Tablo 1: HBO tedavisi kullanım endikasyonları

HBO tedavisinin kontraendikasyonları

Kontraendikasyonlar kesin ve göreceli olarak ikiye ayrılarak incelenebilir. Tedavi edilmemiş pnömotoraks ve bazı ilaç kullanımları (Doksorubisin, Sisplatin, Bleomisin, Mafenid asetat, disülfram) kesin kontraendikasyonlar içinde yer almaktadır.

Gebelik, klastrofobi, üst solunum yolu enfeksiyonları, karbondioksit retansiyonuna bağlı gelişen amfizem, geçirilmiş kulak ve göğüs ameliyatı öyküsü olması, optik nörit, konjesif kalp yetmezliği, kontrol altına alınamayan hiper-hipotermi, kalp pili varlığı ise göreceli kontraendikasyonlar olarak bilinmektedir (Ozan, Altay & Kayalı, 2017).

HBO tedavisinin yan etkileri

En sık görülen yan etki basınç değişikliğinin kulak, sinüsler, akciğer ve dişlere üzerinde yaptığı etkidir. Bu durum tehlikeli olmayıp, basınç eşitleme yöntemleri ile düzeltilebilir. Diğer yan etkiler nadirdir. Oksijen toksisitesi (Oksijen toksisitesi rutin HBO (1,5-2,5 ATA ve aralıklı %100 oksijen uygulamada) çok nadirdir görülürken, 3 ATA ve üzeri basınçlarda %100 oksijen verildiğinde ya da düşük basınçlarda 8-10 saat kesintisiz %100 oksijen verildiğinde görülebilir), klostrifobi, kusma, yorgunluk, hipoglisemi, trombositopeni, baş ağrısı, kıllanma artışı ve geçici miyopi görülebilir (Ozan, Altay & Kayalı, 2017). Genellikle görülen yan etkiler ciddi değildir. Tedavi kesildikten kısa süre sonra geri döner.

Enfeksiyon hastalıkları ve HBO tedavisi uygulamaları

Enfeksiyon hastalıkları arasında yer alan diyabetik ayak enfeksiyonları, kronik osteomyelitler, beyin cerrahisi ameliyatları sonrası gelişen enfeksiyonlar, beyin apseleri, gazlı gangren, nektotizan fasiit, sepsis, septik şok, lepra, Lyme, maling external otit ve fungal enfeksiyonlarda HBO kullanımı mevcuttur (Kutlay & ark,2008). Hipoksi ve hipoperfüzyon nedeni ile tedavisi zorlaşan enfeksiyonların tedavisinde yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Normal şartlarda, yara yerindeki bakteriler, lökositlerin intrasellüler oksidatif mekanizmaları ile yok edilirler. Lökositlerin oksijen radikallerini (özellikle superoksid) oluşturabilmesi için moleküler oksijene ihtiyaçları vardır. Oksijen radikallerinin üretiminde azalma, hipoksinin olduğu durumlarda lökositlerin fonksiyonlarında yetersizlik gelişir (Jain, 2004, Park, 2002). Enfeksiyon bölgesi hipoksik bir alandır. Bu nedenle enfeksiyon bölgesine lökositlerin, antikorların ve tedavide kullanılan antibiyotiklerin ulaşması zordur. Yapılan çalışmalarda yabancı cisim içeren dokularda ileri derecede hipoksi olduğu gösterilmiştir (Silver, 1978). Enfeksiyon bölgesinde gelişen enflamasyon oksijen tüketimini artırır. Enfeksiyon bölgesinde ödem ve iskemiye bağlı olarak oksijen miktarı azalmıştır. Bu bölgeye yeterli oksijen ulaşımı sağlanmaz ise enfeksiyon bölgesinde ki hadisenin kronikleşmesine yol açar.

1-Diyabetik ayak enfeksiyonları ve HBO tedavisi:

Ayak enfeksiyonları diyabetik hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabetik hastaların hastaneye başvuru nedenlerinin %20' sini ayak enfeksiyonları oluşturur. %50-70 oranında da alt extremitte amputasyonlarının nedeni diyabetik ayak enfeksiyonlarıdır. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının sınıflandırmasında Wagner sınıflaması kullanılmaktadır. Wagner sınıflandırması tablo 2' de verilmiştir (Wagner & William,1981).

Evre 0	Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için risk)
Evre 1	Derin dokulara yayılımın olmadığı yüzeysel ülser
Evre 2	Tendon, kemik, ligament veya eklemi içeren derin ülser
Evre 3	Apse ve/veya osteomyeliti içeren derin ülser
Evre 4	Parmakları ve/veya metatarsı kapsayan gangren
Evre 5	Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni

Tablo 2: Wagner Sınıflaması

Diyabetik ayak enfeksiyonlarının kronikleşmesindeki en büyük sorun hipoperfüzyon buna bağlı olarak gelişen hipoksi ve tüm bunların sonucunda gelişen doku enfeksiyonudur. Diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde klinisyenin karşılaştığı birçok sorun vardır. Bunlar hastaların nöropatiye bağlı duyu kaybı gelişmesi nedeni ile travmayı geç hissetmesi, diyabetik hastalarda cildin kuru ve çatlak olması nedeni ile enfeksiyon etkenlerine açık olması, anjiyopati ve periferik damar hastalıkları nedeni ile beslenmenin bozulması gelişen enfeksiyonun hızla ilerlemesi, derin dokulara

yayılması, osteomyelit gelişmesi gibi sorunlardır. Bu nedenle diyabetik ayak tedavisinde multidisipliner yaklaşımlar gereklidir. HBO tedavisi gibi tedaviler de destek tedavileri içinde yer almaktadır.

HBO tedavisinin diyabetik ayak enfeksiyonlarında kullanımı ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Birçok yayında ve diyabetik ayak ile ilgili olan rehberlerde Wagner 2 ve üstü sınıflamalarda HBO tedavisi yardımcı tedavi olarak belirlenmiştir (Niinikoslo & ark, 2007, Tempe, Miattel & Mathiew, 2006). HBO tedavisi ile yara bölgesindeki oksijen basıncı 10-15 kat artmaktadır. Yara bölgesindeki parsiyel oksijen basıncının artması dokularda fibroblastların stümile olmasını, kollajen üretimini, neovaskülarizasyonu ve epitelizasyonu uyarır (La Van & Hunt, 1990). Aynı zamanda HBO tedavisi angiogenez için ana faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırır. HBO tedavisi sonucunda doku oksijen basıncını artır böylece hipoksik dokularda lökositlerin bakteri öldürme kapasitesi artar (Uzun, Yıldız & Aktaş, 2008). HBO tedavisinin diyabetik ayak enfeksiyonu tedavisinde kullanılan birçok antibiyotikle sinerjistik etki gösterir. Aminoglikozidlerin bakteri hücresi içine transferini sağlayarak etkili olur. Postantibiyotik etkilerini uzatır. Vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotiklerin minimal inhibitör ve minimal bakterisid konsantrasyonları HBO tedavisi ile düşer (Marzella & Verzani,1996).

HBO tedavisi ve diyabetik ayak enfeksiyonları ile yapılan birçok çalışma mevcut olup ilk olarak yapılan çalışma 1992 yılında yapılmıştır. 15 hastalık gruplar ile yapılan bu çalışmada HBO tedavisi alan grupta yara iyileşmesinin diğer gruplara oranla daha hızlı olduğu tespit edilmiş (Doctor&Pandys, 1992).

Faglia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Wagner 4 lezyonu olan hastaların amputasyon oranları HBO uygulanan ve uygulanmayan hastalar olarak ikiye ayrılmış. Amputasyon oranları HBO uygulanan grupta %9.1 (2/22), diğer grupta ise %55 (11/20) olarak tespit edilmiş. HBO tedavisi uygulanan hastalarda amputasyon oranının diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiş ($p=0.002$) (Faglia, Favales & Aldeghi, 1996).

1997 yılında 10 hasta üzerinde yapılan çalışmada 5 hastaya HBO uygulanmış, 5 hasta HBO tedavisi red ettiği için uygulanmamış. HBO uygulanan grupta yara iyileşmesinin hızlı olduğu tespit edilmiş (Zamboni & ark, 1997).

Kalani ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada diyabetik ayak ülserleri olan 38 hastaya HBO tedavisi uygulanmış. Hastalar 3 yıl süre ile takip edilmiş. HBO grubundaki 17 hastadan 2, diğer grupta ise 21 hastadan 7' sine diz altı amputasyonu uygulanmış, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş (Kalani & ark, 2002).

Abidia ve arkadaşlarının diyabetik ayak enfeksiyonları ile yaptığı başka bir çalışmada hastalarda standart tedavilere eklenen HBO' nın rolünü incelemişler, iyileşmeyen diyabetik ayak yaralarında HBO' nın yara iyileşmesini hızlandırdığını, tedavi maliyetini düşürebileceğini, bu nedenle hiperbarik oksijenin rekonstrüktif tedavinin mümkün olmadığı durumlarda, konvansiyonel tedavilere ek olarak önemli bir yardımcı tedavi olabileceğini bildirmişlerdir (Abidia & ark, 2003)

Ülkemizden Aydın ve arkadaşlarının diyabetik el enfeksiyonlarında yaptığı bir çalışmada çalışmaya 10 hasta alınmış. 10 hastaya HBO tedavisi uygulanmış hastaların 8 inde cerrahi ihtiyacı olmaz iken 2' sinde minör amputasyon uygulanmış (Aydın & ark,2014).

Löndahl ve arkadaşları ise transcutanöz (Tc) PO2' nin, HBO tedavisini takiben ülser iyileşmesi ile korelasyon gösterdiği sonucuna bildirmiş; kronik iyileşmeyen diyabetik ayak ülserleri olan ve ayak dorsumu bazal TcPO2 >25 mmHg olarak ölçülen hastalarda HBO tedavisini uygun bir ek tedavi olarak önermişlerdir (Löndahl & ark, 2011)

Thom ve arkadaşları diyabetik hastalarda kök hücre mobilizasyonu ve yara iyileşmesini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, HBO uygulanan hastaların trombositlerinde nitrik oksit sentaz miktarında artış olduğunu bu yüksekliğin 20 saat kadar yüksek devam ettiğini göstermişler. HBO tedavisinin diyabetik hastalarda kemik iliğinden vaskülojenik kök hücre mobilizasyonunu

uyardığı ve böylece daha fazla sayıda hücrenin yara yüzeyine ulaştığı sonucuna ulaşımlardır (Thom & ark, 2011).

Örneklerde de verildiği gibi diyabetik ayak enfeksiyonlarının tedavisinde temel tedavi prensiplerinin yanı sıra HBO iyi bir alternatif tedavi seçeneği olarak görülmektedir. Diyabetik ayak yaralarında HBO tedavi protokolu vakaların genel durumunun ağırlığına ve tedavi için kullanılan basınç odasının türüne göre değişebilmektedir. Tedavi 2,0-2,5 ATA da, günde 1-2 kez, dip zamanı 90- 120 dakika olacak şekilde uygulanması önerilmektedir (Çimşit, 2007). Anaerobik enfeksiyondan şüphe edilir ve hayati tehlike olduğuna karar verirse ilk 24 saatte 8 saatte bir olmak üzere hasta üç seans tedaviye alınmalıdır. Toplam seans sayısı olguya ve yapılan girişimlere göre 30-90 arasında değişir. Her 30 seanstan sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi yapılmalı, sonuca göre HBO tedavisi kesilmeli veya devam etmelidir.

2- Kronik osteomyelitler ve HBO tedavisi

Kronik ve tedaviye dirençli osteomyelitlerde HBO tedavisi uygulanabilmektedir. Osteomyelit bakteriyel enfeksiyonlar sonucu kemikte gelişen uzun süreli ve tedavisi zor enfeksiyonlardır. Kemığın sadece bir bölümü tutulabildiği gibi medüller kanal, periost, korteks ve çevre yumuşak dokuların tümü bu tabloya katılabilir. Başarılı bir tedavinin kuralı, kemik biyopsisi ile tanı koyarak radikal bir şekilde ölü dokuların temizlenmesi ve uzun süreli etkin antibiyoterapidir (Öztuna, 2005). HBO tedavisi ile intramedüller oksijen basıncında artış sağlanır ve bunun sonucunda osteogenesis, neovaskülarizasyon, fagositik aktivite ve osteoklastik aktivitede artış sağlanır. vaskülarizasyonun artması sonucu antibiyotiklerin bölgeye ulaşımı kolaylaşır. Etkin antibiyotik tedavisi ve debrütman ya da operaysonların yapılmasına rağmen osteomyelitler aynı bölgede tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle bu tedavilere ek olarak HBO tedavisinin kullanılmasını öneren birçok çalışma mevcuttur.

2018 yılında yapılan bir sistemik derlemede 460 hastanın katıldığı 96 çalışma incelenmiş ve bunların 45' i çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara cerrahi debrütman ve antibiyoterapi uygulanmış. HBO tedavisinin 20 vaka çalışmasının %95' inde etkili olduğu tespit edilmiş. Verileri eksiksiz olan 419 hastanın %73,5 'inde başarılı sonuç alındığı gösterilmiştir ve çalışma sonucunda özellikle refrakter kronik osteomyelitlerde HBO tedavisinin önemli bir yardımcı tedavi yöntemi olduğuna karar verilmiştir (Savvidou & ark, 2018).

Perrince ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antibiyoterapi ve cerrahi müdahale sonucu başarısız olan 24 vakaya HBO tedavisi uygulanmış ve 17' sinde başarılı sonuca ulaşıldığı bildirilmiştir (Perrins & ark, 1966).

Depenbusch ve arkadaşlarının çalışmasında ise antibiyotik ve cerrahi tedavilerin etkisiz kaldığı 50 osteomyelit hastasından 35' inin (%70) HBO ile iyileştiğini bildirmiştir (Depenbusch, Thompson & Hart, 1972).

2007 yılında yapılan bir çalışmada HBO tedavisinin antibiyotik kullanım süresini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiş (Barili & ark, 2007). Daha sonraki çalışmalarda eşlik eden antibiyotik tedavisi olmadan da HBO tedavisinin başarılı olduğu kanısına varılmıştır (Goerger & ark,2016). Amerika birleşik devletlerinde kronik osteomyelit tedavisinde standart tedavi protokolünde yer almaktadır.

Sonuç olarak; HBO tedavisi Cierney-Mader sınıflamasına göre evre 3 (lokalize) ve evre 4 (diffüz) osteomyelit vakalarında kullanılabilir. Önerilen tedavi protokolü HBO tedavi protokolü, günde bir kez 2.0–3.0 ATA'da 90–120 dakikalık tedavi seanslarını içerir. Yirmi ila 40 tedavi gereklidir ve yanıt 40 tedaviden sonra değerlendirilmelidir şeklindedir.

3-Beyin apseleri ve HBO tedavisi

Subdural ampiyem, epidural ampiyem ve serebral apseler bu grupta yer almaktadır. Bu enfeksiyonların insidansı 0,4-0,9/100 bin olarak tespit edilmiştir. Bu oranın immünsupresif hastalarda arttığı bilinmektedir (Brouwer & Van de Beek, 2017). Mortalite oranları yüksek olan enfeksiyonlardır. Hızlı uygulanan antibiyotik tedavileri ve yeni gelişen cerrahi tekniklere rağmen halen bir kısmında düzelme olmayabilmektedir. HBO tedavisi bu durumlarda ek katkı sağlayabilir.

HBO tedavisinin anaerobik bakterileri inhibe ettiği, fokal beyin ölümünü azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. 40 hastalık spontan beyin apseli hastada yapılan bir çalışmada 20 hastaya antibiyoterapi ve cerrahi tedavi uygulanmış, diğer 20 hastaya bu tedavilere ek olarak HBO tedavisi verilmiş. HBO tedavisi alan grupta nüks oranı daha az görülürken, bu grupta hastalarda daha iyi bir klinik sonuç görüldüğü bildirilmiş (Bartec & ark, 2016). Kutlay ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada 13 hastaya cerrahi, antibiyoterapi ve HBO tedavisi uygulamışlar ve % 0 nüks oranı saptamışlar ve HBO tedavisinin antibiyoterapi süresini kısaltabileceğini öne sürmüşlerdir (Kutlay & ark, 2005).

Graz' da beyin apsisi tanısı alan 5 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ortalama 21 aylık takipte nüks görülmediği bildirilmiş (Kurschel & ark, 2006). Beyin apselerinde önerilen HBO protokolü günde iki kez 60-90 dakika 2-2,5 ATA' da %100 oksijen uygulaması önerilmektedir. Tedavi süresi klinik ve radyolojik cevaba göre belirlenebilir.

Sonuç olarak; beyin apselerinin tedavisinde HBO tedavisinin iyi bir yardımcı tedavi olabileceği düşünülmektedir. Daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

4- İnvaziv fungal enfeksiyonlar ve HBO tedavisi

İnvaziv fungal enfeksiyonlar immünsuprese hastalarda görülen hayatı tehdit eden enfeksiyonlardır. Aspergillus ve mucormukosis enfeksiyonları bu grup içinde yer alır. Mortalite ile seyrettiği için hızlı bir şekilde debritman yapılması ve agesif antifungal tedavinin başlanması gerekmektedir. HBO tedavisi de bu tedavilere ek olarak hastalarda kullanılmıştır.

İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı ile takip edilen ve cerrahi, antifungal tedavi ve HBO uygulanan 14 hastalık bir çalışmada hastaların %50' sinin tedavisinin başarı ile sonuçlandığı gösterilmiş (Segal, Menhusen & Simmons, 2007).

İnvaziv rinoserebral mukormikoz tanısı ile takip edilen 13 hasta retrospektif olarak incelenmiş hastalardan 6' sı cerrahi tedavi ve antifungal tedaviye ek olarak HBO tedavisi almış. HBO uygulanan hastalarda sağkalım oranının daha yüksek olduğu saptanmış (Ferguson, Mitchell & Moon, 1998). Yine rinoorbital serebral mukormikozlu 9 hastada yapılan bir başka çalışmada cerrahi, lipozomal amfoterisin B ve HBO uygulanan grupta klinik iyileşmenin biraz daha iyi olduğu iddia edilmiş (Guevara, Roy & Dutruc-Rosset, 2004). Yohai ve arkadaşlarının rino-orbital-serebral mukormikoz tanısı ile takip edilen 6 hasta üzerindeki verilerini daha önce literatürde bildirilen 139 hastanınla karşılaştırmış ve HBO' nun hastalığın prognozu üzerinde olumlu etkilerinin olduğu sonucuna varılmış (Yohai, Bullock & Aziz, 1994). HBO tedavisinin lipozomal amfoterisin-B gibi süpeoksit anyonları oluşturarak antifungal etki gösterdiği bilinmektedir. İn vitro yapılan çalışmalarda HBO tedavisinin *Candida albicans* ve diğer candida türleri için fungisidal etkili olduğu kanıtlanmıştır (Gudewicz, Made & Davis, 1987). 10 dakika uygulanan bir HBO tedavisinin *Pneumocystis carinii* için öldürücü olduğu rapor edilmiştir (Pesanti, 1984). Diğer yandan *G. Lamblia*, *E. histolytica*, *L. Donovanii*, *L. Tropica* gibi bazı protozoonlarda HBO tedavisine oldukça duyarlıdır (Park, 2022).

Sonuç olarak; vaka serilerinin az olması nedeni ile HBO tedavisinin invaziv fungal enfeksiyonlardaki etkisini tam olarak görebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmakla birlikte yan etkileri ile kıyaslandığında bu hastalıklarda HBO tedavisinin kullanımı önerilmektedir.

5-Nekrotizan fasiit ve HBO tedavisi

Nekrotizan fasiit ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden deri ve fasyanın enfeksiyonudur. Nekrotizan fasiit gelişen çoğu hastada diyabetes mellitus gibi altta yatan bir hastalık bulunmaktadır. Agresif cerrahi ve antibiyoterapi ile tedavi edilir. Enfeksiyon ciddi bir doku hipoksisine yol açar.

2018 yılında 20 fornier gangreni tanısı alan hastada yapılan çalışmada antibiyotik ve cerrahi tedaviye ek olarak HBO tedavisi uygulandığında iyileşme süresinin %50 azaldığı tespit edilmiştir (Bareket & ark, 2018). Flanagan ve arkadaşlarının yaptığı on hastalık bir çalışmada HBO tedavisinin iyileşme süresini azalttığını göstermişlerdir (Flanagan & ark, 2009). Yine bir başka çalışmada HBO tedavisi alan hastalarda mortalite oranının ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresinin azaldığı gösterilmiştir (Devaney & ark, 2015). Son konsensüslerde perineal bölge gangrenleri olmak üzere tüm bölgelerin nekrotizan fasiitinin tedavisinde HBO tedavisi destek tedavi olarak önerilmektedir.

Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında önerilen tedavi protokolü 2,0–2,5 ATA' da 90 dakikalık tedavilerdir. Hastanın klinik durumu stabilize olana kadar günde iki kez sonrasında günde 1 kez yapılması önerilmektedir.

Sonuç olarak; nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonlarında cerrahi debritleme ve antibiyoterapi gecikmeden yapılmalı ve HBO tedavisi hastalarda ek tedavi olarak uygulanmalıdır.

6-Gazlı gangren ve HBO tedavisi

Klostrial myonekroz olarak da bilinir. Esas etkeni *Clostridium perfringens*. diğer klostridyumlar da etken olabilir. Genellikle cerrahi yada bir travma sonrası gelişir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Geniş debritleme yapılmalı, antibiyoterapi hemen başlanmalı ve HBO tedavisi ek tedavi olarak uygulanmalıdır. Clostridyum başta alfa toksin olmak üzere bir çok farklı eksotoksin üretir. Alfa toksin iskemiye yol açar ve doku PH' ını düşürür ve bakterilerin üremesi için uygun ortam hazırlanmış olur. *Clostridium perfringens* çoğalmasının, yüksek oksijen artışında sınırlandırıldığı ve alfa toksin üretiminin 250 mmHg gerilimlerde durduğu gösterilmiştir. Bu basınca ulaşmak HBO tedavisi ile mümkün olmaktadır (Sison & Cooper, 2018).

Backer ve arkadaşlarının 600 hastayı incelediği bir çalışmada HBO tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir (Bakker, 2002).

Gazlı gangren tedavisi için önerilen HBO protokolü ilk 24 saatte 3 ATA' da, %100 oksijen ile günde üç kez, 90 dakikalık tedavi şeklindedir. İlk tedavilerin ardından, 4–5 gün süresince günde iki kez şeklinde tedavinin devam etmesi önerilmektedir.

7- Sepsis septik şok ve HBO tedavisi

Sepsiste yeni gelişen tedaviler olmasına rağmen mortalitesi halen yüksektir. Bu nedenle tedaviye destek oluşturabilecek yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Sepsis esnasında çeşitli dokularda oksijen iletiminin azalması sonucu septik şokta organ disfonksiyonu gelişebilmektedir (

Shoemaker, Appel & Kram, 1992). Bu nedenle HBO tedavisi gibi doku oksijenizasyonunu arttıran yöntemlerin tedaviye katkısı olabileceği düşünülmüştür.

2019 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada farelerde ileoçekal perforasyon ile deneysel sepsis modeli geliştirilmiş, farelerin bir kısmına ilk 24 saatte HBO tedavisi uygulanmış, diğer gruba uygulanmamış. HBO tedavisi alan grupta sağkalım oranının %52 ile daha yüksek olduğu saptanmış (Halbach & ark, 2019). İntraabdominal sepsis geliştirilen farelerde yapılan bir diğer çalışmada HBO tedavisi uygulanan farelerde mortalite oranı %8 saptanır iken diğer grupta mortalite % 100 olarak saptanmış (Thom, Lauermann & Hart, 1986). 2006 yılında yapılan deneysel çalışmada 2,5 ATA ve 12 saatte bir uygulanan HBO tedavisinin mortalite oranlarını azalttığı fakat 3 ATA basınçta uygulanan HBO tedavisinin faydasının olmadığı hatta toksik olabileceği bildirilmiştir (Buras & ark, 2006).

Sepsis ve HBO tedavisi çalışmaları henüz deneysel çalışmalar olarak yapılmış olup, daha geniş seriler ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8-Maling eksterna otit ve HBO tedavisi

Maling otitis externa (MOE) dış kulak yolunda, genellikle *Pseudomonas aeruginosaya* bağlı gelişen agresif seyirli bir hastalıktır. Hızlı yayılır, osteomyelite yol açabilir ve septik embolilere yol açabilmesi nedeni ile oldukça önemli bir hastalıktır. Antibiyoterapi ve cerrahi birlikteliği ile mortalite oranları oldukça azaltılmış olup HBO tedavisinin MOE tedavisinde destek tedavide yer alabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Naronzy ve arkadaşlarının yaptığı 8 hastalık bir vaka serisinde HBO tedavisinin hastalar üzerinde olumlu sonuçları olduğu, diğer tedavilere ek olarak HBO tedavisinin kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Naronzy & ark, 2006).

Literatür taramalarında yapılan çalışmalarda randomize kontrollü çalışmalar bulunamamış olup, az sayılı vaka serilerinde tedaviye ek olarak kullanılacak bir yöntem olarak bildirilmiştir. Önerilen HBO tedavi protokolü 15-30 seans için günde iki kez 2.0-3.0 ATA' da 60-120 dakikalık tedavi seanslarını şeklindedir.

9- COVID-19 ve HBO tedavisi

COVID-19 pandemi döneminde hastalarda gelişen akciğer tutulumlarına sekonder olarak derin hipoksemiler görülmüş, entübe hastalarda mekanik ventilatörde yüksek FiO₂ düzeyine rağmen çoğu hastada başarılı sonuçlar alınamamıştır. Derin hipoksiyi gidermek için hastalarda bu dönemde birçok merkezde hastalara aralıklı HBO tedavisi uygulanmıştır.

2021 yılında COVID-19 hastalığı ve HBO uygulaması hakkında yazılan bir review de 25 çalışma incelenmiş. Çalışmaların sonucunda HBO tedavisinin COVID-19' a bağlı gelişen hipoksemide etkili bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır. Yan etkiler incelendiğinde burun kanaması, klastrofabi ve kulak ağrısı dışında majör bir yan etki bildirilmemiş ve diğer oksijenasyon yöntemleri ile mukayeseli çalışmalar yapılması önerilmiştir (Oliaei & ark, 2021).

10-HBO tedavisi ve diğer enfeksiyon hastalıkları

HBO tedavisinin tüberküloz tedavisinde eski yıllarda yapılan çalışmalarda *Mycobacterium tuberculosis* basillerinin üremesini baskıladığı, izoniyazid ve streptomisin gibi ilcaların etkinliğinin arttırıldığını bildiren çalışmalar olmasına rağmen 2018 yılında yapılan bir diğer çalışmada 1129 hastadan oluşan HBO tedavisi alan 2 grup 1 yıllık süreçte taranmış ve HBO tedavisi alan grupta tüberküloz aktivasyonunda artış saptandığı belirtilmiştir (Polunina & ark 1982, Wang & ark 2018).

Cerrahi alan enfeksiyonlarında HBO tedavisi kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda diğer tedavilere ek olarak kullanımının olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (İnanmaz & ark, 2014,Quadran & ark, 2009).

Termal yanık tedavilerinde enfeksiyon ve HBO tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda HBO etkinliği açısından tartışmalı sonuçlar yer almaktadır (Chiang& ark, 2017, Wasiak, Bennett & Cleland, 2006).

Kronik myeloid lösemi tanısı alan ve kök hücre nakli yapılan bir hastada, BK virüse bağlı gelişen hemorajik sistit tedavisinde kullanılmış ve faydalı olduğu gösterilmiştir (López, Alismail & Tan, 2020).

KAYNAKÇA

Abidia, A. Laden, G. Kuhan, G. Johnson, BF. Wilkinson, AR. Renwick, PM. Masson, EA. McCollum, P.T.(2003) The role of hyperbaric oxygen therapy in ischaemic diabetic lower extremity ulcers: a double-blind randomised-controlled trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* ;25(6):51-8.

Aktaş, Ş. (2001) Enfeksiyonlarda hiperbarik oksijen tedavisi. *ANKEM derg;* 15(3), 611-616.

Aydin, F. Kaya, A. Savran, A. İncesu, M. Karakuzu, C., Ozturk, AM. (2014). Diyabetik el enfeksiyonları ve hiperbarik oksijen tedavisi. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica;* 48(6), 649-654.

Bakker, D. (2002) Clostridial Myonecrosis. In: Bakker D, Cramer F, editors. *Hyperbaric surgery*. Flagstaff: Best Publ.

Baraket, O. Triki, W. Ayed, K. Hmida, SB. Amine, M. Baccar, A. (2018) Facteurs thérapeutiques affectant la cicatrisation au cours des gangrènes du périnée. *The Pan African Medical Journal;*29,70.

Barili, F. Polvani, G. Topkara, VK. Dainese, L. Cheema, FH. Roberto, M. (2007) Role of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of postoperative organ space sternal surgical site infections. *World JSurg.* ;31(8),1702–1706.

Bartek, J. Jakola, AS. Skyrman, S. Förander, P. Alpkvist, P. Schechtmann, G. (2016) Hyperbaric oxygen therapy in spontaneous brain abscess patients: a population-based comparative cohort study. *Acta Neurochir (Wien).;*158(7),1259–1267.

Brouwer, M. C. Van de Beek, D. (2017). Epidemiology, diagnosis, and treatment of brain abscesses. *Current opinion in infectious diseases,* 30(1), 129-134.

Buras, JA., Holt, D. Orlow, D. Belikoff, B. Pavlides, S. Reenstra, WR. (2006). Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10–dependent mechanism. *Critical care medicine;* 34(10), 2624-2629.

Chiang, IH. Chen, SG. Huang, KL. Chou, YC. Dai, Peng, CK. (2017) Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in severe burns: experience in Taiwan Formosa water Park dust explosion disaster. *Burns;* 43 (4) , 852-857.

Çimşit, M. (2007). Diyabetik ayak enfeksiyonu olan hastada hiperbarik oksijen tedavisi, 9. *Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya,* 5-9.

Depenbusch, FL. Thompson, RE. Hart, GB. (1972) Use of hyperbaric oxygen in the treatment of refractory osteomyelitis: a preliminary report. *J Trauma.* ;12:807–812.

Devaney, B. Frawley, G., Frawley, L. Pilcher, DV. (2015) Necrotising soft tissue infections: the effect of hyperbaric oxygen on mortality. *Anaesth Intensive Care.;*43(6),685–692.

Doctor, N. Pandya, S. Supe, A. (1992) Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med. JulSep;*38(3),112-114.

Faglia, E. Favales, F. Aldeghi, A.(1996) Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care;* 19,1338-1343.

Ferguson, BJ. Mitchell, TG. Moon, R. (1998) Adjunctive hyperbaric oxygen for treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Rev Infect Dis* ;10:551–559.

Flanagan, CE. Daramola, OO. Maisel, RH. Adkinson, C. Odland, RM. (2009) Surgical debridement and adjunctive hyperbaric oxygen in cervical necrotizing fasciitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.;*140(5), 730–734.

Goerger, E. Honnorat, E. Savini, H. Coulange, M. Bergmann, E. Simon, SP. (2016) Anti-infective therapy without antimicrobials: apparent successful treatment of multidrug resistant osteomyelitis with hyperbaric oxygen therapy. *ID Cases.* ;6, 60–4.

Gudewicz, TM. Made, JT. Davis, GP. (1987) Combined effects of hyperbaric oxygen and antifungal agents on the growth of *Candida albicans*. *Aviat Space Environ Med*; 58,673-678.

Guevara, N. Roy, D. Dutruc-Rosset, C. (2004) Mucormycosis – early diagnosis and treatment. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* ;125, 127–131.

Halbach, JL. Prieto, JM. Wang, AW. Hawisher, D. Cauvi, DM., Reyes, T. De Maio, A. (2019). Early hyperbaric oxygen therapy improves survival in a model of severe sepsis. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 317(1), R160-R168.

Inanmaz, ME. Kose, KC. Isik, C. Atmaca, H. Basar H. (2014) Can hyperbaric oxygen be used to prevent deep infections in neuro-muscular scoliosis surgery? *BMC Surg*;14 (1), 85

Jain, KK. (2004) HBO therapy in infections. Jain KK(ed), *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 4th ed., Göttingen: Hogrefe & Huber Pub., 133-147.

Kalani, M. Jörneshog, G. Naderi, N. Lind, F. Brismar, K. (2002) Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Comp*; 16,153-158.

Kurschel, S. Mohia, A. Weigl, V. Eder, HG. (2006). Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of brain abscess in children. *Child's Nervous System*; 22(1), 38-42.

Kutlay, M. Çolak, A. Şenol, Y. Şimşek, H. Aşır, A. Kaya, S. Demircan, MN. (2008) Nöroflörürjikal Enfeksiyonlar ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi, *Türk Nöroşirürji Dergisi* ;18 (1), 34-41

Kutlay, M. Colak, A. Yildiz, S. Demircan, N. Okin, ON. (2005) Stereotactic aspiration and antibiotic treatment combined with hyperbaric oxygen therapy in the management of bacterial brain abscesses. *Neurosurgery*;57,1140–1146.

La Van, F.B. Hunt, T.K. (1990) Oxygen and wound healing. *Clin Plast Surg*; 17, 463–72.

Löndahl, M. Katzman, P. Hammarlund, C. Nilsson, A. Landin, OM.(2011) Relationship between ulcer healing after hyperbaric oxygen therapy and transcutaneous oximetry, toe blood pressure and ankle-brachial index in patients with diabetes and chronic foot ulcers. *Diabetologia.* ; 54(1),65-8. doi: 10.1007/s00125-010-1946-y. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20957342.

López, D. Alismail, A. Tan, LD. (2020). Hyperbaric oxygen therapy of an adolescent stem cell transplantation recipient with hemorrhagic cystitis and BK virus. *Case Reports in Pulmonology*.

Marx, RE. Ehler, WJ. Tayapongsak, P. (1990) Relation of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 160:519- 524.

Marzella, L. Vezzani, G.Ç. (1996) Effect of Hyperbaric Oxygen on Activity of Antibacterial Agents. *Handbook on Hyperbaric Medicine*. Oriani G., Marroni A., Wattel F.(Editörler). Springer-Verlag, Milano; 699-713.

Mathieu, D. Marroni, A. Kot, J. (2017) Consensus Conference Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving and Hyperbaric Medicine* 47 (1)

Narozny, W. Kuczkowski, J. Stankiewicz, C. Kot, J. Mikaszewski, B. Przewozny, T. (2006) Value of hyperbaric oxygen in bacterial and fungal malignant external otitis treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* ;263 (7),680–684.

Oliaei, S. SeyedAlinaghi, S. Mehrtak, M. Karimi, A. Noori, T. Mirzapour, P. Dadras, O. (2021). The effects of hyperbaric oxygen therapy (HBO_T) on coronavirus disease-2019 (COVID-19): a systematic review. *European journal of medical research*; 26(1), 1-12.

Ozan, F. Altay,T. & Kayalı, C. (2017) Hiperbarik oksijen tedavisi. *TOTBİD dergisi*; 16, 187-195.

Öztuna, V. (2005). Osteomyelit Patofizyolojisi ve Tedavi Prensipler. *TOTB_D (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği) Dergisi*, 4(1-2).

Park, MK. (2002) Effects of hyperbaric oxygen in infectious disease: Basic mechanisms. Kindwall EP, Whelan HT(eds), *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd ed, Flagstaff AZ. USA: Best Publishing Co; 205-245.

Park, MK. (2022) Effects of hyperbaric oxygen in infectious disease:Basic mechanisms. Kindwall EP, Whelan HT(eds), *Hyperbaric Medicine Practice*, 2nd ed, Flagstaff AZ. USA: Best Publishing Co, 205-245.

Perrins, DJD. Maudsley, RH. Colwill RR.(1966) OHP in the management of chronic osteomyelitis. In: Brown IW, Cox BG, editors. *Proceedings of the third international conference on hyperbaric medicine*. Washington, DC: National Academy of Science, National Research Council; 578–84.

Pesanti, EL. (1984) Pneomocystis carini: Oxygen uptake, antioxidant enzymes, and susceptibility to oxygen-mediated damage. *Infect Immun*; 4,7-11.

Polunina, G I. Pershikov, GA. Kholina, GS. Bezenkov, IV. (1982). Hyperbaric oxygenation in the combined treatment of tuberculosis. *Voenno-meditsinskii zhurnal*; (10), 50-51.

Qadan, M. Akça, O. Mahid, SS. Hornung, CA. Polk HC. (2009) Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials *Arch. Surg*;144 (4) ,359-366

Savvidou, OD. Kaspiris, A. Bolia, I. K. Chloros, GD. Goumenos, SD. Papagelopoulos, PJ. Tsiodras, S. (2018). Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic osteomyelitis: a systematic review of the literature. *Orthopedics*, 41(4), 193-199.

Segal, E. Menhusen, MH. Simmons, S. (2007). Hyperbaric oxygen in the treatment of invasive fungal infections: a single-center experience. *ımaj-ramat gan*, 9(5), 355.

Shoemaker, WC. Appel, PL. Kram, HB. (1992) Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients; *Chest*102, 208–215

Silver, I. (1978) Tissue PO₂ changes in acute inflammation. *Adv Exp Med Biol* ;(94),769-774.

Sison, MJ. Cooper, JS. (2018) *Hyperbaric, Clostridial Myositis And Myonecrosis*. StatPearls. StatPearls Publishing.

Tempe, JD. Wattel, F. Mathieu, D. (2004) Status and perspectives in Hyperbaric Medicine. 7th European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine. European Committee for Hyperbaric Medicine. Lille University and Medical Center, Lille, France; 253-266.

Thom, SR. Lauermann, MW. Hart, GB. (1986) Intermittent Hyperbaric Oxygen Therapy for Reduction of Mortality in Experimental Polymicrobial Sepsis, *The Journal of Infectious Diseases*; 154(3), 504–510

Thom, SR. Milovanova, TN. Yang, M. Bhopale, VM. Sorokina, EM. Uzun, G. Malay, DS. Troiano, MA. Hardy, KR. Lambert, DS. Logue, CJ. Margolis, DJ. (2011) Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular

regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. *Wound Repair Regen.*; 19(2):149-61. doi: 10.1111/j.1524-475X.2010.00660.x. PMID: 21362081; PMCID: PMC3086729.

Topal, T. Korkmaz, A. (2008) Hiperbarik oksijen tedavisi. *Türkiye klinikleri J Med Sci*; 28(2), 206- 216

Uzun, G. Yıldız, S, Aktaş, S, (2008) Hyperbaric oxygen therapy in the management of nonhealing wounds in patients with critical limb ischemia. *Future Med.* ;5(1),99-108.

Wagner, JR. William, F. (1981) . The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. *Foot & ankle*; 2(2),64-122.

Wang, KY. Lin, Y S. Sy, CL. Huang, WC. Chen, LW. (2018). Hyperbaric oxygen therapy increases the risk of tuberculosis disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*; 22(6), 637-640.

Wasiak, J. Bennett, M. Cleland HJ. (2006) Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of burns: Can evidence guide clinical practice? *Burns*; 32 (5), 650-652

Wattel, F. Mathieu, D. (2006). ECHM-ETRS Joint Conference on Oxygen and Tissue Repair, Ravenna, Italy

Yohai, RA. Bullock, JD. Aziz, AA. (1994) Survival factors in rhinoorbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol* ;39,3–22.

Zamboni, WA. Wong, HP. Stephenson, LL. Pfeifer, MA.(1997) Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *UNDERSEA & HYPERBARIC MEDICINE*;24 (3),175-179.

Projektif Teknik İle Bir Çalışma: Çocukların Kişisel Eşyalarına Dair Algılamalarına İlişkin Cümle Tamamlama Tekniğinin Uygulanışı

Banu BEYAZ¹

Özet

Bu yazıda ” Eşyalar konuşmıyor, acaba konuşsalar neler söylerlerdi size ?” denilerek çocuklardan kişisel eşyalarına dair yanıtlar alınmış, duygusal deşarjlarına imkan tanınmış, yaşam alanlarını daha elverişli kullanabilmeleri ve sorumluluk almaları konusunda farkındalık oluşturabilmek amaçlı cümle tamamlama testi, doğru yanlış testi, masal okuma gibi küçük etkinliklere yer verilmiş ve sonunda çocuklukluğa, çocuk dünyasına dair şiir ve şarkı sözleri ve ünlü düşünürlerin vecizeleri ile yazı bitirilmiştir.

İçerik

Bireyleri tanıma tekniklerinden birisi de projektif (yansıtıcı) bir teknik olan cümle tamamlama ile veri toplamaktır. “Projeksiyon” sözcüğü Freud tarafından ortaya konmuştur. “Projektif testler” deyimini ilk kez 1939 yılında Amerikalı psikolog Lawrence K. Frank tarafından bir test grubu için kullanılmıştır. Projeksiyon, dışa yansıtma anlamındadır. Projektif teknikte anlatılmak istenen , insanın kendi içinden geçeni, kendi içinde varolanı, çevresinde bulunan dış dünyaya yansıtarak, bu olguları dış evrenin birer ürünü olarak görmesi, burada geçiyormuş gibi duymasıdır. Cümle tamamlama tekniği de projektif test tekniklerinden biridir, yarı yapılandırılmış uyaranlar (burada sözcükler) kullanılarak , sözel çağrışımlara dayalı tamamlayıcı yansıtma yaptırılır. Pratik bir kalem-kağıt testidir. Bireyin iç dünyasında olup bitenler, arzuları, istekleri, hayal kırıklıkları , korku ve endişeleri, suçluluk hisleri, arkadaş ilişkileri, karşı cinse ilişkin tutumları , aile bireylerine, otorite figürlerine dair duygu düşünce ve tavırları, benlik duygusu ve kendi yeteneklerine ilişkin algılamaları, gelecekte bekledikleri v.b. konular hakkında bilgi verir. Bireyin daha testi tamamlarken duygusal deşarjına imkan tanır ve daha sonra psikoterapi süreci içinde psikoloğun süreci yapılandırmasına, öncelik arz eden konuları, psikolojik güçlükleri, kompleksleri daha iyi değerlendirmesine katkı sağlar. Klinik psikolojide sıklıkla kullanılan cümle tamamlama testlerinden biri de “Beier Cümle Tamamlama” testidir ve iki formu vardır. A formu çocuklar için, B formu yetişkinler için kullanılır.

Aşağıda göreceğiniz çalışmada bu teknik, belirli bir konu; eşyalar ile sınırlandırılarak çalışmanın amacına uygun olarak çocuğun daha ziyade ev ortamındaki nesnelere ilişkin algılamaları alınmış, böylelikle ebeveynlere yardımcı olmak hedeflenmiştir. Biz bu konuda duyarlılık sağlayabilmek , yanı sıra miniklerin hayal güçlerini de harekete geçirmek amacı ile onların sık kullandıkları eşyalara nasıl bağlandıkları veya bağlanamadıklarını ortaya çıkarmak için, yazarken rahatlamalarını sağlamak ve sorumluluk hissettirebilmek için “ Eşyalar Konuşsaydı” konulu cümle tamamlama çalışmasını gerçekleştirerek, sözel çağrışımlar yapmalarına yardımcı olduk. Aşağıda 150 çocuk ile yapılan çalışmadan dört olguya yer verilmiş , anlamlı (manidar) yanıtların yer aldığı bu formlar örnek olması, bilgilendirmesi , biraz da sizleri düşündürmesi (içebakış), belki de

¹ Uzm. Psk.,St. Clements Üniversitesi Klinik Psikoloji Doktora Öğrencisi

gülümsetmesi amacı ile sizlere sunulmuştur. Çalışma 2006- 2007 Öğretim yılında Beykent Üniversitesi Çocuk Gelişim Bölümü öğrencileri ile Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı dersi kapsamında öğrencilerimin katkılarıyla gerçekleştirilmiştir.

Onlara şöyle söyledik: “Farzedelim ki aşağıdaki nesnelere konuşamıyor, acaba konuşsalar neler söylerler ?”

Şimdi bakın çocuklardan neler öğrendik? Neler işittik ?

10 Yaş Kız Çocuğu

DİŞ FIRÇAM: Benim yararım çoktur insanlara. Ben diş sağlığı için birebirim!

AYAKABILARIM: Beni lütfen iyi kullan, çamura bulama!

HAVLUM: Beni kendine özel kullanıyorsun ama bazıları beni kullandı...

KALEMİM: Benim ucumu lütfen kırmamaya çalış...

YATAĞIM: Üzerimde zıplama!

SIRAM: Benim üstüme ayaklarınla çıkma!

MASAM: Üstüme şekil çizme, resim yapma ...

DOLABIM: Beni düzenli tut, giysilerini fırlatma!

ELBİSELERİM: Bizi güzelce katla.

SAÇIM: Bizi toka ile bağla .

BİSİKLETİM: Beni fazla gezdirme .

TELEVİZYONUMUZ: Beni düğmemden kapat!

BİLGİSAYARIM: Ben bir lap-top'um.

PASPASIM: Beni yıka artık ...

11 Yaş Erkek

DİŞ FIRÇAM: Benimle yavaş fırçala, köpüklerini aynaya püskürtme!

AYAKKABILARIM: Yürürken beni bir yerlere vurma .

HAVLUM: Beni yerlere atma!

KALEMİM: Beni kalemtraşla çok aç.

YATAĞIM: Beni sabah kalktığında topla!

SIRAM: Beni çizme...

MASAM: Beni ileri geri itirme!

DOLABIM: Kapağımı yavaşça açıp kap!

ELBİSELERİM: Beni eskitme...

SAÇIM: Beni yavaş tara ...

BİSİKLETİM: Bana her şeyi taşıtma!

TELEVİZYONUM: Bana vurma .

BİLGİSAYARIM: Benim düğmelerimi koparma!

PASPASIM: Beni atma! Kirlenince yıka...

11 Yaş Kız

- DİŞ FIRÇAM: Dişlerini benimle fırçala, benimle temiz ol.
AYAKKABILARIM: Ayakların beni giydiğinde ısınır.
HAVLUM: Benimle yüzünü sil, yüzünde güller açsın...
KALEMİM: Beni kullan hayatın renklensin...
YATAĞIM: Benimle yat, benimle hayata kalk!
SIRAM: Beni kullan hayatına renk katayım
MASAM: Beni kullan hayatına bir sevgi kat .
DOLABIM: Eşyani bana koy, beni bir sevgi gibi sev ...
ELBİSELERİM: Beni giyin kendine renkler kat!
SAÇIM: Saçların sana çok yakışıyor.
BİSİKLETİM: Beni sür, her yere git.
TELEVİZYONUMUZ: Beni izle, benimle gül .
BİLGİSAYARIM: Beni kullan, SİNDY'İ SÜSLE .
PASPASIM: Beni sil hayatın pırıl pırıl olsun!

12 Yaş Erkek

- AYAKKABILARIM: Benim dikişlerimi sökmeni istemiyorum.
HAVLUM: Beni ıslak bırakmanı istemiyorum.
KALEMİM: Beni kırıp çöpe atmanı istemiyorum.
YATAĞIM: Benim üzerime çıkıp zıplamanı istemiyorum
MASAM: Beni çizmelerini istemiyorum .
DOLABIM: Benim kapılarımı yavaş kapatın lütfen bozuluyorum.
ELBİSELERİM: Beni kirletmeni istemiyorum.
SAÇIM: Ben güzel bir saçım, beni kesmelerini istemiyorum.
BİSİKLETİM: Beni tamir ettirmelerini istiyorum.
TELEVİZYONUM: Kanallarımı değiştirip, kanallarımı bozmayın lütfen!
BİLGİSAYARIM: Yok
PASPASIM: Üstüme sert sert basma artık, bak toz çıkıyor.

Yukarıdaki yanıtların genelinden anlaşılacağı üzere bu çocuklar kimi uyarıların farkında , özeleştirii yapabilmış, belki de bazen elinde olmadan bu biçimde davrananabilmektedirler. Bir görüşe göre de “ Dağınık çocuk yoktur, mükemmel anne vardır.” Kanımca bu görüş de değerlidir. Öte yandan yüklü müfredat, bütün güne yayılan uzamış ders saatleri ve etüdler, günümüz ilköğretim çocuğunu ciddi bir şekilde yormakta ve enerjisini çalmaktadır. Yorulan çocuk evde daha dikkatsiz, bazen de agresif olabilmektedir. Ülkemizde 1970 li yıllarda olduğu gibi yarım günlük bir eğitim süreci ,program hem çocukları hem de ebeveynlerini daha mutlu edebilecektir.

Siz ebeveynler de aynı çalışmayı baştaki eşya sözcüklerini bir dosya kağıdına yazarak , sözcüklerin bulunduğu her satırda ardı sıra noktalama oluşturarak çocuğunuzun duygu, ihtiyaç, tutumlarını yazarak ifade etmesine yardımcı olabilir ,çocuklarınızın gerek kişisel eşyaları gerekse

ortak kullanım alanındaki eşyalar ile ilgili tutumlarını, duygu ve düşüncelerini öğrenebilirsiniz. Daha sonra çocuğunuzun yazılı olarak ifade ettiklerini onunla paylaşabilir, empati kurabilir, ikna edici iletişim süreçlerini başlatabilir, çocuğunuzun ihtiyaçlarını da gözetererek gerekli ev içi düzenlemeleri aile bireyleri ile birlikte yeniden oluşturma, yapılandırma yoluna gidebilirsiniz. Ebeveyn olarak yukarıdaki yanıtlardan uygun olanları ve tabi ki kendi beklentilerinizi de çocuklarınızı öfkeniz ile incitmeyecek şekilde ; nesnelere hayali olarak konuşturarak oyun, eğlence yolu ile öğretim şeklinde renkli post-it lere yazabilir, gerekli mekan yada eşyalara (dolap, kapı, pencere, masa, buzdolabı v.b.) yapıştırabilir, görsel hatırlatıcılar olarak kullanabilirsiniz.

Bu çalışma çocuğun gözünden, bakış açısından, düşüncesinden hareketle tamamlanmıştır. Aynı çalışmayı yetişkin aile bireyleri , eşler de yapabilir ve kendi yaşam alanlarındaki görev ve sorumluluklarına ilişkin yeni düzenlemeler, iyileştirmeler içerisine girebilir, hakça işbölümü oluşturabilir , böylelikle huzurlu, barışçıl bir aile ortamına bizzat katkıda bulunabilirler.

Ebeveynler aynı zamanda “Dağınık Çocuk” masalını okuyabilirler.

Dağınık Çocuk

Bir çocuk varmış. Eşyalarını toplamaktan hiç hoşlanmazmış. Bir gün yerlerde atılı duran eşyalar, aralarında konuşuyorlarmış.

-“Sen neden hala buradasın. Bu saatte okulda olman gerekmiyor mu?” diye sormuş ceket ders kitabına.

Ders kitabı:

-“Evet, ama dağınık çocuk okula giderken beni aradı, bulamadı. Sonunda beni almadan gitti. Odamı toplamanın vakti geldi ama toplamaya vaktim yok, okula yetişmeliyim diye söylenerek gitti” dedi. Çorap:

-“Ben tam üç gündür burada yatağın altında sıkışıp kaldım. Kimse beni görmüyor.” Dedi.

Tişört:

-“Ben tertemiz bir tişörttüm. Beni dolaptan çıkarttı sonra yere attı. Üstelik dağınık çocuk odada yürürken üstüme basıyor. Hem kirlendim, hem de buruştum.”

-“Bir fikrim var” demiş pantolon. “Dağınık çocuk benim cebimde otobüs bileti unutmuş. Hep birlikte otobüse binip gidelim.”

-“Evet” diye bağırılmışlar. Hep birlikte yola çıkmışlar. Otobüs onları yemyeşil kırlara götürmüş.

-“Ne kadar güzel bir yer burası? İyi ki yatak altlarında dolap kenarlarında beklemek yerine buradayız.”

Saklambaç oynamışlar, yerlerde yuvarlanmışlar. Tozlanıp çamurlandıklarına hiç aldırılmıyorlarmış. Tekrar otobüse binip eve dönmüşler. Bütün eşyalar daha önce atılmış oldukları yerlere aynen uzanıp yorgunluktan uyuya kalmışlar.

Çocuk okuldan dönüp eşyalarının halini görünce:

-“Aman Allah’ım! Yerlerde bıraktım diye ne hale gelmişler. Hemen odamı toplamalıyım. Zaten sabahta ders kitabımı bulamadığım için derste kullanamadım. Artık düzenli biri olup, eşyalarımı temiz kullanmalıyım. ” Demiş.

O günden sonra eşyalarını hep temiz kullanıp, yerli yerinde kullanmış.

(Alıntı)

Ebeveyn olarak masalı okuduktan sonra küçük çocuğunuza aşağıdaki soruları yöneltebilirsiniz:

Hikâye de dağılık çocuk eşyalarını nasıl kullanıyordu?

İstedığı eşyaları bulabiliyor muydu?

Eşyaların son halini görünce ne düşündü?

Sen onun yerinde olsaydın ne yapardın?

Yine ebeveynler çocuğun ev yaşantısında sorumlu olup olmadığı ile ilgili olarak aşağıdaki doğru yanlış testini uygulayabilirler:

- Aşağıdaki anlatımlardan doğru olanların başına "D", yanlış olanların başına "Y" yazınız.
 - (....) Yardımlaşma olursa evdeki işler daha çabuk biter.
 - (....) Ütü yapmak çocukların görevidir.
 - (....) Evimizde hepimizin sorumlulukları vardır.
 - (....) Bir öğrencinin en önemli sorumluluğu derslerine çalışmaktır.
 - (....) Evdeki her işi annemiz ve babamız yapmalıdır.
 - (....) Çocuklarının yatağını toplamak annelerin sorumluluğudur.
 - (....) Her aile bireyi evde üstlendiği sorumlulukların gerektirdiği görevleri yerine getirmelidir.
 - (....) Giysilerini temiz ve düzenli tutmak çocukların sorumluluğu değildir.
 - (....) Odasının, çalışma masasının, oyuncaklarının düzenini sağlamak çocukların görevidir.
 - (....) Ayakkabılarının bakımını yapmak çocukların evde üstlenebilecekleri sorumluluklardandır.
 - (....) Sorumluluklarımızı yerine getirmemiz ailemizin mutluluğuna katkı sağlar.

Ebeveynler sevgi saygı ve sorumluluk değerlerini önemsemelidirler .

Sevgi. İnsanda bir nesneye ya da bir kişiye karşı oluşan yakından ilgi, bağlanmaya yönlendiren duygudur (TDK, 2018).Bu değer öğrenildiği ilk basamak aile ve ebeveynlerdir. Sevgi içeren bir aile ortamında büyüyen çocuk diğer insanlarla ve canlılarla olan ilişki ve iletişimini bu duygu temeline inşa edecektir.

Saygı. Saygı değeri, toplumsal yaşama sağlanan uyumda oldukça önemlidir. Saygı çerçevesinde kurulan ilişki ve iletişim daha sağlıklı ve kalıcıdır

Sorumluluk. Sorumluluk kavramı; bireyin uyum sağlaması, kendi üstüne düşen görevlerin yapılması, başka kişilerin haklarına saygılı davranması ve davranışları neticesinde oluşan sonuçlara kabullenebilmesi şeklinde tanımlanabilir.

Ebeveynlerin çocukta özgüven ve sorumluluk geliştirebilmek için su üç hususa dikkat etmeleri gerekmektedir:

Birincisi; sorumluluk vermede, yapılacak bir şeyi öğretmede öncelikle çocuk, bilgilendirilmelidir. Niçin öyle yapması gerektiğini bilmeyen çocuk, kuralları içselleştiremeyip, denileni yapmayabilir.

İkincisi yeterli bilgilendirme yapıldıktan sonra davranış takip edilmelidir.

Üçüncüsü; davranış değişmiş istenilen davranış yapılmışsa olumlu geribildirimler verilmeli, davranış takdir edilmeli, uygun pekiştireçlerle motivasyon artırılmalıdır. İstenen davranış gerçekleşmemişse konu tekrar ele alınmalı, doğacak sıkıntı ve güçlükler dile getirilmeli ve sonra gerekli hatırlatmalar yeniden yapılmalıdır.

Bazı çocuklar temizlik konusunu önemsemezler. Onlar için düzgünlüğün neden önemli olduğunu açıklamak için onlara şöyle şeyler söyleyebilirsiniz:

“Eğer Lego’ları yerden almazsan, onlara basacaksın ve ayağın inciteceksin.”

Kirli çoraplarını banyodaki çamaşır sepetine atmayınca odan kötü kokabilir.

“Bu süt ambalajlarını atmazsan, mikrop ürer, böcekler gelebilir.

Odasının düzenli olduğu anda odasının bir resmini odasına asmanız da ona iyi gelecektir.

Çocuğa sorumluluk kazandırırken çocuğun yaşı ve gelişim düzeyi unutulmamalıdır

Çocuklar İle İlgili Şiir ve Şarkı Sözleri

Ninni

Uykudan uyanmış
Gülermiş, bakarmış
Annesi onu çok öpermiş, severmiş
Okula gidermiş, yazarmış, çizermiş
Babası onu çok öpermiş, severmiş
Annesi onu çok
Babası onu çok
Herkesler onu çok severmiş, severmiş
Annesinin yavrusu
Kuzusu, pamuğu
Annesi ninni söyler
Can kuşu dinlermiş
Kayahan

Çocuk ve Ağaç

Çocuk, çok sevdi ağacı...
Verirdi ona, her kış
Çiçekleri olaydı!

Ağaç, çok sevdi çoçuğu...

Öperdi altın saçlarından

Dudakları olaydı!

Arif Nihat Asya

Ah Bir Çocuk Kalsam

Biz hep çocuk kalmalıydık aslında.

Üç taş, üç cam olmalıydı hayat.

En büyük kavgamız gazoz kapağından çıkmalıydı

ve en büyük acımız

öğretmenimizin başka şehre tayini olmalıydı.

Biz hep çocuk kalmalıydık aslında.

Büyümeğe özenmeliydik büyümeden...

.İnsan dediğin,

yürüdükçe yorulan, yoruldukça ağlayan bir taş değil mi?

Çözmesi zor değil.

Sen ansın, yaşanan zaman...

Erhan Güteryüz

Çocuk ve Hüzün

Yoksul bir çocuk görsem,

yağmur altında üşüyen

köprü olmak geçer

hiç değilse içimden...

..

Sunay Akın

Fena Çocuk

mektepten kaçyorsun,

kus tutuyorsun,

deniz kenarına gidip

fena çocuklarla konuşuyorsun,

duvarlara fena resimler yapıyorsun

bir şey değil,

beni de bastan çıkaracaksın,

sen ne fena çocuksun.

Orhan Veli Kanık

Umut Ol Çocuk

Oku çocuk
İnsan oku, kitap oku, hayat oku
Okuduklarını anla
Yürü çocuk
Yolda yürü, merdivende yürü, kırdada yürü
Yeri geldiğinde koş
Say çocuk
Büyüklerini say, günlerini say, kazandıklarını say
Kayıplarından ders al
Gül çocuk
Mutluluğa gül, şakaya gül, geleceğe gül
Acıya teselli bul
Gör çocuk
İhaneti gör, merhameti gör, medeniyeti gör
Cehalete ışık ol
Bil çocuk
Geçmişini bil, atanı bil, vatanını bil
Doğru yolundan şaşma
Yiğit ol çocuk
Dürüst ol, çalışkan ol, pozitif ol
Hak yeme, hakkını yedirme
Seyret çocuk
Güneşin doğuşunu, gökkuşağını, yıldızları
Fırtınada tedbirini al
Umut ol çocuk
Umutsuz yarınlarla

Semra BAŞER

Çocuk ve Umut

Bir umut, bebeğin emeklemesi
Bir seyir, adımı ve beklemesi.
Gözleri yarına bir ışık yakar
Ve bir mutluluktur gülümsemesi

Rıfkı Kaymaz

Çocuklarıma

Dalga mı geçiyorsun düşler mi kuruyorsun
Öyle sonsuz sınırsız düşler kur ki çocuğum
Düşlerini som somut görüp şaşsınlar
Böyle bir dalgacı daha dünyaya gelmedi desinler
Dünyada yapılmamış işler çoktur çocuğum
Derlerse ki bu işler bişeye yaramaz
De ki bütün işe yarayanlar
İşe yaramaz sanılanlardan çıkar

Aziz Nesin

Ana Öğüdü

Çiçekleri ezme yavrum
Çiçekler bir yüreğe benzer
Çiçek ezen, insan ezer.
Sakın sen kuş vurma yavrum
En engin bir kardeşlikte
Uçar kuşlar gökyüzünde.
Tüfekte oynama yavrum
Şakacığı bile çirkin
Bir canlıyı öldürmenin.
Gel bir çiçek ol sen yavrum
Kendi ülkenin renginde
Şu yeryüzü demetinde.

Tahsin Saraç

Uçurtma

Çocuklarımız neleri sevmiyorlar ki...
Uçurtmayı seviyorlar sözgeşi,
Bir havalandı mı uçurtmaları
Daha da güzelleşiyorlar.
Maviliklerde gözleri
Özgürlüğü yaşıyorlar
Uçurtmalarla birlikte.
Koparıp da iplerini hele
Bir kurtuldular mı ellerinden,
Öylesine seviniyorlar ki,

Gidiş o gidiş, bile bile...
Kızalım mı umursamayışlarına?
Kendi yaşamlarını izliyorlar boşlukta.
Onlar da birer uçurtma değil mi?
Bizim de ne süslü uçurtmalarımız vardı,
Alıp başlarını gitmediler mi?
Gözümüzden bile esirgedik
Hangi birinin ipi kaldı elimizde?

Rıfat Ilgaz

Dünya Çocuk Yılında 1

Bütün çocuklar
Yokluk bilmesinler
Et, şeker, süt bulsunlar
Giyimli, tok ve rahat
Gitsinler okullara
Sınıflarını geçsinler.

Behçet Necatigil

Gülen Bir Çocuk Çizdim Yüzüme

gülen bir çocuk çizeceğim yüzüme
öyle bir çocuk ki; hiç üzüntü yaşamamış
güldükçe yüzünde güller açan
öyle bir çocuk çizeceğim ki; hiç annesiz babasız kalmamış
oyuncağım yok diye küsmemiş, kırılmamış
burnu aktığında elinin tersiyle silen
paylaşmayı bilen
gülen bir çocuk çizeceğim yüzüme
acıktığında annesine küsmemiş
çikolatam yok diye hiçbir zaman ağlamamış
mutluluktan içi içine sığmayan bir çocuk çizeceğim
üşümekten dudakları mosmor olmamış
elleri sıcacık, mutlu bir çocuk çizeceğim
öyle bir çocuk çizeceğim ki; gözyaşı semtine uğramamış

Fusun Dudurga

Sevgili Çocuk

Akıllı çocuk
Okullu çocuk
En çok sevilen
Bakımlı çocuk
Sevgili çocuk
Bilgili çocuk
En çok övülen
Görgülü çocuk
Uyuyan çocuk
Büyüyen çocuk
En çok şey bilen
Okuyan çocuk
Çalışan çocuk
Yarışan çocuk
En çok beklenen
Çalışkan çocuk
Kasım Kaplan

Çocuklar kardeş oldu mu?

Daha bir ballandır uyku
Çocuklar kardeş oldu mu
Barışır artık kurt kuzu
Çocuklar kardeş oldu mu
Düşler denizine doğru
Mutluluk bin yelken açar
Her yürek bir altın pınar
Çocuklar kardeş oldu mu
Daha bir ışıldar akarsu
Çocuklar kardeş oldu mu
Kucaklaşır batıyla doğu
Çocuklar kardeş oldu mu
Ne açlık kalır ne korku
Korudaki fidanlar gibi
Sevip sevip birbirini
Çocuklar kardeş oldu mu

Tabsin SARAÇ

Bir Çocuk Sevdim

Bir çocuk gördüm uzaklarda
Gözleri kederli hatta korkulu
Her şeye rağmen biraz gülümsedi çocuk
Sıcak sade ama biraz kuşkulu
Bir çocuk sevdim uzaklarda
Sanıyordum ki onun özlemi de buydu
O ise bir bakışta beni örtülerimden
Yalnızca ve yalnızca duygularıyla soydu
Ben böyle yürek görmedim böyle sevgi
Şimdi çocuk büyümekte günbegün
Bütün hüznüleri okşadı birer birer
Gizli bir ümide sarılarak biraz küskün
Bir çocuk gördüm uzaklarda
Biraz çocuk biraz adam biraz hiçti
Ellerinde yaşlı zaman demetleri
Daha önce denenmemiş yeni bir yol seçti
Bir çocuk sevdim uzaklarda
Bir elinde yarın öbür elinde dün
Erken ihtiyarlamaktan sanki biraz üzgün
Dünyanın haline bakıp güldü geçti

Sezen Aksu

Çocuklukla İlgili Özdeyişler

"Küçük hanımlar, küçük beyler! Sizler hepiniz geleceğin bir gülü, yıldızı ve ikbal ışığıdır. Memleketi asıl ışığa boğacak olan sizsiniz. Kendinizin ne kadar önemli, değerli olduğunuzu düşünerek ona göre çalışınız. Sizlerden çok şey bekliyoruz." Mustafa Kemal Atatürk

"Çocuklar geleceğimizin güvencesi, yaşama sevincimizdir. Bugünün çocuğunu, yarının büyüğü olarak yetiştirmek hepimizin insanlık görevidir." Mustafa Kemal Atatürk

"Türkiye Cumhuriyetinin, özellikle bugünkü gençliğine ve yetişmekte olan çocuklarına hitap ediyorum: Batı senden, Türk'ten çok geriydi. Manada, fikirde, tarihte bu böyleydi. Eğer bugün batı teknikte bir üstünlük gösteriyorsa, ey Türk Çocuğu, o kabahat da senin değil, senden öncekilerin affedilmez ihmalinin bir sonucudur. Şunu da söyleyeyim ki, çok zekisin!.. Bu belli. Fakat zekanı unut!.. Daima çalışkan ol!" Mustafa Kemal Atatürk

"Hedefe yalnız çocukları yetiştirmekle ulaşamayız! Çocuklar geleceğindir. Çocuklar geleceği yapacak adamlardır. Fakat geleceği yapacak olan bu çocukları yetiştirecek analar, babalar, kardeşler hepsi şimdiden az çok aydınlatılmalıdır ki, yetiştirecekleri çocukları bu millet ve memlekete hizmet edebilecek, yararlı ve faydalı olabilecek şekilde yetiştirebilirler! Hiç olmazsa yetiştirmek lüzumuna inansınlar! Okullardan başka; gazeteler, küçük dergiler köylere kadar yayınlanıp dağıtılmalıdır. Bizim

köylümüz ne gazete ne dergi okumaz. Bilenler bilmeyenleri toplayıp, okutmayı, onlara okumayı anlatmayı bir vazife bilmelidir." Mustafa Kemal Atatürk

"Ey yükselen yeni nesil, gelecek sizindir. Cumhuriyeti biz kurduk; onu yükseltecek ve sürdüreceksiniz." Mustafa Kemal Atatürk

"Türk çocuklarından beklediğimiz; sağlam vücut, işlek zeka ve temiz yürekdir." Mustafa Kemal Atatürk

Çocuklara, babalarının yeteneklerine göre değil, kendi yeteneklerine göre iş bulmak gerekir." Eflatun

"Çocukların, nasihatten çok iyi örneğe ihtiyaçları vardır." Joseph Joubert

Çocuklar, anne ve babalarının kötü örnekleriyle bozulmaya devam ettikçe, yeni bir dünya kurulamaz."

Alexis Carrel

Çocuklar en gözü pek filozoflardır. Ve gözü pek filozoflar da kaçınılmaz olarak çocuk kalırlar. Evet, tıpkı çocuklar gibi durmadan soru sorarlar."

Yevgeniy Zamyatin

"Çocuk, dünyanın en büyük mutluluğudur."

Dostoyevski

"Doğa çocuğa adam olmadan önce, çocuk olmayı buyurur."

J.J. Rousseau

"Çocuklarınıza dilini tutmasını öğretin, konuşmasını nasıl olsa öğreneceklerdir."

Benjamin Franklin

"Eğer bir gün yolunuzu kaybederseniz bir çocuğun gözlerinin içine bakın; çünkü bir çocuğun bir yetişkine öğretebileceği her zaman üç şey vardır: Nedensiz yere mutlu olmak, her zaman meşgul olabilecek bir şey bulmak ve elde etmek istediği şey için var gücüyle dayatmaktır. "

Paulo Coelho

"Çocuğa küçük şeylerden zevk almasını öğreten, ona büyük bir servet bırakmış olur."

Etienne Gilson

Çocukluk ne güzel bir başıboşluktur. (Cengiz Aytmatov)

Çocukluk saflığını kaybetmeyen adama büyük adam denir. (Mencius)

Çocuk olsam yeniden; Bir tek düştüğüm için acısa içim. Ve kalbim, çok koştuğum zaman çarpsa sadece. (Cemal Süreya)

Gökyüzü gibi şu çocukluk, hiçbir yere gitmiyor. Edip Cansever

Düşünüyorum da biz, büyüyerek çocukluk etmişiz. Turgut Uyar

Biz küçükken, çok büyüktük. Mesela kollarımızı bir açardık, dünyayı kucakladık! Güzeldik biz küçükken... - Nazım Hikmet Ran

Çocukluk saflığını kaybetmeyen adama, büyük adam denir. Mencius

Gökyüzü gibi çocukluk, hiçbir yere gitmiyor. (Edip Cansever)

Keşke çocukken fazla mutlu olmayıp, birazını da bu zamanlara saklasaydım. Lazım oluyor arada. (Cemal Süreya)

Çocukluk insanın şiir halidir. Diğer dönemleri ise düz yazı. İbrahim Tenekeci

Çocuk olsam yeniden. Bir tek düştüğüm için acısa içim. Ve kalbim, çok koştuğum zaman çarpsa sadece. Cemal Süreya

İnsanın baba ocağındaki çocukluk anılarından daha değerli hiçbir şeyi olamaz. (Dostoyevski)

Çocukluk başlı başına bir memlektir, hatta sılasıdır insanın. Büyüdükçe sıla özlemimiz artar, hayat giderek gurbetleşir. Sanki ne yaşarsak yaşayalım hep gurbetteyizdir. Büyüme, gurbete çıkmaktır. (Murathan Mungan)

Çocukluğunu unutan ve çocuklara sevgi duymayan bir öğretmen ne çocukları eğitebilir, ne de çocuklara yardımcı olabilir. (Krişnamurti)

Çocukken her şeyin sahibi olmak için büyüme isterdik. Büyüdük; şimdi her şeyden uzak olmak için hep çocuk kalmak istiyoruz. (PauloCoelho)

KAYNAKÇA

2007'de Beykent Üniversitesi Çocuk Gelişim ve Eğitimi Bölümü Öğrencileri ile Çocuk Ruh Sağlığı dersi kapsamında birlikte çalışılmıştır.

Not: 2006-2007 yılında öğretim görevlisi ve psikolog olarak görev aldığım Beykent Üniversitesi'ne, verdiğim dönem ödevlerini başarı ile gerçekleştiren ve bu çalışmada katkısı olan öğrencilerime, şimdilerde okulöncesi eğitim, ilköğretim ve özel eğitim kurumlarında etkin olarak görev yapan öğretmen arkadaşlarıma teşekkürlerimle..

Cohen, R.C &Swerdlik M. H. Psikolojik Test ve Değerleme. Çev. Ezel Tavşancıl. Nobel Yayınevi

Toprak ile Yaprak Eğitim Seti

<https://www.cnnturk.com/yasam/ataturkun-cocuklarla-iligili-soyledigi-sozler?page=1>

<https://www.sozcu.com.tr/2016/gunun-icinden/ataturkun-cocuklara-verdigi-degeri-gosteren-10-unutulmaz-soz-1168363/>

<https://www.antoloji.com › Şiirler>

<https://www.neoldu.com/cocukluk-ile-ilgili-sozler-41017h.htm>

<https://www.tarihiolaylar.com/galeriler/nietzsche-den-rouseeau-ya-cocuklar-icin-soylenmis-ozlu-sozler-144>

Santral Venöz Kateterizasyon Komplikasyonları

Behçet Varışlı

Giriş

Santral venöz kateter (SVK) acil servis, yoğun bakım, ameliyathane gibi kritik hastaların tanı ve tedavi süreçlerinin yürütüldüğü alanlarda yaygın ve sık kullanılan cerrahi bir prosedürdür. SVK, dolaşımdaki ana venöz vasküler yapılara takılmaktadır. Vasküler yapı olarak vena cava superiora açılan internal ljuguler veya subklavian ven; inferior vena cavaya açılan femoral ven sık kullanılan santral venöz yapılardır.

SVK fikri ilk kez 1929'da tanımlanmış ve fizyolojik çalışmalarda, pek çok hastalığa yönelik terapötik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır (1). Zaman içerisinde SVK total parenteral nütrisyon, santral yoldan ilaç uygulama, plazmaferez, hemodiyaliz hatta kalp pili uygulamaları gibi tedavi süreçlerinden kullanılırken bir yandan da kritik hasta takiplerinde hemodinaminin değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır.(1-6) Yıllar içerisinde SVK uygulama teknikleri ilk ortaya çıkış haliyle devam ederken; 1960 yılında geliştirilen Seldinger Metodu'yla olgunluğa ulaşmıştır.(7) Seldinger Metodu'nun standart haline geldiği SVK uygulama tekniğine son yıllarda ultrasonografi (USG)'nin rehber olarak kullanımı da eklenerek günümüzdeki uygulama tekniği haline ulaşmıştır.(4, 8)

Günümüzde SVK'nın takılması ve kullanılmasının sık olması yanı sıra; her cerrahi uygulamada olduğu gibi komplikasyonları da vardır.(9) SVK'nın uygulanmaya başlanmasından günümüze kadar ortaya çıkan komplikasyonların oranları azalsa da günümüzde, halen uygulama bölgesindeki sorunlar, takılış tekniği ve vasküler yapıdaki malformasyonlar nedeniyle halen komplikasyon görülmeye devam etmektedir. Bu konuda literatürde halen net veriler sunulmayıp, tartışmalar devam etmektedir.

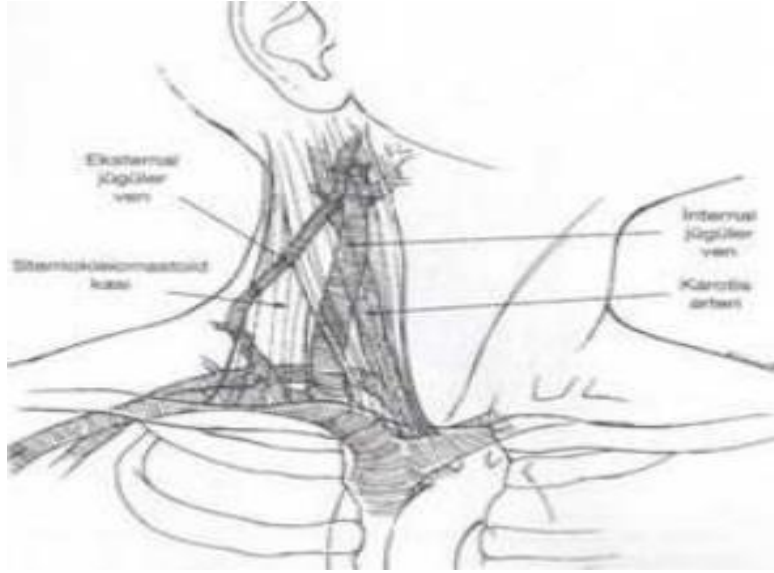
Bu bölümde SVK'nın uygulanmasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve bu komplikasyonların yönetimi gözden geçirilecektir.

Anatomi

SVK, günümüzde sıklıkla internal juguler ven (İJV), subklavian ven (SKV) ve femoral ven (FV)'e takılır.

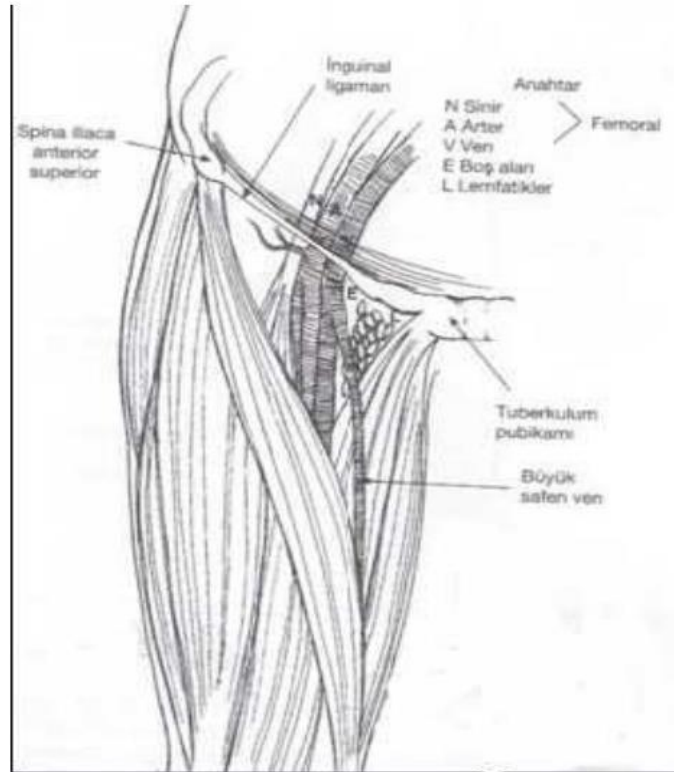
SKV, anatomik komşuluk olarak akciğer dokusu, subklavian arter, frenik sinir ile yakın ilişki içinde olup; aksiller venden mediali doğrultusunda bir yol izlemektedir. Klavikulanın orta 1/3 proksimal bölümü üstüdeaçılı bir şekilde sternoklavikular uca doğru yön değiştirir. İJV ile sternoklavikular eklem arkasında birleşir.

İJV anatomik olarak sternoklaiodomastoid kasın iki başı arasında seyrederek SKV ile birleşir ve brakiosefalik veni oluşturur. Sağ atriuma baş, boyun ve üst ekstremitelerin venöz kanını getiren SVC ise her iki brakiosefalik venin birleşimi ile oluşur(Şekil 1).(10) Kolay palpe edilir ve akciğer dokusuna uzaktır.



Şekil 1. Boyun vasküler anatomisi

FV femoral üçgen de bulunur. Femoral üçgenin tabanını inguinal ligamentin, medial duvarını adductor longus kasın, lateral duvarını sartorius kası oluşturur. Bu alan içerisinde FV özel bir şekilde lateralden mediale NAVEL(nerve(sinir), arter, ven, boşluk) kısaltmasıyla akılda tutulan boyun bölgesinden farklı olarak femoral arterin medialinde yer alır.(9) (Şekil 2)



Şekil 2 Femoral bölge vasküler anatomisi

SVK Takılış Tekniği

Uygulama öncesinde gerekli bilgilendirme yapılmalı ve onamlar alınmalıdır. Gerekli malzemeler işlem öncesinde hazırlanmalıdır. Bu malzemeler yanı sıra komplikasyonlara müdahale edilmesi için gerekli malzemelerin de hazırda bulundurulması gerekmektedir. (Tablo 1).

SVK takılırken takılacak venöz bölgeye göre hastaya uygun vücut pozisyonu sağlanmalıdır.

İJV kateterizasyonu sırasında hastaya trendelenburg pozisyonu, SKV'e kateterizasyon uygulamasında hastayakupin ve FV'de ters trendelenburg pozisyonu verilir. Bu pozisyonlara ek olarak; SKV kateterizasyonunda vertebral kolunun altına venin genişlemesini kolaylaştıracak yükselti için yastık yerleştirilir.

USG eşliğinde uygulamalarda damarın sıkıştırılabilirliği kontrol edilir ve şüphe varsa doppler ile akım kontrol edilir. USG kılavuzluğunun kullanılmadığı uygulamalarda ise İJK da boyun bölgesinde sternoklaidomastoid kasın iki başı arasında baş uygulamanın aksi yöne hafif çevirili olarak pozisyon verilir. Santral, anterior ve posterior olmak üzere üç farklı yaklaşımda uygulama yapılır. SKV kateterizasyonunda hastanın başı nötral pozisyonda klavikulanın orta 1/3'ü ile tam orta nokta bileşkesinden referans alınır. Supraklavikular ve infraklavikular olmak üzere iki farklı yaklaşımla uyulama yapılır. FV kateterizasyonunda ise hasta ters trendelenburg pozisyonunda kalça hafif abduksiyonda, bacak hafif eksternal rotasyonda, femoral arterin medialinde, inguinal ligamentin 1-2 cm altından girişim yapılır.

Tablo 1. SVK için gerekli malzeme listesi

SVK İçin Gerekli Malzemeler	
Kateter Malzemesi	
Santral venöz kateter	Lümen sayısı (iki lümenli veya üç lümenli) ve uygulama endikasyonuna göre (hemodiyaliz kateteri, vb.) değişiklik gösterir
Bistüri	Kateter sağlayıcılara göre değişkenlik göstermekle birlikte bazı kateter setlerinin içinde hazır olarak bulunmaktadır.
Sütür	Kateter sağlayıcılara göre değişkenlik göstermekle birlikte bazı kateter setlerinin içinde hazır olarak bulunmaktadır.
Antiseptik Solüsyon	İşlem öncesi antiseptinin sağlanması için alan temizliği yapılmalıdır.
Steril Örtü	İşlem uygulamasında enfeksiyonun önlenmesi için orta kısmında yeterli alana sahip delikli örtünün kullanılması enfeksiyon olasılığını azaltacaktır.
Steril eldiven	Uygulayıcının steril işlem sağlamasını sağlayacaktır

Girişim sırasında hem ağrı kontrolü hem de uygulayıcı konforu için uygulama bölgesine%1'lik lidokain ile lokal anestezi ve alan temizliği için klorheksidin uygulanır.(11) Kateterizasyon uygulamasında hasta monitörize edilmelidir. Kateter uygulamasında ilk olarak, iğne uygulama yapılacak bölge ve yaklaşıma göre belirli açılarla cilde doğru 10 cc lik enjektör ile negatif basınçla aspire edilerek ilerletilir. Damarın içinden venöz kan aspire edilene kadar enjektör ilerletilir. Venöz kan aspire edildikten sonra iğne yerinde dominant el ile sabitlenir. Diğer elle enjektör yerinden çıkarılıp iğnenin içine kılavuz tel üçüncü çentiğine kadar ilerletilir. Bu sırada kılavuz tel rahat ilerletilmeli, herhangi bir dirençle karşılaşmamalıdır. Dirençle karşılaşılırsa tel kuvvet uygulayarak ilerletilmemeli, geri çekilip damarın içinde olup olmadığı tekrar kontrol edilmelidir. İğne damar içinde değilse tekrar çıkarılıp yeniden girişim denenmelidir. Kılavuz tel rahatça ilerletildiğinde iğne yerinden çıkartılmalıdır. Femoral vene kateter uygulamasında monitör hasta stabilizasyonu kontrol etmek için gerekli olsa da İJV ve SKV için monitorizasyon oldukça önemlidir. Çünkü İJV ve SKV'de kateter teli ilerletilirken, kateter telinin sağ atriuma temas etmesi hastada aritmiye neden olacağından tel ilerletilirken monitör takibi yapılmalı, aritmi oluştuğunda telin ilerlemesi durdurulmalı ve hatta tel 1 çentik geri çekilmelidir. Daha sonrasında; iğne girişinin olduğu noktada cilt bileşkesi 0,5 cm kadar bistüri ucuyla genişletilecek şekilde insizyon uygulanır. Bu sırada steril spanç ile kanama kontrolü sağlanmalıdır. Kılavuz telin üzerinden dilatatör ile cilt girişi kateter için uygun genişliğe ulaştırılmalıdır (Bazı kateter sağlayıcıların kateter setlerinde iki ayrı boy dilatatör bulunacağından önce küçük sonrasında da büyük dilatatörü uygulamak gerekebilmektedir). Sonrasında santralkateter kılavuz telin üzerinden damarın içerisine doğru kaydırılarak yollarırken bir taraftanda kılavuz tel geriye doğru kaydırılmalıdır. Kateter uygun konumda yerleştirildiğinde kateter uçlarından kılavuz tel tamamen çıkarılır. Kateter yollarındaki hava geriye aspire edilip serum fizyolojikle yıkanmalıdır.Bu aşamada hızlı olmak gerekmektedir. Bu aşamada oluşan gecikmelerde

kateter lümeni içinde kan tromboze olacak ve kateter lümeni tıkanarak kullanımı ortadan kalkacaktır. Kateter iki tarafından birer sütürle sabitlenmeli ve kateter etrafı serum fizyolojikle işlem sırasında varsa oluşan kanlardan temizlenip povidon iyotla uygulama bölgesi dezenfekte edilmelidir. Kateter etrafı uygun koruyucu malzemeyle kapatılan kateter kullanıma hazır hale getirilir.

SVK Komplikasyonları

1.Pnömotoraks

SVK takılmasının komplikasyonları arasında en yaygın görüleni olup tüm mekanik komplikasyonların %30'unu oluşturur. (12)Acil uygulamalarda, kateter çapı arttıkça, başarısız girişim sayısı arttıkça ve kateter lümen boyutu (Daha büyük lümene sahip hemodiyaliz kateteri gibi)değiştikçe pnömotoraks insidansı artmaktadır.(13)Anatomik komşulukları nedeniyle en riskli kateterizasyon ise subklavian ven kateterizasyonudur.(14)

SVK takılmasında pnömotoraks riski, hastanın kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve amfizem gibi hava yolu hastalık öyküsünün olması, mekanik ventilatöre bağlı olması, anatomik bozukluğu olması (pektus karinatus ve ekskavatus, morbid obezite) ve hastanın yeterli kooperasyonu göstermediği durumlarında artmaktadır. Uygulayıcının deneyimi pnömotoraks gelişiminde önemli bir diğer faktördür. Tekrarlayan başarısız girişim sayısı pnömotoraks riskini artırırken 50'den daha az kateterizasyon deneyimi olan uygulayıcılarda pnömotoraks riski artmaktadır.(15) Pnömotoraks geliştiğinde klinik olarak nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişmesiyle başlar.(16) Pnömotoraks olduğunu uygulayıcı, SVK'nın takılma sırasında iğneye hava baloncuğu gelmesi ile farkedebilir. Bunun için uygulayıcı işleme başlamadan önce enjektörüne 1-2 cc serum fizyolojik çekmelidir.

Eğer uygulayıcı pnömotoraks geliştiğini farketmez ise de kateter takılması sonrası pozisyonu değerlendirmek amacıyla çektiği kontrol akciğer grafisinde de pnömotoraks geliştiğini tespit edebilir. Bunun yanında toraks USG'sinde de pnömotoraksı tespit edebilirken; fakat USG'nin uygulayıcı bağımlı olması bu bulgu için dezavantajdır. Aynı zamanda uygulayıcı bağımlı olmakla birlikte toraks USG si ile de saptanabilir.(17) Gold standart yöntem olan toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)'nin ise hem yüksek maliyet hem de radyasyon içermesi gibi dezavantajları vardır.(16)

2.Hemotoraks

SVK takılırken damar yaralanmaları da kateter komplikasyonları içinde yer alır.(18)Basınç farkı nedeniyle plevral boşluğa vasküler yataktan kanama olur. Kateter içi uygulanan sıvılarda plevral aralığa geçebilir.

Bu komplikasyonun tanısında, dolaşım veya solunum yetmezliği bulguları görülebilir. Akciğer grafisi, BT ve USG görüntüleme yöntemleri ile plevral aralıkta yoğun dansiteli sıvının tespiti ile doğrulanır. Tedavide resüsitasyon, drenaj, damar onarımı gerekebilir.

3.Aritmi

SVK takılırken kateter ucunun sağ atriyum içine yerleşmesi sonucu atriyal ve ventriküler erken vuruların ortaya çıkmaktadır.(19) SVK takılırken hastaların monitörize edilmesi ve oluşabilecek aritmiler açısından yakından izlenmesi; aynı zamanda kateter uzanımının takip edilmesini de sağlayacaktır. Atrioventriküler düğümün uzun süre uyarımı sonucu supraventriküler taşiaritmiler ortaya çıkmakta ve ölümcül aritmilere kadar ilerleyen sonuçlar doğurabilmektedir.(20)

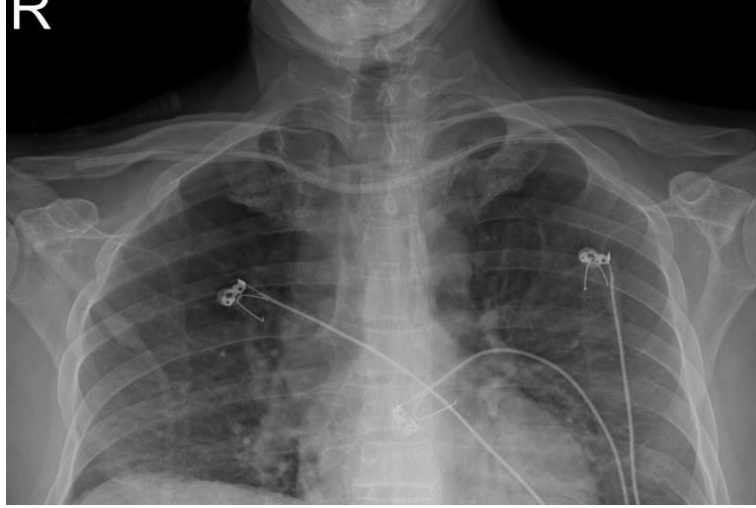
4.Arter Kanülasyonu

SVK takılırken kanam miktarının fazla olması, dilatasyon araçlarının kullanımı sonrasında ortaya çıkabilir.(21) SVK den geriye kan akımının olması ve infüzyon pompa basınçlarda yüksek basınç

oluşması ile bulgu verir.(22) Sıklığı %1 in altında olmakla birlikte kanüle edilen artere bağlı olarak inme, komprese edilemeyen alanlarda ciddi hematoma yol açabilir. (22)

5.Malpozisyon

Malpozisyon; SVK takılması sırasında kateterin, yerleştirmek istediğimiz santral venin dışında başka bir ven ya da dokuda olmasıdır.SVK,dolaşım sistemi içinde ya da dışında alanlara yerleşebilir(Şekil2).(23)Bu komplikasyonda en sık görülen malpozisyon sağ atrium yerleşimli kateterizasyondur. (24) Toplumda bireylerde%0,3 oranında sağ hemitoraks ile sol hemitoraks arasında vena kavanın devamı olarak bir konjenital innominant ven bulunmakta ve kateterin nadir olarak da olsa bu vene geçiş söz konusu olmaktadır.(23, 25)



Şekil 3.Sağ Subklavian venden İnnominat ven aracılığı ile sol Subklavian vene kateter malpozisyonu

Malpozisyon, vasküler yapıdaki konjenital (persistan sol superior vena kava) veya edinsel (tümöral invazyon, stenoz) nedenlerden kaynaklanabilir.(22)Olgularda vasküler yapılarının normal olduğu durumlarda da hastaya verilen pozisyon, uygulama bölgesi ve kullanılan teknik nedenli malpozisyon riskini etkilemektedir.(26) Vasküler malformasyonlar dışında, kateterler mediasten, plevra, perikard ve periton boşlukları içine de malforme olabilmekte ve etkilediği alana göre ciddi komplikasyonlara (kardiyak tamponad, plevral efüzyon, intraabdominal kanama, vb.) yol açabilmektedir.(26)

6.Kateter İlişkili Enfeksiyon

SVK'nın komplikasyonları içinde en önemli komplikasyonlardan biri de enfeksiyonlardır.(27) Kateter enfeksiyonlarının en sık sebep olan mikroorganizma ise stafilokoklardır vekatetere bağlı bakteriyemilerin büyük bir kısmını oluşturmaktadır.Stafilokoklara bağlı kateter enfeksiyonların %35-50'inden S. Epidermidis ve %15-25'inden ise S. Aureus sorumlu tutulmaktadır.(28) Stafilokokların kateter enfeksiyonlarında en önemli bakteriyel mikroorganizma olmasında antibiyotik direnci, kateter yüzeyine tutunma özelliğinin olması,SVK uygulanmış hastalarda immün sistem zayıflığının olması ve stafilokokların fırsatçı enfeksiyon oluşturması patofizyolojik neden olarak zemin oluşturmaktadır.(28) Bunların yanında; kateterin takıldığı bölge ve florası enfeksiyon oluşmasında kolaylaştırıcı etken olmaktadır.SKV kateterizasyonu daha az enfeksiyon riski içerir.(29) Ancak tüm komplikasyonlar bir arada değerlendirildiğinde; hastanın klinik durumu dışında SVK için kateter bölgesi tercih edilirken İJV, SKV ve FV sırasıyla tercih edilebilir bölgelerdir.

7.Tromboz/ Stenoz

SVK takılması sonrası tromboz sık görülmekle birlikte stenoz tomboz olmadıkça sessiz seyredir. Santral kateter yerleştirilmesi sonrası tromboz oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Stenoz ise eşlik eden ve oklüzyona yol açan bir trombus yoksa genellikle fark edilmez ya da tek başına klinik bulgu vermez. TSVK takılan hastalar tromboz komplikasyonu yönünden

değerlendirilmelidir. Genetik (faktör V leiden mutasyonu, protrombin gen defekti, Behçet hastalığı vb.) veya edinsel (kronik böbrek yetmezliği, DM, gebelik, oral kontraseptif kullanımı, kanser vb.) tromboz yönünden kolaylaştırıcı faktörlere sahip hastalarda tromboz riski düşük kateterizasyon lokalizasyonu seçilmelidir.(30, 31) Kateterin takılacağı venin iç çapı ile takılacak olan kateterin çapı ve kateter tipi tromboz riski açısından belirleyicidir.(9) Periferden takılan kateterlerde tromboz riski santral bölgelerden daha yüksektir.(22) Klinik bulgu olarak trombus distalinde ağrı, ödem, eritem ve kolleteral venöz dilatasyon ortaya çıkar.(32)

8.Hava Embolisi

SVK takılması sırasında oluşabileceği kadar çıkarma işlemi sırasında da oluşabilir. Sıklığı %1 in altında olmakla birlikte santral siniri sistemini, solunum sistemini etkileyen, şok ve kardiyak arreste ilerleyen komplikasyonlara yol açabilir.(18, 33) Hava embolisinden şüphe edilirse hasta ters trendelenburg ve sol yan yatırılarak SVK içindeki hava aspire edilmelidir.(33)

9.Diğer komplikasyonlar

SVK takılması sırasında nadiren de olsa trakeal yaralanma, şilotoraks, laringeal sinir yaralanması, kateter kırılması, kateter disfonksiyonu gibi birçok komplikasyon oluşabilir.(34)

Komplikasyon Tedavisi

SVK takılması sırasında oluşan komplikasyonlar ortaya çıktıkları bölgeler ve etkiledikleri sistemler ölçüsünde önemlidir. SKV ve İJV'e kateterizasyon uygulamalarında toraks ve boyun bölgesi ilişkili komplikasyonlar ön plandadır. Femoral SVK uygulamasında ise vasküler yapı ve komşuluğundaki yapılar ile ilgili komplikasyonlar ön planda olmaktadır.

SVK uygulamalarında oluşan pnömotoraks ve hemotoraks basit olarak postero-anterior akciğer grafisi ile tespit edilebilir. Bunun yanında; sensitivitesi BT ile benzer, uygulaması kolay, tekrarlanabilen ve yatak başı yapılabilen bir yöntem olarak toraks USG'si de seçilebilecek görüntüleme yöntemlerinden biridir. Pnömotoraks eğer hızlı büyük bir oranda ise ya da hızlı progresse oluyorsa tedavisinde tüp torakostomi ön plandadır.(35) Toraks içinde oran %10-15'den küçük olduğunda tek başına oksijen desteği yeterli olurken; radyolojik görüntüleme ile takip yapılabilmektedir. (35) Pnömotoraks alanın genişliğine göre ince iğne aspirasyonu ile gelen hava miktarıyla ilişkili olarak takip yapılabilir. (36) Pnömotoraks oranı %30 'u geçtiğinde ise tüp torakostomi ilk tercih edilecek tedavi yöntemidir.(35)

Hemotoraks, klinik olarak ağrı, nefes darlığı, fizik muayenede solunum seslerinde azalma ve perküsyonla matite tespit mevcuttur.(37) Akciğer grafisinde 300 mililitrenin altında olan kanamalar görüntülenmediği için goldstandart tanı yöntemi BT'dir.(38) hemotoraks takip ve tedavisi hastanın kliniğine göre karar verilen bir süreçtir. Tüm hemotoraks vakaları monitörize yakından izlenirken hemodinamik instabilite gelişen hastalarda torakotomiye kadar ilerleyen tedaviler ön görülmelidir.(37)

SVK takılırken gelişen aritmiler kateterin lokalizasyonun bağlı olması sebebiyle kateterin lokasyonun geriye doğru kaydırılması ya da kılavuz tel ilişkili ise kılavuzun geri çekilmesi ile ortadan kaldırılır. Ölümcül olası aritmiler gelişmesi durumunda kateterizasyon derhal sonlandırılıp resüsitatif girişimler yapılmalıdır.(19)

Arter kanülasyonu, SVK'nın takıldığı bölge, ek vasküler hastalık öyküsü ve koagülopati varlığına göre değişir. Kompresyon uygulanabilen alanlarda kontrendikasyon yoksa kateter çıkarılıp 10 dakika bası uygulaması sonrası 6 saat yatak istirahati önerilmektedir.(22, 39) Kateter yerleşimi komprese edilemeyen alanlarda ve koagülopati varlığında ise kalp damar cerrahisi görüşü alınmalıdır.(22)

Malpozisyon, SVK uygulamalarında radyolojik yöntemler ile tanı konulur. Vasküler malpozisyonlarda kateter yerleşim alanından çıkarılarak doğru pozisyonda tekrar takılmalıdır.(22) Vasküler alan dışı yerleşimlerde yakın takibin yanında cerrahi müdahale gerekliliği de göz önünde bulundurulmalıdır.(40)

Kateter ilişkili enfeksiyon, SVK takılmış olan hastada lokal olarak kateterizasyon bölgesinde enfeksiyon bulguları olan veya ateş yüksekliği saptanan ve başka enfeksiyon odağı saptanmayan hastalarda düşünülmesi gereken klinik bir durumdur.(41) Kateterden ve periferik kandan uygun yöntemlerde aynı zamanda alınan kültürlerde üreme olması ile konulur.(42) Tedavisinde takılmış olan SVK çıkarılır ve uygun antibiyoterapi başlanır.(42)

SVK takılmasına bağlı tromboz nadiren klinik bulgu verir. Klinik olarak semptomatik olan hastalar hastanede yatırılarak antikoagülan tedavi başlanır. (43)

SVK Bakım ve Takibi

SVK takıldıktan sonra enfeksiyon riskini en az indirmek için düzenli olarak antiseptik solüsyonlar ile temizlenmelidir. Kullanılmayan ve uygun asepsi şartlarından yoksun olarak takılmış kateterler en erken zamanda çıkarılmalı veya değiştirilmelidir.(44) İnfüzyon sistemleri ilişkili enfeksiyon risklerini kontrol edebilmek amacıyla özellikle kan ve kan ürünleri, paranteral beslenme solüsyonları içeren uygulamalar yapıldığında 72 saatten uzun süre bu sistemler kullanılmamalıdır. (45, 46)

KAYNAKÇA

Akaraborworn O. A review in emergency central venous catheterization. *Chin J Traumatol.* 2017;20(3):137-40.

American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous A, Rupp SM, Apfelbaum JL, Blitt C, Caplan RA, Connis RT, et al. Practice guidelines for central venous access: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Central Venous Access. *Anesthesiology.* 2012;116(3):539-73.

Askegard-Giesmann JR, Caniano DA, Kenney BD. Rare but serious complications of central line insertion. *Semin Pediatr Surg.* 2009;18(2):73-83.

Beekmann SE, & Henderson, D. K. Infections caused by percutaneous intravascular devices. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious Disease. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier, 3697-3716. In: Mandell GL BJ, Dolin R. , editor. Principles and practice of infectious Disease 7th ed. ed: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 3697-716.

Beheshti MV. A concise history of central venous access. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2011;14(4):184-5.

Blaivas M, Lyon M, Duggal S. A prospective comparison of supine chest radiography and bedside ultrasound for the diagnosis of traumatic pneumothorax. *Acad Emerg Med.* 2005;12(9):844-9.

Bodenham Chair A, Babu S, Bennett J, Binks R, Fee P, Fox B, et al. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Safe vascular access 2016. *Anaesthesia.* 2016;71(5):573-85.

DuBose J, Inaba K, Demetriades D, Scalea TM, O'Connor J, Menaker J, et al. Management of post-traumatic retained hemothorax: a prospective, observational, multicenter AAST study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;72(1):11-22; discussion -4; quiz 316.

Eisen LA, Narasimhan M, Berger JS, Mayo PH, Rosen MJ, Schneider RF. Mechanical complications of central venous catheters. *J Intensive Care Med.* 2006;21(1):40-6.

Ertürk. E. Santral Venöz Kateter Takma ve Bakımı. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2007;5(Özel sayı):9-10.

Frykholm P, Pikwer A, Hammarskjöld F, Larsson AT, Lindgren S, Lindwall R, et al. Clinical guidelines on central venous catheterisation. Swedish Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014;58(5):508-24.

Gibson F, Bodenham A. Misplaced central venous catheters: applied anatomy and practical management. *Br J Anaesth.* 2013;110(3):333-46.

Gladwin MT, Slonim A, Landucci DL, Gutierrez DC, Cunnion RE. Cannulation of the internal jugular vein: is postprocedural chest radiography always necessary? *Crit Care Med.* 1999;27(9):1819-23.

Gonzalez-Vargas JM, Brown DC, Moore JZ, Han DC, Sinz EH, Sonntag CC, et al. Objective Assessment Metrics for Central Line Simulators: An Exploration of Causal Factors. *Proc Hum Factors Ergon Soc Annu Meet.* 2020;64(1):2008-12.

Gunawansa N, Sudusinghe DH, Wijayarathne DR. Hemodialysis Catheter-Related Central Venous Thrombosis: Clinical Approach to Evaluation and Management. *Ann Vasc Surg.* 2018;51:298-305.

Hemşireliği. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.27-36. Türkiye Klinikleri Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği - Özel Konular. 2019;1:27-36.

Huber-Wagner S, Körner M, Ehrh A, Kay MV, Pfeifer KJ, Mutschler W, et al. Emergency chest tube placement in trauma care - which approach is preferable? *Resuscitation*. 2007;72(2):226-33.

Ipe TS, Marques MB. Vascular access for therapeutic plasma exchange. *Transfusion*. 2018;58 Suppl 1:580-9.

Kolikof J PK, Baker AM. *Central Venous Catheter*. : StatPearls Publishing; 2022.

Konner K. History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2629-35.

Kornbau C, Lee KC, Hughes GD, Firstenberg MS. Central line complications. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2015;5(3):170-8.

KOZANLI F. Pnömotoraks, Hemotoraks ve Plevral Efüzyonlarda Acil Yaklaşım.

Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg*. 2007;204(4):681-96.

Lau EW. Upper body venous access for transvenous lead placement--review of existent techniques. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(7):901-9.

MAHLİ A. Santral Venöz Kateterizasyon 2013. Available from: [med.gazi.edu.tr/posts/download?id=20756.

Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant J-Y, Raffy B, Barre E, et al. Complications of Femoral and Subclavian Venous Catheterization in Critically Ill Patients A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2001;286(6):700-7.

Mino JS, Gutnick JR, Monteiro R, Anzlovar N, Siperstein AE. Line-associated thrombosis as the major cause of hospital-acquired deep vein thromboses: an analysis from National Surgical Quality Improvement Program data and a call to reassess prophylaxis strategies. *Am J Surg*. 2014;208(1):45-9.

Mitchell SE, Clark RA. Complications of central venous catheterization. *AJR Am J Roentgenol*. 1979;133(3):467-76.

Nayeemuddin M, Asquith JR, Pherwani AD. Re: Imaging and management of complications of central venous catheters. A reply. *Clin Radiol*. 2013;68(11):1181-2.

Noppen M, Alexander P, Driesen P, Slabbynck H, Verstraeten A. Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax: a multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1240-4.

ÖCAL D. Santral Venöz Kateter ile İlişkili Enfeksiyonlar. . *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012(42):1-9.

O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):e162-93.

Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Central Line Catheters and Associated Complications: A Review. *Cureus*. 2019;11(5):e4717.

Pikwer A, Acosta S, Kölbl T, Malina M, Sonesson B, Akeson J. Management of inadvertent arterial catheterisation associated with central venous access procedures. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(6):707-14.

Polderman KH, Girbes AR. Central venous catheter use. Part 2: infectious complications. *Intensive Care Med*. 2002;28(1):18-28.

Ratliff HL, Yousufuddin M, Lieving WR, Watson BE, Malas A, Rosencrance G, et al. Persistent left superior vena cava: case reports and clinical implications. *Int J Cardiol.* 2006;113(2):242-6.

Saugel B, Scheeren TWL, Teboul JL. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care.* 2017;21(1):225.

Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography. A new technique. *Acta Radiol Suppl (Stockholm).* 2008;434:47-52.

Suess EM, Pinsky MR. Hemodynamic Monitoring for the Evaluation and Treatment of Shock: What Is the Current State of the Art? *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36(6):890-8.

Trubiano JA, Padiglione AA. Nosocomial infections in the intensive care unit. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* 2015;16(12):598-602.

Tsotsolis N, Tsirgogianni K, Kioumis I, Pitsiou G, Baka S, Papaiwannou A, et al. Pneumothorax as a complication of central venous catheter insertion. *Ann Transl Med.* 2015;3(3):40.

ULUSAL DAMAR ERİŞİMİ YÖNETİMİ REHBERİ 2019.

ULUSAL DAMAR ERİŞİMİ YÖNETİMİ REHBERİ. *Turkish Journal of Hospital Infections.* 2019;23(Ek1):1-54.

Varışlı B. Santral venöz kateter malpozisyonu 2022. Available from: <https://yapisalkalp.com/EKRA-2022-Tam-Metin-Kitabi.pdf>. (En son erişim 12.12.2022)

Vital signs: central line-associated blood stream infections--United States, 2001, 2008, and 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(8):243-8.

Yenilmez E, Ülçay A, Görenek L, Diktaş H. Yoğun bakım ünitelerinde gelişen sağlık bakımı ile ilişkili enfeksiyonların güncel tanımları. *J Clin Anal Med.* 2015;6(3):401-4.

Yılmaz E. Yılmaz E. Yoğun bakım ünitelerinde sık görülen enfeksiyonlar ve kanıta dayalı uygulamalar. Özer N, editör. *Yoğun Bakım*

Diosgenin: Doğal Bir Ürün Olarak Hastalıklarda Biyokimyasal Etkileri

Burcu Menekşe BALKAN¹
Hacer Müge YENER YÜCE²
Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI³
Tevhide SEL⁴

Giriş

Tarih boyunca bitkilerin ve doğal ürünlerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Sanayileşme devrimi sonrasında kimyasal madde endüstrisinde görülen ilerlemeler; tedavide, verim artışında ve koruyucu hekimlikte bitkiler yerine, sentetik ürünlerin kullanımını yaygın ve ekonomik hale getirmiştir. Son yıllarda, bazı kimyasalların çevre dengesi, insan ve hayvan sağlığı ile bitkiler için risk oluşturduğu fark edilmiş ve Dünya genelinde çevre ve sağlığın korunması amacıyla bu tür kimyasal maddelerin kullanımı kısıtlanmıştır. Hekimlikte, gıda ve çevre alanlarında dikkatleri yeniden bitkisel kaynaklara yoğunlaştırmıştır (Küçükkurt, 2007).

Saponinler, bir ya da daha fazla şeker zinciri ve steroidal veya triterpenoid aglikon yapısı ile karakterize glikozidlerdir. Saponinler, çeşitli doğal sağlık ürünlerinde etkin maddeler olarak yer alırlar. Saponinler; gıda, kozmetik, tarım ve ilaç sektörlerindeki bir dizi ticari uygulamada başarıyla kullanılmıştır. Doğal içeriklerinin biyolojik etkinlikleri, son yıllarda saponinlere olan talebi artırmıştır. Kozmetikte yüzey etkin özelliklerinden dolayı saponinler; duş jelleri, şampuanlar, banyo köpükleri, saç kremi ve losyonlar, sıvı sabunlar, bebek bakımı gibi kişisel bakım sektöründeki temizleme ürünlerinde, doğal yüzey etkin maddeler olarak kullanılmaktadır. Saponinler ve saponinler de cildin yaşlanmasını geciktirici ve sivilceleri önlemek için kozmetik formülasyonlarda biyo-etkin maddeler olarak pazarlanmaktadır (Thankappan, 2014).

Diosgeninin, birçok hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynayan PI3K/AKT/mTOR, JAK/STAT, NF- κ B, MAPK, vb. gibi önemli moleküler hedefleri ve sinyal yollarını modüle etmedeki etkinliği hem *in vivo* hemde *in vitro* çalışmalar ile ortaya konmaktadır. Ayrıca toksik etkilerinin düşüklüğü, son yıllarda biyoyararlanımını ve farmakokinetik özelliklerini geliştirmek için nanoteknolojik yaklaşımların uyarıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (Parama & ark, 2020).

Preklinik çalışmalar, diosgenin kanser, nöroprotektif, ateroskleroz, astım, kemik sağlığı ve diğer patolojiler üzerinde ümit verici etkiler göstermiştir. Klinik araştırmalar da, diosgeninin toksik olmayan doğasını ve bilişsel işlev ve menopoza üzerinde ümit verici faydalar sağladığını göstermiştir (Semwal & ark, 2022).

Diosgenin'in Kimyasal Yapısı

Diosgenin (3 β -hidroksi-5-spirosten), (Kim & ark., 2016) steroid hormonun doğal kaynağı olarak ilaç endüstrisinde yararlanılan bir saponin bileşiğidir (Şekil 1) (Kalailingam & ark., 2014).

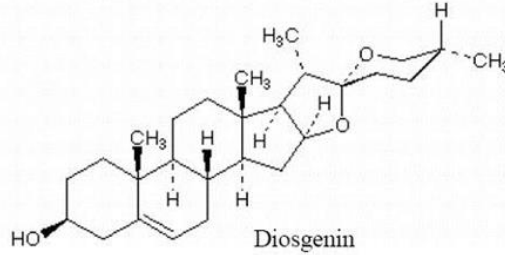
¹Doç. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D.

²Uzman Veteriner Vekim, Interpet Veteriner Kliniği

³Prof. Dr., Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya A.D.

⁴Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya A.D.

Çemen tohumları (*Trigonella foenum graecum* Linn.) ve yabancı kayın kökenleri (*Dioscorea villosa* Linn.), *Costus speciosus* ve *Smilax menispermoides* da dahil olmak üzere, çeşitli bitkilerde bulunur. İlaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan çeşitli sentetik steroidal ilaçların iyi bilinen bir öncüsüdür (Kim & ark., 2016).



Şekil 1. Diosgeninin kimyasal yapısı (Manivannan & ark., 2013).

Saponinler, yapısal olarak glikan ve aglikon (sapogenin) olmak üzere 2 kısımdan oluşurlar ve aglikon kısmının yapısına göre de steroidal veya triterpenoid saponinler olarak sınıflandırılırlar. Saponinlerin, aglikon kısmında -OH, -CH₃ gibi çeşitli işlevsel gruplar bulunmaktadır. Bu bileşiklerin glikan kısmını ise, aglikon kısmında bulunan bir hidroksil veya bir karboksil grubuna veya her ikisine birden bağlanmış olan düz ya da dallanmış oligosakkaritler oluşturur (Küçük Kurt, 2007).

Steroidler, doymuş tetrasiklik hidrokarbon bileşiklerinin önemli bir grubunu oluşturur. Steroid molekülleri; Steroller, Brassinosteroller ve Sapogeninler şeklinde bir dizi gruba ayrılabilir. Bütün bu bileşiklerin, 17 karbon atomunun oluşturduğu 4 doymuş halkadan oluşan bir iskeleti ya da çekirdeği vardır ama bu kimyasal gruplar farklıdır. Temel iskelete bağlı olan yan zincirlerde ve çekirdeğinde belirli bir konumda çift bağ vardır. Saponinler yapılarındaki şeker zincirlerinin sayısına göre de kategorize edilir. Aglikonun doğası, aglikon omurgası üzerindeki işlevsel gruplar ile sayıları ve şekerin doğası, bileşiklerin çok farklı gruplarında, büyük ölçüde değişiklikler ortaya çıkarabilirler. Diosgenin, Strean konumları 16 ve 17 olan spiroketal bağlı yan zincire sahiptir ve 5-6'da bir çift bağı vardır. 3. karbondan bir hidroksil grubuna sahiptir; hidroksil grupları da daha çok şeker ile birlikte bulunurlar, bu da bileşikleri suda çözünebilir yapar. Diosgenin, bitkilerden izole edilen ve kolesterol ile aynı yapıya sahip olan steroidal bir saponindir (Thankappan, 2014). C-5 ve C-25 karbon atomunun yapısal konformasyonunun, diosgeninin biyolojik etkinliği için önemli olduğu gösterilmiştir (Raju & Rao, 2012).

Diosgenin, bitki dokularından hidro-alkolik ekstraksiyon sonrasında yağ olarak çıkarılan glikozid formda steroidal saponin olarak çıkarılır. Isı, kaynama veya geri akış ile hidro-alkolik ekstraksiyon ve asitler ile tek fazlı hidroliz, kendiliğinden fermantasyon veya enzimatik katalizör yardımıyla da kullanılabilir hale getirilir. Ekstraksiyondan sonra saf ürün izole edilerek kolon kromatografisi ile ham ekstraktan ayrılır (Contreras-Pacheco & ark., 2013).

Diosgenin'in Metabolik Etkisi

Streptozotosin ile indüklenen diyabetli sıçanlarda, diosgenin'in fekal mineraller ve bağırsak lipidleri üzerine etkisi 3 hafta boyunca incelenmiş, fekal magnezyum, kalsiyum ve çinko atılımını değiştirmediği ancak fekal sodyum ve potasyum atılımını önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. İdrar lipidini normale doğru önemli ölçüde düşürdüğü, diosgenin ile beslenen diyabetli sıçanlarda atılan egzersiz lipidlerini anlamlı derecede yükseldiği bildirilmiştir (Yamaguchi & ark., 2003).

Diyetteki diosgenin'in, sıçanlarda indometazin ile indüklenen bağırsak inflammasyonu ve safra salgılamasındaki değişiklikler üzerine etkilerinin araştırıldığı bir diğer çalışmada ise diosgenin ile ön-muamelenin, gıda alımının azalmasına ve bağırsak inflammasyonunu da önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir. Diosgenin, biliyer kolestrol üretimini önemli ölçüde artırmış ve safra akışı, safra

asidi çıkışı, biliyer alfa-murikolik asitteki düşüşleri ve safra kolik asidi, deoksikolik asit ve safra hidrofobik indeksindeki artışları önlemiştir (Yamada & ark., 1997).

Diosgenin, kanaliküler membran kompozisyonuna, membran akışkanlığına, taşıyıcı ekspresyona ve taşıyıcı etkinliğe odaklanan safra salgılamasını etkilemiştir. Safra asitinden bağımsız fraksiyon olmak üzere, safra akışı diosgenin tarafından önemli ölçüde artırılmıştır. CMV akışkanlığı ve Mrp2 ekspresyonu, diosgenin tarafından artırılmıştır. CMV akışkanlığının ve Mrp2'nin artışı, diosgenin koleretik etkisinin, hem taşıyıcı etkinleşmesinin direkt uyarımı, hem de membran akışkanlığının artması ile dolaylı taşıyıcı etkinleşmesine dayandığını düşündürmektedir (Yamaguchi & ark., 2003).

CRJ/CD erkek farelerine 15 gün boyunca diosgenin ve beta-sitosterol uygulanıp safra asidi metabolizmasındaki değişiklikler incelendiğinde; bu diyet alımı, karaciğer ağırlığı ve plazma kolesterol seviyesi üzerindeki etkileri bakımından diosgenin ve beta-sitosterol arasında bazı farklılıklar ile sonuçlanmıştır. Dışkıyla kolesterol atılımındaki artışın çoğu, fitosteroller ile beslenmeden 2 gün sonra meydana gelmiş ve bundan sonra yavaş yavaş azalmıştır, ancak 15. gündeki seviyeler, yine de kontrol farelerindeki kadar yüksektir (Uchida & ark., 1984).

Vahşi tip ve NPC1L1 knockout (L1KO) farelerde, diosgenin ile uyarılan fekal kolesterol atılımında, kolesterolün safra salgılaması ve bağırsak emilimindeki etkisi araştırılmış; diosgenin ile beslenen her 2 gruptaki farelerde de fekal kolesterol atılımı artmıştır (Temel & ark., 2009).

Diosgenin Metabolizması

Saponinlerin biyolojik etkilerinin önemli bir kısmı, hücre membranlarında por oluşturma özelliklerine bağlanmaktadır. Saponinlerin hemolitik aktivitesi, aglikonların membran sterollerine, özellikle kolesterole afinite göstermelerinden kaynaklanır ve bu ilgi çözünemeyen kompleksler oluşturur. Bu hemolitik etki nedeniyle dozu ne olursa olsun, doğrudan damar içi verilmeleri yerine, oral kullanımları önerilmektedir (Küçükkurt & Fidan, 2008).

Hem yağda, hem de suda çözünebilme yeteneğine sahip olan saponinler, yüzey gerilimi azaltıcı ve deterjan özelliklerinde olmaları sebebiyle safra asitleri, yağ asitleri, digliseridler ve yağda eriyen vitaminleri içeren misellerin oluşumu da dahil olmak üzere, sindirim sisteminde yağda çözünen maddelerin emülsifikasyonunu etkilemektedir. Safra asitleri ve saponin molekülleri, hidrofilik karbonhidrat kısmı dışı gelecek şekilde kompleksler oluşturur. Saponinler, primer safra asitlerini bağlayarak sekonder safra asiti oluşumunu engellerler.

Saponinlerin bağırsak lumeninde kolesterole kompleks oluşturularak kolesterolün çökmesine (presipitasyon) neden olur. Kolesterol içeren misellerin büyüklük veya stabilitesini ya da her ikisini birden etkileyerek mukoz hücrelerine girişini ve transport işlevini bozmaktadır (Küçükkurt & Fidan, 2008).

Saponinler, bu yollarla kolesterol emilimini azaltıp safra asiti, kolesterol, bitki sterolleri gibi nötral sterollerin dışkı ile atılımını hızlandırmaktadır. Diyetlere katılan ve sindirim kanalından emilmeden kolesterol ile oluşturdukları miseller ile feçes ile atılan saponinler, dışkıdaki NH₃ ve bazı diğer uçucu maddelere bağlanarak onların havaya geçişini azaltır. Böylece dışkının pis kokusu engellenir (Gümüş, 2013).

Koyun, sığır ve keçiler tarafından belirli bitkilerin tüketimine bağlı olarak oluşan hepatojen fotosensitizasyon hastalığı, karaciğer safra kanallarında ve peribiliyer dokularda kristaller oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada; 14 haftalık ve 30 kg ağırlığındaki süttan kesilmiş Romney kuzuları üzerinde *Costuss peciosus* bitkisinin kök saplarından elde edilmiş diosgenin kullanılarak kuzu intra-ruminal entübasyonla 100 ml suya 2 gr diosgenin, 14 gün süre ile verildi. Diosgenin verilen kuzu, yonca ve çimen otlarıyla beslenirken, kontrol grubu kuzu ise doğal merada otlatıldı. Bu çalışmada, uygulanan bitki saponinlerinin kolayca metabolize edildiği ve verilen kuzularda kristal ile ilişkili hepatojen fotosensitizasyona neden olmadığı görüldü (Meagher & ark., 2001).

Hişmioğulları, (2006) yaptığı bir çalışmada; diosgenin verilen sıçanlarda; karaciğer ABCG5 geni, serum kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol ve GGT düzeyleri ile safra kolesterol, karaciğer homojenizatında trigliserid ve GGT düzeylerini, kontrol sıçanları ile karşılaştırıldıklarında, istatistiksel olarak yüksek bulmuştur. Diosgenin, safra kolesterolünün yükselmesine neden olur; bunu da toplam safra tuz çıkışını değiştirmeden, 3 kat ya da fazla olarak safranin kolesterol/fosfolipid oranını artırarak yapar (Hişmioğulları, 2006).

Diosgenin'in Hastalıklarla İlişkisi

Diosgenin'in diyabet, kanser, inflamasyon, hiperkolesterolemi, gastro-intestinal rahatsızlıklar ve oksidatif stres dahil olmak üzere, çeşitli hastalıklarda önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca birçok çalışmada, diosgenin'in antitümör bir ilaç olarak önemli bir rol oynadığını bildirilmiştir. Diosgenin'in hiperglisemi, hiperkolesterolemi de dahil olmak üzere, birçok lipid metabolizmasına bağlı hastalıklarda terapötik bir etki yaptığı bulunmuştur (Kim & ark., 2016). Toksikite için diosgenin'i değerlendiren çalışmalar, bileşimin 500 mg/kg'a kadar olan dozlarda, ağızdan iyi tolere edildiğini göstermiştir (Fuller & Stephens, 2015).

Deneyssel olarak indüklenen diyabetin iyileştirilmesinde diosgenine atfedilen mekanizmalar, pankreas β -hücrelerinin restorasyonu, hepatik glukoneojenez ve glukozun dışarıdan alımında enzimlerin aşağı-regülasyonu, hepatik glukokinazın yukarı-regülasyonu ile hepatoprotektif ve antioksidan enzim miktarlarındaki artışları içerir. Diosgenin'in metabolik hastalıklara (hiperkolesterolemi, dislipidemi, diyabet ve obezite), inflamasyona ve kansere karşı yararlı rolünü anlamak için son 20 yılda, bağımsız olarak bir dizi klinik öncesi çalışma yapılmıştır. Deneyssel obezite modellerinde diosgenin, plazma ve hepatik trigliseridleri düşürür ve adiposit farklılaşmasını teşvik ederek ve yağ dokularındaki iltihaplanmayı inhibe ederek glikoz homeostazı geliştirir. Birkaç organın kanserlerine karşı kimyasal önleyici/terapötik bir madde olarak diosgenin'in klinik öncesi etkinliğini anlamak için sınırlı sayıda deney yapılmıştır. *In vitro* modeller kullanarak yapılan çalışmalar, diosgenin'in çoğalma, farklılaşma, apoptoz, inflamasyon ve onkojeniz ile ilişkili çoklu hücre sinyal yolları yolu ile kanser hücrelerinin büyümesini baskıladığını ileri sürmektedir (Raju & Rao, 2012).

Diosgenin'in Hiperlipidemi ve Tip2 Diyabetteki Etkisi

Doğal kaynakların diyabet tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareket ile yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi çalışmaları, 20. yüzyılın ilk çeyreğinde başlamıştır (Ghosh & ark., 2014). Dünyanın pek çok yerinde çeşitli bitkiler, diyabetin tedavisi için geleneksel yöntemler ile kullanılmaktadır. Kullanılagelen bu geleneksel bitki tedavilerinin bir kısmı bilimsel çevrelerce dikkate alınmakta ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) de bu alandaki çalışmaları desteklemektedir. Modern tıpta, diyabet tedavisi için insülin ve anti-diyabetikler kullanılmakta olmasına rağmen, özellikle gelişmekte olan ülkelere bu ilaçların sağlanması, saklanması, uygulanmasındaki zorluklar gibi nedenlerden dolayı alternatif olarak yeni, doğal veya sentetik antidiyabetik ilaç arayışlarına yönelim başlamıştır. Günümüzde 400'den fazla bitki ve 120'den fazla doğal kaynaklı ürünün yanı sıra, birçok vitamin ve mineral, diyabet hastaları tarafından tedavilerine destek amacıyla kullanılmaktadır (Çıkladilmez, 2013).

Hiperlipidemi insidansını azaltmak amacıyla plazma lipid konsantrasyonlarını düzenlemek için mevcut diyet bileşenleri ve doğal antioksidanlar hakkında bir araştırma yapılmıştır. Çemenin antidiyabetik potansiyelinin, bazı hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da olduğu bildirilmiştir. Çemen türevlerinde doğal olarak bulunan bir aglikon olan diosgenin ($C_{27}H_{42}O_3$), antidiyabetik özelliklere sahiptir (Hirai & ark., 2010). Diosgenin anti-diyabetik etkisini; karbondioksit absorpsiyonunu yavaşlatarak mide boşalmasını geciktirip lif içeriğinden ötürü de glukoz taşınmasını inhibe edip eritrosit insülin reseptörlerini artırarak periferik glukoz kullanımını ve dış pankreatik salgılanmayı hafifleterek yapar.

Diosgenin'in diyabetli sıçanlarda, bağırsak disakkaridazları ve bazı renal enzimler üzerine olan etkileri, 3 hafta boyunca araştırıldı. Diosgenin takviyesi, diyabetli kontrol grubuna kıyasla, laktaz ve maltaz aktivitelerini önemli ölçüde azalttı. Aynı zamanda, transaminazların etkinliğini normal ve diyabetli kontrol gruplarına kıyasla, önemli ölçüde azalttığı gözlemlendi. Diosgenin, diyabet hastalığında bağırsak disakkaridaz etkinliklerini azaltarak yararlı hipoglisemik özelliklerini gösterdi (McAnuff-Harding, Omoruyi & Asemota, 2006).

Streptozotosin ile indüklenen diyabetli sıçanlarda, diosgenin'in açlık kan şekeri ile intestinal amilaz ve ATPazlar üzerindeki etkileri araştırıldı. Diosgenin ile tedavi edilen diyabetik sıçanların ince bağırsak mukozasının proksimal bölgesindeki alfa-amilaz etkinliğinde belirgin bir artış vardı. Açlık kan şekeri, indirgenmiş $Na^+-K^+-ATPaz$ etkinliğinde, proksimal bölgede diyabetli kontrol ile karşılaştırıldığında $Ca^{2+}ATPaz$ etkinliği de bulundu (McAnuff & ark., 2005a). Diosgenin'in enzim seviyesine olan etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada; diosgenin ile beslenen diyabetli sıçanlarda, diyabetli kontrol grubuna kıyasla, plazma glikozu ile glukoz 6-fosfataz seviyesinin anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür. ATP-sitrat, liyaz, piruvat kinaz ve glukoz-6 fosfat dehidrojenaz etkinlikleri, diyabetli sıçanların karaciğerlerinde, normal kontrole kıyasla önemli ölçüde azalmıştır (McAnuff & ark., 2005b). Diosgenin, test edilen glukagonun indüklediği HGPa etkinliğinin inhibisyonu ile birlikte, testteki glikoz alımını da inhibe etmiştir (Al-Habori & ark., 2001).

Tip 2 Diyabet (T2DM); iskelet kası, yağ dokusu ve karaciğerde insülin sekresyonunda ve periferik insülin direncinde kusurlar ile karakterizedir (Uemura & ark., 2011). Yapılan çalışmalar, diosgenin'in T2DM üzerine olan etki potansiyelini, diyabetin yol açtığı oksidatif stresi ve işlevsiz hale gelmiş olan lipid metabolizmasını iyileştirdiği yönünde desteklemektedir. Obeziteye sahip diyabetli farelerde çemen otu, lipojenik genlerin mRNA ekspresyonunu baskılayarak hepatik steatozu ve hiperlipidemi iyileştirir. Oğulotunun içinde bulunan diosgenin (5 ve 10 $\mu mol.L^{-1}$), HepG2 hücrelerinde trigliserid (TG) birikimini ve lipojenik genlerin ekspresyonunu inhibe eder, oğulotunun lipid metabolizmasına katkısı da bu sayede olur (Uemura & ark., 2011).

Diyabetli farelerin aortu üzerine yapılan bir araştırma, diosgenin'in antioksidan durumu iyileştirmede ve lipid peroksidasyonunu azaltmada yararlı etkilerini göstermiştir (Pari, Monisha, Mohamed Jalaludeen & ark., 2012).

Yağ dokusundaki kronik inflammasyonun obezite ile ilişkili insülin direnci ve T2DM patogenezinde rol aldığı kabul edilmektedir (Esser & ark., 2014). Uemura & ark., (2010). Uemura & ark., (2010) yaptığı bir çalışmada; diosgenin'in (1-10 $\mu mol.L^{-1}$) 3T3-L1 adiposit farklılaşmasını artırdığı ve dolayısıyla insüline bağlı glikoz alımını artırdığı bildirilmiştir (Uemura & ark., 2010). 3T3-L1 adipositleri ile RAW 264 makrofajların *in vitro* ortamda birlikte kültürlenmesi, diosgenin'in ortamdaki pro-inflammatuar mediyatörlerin üretimini inhibe ettiğini ve NF- κB ve JNK yollarını inhibe ederek makrofajların oluşumunu baskıladığını göstermiştir (Hirai & ark., 2010).

İnsanlar üzerinde de oral yol ile çemen otu verilerek bazı çalışmalar da yapılmıştır. İnsülin kullanan diyabetlilere, günde 2 kez, 50 g yağsız çemen otu tozunun verilmesi, kan şekerinin sabitlenmesinde önemli ölçüde azalma ve glukoz tolerans test sonuçlarında gelişme ile sonuçlanmıştır. İnsülin kullanmayan diyabetlilerde ise yiyecek tolerans testi sırasında, 15 g öğütülmüş çemen otu tohumu ile beraber su verilmesi, tokluk kan şekeri seviyesini önemli ölçüde azaltmıştır (Çıkladilmez, 2013).

Diosgenin'in İnflamasyon Üzerine Etkisi

İnflamasyon; patojenlere, fiziksel ve kimyasal yaralanmalara karşı gelişen karmaşık bir savunma mekanizmasıdır. İnflamasyon, hasar gören bölgedeki kan damarlarından immun sistem hücrelerinin bölgeye göçü ve mediyatörlerin salınması ile başlar. Bunu inflammatuar hücrelerin alımı ile reaktif oksijen ve reaktif azot türlerinin, ayrıca sitokinlerin serbest bırakılması, patojenlerin

ortadan kaldırılması, enfeksiyonun çözülmesi ve yaralı dokunun onarılması izlemektedir. Normalde inflammasyon hızlıdır ve kendi kendini sınırlandırır, fakat anormal çözünürlük ve inflammatuvar mediyatörlerin uzun süreli salınımı, kronik inflammasyona yol açar ve yaşam kalitesini düşüren ağır mali yükler getirebilir. Yüksek mortalite oranına sahip hayati tehlike oluşturan sepsis, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1beta (IL1- β) gibi pro-inflammatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile beraber, sistemik inflammasyon eşliğinde gelişir. Lipopolisakkaritler (LPS) ve Gram negatif bakterilerin dış zar bileşenleri, sepsiste önemli rol oynayan patojen faktörlerdir.

LPS ile uyarılan pro-inflammatuvar sitokinler olan TNF- α , IL1- β ve IL-6'nın içinde bulunduğu bağışıklık reaksiyonlarının, hemotopoez ve iltihaplanmanın düzenlenmesi üzerinde çok etkili olduğu bilinmektedir. Bu sitokinlerin aşırı üretilmesi, birçok hastalığın patogeneğinde rol oynar.

Yapılan bir çalışmada; spiroketal halkada LPS ile uyarılan iltihap yanıtı üzerine, modifiye edilerek sentezlenmiş olandiosgenin analoglarının, hem *in vitro*, hem de *in vivo* ortamda pro-inflammatuvar sitokin üretimini inhibe ettiği gözlemlenmiştir (Singh & ark., 2014).

Diosgenin'in inflammatuvar değişiklikler üzerine etkisi ile adipositler ve makrofajlar arası etkileşimi araştırılmış ve 3T3-L1 adipositleri ile RAW 264 makrofajlarının ortak kültürü, tek kültürlerin toplamına kıyasla TNF- α , monosit kemo-atraktan protein-1 (MCP-1) ve nitrik oksit üretimini belirgin şekilde artırmış, diğer yandan, diosgenin ile tedavinin bu pro-inflammatuvar mediyatörlerin üretimini engellediği gözlenmiştir. Diosgenin, ayrıca 3T3-L1 adipositlerinden türetilen, şartlandırılmış ortam tarafından indüklenen RAW 264 makrofajlarındaki iltihaplanmayı da bastırmıştır (Patel & ark., 2012).

Besin alerjisi, pediatrik popülasyonlarda yaygın olan immunolojik bir bozukluktur. Gastro-intestinal sistem ise gıda alerjisinden etkilenen başlıca bölgelerden biridir. BALB/c farelerinde, diosgenin'in gıda alerjisini modüle etme etkisi araştırılmış olup diosgenin'in diyare oluşumu, mast hücrelerinin infiltrasyonu ve degranülasyonu ile duodenumdaki müsin içeren Goblet hücrelerinin varlığı da dahil olmak üzere, bağırsak inflammasyonunda baskılayıcı bir etki gösterdiği gözlemlenmiştir. Diosgenin'in duodenumun morfolojik değişikliklerini, örneğin tekrarlayan alerjenlerden kaynaklı kriptin kalınlaşmasını önlediği de görülmüştür (Huang, Ku & Jan, 2009).

Diosgenin'in Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Akut miyokard enfarktüsü, Dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve insan sağlığını tehdit eden bir durumdur. Bu durum, miyokard dokusuna kan akışının kesilmesinden (iskemi) kaynaklanır ve bu kan akımı, spontan veya terapötik olarak indüklenir (reperfüzyon). Bu reperfüzyon, kardiyomiyosit yaşamının anahtarı olmasına rağmen, miyokard hasarı ile de ilişkilidir ve iskemi-reperfüzyon (I/R) hasarına yol açabilir, bu nedenle de kalp kontraktilesini (kasılabilirlik) ve işlevini düşürür. Bu nedenle de reperfüzyonun zararlı etkilerini en aza indirmenin etkili yollarını bulmak çok önemlidir (Kalailingam & ark., 2014).

Diosgenin'in, mitokondriyal ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını etkinleştirerek miyokardı reperfüzyon hasarına karşı koruduğu ve inflammatuvar mediyatörlerin üretimini azalttığı bildirmiştir. Ek olarak, izoproterenol ile indüklenen miyokard enfarktüsü (MI) sıçanlarda yapılan çalışmalar, diosgenin'in miyokard zarını lipid peroksitlerin oksidatif hasarlanma etkisinden koruduğunu ve 10 mg·kg⁻¹·d⁻¹ ve 80 mg·kg⁻¹·d⁻¹ dozlarında kullanıldığında, lizozomal hasarı azalttığını gösterilmiştir (Salimeh, Mohammadi, & Rashidi, 2013; Jayachandran, Vasanthi & Rajamanickam, 2009).

I/R hasarı olan fare izole kalplerine, önceden diosgenin verilmesinin, LEVDP ve \pm dp/dt düzeylerini artırarak kalp mekanik etkinliklerini geliştirdiğini gösterilmiştir. Buna ek olarak, LDL ve CK-MD seviyeleri, diosgenin alım grubundaki izole kalpten salınan koroner atıklarda azalmıştır. Bu

durum, miyokard enfarktüsünün bir sonucu olan doku hasarındaki azalmayı yansıtır (Kalailingam & ark., 2014).

Birçok araştırma, diosgenin'in plazma total kolesterol (TC) ve LDL kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceğini, kolesterol emilimini baskılayarak ve kolesterol salınımını artırarak HDL-kolesterolün TC'ye oranını artırdığını göstermiştir (Xu & ark., 2009). Üst mezenterik halkalarda vazorölsan olarak diosgenin, standart olarak fenilefrin kullanılarak araştırılmış ve konsantrasyona bağlı gevşemeleri göstermiştir. Diosgenin, ayrıca nitrik oksit (NO) seviyelerini de artırmıştır (Dias & ark., 2008).

Yapılan çalışmalarda diosgenin, protein kinaz G sinyal zinciri yolu ile akut endotelden bağımsız olarak koroner arter gevşemesine ve arteriyel düz kas hücrelerinin BK (Ca) kanalının etkinleşmesine neden oldu (Au & ark., 2004). İzole fare aortunda, tel myografisi ve konfokal mikroskobu kullanılarak diosgenin'in düz kas hücresi kasılması ve kalsiyum sinyali üzerine etkileri araştırıldı. İzole aortada, reseptör aracılı kalsiyum sinyallerinin ve düz kas kasılmasının önemli ölçüde bloke edilmesi, vasküler bozukluklarda diosgenin'in potansiyel bir terapötik değer taşıdığını gösterdi (Esfandiarei & ark., 2011).

Jayachandran & ark., (2009); sıçanlarda izoproterenol kaynaklı miyokardiyal nekroz sırasında diosgenin'in lizozomal hidrolazlar, membrana bağlı enzimler ve elektrolitler üzerindeki etkisini araştırmış ve diosgenin'in koruyucu etkisinin, anti-oksidan ve membran stabilize etme potansiyelinden kaynaklandığı sonucuna varmışlardır (Jayachandran, Vasanthi & Rajamanickam, 2009).

Vasküler disfonksiyonun karakteristik özelliklerinden birisi, vazodilatasyonun bozulmasıdır (Gutiérrez & ark., 2013). Azalmış NO biyoyararlanımı, bozulmuş olan endotel bağımlı vazodilatasyonda nedensel bir rol oynamaktadır ve vasküler düz kas hücresi (SMC) disfonksiyonu, endotelden bağımsız olan vazodilatasyon değişiklikleri ile ilişkilidir (Liu & ark., 2012). Çalışmalar, diosgenin'in (40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ (5 hafta) *in vivo* ve 0.1-10 µmol·L⁻¹ *in vitro* dozunda) kronik böbrek yetmezliği ve insüline direnç ile indüklenen NO üretimini restore ederek endotel disfonksiyonu iyileştirdiğini ortaya koymuştur (Liu & ark., 2012).

İnsan göbek bağı endotel hücrelerinde (HUVECs) yapılan deneyler göstermiştir ki, diosgenin (50 µmol.l-1) kullanımı, kısmen mitokondriyal disfonksiyon yolunu düzenleyerek HUVEC'leri H₂O₂'nin indüklediği apoptoza karşı korumuştur. Dahası, diosgenin (0.01 ila 50 umol.L-1 *in vitro* veya 40 mg.kg-1 *in vivo* arasında değişen konsantrasyonlarda), endotelden bağımsız vasküler gevşemeyi indükleyebilir (Manivannan & ark., 2013).

Diosgenin'in Kansere Üzerine Etkisi

Diosgenin'in tümör hücrelerinin çoğalması, apoptoz, epitel-mezenkimal geçiş, hücre göçü ve anjiyogenez (damarlanma) dahil olmak üzere, tümörün çeşitli gelişim fazlarını etkilediği bildirilmiştir (He & ark., 2014). Diosgenin, apoptotik hücre ölümünün uyarılması ve malign transformasyonunun önlenmesinde çok önemlidir. Diosgenin ile antikanser mekanizmaları üzerine yapılan araştırmalar, 2011 yılı öncesinde, esasen büyümeyi inhibe etme ve apoptozu uyarma üzerine yoğunlaşmıştı ve son yıllara kadar, tümör metastazını önlemek için diosgenin mekanizmaları hakkında sınırlı bilgi mevcuttu (Raju & Mehta, 2009; Mao & ark., 2012).

Hücre çoğalması ve apoptoz, homeostazın sürdürülmesinde büyük rol oynamaktadır ve bu süreçlerin düzeninin bozulması, kanserin bir işaretidir (Corbiere & ark., 2004). Diosgenin'in osteosarkom hücrelerinde, KBM-5 hücrelerinde ve meme kanseri hücrelerinde 50 µmol·L⁻¹ konsantrasyonda, hücre döngüsünü bloke ettiği bildirilmiştir. Ayrıca diosgenin, 10 ila 60 µmol ~ L⁻¹ arasında değişen konsantrasyonlarda kullanıldığında, dışsal veya Kaspaz-3'te birleşen iç (mitokondriyal) ölüm yoluyla apoptoza yol açar veya bağımsız olarak bu apoptozu indükler (Cailleateau, Liagre & Beneytout, 2009). Yakın tarihli bir çalışmada; 5 µmol ~ L⁻¹ diosgenin, A549

akciğer kanserinde telomeraz etkinliğini baskılayarak hücrel apoptoz indüksiyonundan sorumlu olabileceğini göstermiştir (Mohammadi & ark., 2013). Dahası, *in vitro* olarak 35 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ IC₅₀'ye sahip tirozidler ve 20 ve 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ *in vivo* dozlarda, diosgenin'in büyüme baskılayıcı etkisi de gösterilmiştir (Bian & ark., 2013).

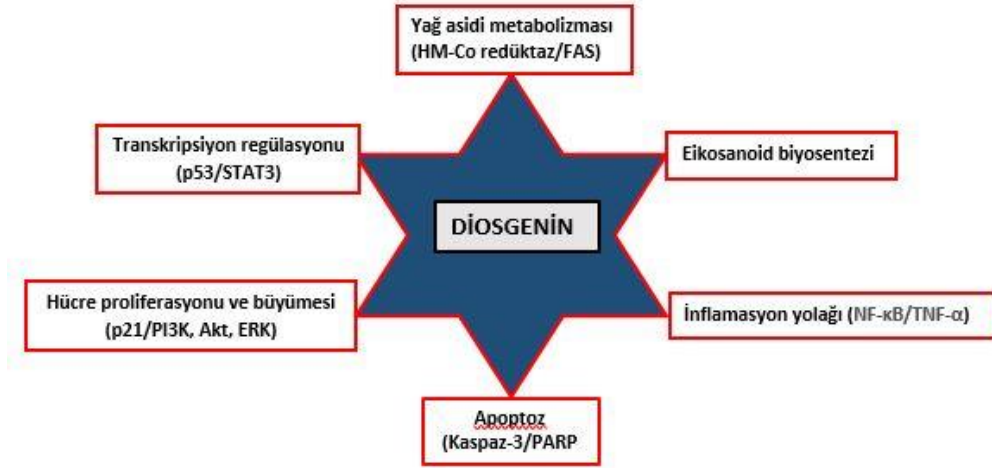
Primer tümör invazyonunun başlatıcı adımlarından biri, epiteliyal mezenkimal geçiştir (EMT). Bu süre boyunca tümör hücreleri, epitel belirteçlerini kaybeder ve kök benzeri özellikler ve göç eden fenotip veren mezenkimal nitelik kazanır. E-cadherin'in aşağı regülasyonu ve Vimentin, Ncadherin ve $\alpha 5\beta 1$ integrin gibi, mezenkimal belirteçlerin yukarı regülasyonu, genellikle EMT ile ilişkilidir (Zhou, Zhang & Han, 2014; Mani & ark., 2008).

Chang & ark. (2011); diosgenin'in (1-10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), prostat kanseri hücrelerinde Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), vimentin ve MDM2 proteini'nin yukarı regülasyonunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini ve E-cadherin'in ekspresyonunu ise etkilemediğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde, diosgenin'in (10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) α -düz kas aktininde (α -SMA) yüksek glukoz ile uyarılan artışı belirgin şekilde baskılaması ve HK-2 hücrelerinde E-cadherin'de azalmaya yol açması, diosgenin'in EMT yolağı aracılığıyla yüksek glukoz ile indüklenen renal tübüler fibroza antagonize olduğunu düşündürmektedir (Chang & ark., 2011). Ayrıca Mao & ark. (2012), hipoksik mimik mikro ortamda 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ diosgenin'in mide kanseri BGC-823 hücrelerini inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu da E-cadherin ve integrin5'in artmış ekspresyonu ve azalmış integrin $\beta 6$ seviyesiyle ilişkili olabilir (Mao & ark., 2012).

Anormal hücre göçü, kanserdeki metastatik hücrelerin belirgin bir özelliğidir. Kanser hücrelerinin göç işlemi, aktin hücre iskeletinin uygun biçimde yeniden modellenmesini gerektirir. Cdc42, aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini sağlayan küçük GTPazların önemli bir üyesidir. Buna ek olarak, Vav2 ile Cdc42 etkinleşmesinin indüksiyonu, meme kanseri hücrelerinin invazyonuna ve metastazına neden olur. He ve ark. (2014); insan meme kanseri-MB-231 hücrelerinde, 5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ diosgenin'in aktin polimerizasyonunu ve Vav2 fosforilasyonunu önemli ölçüde baskıladığını ve Cdc42 etkinleşmesini ise azalttığını buldular. Bu bulgu, diosgenin'in antimetastatik potansiyeline atfedilebilir (He & ark., 2014; Wang & ark., 2005)

Yukarı akım sinyal yolları (PI3K-Akt-mTOR ve MAPK gibi); agresif ve tedaviye dirençli malignitelerde başlıca rol almaktadır. Diosgenin'in skuamöz hücreli karsinom, meme kanseri ve prostat kanseri hücrelerinde, PI3K-Akt-mTOR sinyal yolunu bozarak tümörojenez baskıladığı bildirilmiştir (Gutiérrez & ark., 2013; Liu & ark., 2012; McVeigh & ark., 1992).

Dahası diosgenin; ERK, JNKs ve p38 MAPK olmak üzere 3 farklı MAPK grubu ile kanser hücresi büyümesi ve metastazına müdahale eder. Karaciğer kanseri HepG2 hücrelerinde, apoptozu tetiklemek için diosgenin'in (40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) güçlü bir şekilde ROS ürettiğini gösterilmiştir (Das & ark., 2012; Srinivasan & ark., 2009). Diosgenin, bunu JNK/p38 MAPK etkinleşmesi için kritik yukarı akım sinyali olan ASK1'in etkinleşmesi yolu ile yapar. Buna karşılık JNK sinyallemesinin, skuamöz hücreli karsinom ve insan prostat kanseri hücrelerinde diosgenin (20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) tarafından önemli ölçüde baskılandığı gösterilmiştir. Diğer yandan, diosgenin'in (40 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) ERK aktivasyonu üzerindeki etkisine ilişkin karşıt sonuçlar, HEL hücrelerinde ve K562 hücrelerinde bulunmuştur. Diosgenin'in MAPK yolu üzerindeki etkilerinin, hücre tipine ve doza bağlı olduğuna inanılmaktadır. Buna ek olarak, nükleer Faktör- κB (NF- κB) ve STAT3, kansere bağlı inflamasyonun ana regülatörleri olarak ortaya çıkmış ve tümörojenez katkıda bulunmuştur. Önceki çalışmalar, diosgenin'in NF- κB ve STAT3 üzerindeki inhibe edici etkilerinin, tümör hücre çoğalması, apoptozun indüklenmesi ve invazyon inhibisyonunun baskılanmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir (Bertrand & ark., 2008; Li & ark., 2010; Liagre & ark., 2005).



Şekil 2. Diosgenin'in tümöröenezdeki etkisi

Diosgenin'in Nörodejeneratif Hastalıklara Etkisi

Çok sayıda çalışma, diosgeninin nörolojik hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yararlı olduğunu bildirmiştir. Terapötik mekanizmaları, farklı sinyal yollarının aracılığına dayanmaktadır ve bu yolların hedeflenmesi, nörolojik hastalıklar için etkili terapötik ajanların geliştirilmesine yol açabilir (Cai & ark. 2020). Çeşitli proinflatuar sitokinlerin aşırı üretimi, nörodejeneratif bozukluklarda nörotoksisite ile sonuçlanabilir. Mikroglial aktivasyonun, nörodejeneratif bozukluklarda erken ve devam eden bir aşama olduğunu bildirilmektedir. Mikroglial aktivasyonun inhibe edilmesi, proinflatuar sitokinlerin baskılanmasına neden olarak nöroinflamasyon belirteçlerinin modülasyonu yoluyla nörodejeneratif bozuklukların ilerlemesini önleyerek tedaviler geliştirmek için pratik bir stratejidir. Birçok nörodejeneratif hastalıklarda inflamasyonun önemli rolleri vardır. Beyinle ilgili hastalıklarda mikroglia hücreleri aktif hale geçer. Aktifleşen mikroglialardan, NO, Tnf- α ve IL-1 β gibi birçok proinflatör etkili maddelerin salınımına neden olur. Fakat aynı zamanda aktifleşen mikroglialardan antiinflatuar etkili sitokinlerin sentezi de artar (Du & ark., 2017).

Binesh, Devaraj, & Halagowder (2018), aterojenik bir diyetle tedavi edilen Wistar sıçanlarının karaciğeri ve beyindeki enflatuar mediatörlerin inhibisyonunda diosgeninin etkinliğini araştırdıkları çalışmada, COX-2, TNF- α ve NF- κ Bp65'in aşağı regülasyonu yoluyla sıçanların kalbinde, karaciğerinde ve beyinde aterojenik diyet tarafından tetiklenen enflatuar mediatörleri inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Sonuç olarak, doğal kaynakların hastalıkların tedavisinde kullanılması ve bu kaynaklardan hareketle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi, son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir konu haline gelmiştir. Diosgenin, bitki aleminde yaygın olarak bulunan saponinlerin steroidal aglikon yapısında olan glikozidlerdendir. Yapılan çalışmalar ile diosgenin'in antidiyabetik, anti-oksidan, anti-inflatuar, antipiretik, anti-ülser, hipokolesterolemik, immun-modulatör, yara iyileştirici, MSS stimülanı, antikanser, gastroprotektif ve kemopreventif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de diosgenin, birçok hastalığın önlenmesi ya da tedavisinde etkili bir molekül olabilir. Diosgenin gibi toksik olmayan doğal ürünler, tek başına veya konvansiyonel ilaçlar ile kombinasyon halinde, hastalık oluşumu ve ilerlemesinin önlenmesi ve/veya tedavide yararlı olabilir. Bitkisel kaynaklı biyo-etkin moleküller, yeni ilaçların keşfinde önemli bir kaynak oluşturmaktadır. Yine de klinik öncesi bulguları doğrulamak, doğal bileşiklerin etkili ve güvenli kullanımını göstermek için ek klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Al-Habori M, Raman A, Lawrence MJ & Skett P. (2001). In vitro effect of fenugreek extracts on intestinal sodium-dependent glucose uptake and hepatic glycogen phosphorylase A. *Int J Exp Diabetes Res.*;2(2):91-9. doi: 10.1155/edr.2001.91. PMID: 12369721; PMCID: PMC2478541.

Au AL, Kwok CC, Lee AT, Kwan YW, Lee MM, Zhang RZ, Ngai SM, Lee SM, He GW & Fung KP. (2004) Activation of iberiotoxin-sensitive, Ca²⁺-activated K⁺ channels of porcine isolated left anterior descending coronary artery by diosgenin. *Eur J Pharmacol* 502: 123-133. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.08.045.

Bertrand, J., Liagre, B., Bégaud-Grimaud, G., Jauberteau, M. O., Cardot, P., Beneytout, J. L., & Battu, S. (2008). Study of diosgenin-induced apoptosis kinetics in K562 cells by Sedimentation Field Flow Fractionation. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 869(1-2), 75–83. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.05.024>

Bian, D., Li, Z., Ma, H., Mu, S., Ma, C., Cui, B., Gao, L., & Zhao, J. (2011). Effects of diosgenin on cell proliferation induced by IGF-1 in primary human thyrocytes. *Archives of pharmacal research*, 34(6), 997–1005. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0617-y>

Binesh A., Devaraj S. N. & Halagowder D. (2018). Atherogenic diet induced lipid accumulation induced NFκB level in heart, liver and brain of Wistar rat and diosgenin as an anti-inflammatory agent. *Life Sciences*. 196:28–37.

Cai B, Zhang Y, Wang Z, Xu D, Jia Y, Guan Y, Liao A, Liu G, Chun C & Li J. (2020). Therapeutic Potential of Diosgenin and Its Major Derivatives against Neurological Diseases: Recent Advances. *Oxid Med Cell Longev*. 2020:3153082.

Cailleteau, Liagre & Beneytout, (2009). A proteomic approach to the identification of molecular targets in subsequent apoptosis of HEL cells after diosgenin-induced megakaryocytic differentiation. *J Cell Biochem*, **107**, **4**, 785-796.

Chai, E. Z., Siveen, K. S., Shanmugam, M. K., Arfuso, F., & Sethi, G. (2015). Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer. *The Biochemical journal*, 468(1), 1–15. <https://doi.org/10.1042/BJ20141337>

Chang, H. Y., Kao, M. C., Way, T. D., Ho, C. T., & Fu, E. (2011). Diosgenin suppresses hepatocyte growth factor (HGF)-induced epithelial-mesenchymal transition by down-regulation of Mdm2 and vimentin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 59(10), 5357–5363. <https://doi.org/10.1021/jf200598w>

Contreras-Pacheco María de Lourdes, Fernando Santacruz-Ruvalcaba, Jorge A. García-Fajardo, José de Jesús Sánchez G., Mario A. Ruíz L., Mirna Estarrón-Espinosa & Arturo Castro-Castro (2013). Diosgenin quantification, characterisation and chemical composition in a tuber collection of *Dioscorea* spp. in the state of Jalisco, Mexico Volume, 48, 10, 2111-2118

Corbiere, C., Liagre, B., Terro, F., & Beneytout, J. L. (2004). Induction of antiproliferative effect by diosgenin through activation of p53, release of apoptosis-inducing factor (AIF) and modulation of caspase-3 activity in different human cancer cells. *Cell research*, 14(3), 188–196. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290219>

Çıkladilmez Ş. (2013). Diyabet Tedavisinde Kullanılan Bitkiler ve Bitkisel Ürünler

Das S, Dey KK, Dey G, Pal I, Majumder A, MaitiChoudhury S, S C. kundu & M Mandal (2012). Antineoplastic and Apoptotic Potential of Traditional Medicines Thymoquinone and Diosgenin in Squamous Cell Carcinoma. *PLoS ONE* 7(10): e46641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046641>

Dias KL, Correia Nde A, Pereira KK, Barbosa-Filho JM, Cavalcante KV, Araújo IG, Silva DF, Guedes DN, Neto Mdos A, Bendhack LM & Medeiros IA (2007). Mechanisms involved in the vasodilator effect induced by diosgenin in rat superior mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*, 574: 172-178.

Du L., Zhang Y., Chen Y., Zhu J., Yang Y., Zhang H. L. (2017). Role of microglia in neurological disorders and their potentials as a therapeutic target. *Molecular Neurobiology*. 54(10):7567–7584.

Esfandiarei, M., Lam, JT, Yazdi, SA, Kariminia, A, Dorado, JN, & Kuzeljevic, BJ, (2011). *Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 336:925-939

Esser, N., Legrand-Poels, S., Piette, J., Scheen, A. J., & Paquot, N. (2014). Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 105(2), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>

Fuller, S., & Stephens, J. M. (2015). Diosgenin, 4-hydroxyisoleucine, and fiber from fenugreek: mechanisms of actions and potential effects on metabolic syndrome. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 6(2), 189–197. <https://doi.org/10.3945/an.114.007807>

Ghosh, S., More, P., Derle, A., Patil, A. B., Markad, P., Asok, A., Kumbhar, N., Shaikh, M. L., Ramanamurthy, B., Shinde, V. S., Dhavale, D. D., & Chopade, B. A. (2014). Diosgenin from *Dioscorea bulbifera*: novel hit for treatment of type II diabetes mellitus with inhibitory activity against α -amylase and α -glucosidase. *PloS one*, 9(9), e106039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106039>

Gutiérrez, E., Flammer, A. J., Lerman, L. O., Elizaga, J., Lerman, A., & Fernández-Avilés, F. (2013). Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease. *European heart journal*, 34(41), 3175–3181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs351>

Gümüş R. (2013). Kuzu Rasyonlarına Katılan Saponin (*Yucca Schidigera*) Besi Performansı, Bazı Rumen ve Kan Parametreleri ile İmmun Sistem ve Karaciğer Dokusundaki Antioksidan Metabolizma Üzerine Etkisi, Atatürk Üniversitesi

He, Z., Chen, H., Li, G., Zhu, H., Gao, Y., Zhang, L., & Sun, J. (2014). Diosgenin inhibits the migration of human breast cancer MDA-MB-231 cells by suppressing Vav2 activity. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 21(6), 871–876. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.02.00>

Hirai, S., Uemura, T., Mizoguchi, N., Lee, J. Y., Taketani, K., Nakano, Y., Hoshino, S., Tsuge, N., Narukami, T., Yu, R., Takahashi, N., & Kawada, T. (2010). Diosgenin attenuates inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Molecular nutrition & food research*, 54(6), 797–804. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900208>

Hişmioğulları AA. (2006). Sıçanlarda safra kolestro sekkresyonunu kontrol eden ABCG5 ve ABCG8 genlerinin taurodehidrokolik asit ile uyandırılması., Ankara

Huang, C. H., Ku, C. Y., & Jan, T. R. (2009). Diosgenin attenuates allergen-induced intestinal inflammation and IgE production in a murine model of food allergy. *Planta medica*, 75(12), 1300–1305. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185578>

Jayachandran, K. S., Vasanthi, H. R., & Rajamanickam, G. V. (2009). Antilipoperoxidative and membrane stabilizing effect of diosgenin, in experimentally induced myocardial infarction. *Molecular and cellular biochemistry*, 327(1-2), 203–210. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0058-9>

Kalailingam, P., Kannaian, B., Tamilmani, E., & Kaliaperumal, R. (2014). Efficacy of natural diosgenin on cardiovascular risk, insulin secretion, and beta cells in streptozotocin (STZ)-induced

diabetic rats. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 21(10), 1154–1161. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.04.005>

Kim, J. E., Go, J., Koh, E. K., Song, S. H., Sung, J. E., Lee, H. A., Kim, D. S., Son, H. J., Lee, H. S., Lee, C. Y., Hong, J. T., & Hwang, D. Y. (2016). Diosgenin effectively suppresses skin inflammation induced by phthalic anhydride in IL-4/Luc/CNS-1 transgenic mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 80(5), 891–901. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1135040>

Küçükkurt İ. (2007). *Diyette Farklı Miktarlarda Yuccaschidigera Tozu Katılmasının Sıçanlarda Plazma Leptin, İnsulin ve Troid Hormonları ile Bazı Biyokimyasal Parametrelere Etkilerinin Araştırılması*, Afyonkarahisar, 2007.

Küçükkurt İ., & Fidan A.F. (2008). *Saponinler ve Bazı Biyolojik Etkileri*, Kocatepe Üniversitesi

Li, F., Fernandez, P. P., Rajendran, P., Hui, K. M., & Sethi, G. (2010). Diosgenin, a steroidal saponin, inhibits STAT3 signaling pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer letters*, 292(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.12.003>

Liagre, B., Bertrand, J., Leger, D. Y., & Beneytout, J. L. (2005). Diosgenin, a plant steroid, induces apoptosis in COX-2 deficient K562 cells with activation of the p38 MAP kinase signalling and inhibition of NF-kappaB binding. *International journal of molecular medicine*, 16(6), 1095–1101.

Liu, K., Zhao, W., Gao, X., Huang, F., Kou, J., & Liu, B. (2012). Diosgenin ameliorates palmitate-induced endothelial dysfunction and insulin resistance via blocking IKK β and IRS-1 pathways. *Atherosclerosis*, 223(2), 350–358.

Mani, S. A., Guo, W., Liao, M. J., Eaton, E. N., Ayyanan, A., Zhou, A. Y., Brooks, M., Reinhard, F., Zhang, C. C., Shipitsin, M., Campbell, L. L., Polyak, K., Brisken, C., Yang, J., & Weinberg, R. A. (2008). The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 133(4), 704–715. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.027>

Manivannan, J., Balamurugan, E., Silambarasan, T., & Raja, B. (2013). Diosgenin improves vascular function by increasing aortic eNOS expression, normalize dyslipidemia and ACE activity in chronic renal failure rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 384(1-2), 113–120. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1788-2>

Manivannan, J., Barathkumar, T. R., Sivasubramanian, J., Arunagiri, P., Raja, B., & Balamurugan, E. (2013). Diosgenin attenuates vascular calcification in chronic renal failure rats. *Molecular and cellular biochemistry*, 378(1-2), 9–18. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1588-8>

Mao, Zhu-Jun, Qian-Jue Tang, Ci-An Zhang, Zhi-Feng Qin, Bin Pang, Pin-kang Wei, Bo Liu, & Yuan-Neng Chou. 2012. "Anti-Proliferation and Anti-Invasion Effects of Diosgenin on Gastric Cancer BGC-823 Cells with HIF-1 α shRNAs" *International Journal of Molecular Sciences* 13, no. 5: 6521-6533. <https://doi.org/10.3390/ijms13056521>

McAnuff, M. A., Omoruyi, F. O., Morrison, E. Y., & Asemota, H. N. (2005a). Changes in some liver enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed saponin extract from bitter yam (*Dioscorea polygonoides*) or commercial diosgenin. *The West Indian medical journal*, 54(2), 97–101.

McAnuff, M.A., Harding, W.W., Omoruyi, F.O., Jacobs, H., Morrison, E.Y. & Asemota, H.N. (2005b). Hypoglycemic Effects of Steroidal Saponins Isolated from Jamaican Bitter Yam, *Dioscorea polygonoides*. *Food and Chemical Toxicology*, 43, 1667-1672. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2005.05.008>

McAnuff-Harding, M. A., Omoruyi, F. O., & Asemota, H. N. (2006). Intestinal disaccharidases and some renal enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats fed saponin extract from bitter yam (*Dioscorea polygonoides*). *Life sciences*, 78(22), 2595–2600. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.10.046>

McVeigh, G. E., Brennan, G. M., Johnston, G. D., McDermott, B. J., McGrath, L. T., Henry, W. R., Andrews, J. W., & Hayes, J. R. (1992). Impaired endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 35(8), 771–776. <https://doi.org/10.1007/BF00429099>

Meagher L.P., Smith B.L., & Wilkins A.L. (2001). Metabolism of diosgenin-derived saponins: implications for hepatogenous photosensitization diseases in ruminants, *Animal Feed Science and Technology*, 91, 3–4, 157-170.

Mohammad, R. Y., Somayyeh, G., Gholamreza, H., Majid, M., & Yousef, R. (2013). Diosgenin inhibits hTERT gene expression in the A549 lung cancer cell line. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 14(11), 6945–6948. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.11.6945>

Parama D, Boruah M, Yachna K, Rana V, Banik K, Harsha C, Thakur KK, Dutta U, Arya A, Mao X, Ahn KS & Kunnumakkara AB (2020). Diosgenin, a steroidal saponin, and its analogs: Effective therapies against different chronic diseases. *Life Sci*. 260:118182. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118182. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32781063.

Pari, L., Monisha, P., & Mohamed Jalaludeen, A. (2012). Beneficial role of diosgenin on oxidative stress in aorta of streptozotocin induced diabetic rats. *European journal of pharmacology*, 691(1-3), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.06.038>

Patel, K., Gadewar, M., Tahilyani, V., & Patel, D. K. (2012). A review on pharmacological and analytical aspects of diosgenin: a concise report. *Natural Products and Bioprospecting*, 2(2), 46–52. <https://doi.org/10.1007/s13659-012-0014-3>

Raju, J., & Mehta, R. (2009). Cancer chemopreventive and therapeutic effects of diosgenin, a food saponin. *Nutrition and cancer*, 61(1), 27–35. <https://doi.org/10.1080/01635580802357352>

Raju, J., & Rao, C.V. (2012). Diosgenin, a Steroid Saponin Constituent of Yams and Fenugreek: Emerging Evidence for Applications in Medicine.

Salimeh, A., Mohammadi, M., & Rashidi, B. (2013). Preconditioning with diosgenin and treadmill exercise preserves the cardiac toxicity of isoproterenol in rats. *Journal of physiology and biochemistry*, 69(2), 255–265. <https://doi.org/10.1007/s13105-012-0208-5>

Semwal P, Painuli S, Abu-Izneid T, Rauf A, Sharma A, Daştan SD, Kumar M, Alshehri MM, Taheri Y, Das R, Mitra S, Emran TB, Sharifi-Rad J, Calina D & Cho WC. (2022). Diosgenin: An Updated Pharmacological Review and Therapeutic Perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2022:1035441.

Singh, M., Hamid, A. A., Maurya, A. K., Prakash, O., Khan, F., Kumar, A., Aiyelaagbe, O. O., Negi, A. S., & Bawankule, D. U. (2014). Synthesis of diosgenin analogues as potential anti-inflammatory agents. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 143, 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.04.006>

Srinivasan, S., Koduru, S., Kumar, R., Venguswamy, G., Kyprianou, N., & Damodaran, C. (2009). Diosgenin targets Akt-mediated prosurvival signaling in human breast cancer cells. *International journal of cancer*, 125(4), 961–967. <https://doi.org/10.1002/ijc.24419>

Temel, R. E., Brown, J. M., Ma, Y., Tang, W., Rudel, L. L., Ioannou, Y. A., Davies, J. P., & Yu, L. (2009). Diosgenin stimulation of fecal cholesterol excretion in mice is not NPC1L1 dependent. *Journal of lipid research*, 50(5), 915–923. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800631-JLR200>

Thankappan, Smitha S. (2014). Micropropagation techniques, germplasm conservation and genetic transformation studies in *Dioscorea prazeri*, chapter 3, Diosgenin extraction and characterization in *Dioscorea prazeri*, 2014.

Uchida, K., Takase, H., Nomura, Y., Takeda, K., Takeuchi, N., & Ishikawa, Y. (1984). Changes in biliary and fecal bile acids in mice after treatments with diosgenin and beta-sitosterol. *Journal of lipid research*, 25(3), 236–245.

Uemura, T., Goto, T., Kang, M. S., Mizoguchi, N., Hirai, S., Lee, J. Y., Nakano, Y., Shono, J., Hoshino, S., Taketani, K., Tsuge, N., Narukami, T., Makishima, M., Takahashi, N., & Kawada, T. (2011). Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXR α activity in HepG2 cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obese diabetic mice. *The Journal of nutrition*, 141(1), 17–23. <https://doi.org/10.3945/jn.110.125591>

Uemura, T., Hirai, S., Mizoguchi, N., Goto, T., Lee, J. Y., Taketani, K., Nakano, Y., Shono, J., Hoshino, S., Tsuge, N., Narukami, T., Takahashi, N., & Kawada, T. (2010). Diosgenin present in fenugreek improves glucose metabolism by promoting adipocyte differentiation and inhibiting inflammation in adipose tissues. *Molecular nutrition & food research*, 54(11), 1596–1608. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900609>

Wang, W., Goswami, S., Sahai, E., Wyckoff, J. B., Segall, J. E., & Condeelis, J. S. (2005). Tumor cells caught in the act of invading: their strategy for enhanced cell motility. *Trends in cell biology*, 15(3), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2005.01.003>

Xu, L., Liu, Y., Wang, T., Qi, Y., Han, X., Xu, Y., Peng, J., & Tang, X. (2009). Development and validation of a sensitive and rapid non-aqueous LC-ESI-MS/MS method for measurement of diosgenin in the plasma of normal and hyperlipidemic rats: a comparative study. *Journal of chromatography. B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 877(14-15), 1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2009.03.039>

Yamada, T., Hoshino, M., Hayakawa, T., Ohhara, H., Yamada, H., Nakazawa, T., Inagaki, T., Iida, M., Ogasawara, T., Uchida, A., Hasegawa, C., Murasaki, G., Miyaji, M., Hirata, A., & Takeuchi, T. (1997). Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats. *The American journal of physiology*, 273(2 Pt 1), G355–G364. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1997.273.2.G355>

Yamaguchi, A.; Tazuma, S.; Ochi, H., & Chayama, K. (2003). Choleric action of diosgenin is based upon the increases in canalicular membrane fluidity and transporter activity mediating bile acid independent bile flow *Hepatology Research*, 25, 3, 287-295.

Zhou, X. M., Zhang, H., & Han, X. (2014). Role of epithelial to mesenchymal transition proteins in gynecological cancers: pathological and therapeutic perspectives. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 35(10), 9523–9530. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2537-1>

Tutuklu ve Hükümlü Adli Psikiyatri Servislerine Genel Bakış

Burcu SİRLIER EMİR¹

Giriş

Adli psikiyatri, yargıya intikal etmiş olaylarda yargı organları tarafından talep edildiği takdirde, kişinin işlediği suça karşı ceza sorumluluğunun belirlendiği, bunun yanı sıra psikiyatrik hastalığa sahip olan bireylerin tedavi edildiği, rehabilite edilip topluma kazandırıldığı hukuk ve sağlığın bir kesişim noktasıdır (Özcanlı & Ortaköylü, 2011). Adli psikiyatri yalnızca bilirkişilik sürecinde değil tedavi basamağında da kilit rol üstlenen bir alandır (Sercan, 2007). Tedavide hedeflenen amaç ise; psikiyatrik hastalığı kontrol altında tutmak, remisyonu devamını ettirmek, kişiyi topluma kazandırmak, tekrardan oluşabilecek suçun önüne geçip toplumun huzurunu ve güvenliğini sağlamaktır (Yanık, 2007). Dünyada gün geçtikçe hem tutuklu ve hükümlü sayısı hem de psikiyatrik tedaviye ihtiyaç duyan mahkum sayısının artması adli psikiyatri servislerinin ve kapasitelerinin artmasını beraberinde getirmiştir (Priebe at al., 2005; Priebe at al., 2008). Bu gereksinimden dolayı ülkemizde de Tutuklu ve Hükümlü Adli Psikiyatri (THAP) servisleri açılmıştır ve sayılarının artması için çalışmalar yapılmaktadır. Yazımızda THAP servisleri ve işleyişiyle ilgili konulara değinilecektir.

Tarihçe, Dünyada tutuklu ve hükümlü adli psikiyatri hizmetleri

Psikiyatrideki 1950'den beri ruh sağlığında yapılan reformlarla beraber adli psikiyatri alanında da değişimler olmuştur. Özellikle gelişmiş ülkelerde uygulanmaya başlanan “deinstutializasyon” yani kurumsuzlaştırma olarak adlandırılan bir görüş ön plana çıkmıştır. Bu görüşe göre; büyük depo hastanelerin yatak sayısının azaltılması veya kapatılması bunun yerine tedavi ve bakımın toplum içerisinde yapılması, ailenin ve toplumun aktif görev alması amaçlanmıştır (Honkonen, Saarinen & Salokangas, 1999). Son yıllarda adli psikiyatri tedavilerin artmasına bağlı adli servisteki yatışların artışı, adli psikiyatri alanında bu akımın yerini “reinstutializasyon”a bırakmasına neden olmuştur (Priebe at al., 2005).

Çoğu ülke, adli psikiyatri işleyişi ve güvenlik konusunda ortak paydada birleşmeler de her ülkenin yasalarına, kültürel yapısına göre farklılıklar görülmektedir (Every-Palmer at al., 2014). İtalya'da tutuklu ve hükümlülerin psikiyatrik tedavileri 2002 yılına kadar Adalet Bakanlığı'nın denetiminde altı büyük hastanede yapılırken 2008 yılında çıkarılan kanun sonrasında büyük hastaneler yerini daha az kapasiteli, toplumda güvenli yerleşim birimlerine bırakmıştır. Böylece hastane temelli bir bakım modelinden toplum temelli bir bakım modeline geçilmiştir (Peloso, D'Alema & Fioritti, 2014; OCİ, 2015). Avustralya'da mahkumlara özel cezaevlerinde psikiyatri servisleri yer almaktadır ve cezaevine ilk girişte mahkumların psikiyatrik muayeneleri yapılmaktadır (Every-Palmer at al., 2014). Rusya yedi çok yüksek kapasiteli hastanesiyle geleneksel olarak hastane temeline dayanan tedaviyi devam ettirmekte, sevki yapılan mahkumlar bu büyük hastanelerde tedavi edilmektedir (Every-Palmer at al., 2014). Amerika Birleşik Devletlerinde ilk girişte mahkumlar ruhsal muayeneden geçmekte, cezaevlerinde bulunan psikiyatri ünitelerinde takip edilmekte, hastalığın artması halinde bölge hastanelerine sevki yapıp tedavi edilmekte, tedavisi bittiği takdirde cezaevine gönderilmektedir (Smith, Sawyer & Way, 2002). İngiltere'de yüksek, orta ve düşük olmak üzere adli psikiyatri servisleri üçe ayrılmıştır. Tehlike derecesine göre yatış yerleri belirlenmektedir, tehlike azaldıkça daha düşük düzeye geçiş yapılmaktadır (NHS England, 2015). Almanya'da

1 Unvan, kurum, e-mail

mahkumlara cezaevinde, yüksek güvenlikli psikiyatri hastanelerinde veya genel hastanenin psikiyatri servislerinde hizmet verilmektedir (Konrad & Vollm, 2014).

Ülkemizdeki işleyişe bakacak olursak; tutuklu ve hükümlülerde ilk tedavi hizmeti bulunduğu cezaevine bağlı birimler veya revirlerde aile hekimlerince sağlanmakta, bu talep genellikle verilen dilekçeye istinaden yapılmaktadır. İleri tetkik ve tedavi için şehir hastaneleri, devlet hastaneleri hatta gerekirse üniversite hastanelerine gönderilmektedir. Psikiyatrik hastalığı olup yatışı gerekmeyen, 5275 sayılı Kanun'un 18'inci maddesi kapsamında cezaevine gönderilen mahkumların takip ve tedavisi; İstanbul(Metris), Adana, Samsun, Manisa, Elazığ'da bünyesinde bulunan rehabilitasyon merkezlerinde yapılmaktadır (TBMM, 2015). Psikiyatrik hastalığı olan tutuklu ve hükümlülerin yatışları fiziki şartları ve kapasitesi yeterli olmasa da ruh sağlığı ve hastalıkları hastanelerinin mahkum servisinde ve THAP servislerinde olmaktadır. Yıllarca ruh sağlığı ve hastalıkları hastanelerinde bulunan mahkum servisleri, güvenlik derecesi arttırılarak ve fiziki koşulları düzeltilerek şehir hastanelerinin faaliyet göstermesiyle beraber, şehir hastanesi kampüsünde bulunan THAP servislerine taşınmaya başlamıştır. Bu servisler Sağlık Bakanlığı'na bağlı olsa da hastane dışındaki güvenlik; İç İşleri Bakanlığı'nın sağladığı askeri personel, hastane içindeki güvenlik ise Adalet Bakanlığı'nın sağladığı infaz koruma memurlarına bağlı koordineli olarak yürütülmektedir (Ger & Türkcan, 2014).

Suç kavramı, Tutuklu ve hükümlü adli psikiyatri servis uygulamaları

Suç insanın varoluşundan beri önemli bir toplumsal sorun olmuştur ve olmaya devam etmektedir. Suç; yasalarla belirlenen, belirlenene uygun olarak işlenmiş, toplum huzurunu bozup zarar veren, hukuka aykırı hareket, eylem, davranışlar olarak tanımlanırken, pratikte ise; bir kişinin kanunla yapmaya mecbur olduklarını yapmaması, yapmamaya mecbur olduklarını ise yapması olarak tanımlanabilmektedir (Anayurt, 2016). Kişinin işlediği suçtan sorumlu olabilmesi için suçu iradesiyle, ne tür sonuçlar doğurabileceğini bilerek, alacağı cezayı ön görerek yapmış olması gerekmektedir (Öncü & Sercan, 2014). Psikiyatrinin ceza hukukuna rehberlik ettiği nokta ise; kişinin ceza sorumluluğunun olup olmadığını belirlemektir (Soysal, 2012). Türk Ceza Kanunu'nun (TCK) 32.maddesinde ceza ehliyeti ele alınmıştır. TCK 32/1 maddesine göre; kişi işlediği fiilin anlam ve sonuçlarını algılayamıyorsa veya bu fiille ilgili davranışlarını yönlendirme yeteneği önemli ölçüde azalmışsa ceza verilemez. TCK 32/2 maddesinde ise; kişinin işlediği fiille ilgili davranışlarını yönlendirme yeteneği azalmış olduğu takdirde ceza indirimi verilir veya ceza süresi aynı kalarak akıl hastalarına özgü güvenlik tedbiri şeklinde uygulanabilir. Güvenlik tedbiri TCK 57. maddede ele alınmıştır. Bu maddeye göre; güvenlik tedbirine hükmedilen hastalar koruma ve tedavi amacıyla yüksek güvenlikli sağlık kurumunda koruma ve tedavi altına alınır. Yerleştirildiği kurum tarafından düzenlenen sağlık kurulu raporunda toplum açısından tehlikeliliğinin geçtiği ya da büyük ölçüde azaldığı yönünde rapor düzenlenmesi durumunda mahkeme kararı ile serbest bırakılabilir. TCK 57. maddesi gereği koruma ve tedavi ülkemizde yalnızca yüksek güvenlikli adli psikiyatri hastanelerinde değil, sayıları yeterli olmadığı için ruh sağlığı ve hastalıkları hastanelerinde de yapılmaktadır (Öncü & Sercan, 2014). Bazen TCK 32 maddesine ayaktan başvurularla karar verilebilirken bazen müşahede kararı çıkartılıp adli psikiyatri servislerinde yatış sonrası da karar verilebilmektedir. Müşahede kararında yani Ceza Muhakemesi Kanunu (CMK) 74. maddede kişinin ceza sorumluluğu olup olmadığının tespiti için üç haftayı geçmemek üzere yatırılması ve gözlem sonrası hakkında karar verilmesi istenir (Öncü & Sercan, 2014). TCK 32, TCK 57, CMK 74. maddelerinin uygulaması tutuklu veya hükümlülerde THAP biriminde yapılmaktadır.

Ceza ehliyetinin belirlenmesinin haricinde tutuklu ve hükümlülerde başka bilirkişilik hizmetleri de verilmektedir. Konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından tutuklu ve hükümlü kavramlarına değinmekte fayda vardır. Tutuklu ve hükümlü birbirinden farklı terimlerdir. Tutukluluk halinde suç kesinleşmemiştir, hakkında bir karar verilmemiştir, yargı süreci devam etmektedir. Hükümlü ise; işlediği suç kesinleşmiştir, cezası onaylanmıştır (Eren, 2012). Yani tutukluluk süresince kişinin işlediği suça yönelik ceza ehliyeti sorulabilir, gözlem kararı istenebilir ve ya güvenlik tedbirine hükmedilebilir.

Ceza ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanun (CGTİHK) 16. maddesi gereği hükümlüde akıl hastalığı tespit edilirse infazı geriye bırakılır, TCK 57. Maddesinde belirlenen sağlık kurumlarında iyileşinceye kadar koruma ve tedavi altına alınır. CGTİHK 116. maddeye göre bu hükümler, tutuklulara da aynı şekilde uygulanabilmektedir (Ger & Türkcan, 2014). Bu maddenin uygulanabilirliği için THAP birimlerinde bilirkişilik istenmektedir. CGTİHK 18. madde de 'Akıl hastalığı dışında başka ruhsal hastalığı bulunup ruh sağlığı ve hastalıkları hastanesinde yatışına gerek görülmeyenler, cezalarını belirlenen infaz kurumlarının mahsus yerlerinde infaz ederler' şeklinde belirtilmiştir. Rehabilitasyon ünitelerine gönderilmelerine gerek olup olmadığı düzenlenen sağlık kurulu raporu ile belirlenir (Alkan, 2005). CGTİHK 48. maddesinde hücre cezası verilen kişinin bu cezanın infazını engelleyecek psikiyatrik bir hastalığı olup olmadığı konusunda görüş istenir. Sağlık raporunda psikiyatrik hastalığı olduğu belirtilirse, iyileşinceye kadar ceza ertelenir, iyileşemeyecek nitelikteyse yerine ziyaretten yoksun bırakma cezası uygulanır (Ger & Türkcan, 2014). T.C. Anayasasının 104. maddesi Cumhurbaşkanlığı affı olarak bilinmektedir. Bu maddeye göre, kronik hastalık veya sakatlık gibi durumlarda cezayı kaldırmak veya hafifletmek Cumhurbaşkanı'nın yetkisindedir. Çoğunlukla hastalık sebebiyle infaz ertelendikten sonra iyileşme olmadığı takdirde sorulmaktadır (Ger & Türkcan, 2014).

Tutuklu ve hükümlü adli psikiyatri servisleri hem bilirkişilik hizmetlerinin yapılarak sağlık kurulu raporlarının düzenlendiği hem de tutuklu ve hükümlülerin yatırılarak tedavilerinin yapıldığı merkezlerdir. Ceza infaz kurumlarının yönetim, dış koruma, tutuklu ve hükümlülerin sevk ve nakillerinin sağlanarak sağlık hizmetlerinin yürütülebilmesi için Adalet, Sağlık ve İç İşleri Bakanlığının ayağını oluşturduğu üçlü protokol yayınlanmıştır. Bu protokolün amacı hizmetlerin düzenli ve iş birliği içerisinde yürütülmesini sağlamaktır (KHGM, 2019). Şehir hastanelerinin açılması ile beraber ruh sağlığı ve hastalıkları hastanesi bünyesinde hizmet veren mahkum servisleri şehir hastaneleri kampüsündeki binalarına taşınmıştır. İlk olarak THAP servisi Elazığ'da hizmete girmiştir. Hedefler doğrultusunda diğer hastanelerde de açılması için çalışmalar devam etmektedir (Karaağaç & Var, 2021).

Sonuç ve öneriler

Şehir hastanelerinin yapılması ile beraber THAP servisleri, planlanan illerde bir kısmı açılmış bir kısmının açılması için faaliyetler sürdürülmektedir. THAP birimlerinin ve mevcut yatak sayılarının artması, adli psikiyatriye ulaşılabilirlik açısından önemli bir gelişmedir. THAP servisleri yaygınlaştırılırken bu birimlerde sunulacak sağlık hizmetleri ile ilgili sınırları net çizilmiş bir mevzuata da ihtiyaç duyulmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011).

Ülkemizde son dönemde sayıları artan ama hala gereksinimin altında olan THAP servisleri hakkında genel bilgiler bu bölümde verilmiştir. THAP servisleri; tutuklu ve hükümlüler hakkında karar verildiği, aynı zamanda tutuklu ve hükümlülerin tedavi edildiği birimlerdir. Psikiyatrik tedavi hizmetlerindeki amaç; yalnızca tedavi etmek değil aynı zamanda bireyi suça iten nedenleri ele alarak kişisel gelişimlerine yardımcı olmak, ileride toplumsal yaşama uyum sağlamaları için desteklemek ve bir daha suça karışmasının önüne geçebilmek gibi koruyucu ve önleyici görevleri üstlenmektir (Kurt, 2007). Psikolog, hemşire ve sosyal hizmet uzmanlarının içinde bulunduğu ekibin, adli psikiyatri eğitiminin yetersiz olmasından dolayı adli psikiyatri alanında eğitim modüllerinin oluşturulmasına ihtiyaç duyulmaktadır (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2011). Özel eğitim almış personelin mevcut izole ortamda hasta ile daha iyi ve etkili iletişim kurabilmesine imkan sağlayacaktır (Söderberg, Wallinius & Hörberg, 2020).

KAYNAKÇA

- Anayurt, Ö. (2016). *Hukuka Giriş ve Hukukun Temel Kavramları*. 16. Baskı. Ankara: Seçkin Yayıncılık.
- Alkan, N. (2005). 5275 Sayılı Ceza Ve Güvenlik Tedbirlerinin İnfazı Hakkında Kanun'un Adli Tıp Yönünden Değerlendirilmesi. *Türkiye Barolar Birliği Dergisi*, 57,230-242.
- OCI, (2015). *Annual Report of the Office of the Correctional Investigator 2014-2015*. <http://www.oci-bec.gc.ca/cnt/rpt/annrpt/annrpt20142015-eng.aspx>. Erişim Tarihi Kasım 22, 2016.
- Eren, M. (2012). "İyileştirme" kavramı ışığında kimlik mücadelesinin sürdüğü alan olarak hapisbaneler. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Bilgi Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Kültürel İncelemeler Anabilim Dalı, İstanbul.
- Every-Palmer, S., Brink, J., Chern, T.P., Choi, W.K., Hern-Yee, J.G., Green, B., Heffernan, E., Johnson, S.B., Kachaeva, M., Shiina, A., Walker, D., Wu, K., Wang, X., & Mellsop G. (2014). Review of psychiatric services to mentally disordered offenders around the Pacific Rim. *Asia-Pacific psychiatry : official journal of the Pacific Rim College of Psychiatrists*, 6,1-17.
- Ger, M.C., & Tükcan, A. (2014). Tutuklu ve Hükümlülerle İlgili Adli Psikiyatri Uygulamaları: Uygur N (editör). *Adli Psikiyatri Uygulama Kılavuzu*. 2. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 115-143.
- Honkonen, T., Saarinen, S., & Salokangas, R.K. (1999). Deinstitutionalization and schizophrenia in Finland II: Discharged patients and their psychosocial functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 25,543-551.
- Karaağaç, H., & Var, E.Ç. (2021). Adli psikiyatrik alanda sosyal hizmet uzmanlarının rol ve işlevleri. *Tıbbi Sosyal Hizmet Dergisi*, 18,125-141.
- KHGM, (2019). Şehir Hastaneleri Koordinasyon Dairesi Başkanlığı. *YGAP Hastaneleri Nedir*. <https://khgmsehirhastaneleridb.saglik.gov.tr/TR-54440/ygap-hastaneleri-nedir.html>, Erişim Tarihi Nisan 15, 2019.
- Konrad, N., & Vollm, B. (2014). Forensic psychiatric expert witnessing within the criminal justice system in Germany. *International journal of law and psychiatry*, 37,149-154.
- Kurt, M. (2007). *Cezaların İnfazı ve Ceza İnfaz Kurumlarının Sorunları*. Ankara: AdaletYayınevi.
- NHS England, (2015).NHS Standard Contract For High Secure Mental Health Services(Adults).https://www.england.nhs.uk/wpcontent/uploads/2013/06/c02_high-sec-mh.pdf. Erişim Tarihi Eylül 23, 2016.
- Öncü, F., & Sercan M. (2014). Ceza Hukukunda Adli Psikiyatri: Uygur N. (editör). *Adli Psikiyatri Uygulama Kılavuzu*. 2. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 38-70.
- Özcanlı, T., & Ortaköylü, L. (2011). Adli Psikiyatrik rapor düzenlenmesinde adli tıp uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Psikiyatri Özel Dergisi*, 4, 22-26.
- Peloso, P.F., D'Alema, M., & Fioritti, A. (2014). Mental health care in prisons and the issue of forensic hospitals in Italy. *The Journal of nervous and mental disease*, 202,473-478.
- Priebe, S., Badesconyi, A., Fioritti, A., Hansson, L., Kilian, R., Torres-Gonzales, F., Turner, T., & Wiersma, D. (2005). Reinstitutionalisation in mental health care: comparison of data on service provision from six European countries. *BMJ*, 330,123-126.
- Priebe, S., Frottier, P., Gaddini, A., Kilian, R., Lauber, C., Martinez-Leal, R., Munk-Jorgensen, P., Walsh, D., Wiersma, D., & Wright, D. (2008). Mental health care institutions in nine European countries, 2002 to 2006. *Psychiatric services*, 59,570-573.
- Sercan, M. (2007). Giriş. *Adli Psikiyatri Uygulama Kılavuzu*. 1. Baskı, Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları, 13-15.
- Smith, H., Sawyer, D.A., & Way, B.B. (2002). Central New York Psychiatric Center: an approach to the treatment of co-occurring disorders in the New York State correctional mental health system. *Behavioral sciences & the law*, 20,523-534.
- Soysal, H. (2012). *Adli Psikiyatri Güncellenmiş Basım*. İstanbul: Özgür Yayınları.
- Söderberg, A., Wallinius, M., & Hörberg, U. (2020). An interview study of professional carers' experiences of supporting patient participation in a maximum security forensic psychiatric setting. *Issues in Mental Health Nursing*, 41,201-210.

- T.C. Sağlık Bakanlığı, (2011). *Ulusal Ruh Sağlığı Eylem Planı 2011-2023*. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ankara.
- TBMM, (2015). *Türkiye Büyük Millet Meclisi İnsan Haklarını İnceleme Komisyonu Ceza İnfaz Kurumlarında Hükümlü ve Tutuklulara Sunulan Sağlık Hizmetleri Hakkında İnceleme Raporu*. 24. Dönem 5. Yasama Yılı 2015.
https://www.tbmm.gov.tr/komisyon/insanhaklari/docs/2015/saglik_hizmetleri_hakkinda.pdf
f. Erişim Tarihi Eylül 16, 2016.
- Yanık, M. (2007). Türkiye ruh sağlığı sistemi üzerine değerlendirme ve öneriler: Ruh sağlığı eylem planı önerisi. *Psikiyatride Derlemeler, Olgular ve Varsayımlar Dergisi*, 1(Özel Sayı), 11-29.

İskemi-Reperfüzyon Hasarının Nedenleri ve Moleküler Temelleri

Cebrail Gürsul

Giriş

İskemi – reperfüzyon (IR) hasarı, bir organa giden kan akımının kesilmesi ve sonradan tekrar başlaması esnasında meydana gelen fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri ifade eder. İskemi sonrası kan akımının tekrardan başlaması hücrelerde şişme ve nekroz gibi ciddi problemlere neden olmaktadır. İskemi süresince dokuda oluşan hipoksi metabolik bozuklukların oluşmasına neden olmaktadır (1). IR hasarı metabolik stres, hücre ölümü ve immün yanıtın aktivasyonu gibi çok durumun oluşmasına neden olan bir inflamatuvar olaydır. İskeminin neden olduğu hipoksi, hücrelerde ATP üretiminin azalmasına yol açar. Azalan ATP sodyum-potasyum pompasının aktivitesinin zayıflamasına, sodyumun hücre içinde birikmesine ve hücre dışına kalsiyum atılımının güçleşmesine neden olur (2). İskemiye bağlı olarak ortaya çıkan hipoksi sonucu hücrelerde meydana gelen anerobik metabolizma hücre içi su birikiminin artmasına ve enzim aktivitelerinde bozulmalara yol açar. Reperfüzyon sürecinde elektrolit dengesizlikleri ve mitokondriyal hasarlar; NADPH oxidase, nitric oxide synthase, xanthine oxidase sistemlerinin aktivasyonu ile oksidan artışına bu da oksidatif stresin oluşmasına neden olur (3). Düşük oksidan seviyeleri mitoz, homeostaz ve hücre içi sinyal iletimi gibi olaylarda rol oynarken yüksek oksidan seviyeleri hücre hasarına neden olmaktadır. Oksidanlar hücre zarına hasar vererek hücre bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Bunun yanında bu süreç nötrofil kemotaksine ve kapiller hasara da neden olmaktadır (4).

Süperoksit, hidrojen peroksit, singlet oksijen, peroksinitrit gibi reaktif oksijen türevi oksidanlar çeşitli hücresel fonksiyonlarda ve biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır. Çeşitli organlarda meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarlarında reaktif oksijen türleri önemli rol oynamaktadır. Özellikle reperfüzyon döneminde ksantin oksidazın şekillenmesi, nötrofil birikimi ve mitokondriyal elektron transport zincirindeki hasarlar nedeniyle reaktif oksijen türlerinin düzeyinde ciddi bir artış olmaktadır (5). İskemi-reperfüzyon hasarının ana nedeni olarak bilinen reaktif oksijen türleri hücrelerin serbest radikal süpürücü sistemlerini baskılar. Bu reaktif oksijen türleri proteinler, lipidler ve nükleik asitlerle reaksiyona girerek hücrelerde fonksiyon kaybına neden olurlar. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve bazı diğer enzimler reaktif oksijen türleri ile reaksiyona girer ve reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini ortadan kaldırır (6).

1.İskemi-Reperfüzyon Hasarı Hangi Durumlarda Ortaya Çıkar?

İskemi miyokard enfarktüsü, inme, periferik vasküler yetersizlik ve hipovolemik şok gibi pek çok olayın patofizyolojisiyle ilişkilidir. İskemi süresinin uzaması hücrelerde metabolik ve yapısal değişikliklerin meydana gelmesine neden olur. İskemik hasarın onarımı için organın yeniden kanlanması önemlidir fakat reperfüzyon iskemik hasarın daha da artmasına neden olmaktadır (7). İskemi genellikle trombus sonucu gelişen emboliye bağlı olarak ortaya çıkmakla birlikte cerrahi operasyonlarda ve organ transplatasyonlarında da görülebilmektedir (8). Hemorajik şok, akut koroner sendrom, cerrahi turnike kullanımı, ekstremiteler yaralanmaları ve serebral iskemi gibi acil tıp vakalarında da iskemi-reperfüzyon hasarı görülebilmektedir (9).

2.İskemi-Reperfüzyon Hasarı Hangi Organlarda Görülür?

İskemi - reperfüzyon hasarı hemen hemen bütün organ ve dokularda görülebilmektedir. Literetür taramalarında beyin, myokard, akciğer, böbrek, over ve mide dokularının iskemi - reperfüzyon hasarında oksidan parametrelerde yükselme, antioksidan parametrelerde ise azalma olduğu rapor edilmiştir (10). Beyin iskemiye çok az süre dayanabilirken diğer organlar daha uzun süre dayanabilmektedir. İskemi-reperfüzyon hasarı çok sayıda rahatsızlığın patolojisi ile ilişkilidir. Örneğin; miyokardiyal iskemi-reperfüzyon sonucu mikrovasküler disfonksiyon, miyositlerin ölümü ve miyokardiyal zayıflama gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir. Akciğer transplatasyonu sonucu spesifik alveolar hasar, ödem oluşumu ve hipoksemi olayları görülebilmektedir (8).

3.İskemi-Reperfüzyon Hasarının Moleküller Temelleri

İskemi çeşitli nedenlerle dokulara gelen kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucu dokuların oksijensiz kalması durumudur (11). Reperfüzyon ise dokunun yeniden kanlanmasıyla reoksijenizasyonun sağlanmasıdır (10). İskemi döneminde dokuda ksantin oksidaz (XO) ve hipoksantin aşırı birikir. İskemi - reperfüzyon (İR) hasarının iskemi döneminde aşırı üretilen XO, reperfüzyon esnasında dokuya bol miktarda sunulan moleküler oksijenle (O_2) reaksiyona girer ve hipoksantini ksantine dönüştürürken, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) üretimini artırır (12). Reperfüzyon mediatörleri olarak bilinen bu ROS'lar, hücre membran lipidlerini oksidasyona uğratarak, lipidlerden aldehid ve malondialdehid (MDA) gibi toksik ürünlerin meydana gelmesini sağlar (13). Parks DA ve arkadaşları, reperfüzyon hasarının iskeminin tek başına oluşturduğu hasardan çok daha fazla hasar oluşturduğunu göstermişlerdir (14). İR olayı intraselüler kalsiyum artışına yol açar (12). Bu da hücre membranında fosfolipaz A_2 ' nin aktive olmasına neden olur. Fosfolipaz A_2 membran fosfolipidlerinden araşidonik asid üretimini artırır. Doku iskemi - reperfüzyonunda siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi aktifleşir ve araşidonik asitten proinflatuar prostaglandinlerin ve ROS'un açığa çıkmasına neden olur (15).

Polimorfonükleer lökositler (PMNL) reperfüzyon hasarının patofizyolojisinde önemli rol oynar. PMNL'ler, azurofilik granüllerinde oksidan etkili NADPH oksidaz, elastaz ve miyeloperoksidaz ezimlerini içerirler (10). Aktive PMNL'lerde ksantin-oksidad'ın artması ile ROS salınması solunum patlaması olayını meydana getirir. İskemi sonrası reperfüzyonun başlaması ile birlikte, dokuya sunulan oksijenin yaklaşık %70'i NADPH- bağımlı oksidaz ile süperoksit iyonlarına oksitlenmektedir. Süperoksit iyonu, çoğu kez spontan dismutasyonla hidrojen peroksida dönüşür. Hidrojen peroksit ise klorür iyonlarının varlığında miyeloperoksidaz enzimi aracılığı ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit güçlü bir oksidandır ve birçok biyolojik moleküle kolayca reaksiyona girebilir. PMNL'lerin aktivasyonu ile granüllerden salıverilen apolaktoferrin, plazminojen aktivatörü, komplemanı aktive eden enzim, elastaz, kollejenaz ve jelatinaz gibi proteolitik enzimler damar endotelinde hasara neden olmaktadır (16). Aktif PMNL'ler nükleer transkripsiyon faktörlerinin (NF-kB) aktivasyonuna ve tümör nekrozis faktör (TNF- α) sentezine yol açar (17). İR hasarının patogenezinde NF-kB ve TNF- α dışında interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflatuar sitokinlerin de rolü olduğu gösterilmiştir (18). Literatürlerde ROS'ların proinflatuar sitokin üretimini artırdığını ifade eden bilgilere rastlanmaktadır (19). Yine literatürlerde IL-1 β ve TNF- α gibi çeşitli proinflatuar sitokin artışının, NF-kB ekspresyonunun aktivasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (20). PMNL'den bunun dışında IL- 1, IL-6, IL-12, İnterferon gamma (IFN γ) ve TNF α gibi sitokin ve kemokinler ile elastaz ve kollejenaz gibi proteazların salınması bölgeye daha fazla inflamatuvar hücre toplanmasına ve daha fazla ROS üretimine yol açar (13).

İR hasarının oluşumunda ayrıca nitrik oksitin ($NO\bullet$) rolünün de olduğu bilinmektedir. $NO\bullet$ reaktif bir radikal olup başlıca nitrik oksit sentaz (NOS) ailesinin endotelial (eNOS), indüklenebilir (iNOS) ve nöronal (nNOS) izoformları tarafından sentezlenir (21). $NO\bullet$ artışı İR hasarında kritik rol oynar. Dokularda normalde oksijen varlığında argininin sitrülline oksidasyonu ile sentezlenir, kofaktör olarak tetrahidrobiopterin kullanılır (22). Normal fizyolojik koşullarda eNOS tarafından endotelial hücrelerde oldukça az miktarda üretilir ve vazodilatasyon, düz kaslarda relaksasyon, lökosit adhezyonunu engelleyici, trombosit fonksiyonları ve hücre içi sinyal iletiminde düzenleyici

rol oynar (23). İskemi - reperfüzyonda süperoksit radikallerinin de oluşumu artar. Artan süperoksit, ortamda endojen olarak bulunan $\text{NO}\bullet$ ile reaksiyona girerek oldukça reaktif ve potansiyel olarak oldukça toksik olan peroksinitrit (ONOO-) ve nitrojen trioksit (N_2O_3) oluşumunu sebep olur. Ayrıca endojen üretilen $\text{NO}\bullet$ miktarının azalmasına yol açtığından, $\text{NO}\bullet$ 'in koruyucu etkilerini engeller ve oksidatif strese katkıda bulunur (13). Literatürlerde iskemi - reperfüzyon hasarı, dokunun oksijensiz kalması ile başlayan, serbest oksijen radikallerinin üretimi ile devam eden ve inflamatuvar yanıtla genişleyen karmaşık patolojik bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Bir organda meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarı bu organdan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açmaktadır. Bu sitokinler diğer organlarda inflamasyonlara neden olarak çoklu organ yetmezliklerinin gelişmesine yol açabilmektedir (8).

Sonuç

Vücudu oluşturan organların perfüzyonu organın fonksiyonelliği açısından oldukça önemlidir. Organ kan akımının herhangi bir nedenden dolayı aksaması organda ciddi hasarların oluşmasına neden olur. Kan akımının yeniden onarılması yani reperfüzyon işlemi hasarın daha da artmasına neden olur. Özellikle organ nakillerinde ve cerrahi operasyonlarda bu duruma çok sık rastlanılmaktadır. Hasarın oluşmasında reaktif oksijen türleri, polimorfonükleer lökositler ve sitokinler önemli rol oynar.

KAYNAKÇA

1. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Evora P, Castro-e-Silva O. Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of The Latest Pharmacological Strategies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, 20, 5034. doi:10.3390/ijms20205034
2. Fernandez AR, Sanchez-Tarjuleo R, Cravedi P, Ochando J, Lopez-Hoyos M. Review: İskemia Reperfusion Injury-A Translational Perspective in Organ Transplantation. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, 21, 8549. doi:10.3390/ijms21228549
3. Wu M-Y, Yiang Y-T, Liao W-T, Tsai P-Y, Cheng Y-L, Cheng P-W, Li C-Y, Li C-J. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem.*, 2018, 46, 1650-1667. Doi: 10.1159/000489241
4. Gunata M, Parlakpınar H. A review of myocardial ischemia/reperfusion injury: Pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment. *Cell Biochem Funct.*, 2021;39:190–217.
5. He J, Liu D, Zhao L, Zhao D, Rong J, Zhang L, Xia Z. Myocardial ischemia/reperfusion injury: Mechanism of injury and implications for management (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2022, 23, 430. DOI: 10.3892/etm.2022.11357
6. Parlakpınar H, Orum MH, Ozhan O. Myocardial necrosis markers in myocardial ischemia reperfusion (MI/R) injury: a review. *Medicine Science*, 2017, 6(1), 163-71. doi: 10.5455/medscience.2016.05.8520
7. Vishwakarma VK, Upadhyay PK, Gupta JK, Yadav HN. Pathophysiologic role of ischemia reperfusion injury: A review. *Journal of Indian College of Cardiology*, 2017, 7, 97-104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jicc.2017.06.017>
8. Zarbock A, Eroglu A, Erturk E, Ince C, Westphal M. Ischemia-Reperfusion Injury and Anesthesia. *BioMed Research International*, 2014, 1-3. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/980318>
9. Naito H, Nojima T, Fujisaki N, Tsukahara K, Yamamoto H, Yamada T, Aokage T, Yumoto T, Osako T, Nakao A. Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury in emergency medicine. *Acute Medicine & Surgery*, 2020, 7, e501. doi: 10.1002/ams2.501
10. Yapca OE, Borekci B, Suleyman H. Ischemia-Reperfusion Damage. *Eurasian J Med.*, 2013 Jun;45(2):126-7. DOI: 10.5152/eajm.2013.24.
11. Suleyman H, Özcicek A. Molecular Mechanism of Ischemia Reperfusion Injury. *Arch Basic Clin Res.*, 2020; 2(1): 25-7. DOI: 10.5152/ABCR.2019.31
12. Parks DA, Granger DN. Ischemia-induced vascular changes: role of xanthine oxidase and hydroxyl radicals. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 1983, 245:285-289.
13. Ozcan O, Erdal H, Yonden Z. Biochemical Aspect of Oxidative Stress Related to Ischemia-Reperfusion Damage. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.*, 2015, 6(23), 27-33.
14. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *The American journal of physiology.*, 1986, 250:749-753.
15. Carden DL., Granger DN. Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *J. Pathol.*, 190, 255-66, 2000.
16. Korthuis RJ, Granger DN. Reactive oxygen metabolites, neutrophils, and the pathogenesis of ischemic-tissue/reperfusion. *Clinical cardiology.*, 1993, 16:19-26.

17.Frangogiannis NG. Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost.*, 2007, 97, 738-747.

18.Yang Y, Yang J. The protective effect of huperzine A against hepatic ischemia reperfusion injury in mice. *Transplant Proc.*, 2014, 46(5), 1573-7. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.01.018

19.Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappa B activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol.*, 2002, 13(4), 894-902.

20.Wu C, Wang P, Rao J, Wang Z, Zhang C, Lu L, Zhang F. Triptolide alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress and inhibiting NF- κ B activity in mice. *J Surg Res.*, 2011, 166(2), 205-13. doi: 10.1016/j.jss.2010.10.005. Epub 2010 Nov 4.

21.Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen Physiol Biophys.*, 2004, 23, 265-95.

22.Hein TW, Zhang C, Wang W, Chang CI, Thengchaisri N, Kuo L. Ischemia-reperfusion selectively impairs nitric oxide-mediated dilation in coronary arterioles: counteracting role of arginase. *FASEB J.*, 2003, 17:23, 28–30.

23.Esme H, Fidan H, Koken T, Solak O. Effect of lung ischemia-reperfusion on oxidative stress parameters of remote tissues. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 2006, 29(3), 294-8.

Acil Doktoru İçin Önemli Üç Onkolojik Acil Durum

Günay Yıldız¹
Cihan BEDEL²
Fatih Selvi³
Ökkeş ZORTUK⁴

Giriş

Onkolojik hastalar acil servis başvurularında önemli bir yeri tutmaktadır. Bazen ilk tanı, bazen tedavi sonrasında komplikasyon, bazen hastalığın progresyonu gibi durumlar hastaları acil servise getirmektedir. Türkiye İstatistik Kurumu tarafından 2019'da yayınlanan rapora göre ülkemizde en önemli ikinci ölüm nedeni (%19,7) olarak iyi veya kötü huylu neoplazmlar gösterilmiştir. Malign onkolojik hastalık grupları arasında ise ilk sırayı %30,8 larinks, trakea, bronş ve akciğerden köken alan tümörler meydana getirmektedir (TUİK, 2019).

Onkolojik acil tanımı; onkolojik durumun veya tedavinin meydana getirdiği, akut tedavi gerektiren ve tedavi gerçekleştirilmez ise mortal veya morbit bir sonuç ortaya çıkartabilecek durumlardır. Bu hasta grubunun triyajının hızlı şekilde yapılması, vital ve nörolojik bulgularının değerlendirilmesi, tedavi planlamasının ivedilikle gerçekleştirilmesi gereklidir (Kufe et al., 2003).

Bu yazıda, ülkemizde önemli ölüm nedeni olan onkolojik durumların takibinde ve tedavisinde karşılaşılabileceğimiz ve günlük acil pratiğinde ivedikle müdahale etmemiz gereken 3 önemli onkolojik acilden bahsedeceğiz.

Süperior Vena Kava Sendromu

Süperior Vena Kava (SVK) sendromu, kan akışının engellenmesi sonrasında meydana gelen klinik belirtilerin sonucu gözlenir. Damar duvarında oluşan trombüs, tümör yapısının infiltrasyonu gibi nedenler ile meydana gelir ve kalbe geri dönüşün engellenmesi görülür. Kan baş, boyun ve üst ekstremitelerde toplanır. Malign patolojilerin yanı sıra benign patolojik durumlarda da kitlenin konumuna ve büyüklüğüne göre gözlenebilir (Seligson MT & SM, 2022).

Günümüzde sıklıkla küçük hücreli bronkojenik karsinom gibi mediastinal kitleler ile gözlenirken, ikinci sıklıkta Hodgkin lenfoma ve daha seyrek olanda metastatik tümörler ile gözlenir. Benign kökenli tümörler ise SVK sendromu olgularının %40'ını oluşturur (De Potter et al., 2018; Friedman et al., 2017). Birleşik Devletler'de yayınlanan verilere göre yıllık 15000 olguda SVK sendromu saptanmaktadır. SVK üzerinde literatürdeki çalışmalarda saptanan insidans 650-3100 hastada 1 kişi şeklide değişiklik göstermektedir (Seligson MT & SM, 2022).

Hastalığın temel bulgularının oluşması ve tanı konulması günler-haftalar sürebilir. Sinsi başlangıçlı bir bulguların temelinde hala dönüşün sağlandığı bedenin alt kısmıdır. Fizik muayenede

1 Uzman Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

2 Doçent Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

3 Doçent Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

4 Doktor, SBU Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği

yapılan işlemler sonrasında kardiyojenik durumlar dışarıda bırakılır. En yaygın başvuru bulguları (Seligson MT & SM, 2022):

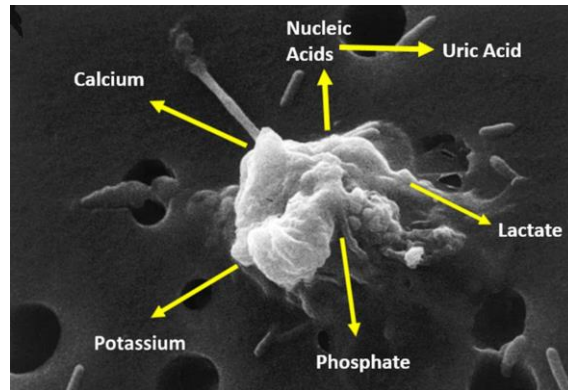
- ❖ Yüzde, boyun bölgesinde şişme
- ❖ Dolgun juguler damarlar
- ❖ Öksürük, nefes darlığı, dispne
- ❖ Üst ekstremitelerde damarlarında şişme
- ❖ Konjunktival sufizyonlar
- ❖ Ses kısıklığı, disfaji
- ❖ Pşevral efüzyon
- ❖ Baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, görme değişiklikleri
- ❖ Değişen mental durum, stupor ve koma
- ❖ Bulantı ve kusma
- ❖ Genel vücut ödemi
- ❖ Siyanoz
- ❖ Pupil ödem

Klinik teşhis için konulmasından sonra önemli olan destekleyici bir tedavi başlanması ve venöz basıncın azaltılması için hastanın başının kaldırılmasıyla başlar. Etiyolojisi araştırması sonrasında trombüsü olan hastalarda tromboliz ve antitrombolitik tedaviler kullanılabilir. Tümör tipine göre radyoterapi uygulaması veya uygun kemoterapiler planlanabilir. Bunun dışında alt ekstremiteler yoluyla gerçekleşen Davron greft veya polietrafloroetilen greft uygulamaları veya baypas greftleme ile obstrüksiyon çözülebilir (Jerardi et al., 2018; Nossair et al., 2018).

Bu hasta grubunda akciğer maligniteleri sonrasında komplikasyon görülmesinde beklenen ömür 24 aydan kısa iken, radyoterapiye yanıtız hastalarda beklenen ömür 1 yıldan azdır (Nakano et al., 2014).

Tümör Lizis Sendromu

Tümör Lizis Sendromu (TLS), spontan veya kemoterapi (KT) sonrasında meydana gelen ve hiperkalemi, hiperfosfatemi, hipokalsemi ve son organ hasarı meydana getirebilecek hiperüriseminin gözlemlendiği bir sendromdur, en sık solid organ neoplazmı olan hastalarda gözlenir (Ahmed et al., 2019). Şekil 1'de yer alan neoplastik hücrenin apoptozu sonrasında çevreye yayılan maddeler gösterilmiştir.



Şekil 1. Parçalanmış tümör hücrelerinden salınanlar (Arnold)

Hastalık sıklıkla; yüksek WBC sayısına sahip lösemi hastalarında agresif kemoterapi sonrasında lenfomalı kişilerde, bunun yanı sıra hepatoblastom veya nöroblastom gibi solid tümörlü kişilerde gözlenir (Williams & Killeen, 2019). Hastalıkların risk dağılımları Tablo 1’de yer almaktadır.

Tablo 1. Tümör Lizis Sendromu görülme risklerine göre tümörler ve özellikleri (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022)

Yüksek Riskli Tümörler	
Burkitt Lenfoma	Yüksek LDH seviyesi
Lösemi	İleri olgular
ALL	WBC>100.000/mikrolitire, LDH seviyesi normalin iki katı üstünde olan
Diffüz B Hücreli Lenfoma	LDH seviyesi normalin iki katından yüksek
AML	WBC>100.000/mikrolitire, LDH seviyesi normalin iki katı üstünde olan
Orta Riskli Tümörler	
AML	WBC seviyesi 25000-100000/mikrolitre arası
ALL	WBC>100.000/mikrolitire, LDH seviyesi normalin iki katı üstünde olan
Burkitt Lenfoma	LDH seviyesi iki kattan az ama artmış
Düşük Riskli Tümörler	
Solid kanserler	
Multipl Myelomlar	
Sessiz Lenfomalar	
KLL	
KML	
AML	WBC<25000/mikrolitre ve LDH düzeyi normalin 2 katından az

TLS için hastalarda cinsiyet veya ırk arasında bir farklılık saptanmamıştır. En yaygın maligniteler arasında %30 oranla Hodking Lenfoma, %20 solid tümörler, %19 AML, %13 oranda ALL yer almaktadır. Hastane içinde mortalite sıklığı %21 olarak gözlenmektedir (Stephanos & Picard, 2018).

Hastalığı tanınmasında birincil hedef nedenleri saptamaktır. Malignitenin yapısal semptomlarının var olduğu unutulmamalıdır. Bu semptomların yanı sıra saptanan elektrolit imbalansına bağlı durumlar ön planda olacaktır (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022).

Hipokalsemi ile ilişkili olarak bulantı, kusma, epileptik nöbetler, tetanik kasılmalar, mental durum değişiklikleri gözlenebilir (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022).

Hiperürisemi ve obstruktif üropatiye bağlı olarak; güçsüzlük, laterji, bulantı, kusma, ağızda metalik tat, irritablite, generalize bir kaşıntı, volüm artışına bağlı olarak döküntüler, üremiye sekonder olarak peridardit ve buna bağlı kalp sesleri, eklem ağrısı gibi bulgular gözlenebilir (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022).

Hastaların biyokimyasal analizlerinde saptanan bulgulardan (ürik asitte %25 artış, potasyum değerinde %25 artış veya 6 mEq/L üzerinde olması, fosfor değerinde %25’ik artış ve kalsiyum değerinde %25’lik düşüş veya 7 mg/dL’in altında) 2 sinin gözlenmesi ve son 3-7 gün arasında KT uygulanmış olması TLS lehine yorumlanır. Hastaların EKG’lerinde hiperkalemi ve hipokalsemiye bağlı bulgular görülebilir ve ölümcül aritmiler için uyarıcı olmalıdır. Tam kan sayımında ise artış WBC yanı sıra anemi ve trombositopeni gözlenebilir (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022).

Tedavinin ilk basamağı intravasküler volümün kontrolü ve kristaloid sıvı desteği ile GFR'nin artırılmasıyla sağlanır. Hastaları korumak için KT den 48 saat önce başlanan sıvı tedavisi, KT uygulamasını takiben 48 saat daha sürdürülmelidir. Hidrasyon uygulaması 3-3,5L/m² günlük olarak devam ettirilmeli ve 3 L idrar çıkışı sağlanmalıdır (Stephanos & Picard, 2018; Strauss et al., 2017).

Kullanılabilecek medikal ajanlar olarak Allopürinol, hiperürisemi için rekombinat olarak üretilmiş urat oksidaz, idrarı alkali hale getirmek için sodyum bikarbonat, kardiyak etkiler ve hipokalsemi için kalsiyum planlanabilir. Bir başka çözüm yolu olarak potasyum ve fosfor değerlerinin çok yükselmesini engellemek için hemodiyaliz uygulanabilir (Adebayo Adeyinka & Bashir., 2022).

Nötropenik Ateş

Nötropenik ateş, mutlak nötrofil sayısının 1500 hücre/mikrolitrenin altında olduğu ve ateşin oral olarak 38,3°C derece üzerinde 1 kez veya takipler sırasında 3 kez 38°C olarak saptanmasıyla ortaya çıkan bir durumdur (Villafuerte-Gutierrez et al., 2014). Şiddetli nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının 500 hücre/mikrolitre altında saptanması veya önümüzdeki 2 saat içinde altına düşeceğinin öngörülmesidir. Derin nötropeni ise hastada saptanan mutlak nötrofil sayısının 100 hücre/mikrolitre veya daha az olarak ölçülmesidir (Rivera-Salgado et al., 2018).

Hastalarda sıklıkla enfeksiyon nedeni belirlenemeyen bir ateş durumu söz konusudur. Bu durumda enfeksiyon olmaksızın ateş yüksekliği olan nötropenik vakalar gözlenir (Yapıcı et al., 2016). Hastaların sadece %30'unda tanımlanmış bir enfeksiyon odağı saptanabilir. Sıklıkla bakteriyel ajanlar görülse de viral ve mantar enfeksiyonları da saptanmaktadır. Bu durum ateş ve nötropeni ile başvuran hastalarda en önemli mortalite nedenidir (Lucas et al., 2018).

Hastalarda saptanan yaygın patojen türleri ise; Stafilokoklar, Streptokoklar ve enterokoklardır (Lucas et al., 2018). Bunların yanı sıra dirençli mikroorganizmalar da enfeksiyona neden olan diğer ajanlardandır.

Hastalık hakkında tam bir prevelans bilgisi olmasa da yıllık olarak 1-3,4/1 milyon kişi şeklinde olduğu tahmin edilmektedir. Nötropenik hastalar sıklıkla HIV enfeksiyonu, akut lösemi, miyelodisplastik sendromlarda gözlenmektedir. Febril nötropeni gözlenen hastaların %50'sinde bir enfeksiyon gelişmesi beklenmektedir, şiddetli nötropenik hastaların ise %20'sinde bakteriyemi gözlenmektedir (Elmoheen., 2022).

Tam kan sayımı ve laboratuvar testlerinde nötropeni durumu belirlendikten sonra hastada olası bir enfeksiyon ajanının varlığı araştırılmak için kan, idrar ve boğaz kültürü alınmalıdır. Bu süreç içerisinde gecikmeden geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Kültürler, antibiyoterapi öncesinde periferik damarlardan iki set olarak veya herhangi bir venöz kateterden alınmalıdır. Bunun yanı sıra enfeksiyon odağı olabileceği düşünülen bölgelerden örnekler alınmalıdır. Hastalarda asemptomatik üriner sistem enfeksiyonları olabileceği unutulmamalıdır (Klastersky et al., 2016). Hastada mevcut bir diyare durumu mevcut ise dışkı kontrolü yapılmalı ve solunum sistemi ajanları için görüntüleme incelemeleri gerçekleştirilmelidir (Elmoheen., 2022).

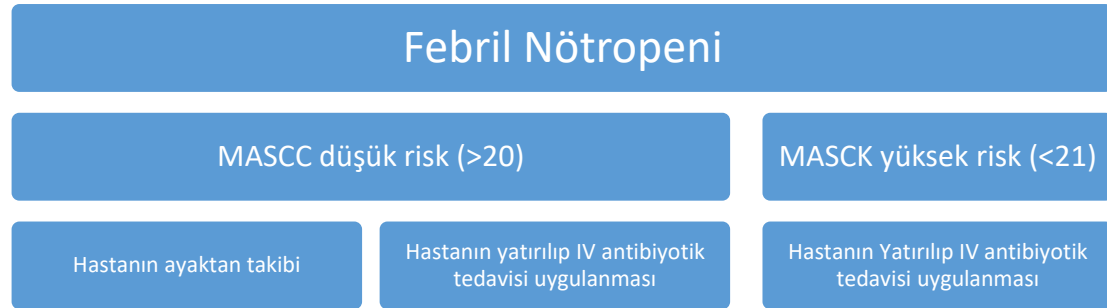
Hastalığın şiddetinin tanımlanmasında ve yönetiminde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. MASCC risk skoru (Tablo 2) 1990'lı yıllardan sonra kullanılmaya başlanmış ve 756 katılımcı üretim kohort çalışması sonrasında 383 katılımcılı doğrulama kohortu ile klinik kullanıma girmiştir. Skorun %59-95 arasında hassasiyet, %83-98 pozitif prediktif değeri saptanmıştır (Carmona-Bayonas et al., 2011; Klastersky et al., 2000).

Tablo 2. MASCC skoru ve puan dağılımı

Özellik	Puan
Hastalık şiddeti	0

	Orta	3
	Hafif	5
Hipotansiyon	<90 mmHg	0
	>90 mmHg	5
KOAH	Aktif	0
	Yok	4
Solid Tümör	Yok	0
	Var	4
IV tedavi gerektiren dehidratasyon	Var	0
	Yok	3
Hastanın ateş saptandığı durum	Yatan hasta	0
	Ayaktan hasta	3
Yaş	>59	0
	<60	1

Hastalara uygulanan puanlara sonrasında 21 puan ve üzerinde skorlanan hastalarda düşük risk görülmektedir. Bu hasta grubu oral tedavi veya ayaktan yönetimi gerçekleştirilebilen hasta grubunu oluştururlar. Düşük risk için nötropenik periyot 7 günün altında, derin nötropenik olmayan, klinik olarak stabil ve medikal bir komorbid durumu olmayan hastalar izlenir. Ancak 21 puanın altında alan hastalar için hastanede takip gereklidir (Freifeld et al., 2011). Takipte kullanılacak algoritma Grafik 1’de gösterilmiştir.



Grafik 1. Febril nötropenili hasta yönetimi

Febril nötropenisi bulunan hastalarda kötü prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bu faktörler:

- ❖ Hipotansiyonun varlığı; kan basıncının 90 mmHg altında seyretmesi ve vazopressör desteği gerekmesi
- ❖ Solunum yetersizliği; hasta oda havasında solurken, PaO₂ değerinin 60mmHg altında olması veya mekanik ventilasyon ihtiyacının doğması
- ❖ Hastanın yoğun bakım ihtiyacının olması
- ❖ Hastada DİK izlenmesi
- ❖ Mental durumda değişiklik
- ❖ Akciğer grafisinde saptanan ve tedavi gerektirecek KKY varlığı
- ❖ Hastada saptanan ve kan transfüzyonu ihtiyacı gerektiren kanama
- ❖ Tedavi gerektirecek aritmi varlığı veya EKG değişikliği

❖ Böbrek yetmezliği; tedavi gerektiren (IV hidrasyon, hemodiyaliz)

Hastaların tedavi planlamasında, düşük riskli ve oral ampirik tedavide florokinolonlara ek olarak amoksisilin-klavunat kullanılarak hastalar ayaktan takip edilebilir (Karimi et al., 2018). Penesilin alerjisi olan hastalarda alternatif olarak klindamisin kullanılabilir. Febril sürecin 46-72 saat devam etmesi durumunda hastaların yatırılarak tedavisi önerilmektedir (Lucas et al., 2018).

Yüksek riskli hastalarda IV antibiyoterapi tanı sonrasında ilk bir saat içinde başlamalıdır. Hastalar taburculuklarından 4 saat önceye kadar takip edilmelidirler. Bu hasta grubunda seçilecek olan monoterapi ajanında anti-pseudomonal etkinlik olmalıdır. Sefepim, karbapenemler yada piperasilin tazobaktom önerilen antibiyoterapi ajanlarıdır (Lucas et al., 2018). Hemodinamik olarak stabil olmayan veya pnömoni, yumuşak doku veya cilt enfeksiyonu olan veya kateter ilişkili enfeksiyonu olan kişilerde vankomisin tercih edilmelidir (Libuit et al., 2014).

Nötropenik hastalar için ise profilaktik olarak çeşitli uygulamalar yapılmaktadır. Yüksek riskli bireylerde florokinolonlar ile profilaksi, şiddetli nötropeni olan hastalarda anti-fungal profilaksi için oral triazol ajanlar kullanılabilir. Trimetoprim-sülfametoksazol, Pneumocystis jirovecii ilişkili pnömoni riski için önerilmektedir. KT uygulanan hastalarda yıllık olarak influenza aşısı uygulanmalıdır. Hepatit B virüsü reaktivasyonu için hastalar takip edilmelidir. Yüksek nötropenik ateş riski olan kişilerde ise granülosit uyarıcı faktörlerden (G-CSF) yararlanılması önerilmektedir (Hashiguchi et al., 2015).

KAYNAKÇA

Adebayo Adeyinka, & Bashir., K. (2022). Tumor Lysis Syndrome. StatPearls. Retrieved Aralık from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518985/>

Ahmed, Z., Barefah, A., Wasi, P., Jones, G., & Ramsay, J. (2019). Tumour lysis syndrome in a patient with undifferentiated endometrial stromal sarcoma. *Gynecol Oncol Rep*, 28, 41-43. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2019.02.006>

Arnold, S. An alectn micrograph of a cell undergoing apoptosis is shown. In: National Cancer Institute.

Carmona-Bayonas, A., Gomez, J., Gonzalez-Billalabeitia, E., Canteras, M., Navarrete, A., Gonzalez, M. L., . . . Ayala de la Pena, F. (2011). Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*, 105(5), 612-617. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.284>

De Potter, B., Huyskens, J., Hiddinga, B., Spinhoven, M., Janssens, A., van Meerbeeck, J. P., . . . Snoeckx, A. (2018). Imaging of urgencies and emergencies in the lung cancer patient. *Insights Imaging*, 9(4), 463-476. <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0605-6>

Elmoheen., S. P. P. K. E. A. (2022). Febrile Neutropenia. StatPearls. Retrieved Aralık from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541102/>

Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., . . . Infectious Diseases Society of, A. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*, 52(4), e56-93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>

Friedman, T., Quencer, K. B., Kishore, S. A., Winokur, R. S., & Madoff, D. C. (2017). Malignant Venous Obstruction: Superior Vena Cava Syndrome and Beyond. *Semin Intervent Radiol*, 34(4), 398-408. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1608863>

Hashiguchi, Y., Kasai, M., Fukuda, T., Ichimura, T., Yasui, T., & Sumi, T. (2015). Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in patients with gynecologic malignancy. *Anticancer Drugs*, 26(10), 1054-1060. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000279>

Ierardi, A. M., Jannone, M. L., Petrillo, M., Brambillasca, P. M., Fumarola, E. M., Angileri, S. A., . . . Carrafiello, G. (2018). Treatment of venous stenosis in oncologic patients. *Future Oncol*, 14(28), 2933-2943. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0737>

Karimi, F., Ashrafi, F., Moghaddas, A., & Derakhshandeh, A. (2018). Management of Febrile Neutropenia: A Description of Clinical and Microbiological Findings by Focusing on Risk Factors and Pitfalls. *J Res Pharm Pract*, 7(3), 147-156. https://doi.org/10.4103/jrpp.JRPP_18_16

Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., . . . Committee, E. G. (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*, 27(suppl 5), v111-v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>

Klastersky, J., Paesmans, M., Rubenstein, E. B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., . . . Talcott, J. (2000). The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*, 18(16), 3038-3051. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038>

Kufe, D. W., Holland, J. F., Frei, E., & American Cancer Society. (2003). *Cancer medicine 6* (6th ed.). BC Decker. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=cmed6>

Libuit, J., Whitman, A., Wolfe, R., & Washington, C. S. (2014). Empiric vancomycin use in febrile neutropenic oncology patients. *Open Forum Infect Dis*, 1(1), ofu006. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu006>

Lucas, A. J., Olin, J. L., & Coleman, M. D. (2018). Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*, 43(4), 228-232. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29622943>

Nakano, T., Endo, S., Kanai, Y., Otani, S., Tsubochi, H., Yamamoto, S., & Tetsuka, K. (2014). Surgical outcomes after superior vena cava reconstruction with expanded polytetrafluoroethylene grafts. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 20(4), 310-315. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.13-00050>

Nossair, F., Schoettler, P., Starr, J., Chan, A. K. C., Kirov, I., Paes, B., & Mahajerin, A. (2018). Pediatric superior vena cava syndrome: An evidence-based systematic review of the literature. *Pediatr Blood Cancer*, 65(9), e27225. <https://doi.org/10.1002/pbc.27225>

Rivera-Salgado, D., Valverde-Munoz, K., & Avila-Aguero, M. L. (2018). [Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room]. *Rev Chilena Infectol*, 35(1), 62-71. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182018000100062> (Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias.)

Seligson MT, & SM, S. (2022). Superior Vena Cava Syndrome. *StatPearls*. Retrieved Aralık from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441981/>

Stephanos, K., & Picard, L. (2018). Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin North Am*, 36(3), 527-535. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2018.04.007>

Strauss, P. Z., Hamlin, S. K., & Dang, J. (2017). Tumor Lysis Syndrome: A Unique Solute Disturbance. *Nurs Clin North Am*, 52(2), 309-320. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.01.008>

TÜİK. (2019). Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2018. Türkiye İstatistik Kurumu. Retrieved Aralık from <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2018-30626>

Villafuerte-Gutierrez, P., Villalon, L., Losa, J. E., & Henriquez-Camacho, C. (2014). Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*, 2014, 986938. <https://doi.org/10.1155/2014/986938>

Williams, S. M., & Killeen, A. A. (2019). Tumor Lysis Syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 143(3), 386-393. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0278-RS>

Yapici, O., Gunseren, F., Yapici, H., Merdin, A., Yaylali, U. U., & Merdin, F. A. (2016). Evaluation of febrile neutropenic episodes in adult patients with solid tumors. *Mol Clin Oncol*, 4(3), 379-382. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.722>

Karpal Tünel Sendromu Tedavisinde Maliyet Etkin Yöntem Önerisi Olarak Egzersiz Yaklaşımı

Çağlayan Pınar ÖZTÜRK¹
Tahir KESKİN²
Ferdî BAŞKURT³

Giriş

Karpal tünel sendromu (KTS), median sinirin karpal tünelde sıkışmasından kaynaklanan, el kaslarında fonksiyonel ve nörolojik problemler yaşanmasına neden olan tuzak nöropatidir (Huisstede & ark., 2018). KTS prevalansının kadınlarda %5,3 iken genel popülasyonda %2,1 olduğu ve kronik yakınmaların hastalar tarafından sıklıkla el-el bileği bölgesinde lokalize edildiği belirtilmektedir (Huisstede & ark., 2018). KTS çoğunlukla orta yaşta görüldüğünden, iş kaybına neden olabilmekte; dolayısıyla hem tedavi anlamında hem de sosyal güvenlik sistemlerine ek yükler getirmesi nedeniyle maliyetli üst ekstremitte problemleri arasında yer almaktadır (Huisstede & ark., 2018). KTS' nin karakteristik belirtileri arasında; median sinirin inerve ettiği bölgede ağrı, parestezi, parmaklarda ve elde uyuşma bulunmaktadır. Semptomlar genellikle geceleri daha belirgindir ve uykudan uyandıracak düzeye ulaşabilmekte, uzun süre devam eden KTS, tenar atrofiye neden olabilmektedir (Huisstede & ark., 2018).

KTS' de tek bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerin kullanımı ile ilgili de bir konsensüs bulunmamakta ve multidisipliner bir tedavi önerilmektedir. Cerrahi olmayan teknikler arasında kortikosteroid enjeksiyonu, oral medikasyonlar ve fizyoterapi (elektrofiziksel ajanlar, egzersiz ve manuel teknikler) bulunmaktadır (Huisstede & ark., 2018). KTS' de fizyoterapi uygulamalarının ve elektroterapi modalitelerinin etkinliğinin araştırıldığı sistematik derlemenin sonuçlarına göre; miyofasyal masajın latent veya aktif dönemde, tetik nokta tedavisi ve düşük düzey lazer terapinin ise kısa dönemde etkinliğine dair orta düzeyde kanıt bulunmuştur (Huisstede & ark., 2018). Orta dönemde, nötral el bileği splintleri, radyal ekstrakorporal shockwave (ESWT) ve ultrason tedavisi ile ilgili orta düzey kanıt tespit edilmiştir. Diğer uygulamalar ile ilgili çelişkili kanıtların olduğu bildirilmiş, uzun dönem etkilerle ilgili ise kanıt bulunmamıştır (Huisstede & ark., 2018). Oral steroidler ve kortikosteroid enjeksiyonlarının kullanımı ile ilgili özellikle kısa vadede etkili oldukları fakat bu etkilerin uzun vadede korunmadığı bildirilmiştir (Huisstede & ark 2018). KTS' de cerrahi tedavi olarak iki yöntem uygulanmaktadır. Bu yöntemler açık karpal tünel gevşetme cerrahisi ve endoskopik karpal tünel gevşetme cerrahisidir. Her iki yöntemin de artıları ve eksileri bulunmakta ve her iki yöntem de cerrahlar tarafından tercih edilmektedir (Zuo & ark., 2015). Nitekim iki yöntemin etkinliğini karşılaştıran sistematik bir derleme; iki yöntem arasında genel komplikasyon oranı, subjektif memnuniyet, işe dönme süresi, post-operatif kavrama kuvveti ve ameliyat süresi açısından farklılık olmadığını göstermiştir (Zuo & ark., 2015). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar endoskopik karpal tünel gevşetme cerrahisi lehine sonuçlar vermekte (Sayegh & Strauch, 2015), ve memnuniyet oranları, kavrama kuvveti, işe dönüş süreleri, skarla ilgili komplikasyonlar açısından daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (Li & ark., 2020).

1Öğretim Görevlisi, Süleyman Demirel Üniversitesi

2 Araştırma Görevlisi, Süleyman Demirel Üniversitesi

3 Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi

Karpal Tünel Sendromunda Cerrahi ve Sonuçları

Karpal tünel sendromu (KTS) üst ekstremitede görülen en yaygın tuzak nöropatidir ve en yaygın üst ekstremitte cerrahisi sebebidir (Lewis & ark., 2020). KTS patoloji ile ilgili hasta profili üzerine yapılmış bir çalışmada KTS tanısı almış 100 hastanın 200 üst ekstremitesi hem elektrodiagnostik olarak hem de agreve edici testlerle değerlendirilmiş sonuçta hastaların 43 tanesinin ev hanımı olduğu, 16 tanesinin diabet, prediabet, hipotiroidi ve gebelik gibi sistemik durumlarının olduğu ve 195 üst ekstremitede sinir iletim problemleri yani bilateral sorunlar olduğu değerlendirilmiştir (Chaurasia & ark., 2017).

KTS cerrahisine karar süreci ile ilgili yayınlara göre; hastalarda olabilecek diğer patolojiler elimine edildikten sonra cerrahiye karar verilmelidir. Çünkü sıklıkla tanılar karışmaktadır. Radikülopatiler, median sinir tümörleri, pronator sendromu ya da nörolojik bazı hastalıkların muayenede atlanmaması gerekir. Bir de göz önünde bulundurulması gerekenlerden biri; bir sinirin bir noktada sıkışmasının sinirin iç basıncını artırması nedeniyle başka bir noktada sıkışma ihtimalinin artacağı anlamına gelen double crush sendromudur. Bu grupta muhtemel tek sıkışma noktası yerine iki veya daha fazla noktada median sinir sıkışır. Bu nedenle servikal ve tüm üst ekstremitte bölgesel olarak değerlendirilmeli ve cerrahi karar için kompleks bir değerlendirme yapılmalıdır (Kane & ark., 2015)

KTS için konservatif ve cerrahi sınırları birbirinden kesin çizgilerle ayrılmamıştır. KTS' si olan hastalarda elektrodiagnostik teste pozitif bulgu bazı cerrahlara göre cerrahiye karar vermede önemli bir yere sahiptir (Maggard & ark., 2010). Elektrodiagnostik testlerin güvenilirliğini karşılaştırdığı bir çalışmada tek tip bir test olmadığı ve yapılan ölçümlerle kullanılan 6 testin güvenilirliğinin %36-97 arasında değiştiği sonucuna varılmıştır (Wang & ark., 2020). Yine KTS hastalarında klinik ile test sonuçları arasında uyumsuzluğun olabileceğini söyleyen başka bir çalışmada klinik olarak KTS bulguları olan 1000 hasta farklı branş hekimleri tarafından elektrodiagnostik teste yönlendirilmiş ancak hastaların yaklaşık yarısında (%49,8) iletimsel herhangi bir sorun tespit edilememiştir (Zambelis, 2019). Buna rağmen birçok cerrah için cerrahiye karar vermede klinik olarak bulguların varlığı yeterli gibi görünmektedir (Ring, 2016). Bu bakış açısı ile cerrahi endikasyon sınırlarında henüz karanlık bir alan olduğu görülmektedir.

Cerrahinin KTS' de median sinir üzerine etkisine yönelik bir çalışmada hastaların KTS cerrahisi öncesi ve sonrası elektrofizyolojik sonuçları değerlendirilmiş farklı seviyelerdeki hastalarda duyuşal ve motor iletim açısından iyileşme olduğu ancak tam iyileşmeye sadece hafif düzey etkilenimi olan hastalarda ulaşılabildiği belirtilmiştir (Aulisa & ark., 1998). Benzer şekilde 2011 yılında New York İşçi Sigortaları' na önerilen bir kitapçıkta KTS' de cerrahi tedavi hafif ve orta düzeylerdeki hastalar için önerilmiş cerrahi tedaviden fayda görmeyen hastalar için cerrahi olmayan yaklaşımlar önerilerek hastaların sistemik sorunları, skar kaynaklı durumlar ve iş hayatına bağlı tekrarlı travmalarının değerlendirilmesi istenmiştir.⁴ Yaşlı hastalarda cerrahi sonuçlar üzerine yapılan benzer bir çalışmada hafif ve orta etkilenimi olan hastalarda cerrahi sonuçlarının daha iyi olduğu ifade edilmiştir (Kanatani & ark., 2017). Cerrahi öncesi elektrodiagnostik testlerdeki median sinirin etkilenme seviyesinin cerrahi sonrası semptomların çözülme hızı ile ilişkili olduğu, hafif ile orta düzey KTS semptomları olan hastaların semptomlarındaki iyileşmenin daha hızlı olduğu post-operatif 9 haftalık takipte gözlemlenmiştir (Fowler & ark., 2015). Bu çalışmalara göre yıllar içinde cerrahi şartlarının iyileşmesi tablonun seyrini değiştirmemiştir. Ayrıca durumu hafif ve orta düzey olan hastalar aslında fizyoterapiden de en erken fayda görmesi beklenen grup olunca 'KTS için cerrahiye erken karar vermek hastalar için acaba fizyoterapiden de benzer etki sağlanabilir miydi? Sorusunu akla getirmektedir.

Karpal Tünel Sendromunda Cerrahinin Mali Etkinliği

4 2014 ANNUAL REPORT WORKERS' COMPENSATION BOARD.
<http://www.wcb.ny.gov/content/main/TheBoard/2014AnnualReport.pdf> -02.11.2022

KTS' de cerrahinin sonuçlarının konservatif tedavi ile kıyaslandığı sistematik bir derlemede iki yöntem arasında sonuçların kısa dönemde benzer, 6 -12 aylık dönemde ise cerrahinin konservatif tedaviden daha üstün olduğu ifade edilirken cerrahinin komplikasyonları olduğunun da altı çizilmiştir (Shi & MacDermid, 2011). Aynı konudaki başka bir sistematik derlemede konservatif tedavi ve cerrahi tedavi sonuçları fonksiyonlar, nörofizyolojik ölçümler, semptomlar ve maliyet açısından farklı değerlendirilmemiş buna rağmen cerrahi tedavi komplikasyonlar gereği sadece konservatif yaklaşımların yetersiz olduğu durumlarda önerilmiştir (Ren, 2016). Konu ile ilgili daha sonra yazılmış sistematik bir derlemede cerrahi tedavinin fonksiyonel durum ve sinir iletimi üzerine etkisinin daha iyi olduğu ancak uzun dönem sonuçlarda konservatif tedavi ile arasında bir farklılık olmadığı ve durumun her iki uygulamanın da lehine yorumlanamayacağı ifade edilmiştir (Klokkari & Mamais, 2018).

Yukarıda bahsedilen çalışmaların kapsamına bakıldığında fizyoterapi kapsamı çok dar tutulmuştur. Klokkari ve arkadaşlarının yaptığı ve cerrahi yöntemler ile konservatif yöntemlerin kıyaslandığı sistematik derlemedeki çalışmalarda cerrahi ile splintleme, kortikosteroid enjeksiyonu ve aktivite modifikasyonu gibi yöntemler kıyaslanmıştır. Derlemenin konusu olan çalışmaların sadece birinde cerrahi ile karşılaştırmada kullanılan yöntem manuel terapidir ve hem kullanılan ağrı kesici hem de tedavi maliyetleri açısından sonuçlar manuel terapi lehine yorumlanmıştır (Klokkari & Mamais, 2018).

KTS hastalarının cerrahi sonuçları maliyet-etkinlik kapsamında analjezik tüketimi açısından da değerlendirilmelidir. KTS cerrahisi geçirmiş 3000' den fazla hastanın cerrahi sonrası 2-12 ayı analjezik kullanımı açısından değerlendirilmiş ve her üç hastadan birinin ameliyattan 2 ay sonra hala analjezik kullanımına devam ettiği hatta analjezik kullanımının %22 arttığı belirtilmiştir (Fuzier & ark., 2018). Aynı yazarlar başka bir çalışmada ise KTS cerrahisi öncesi iki ay ve sonrası 2-12 ay boyunca analjezik ve opioid kullanımlarını değerlendirmiş ve geç dönemde hastaların %89' unun en az bir analjezik kullandığını ve post-operatif geç dönem opioid, antinöropatik kullanımının %3-5 arasında arttığını gözlemlemiştir. Ayrıca kadın olmak, ameliyat öncesi yüksek ağrı düzeyine sahip olmak, diyabetik olmak, romatoid artritli (RA) olmak, depresif olmak, yatan hasta olmak nöropatik ilaç kullanımını arttıran faktörler olarak iki çalışmada da belirtmiştir. Bu çalışmalar cerrahi sonrası erken dönemi yani doku iyileşme dönemini kapsamamaktadır dolayısı ile cerrahinin sonucunda elde edilen gerçek semptomatik iyileşmeler hakkında fikir verebilir.

Farklı cerrahi türlerini kapsayan geniş bir çalışmada (66.077 hasta) revizyon cerrahileri ve pre-operatif ağrı düzeyi, bölgesel ağrı sendromu, depresyon ve lumbago varlığının KTS cerrahisi sonrası daha fazla analjezik kullanımına sebep olduğu bulunmuştur (Gause & ark., 2020). Bu çalışmalar KTS cerrahisi sonrası analjezik kullanımının yüksek düzeyde olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla maliyet-etkinlik konusu bu açıdan da değerlendirilmelidir.

Uygulanan KTS cerrahi protokolleri birçok hastalıkta ve cerrahide olduğu gibi standart değildir. Açık veya endoskopik cerrahi tercih edilebilir. Cerrahiye bağlı ağrı kesici ve opioid kullanım farklılıkları ile ilgili çalışmalar az olmakla beraber, endoskopik cerrahi post-op ağrı düzeyleri açık cerrahiye göre ilk 24 saatte daha düşüktür (Orak & ark., 2016). Bunun dışında cerrahi sonrası ağrı üzerinde etkili başka bir faktör bilinmemektedir. Bu kapsamda yapılan derlemede üst ekstremité tuzak nöropatilerinde cerrahi yapılış şekilleri, kullanılan anestetikler değerlendirilmiştir ve verilerin yetersiz olduğu henüz ağrı yönetimini pozitif anlamda etkileyen bir yöntem bilinmediği ifade edilmiştir (Chocron & ark., 2020). Bu konuda yapılan çalışmaların meta-analizlerine göre endoskopik yöntem daha az skar dokusu, daha hızlı işe dönüşle ilişkili bulunmuş ancak bu yöntemin daha yüksek tendon ve sinir hasarı riski içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca bu iki cerrahinin uzun dönem sonuçlarının ilk 6 ay sonunda benzer olduğu bulunmuştur. Sonuçta, semptomlar ve hasta memnuniyetleri göz önünde bulundurulursa iki yöntem benzer bulunmuş maliyet açısından erken iyileşme ve işe dönüş sağladığı için endoskopik cerrahi önerilmiştir (Sayegh & Strauch, 2015, Li & ark., 2020). Yine seçilen cerrahi yöntemin cerrahi sonrası uyku kalitesine yönelik etkisini

değerlendiren bir çalışmada iki yöntemin de cerrahi sonrası uyku kalitesini arttırdığı, endoskopik yöntemin bu konuda daha hızlı etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (Gaspar & ark., 2019). Cerrahi kendi içinde yonteme göre farklı komplikasyonlar barındırmaktadır ve yerine konulacak tedaviler konusunda karşılaştırmalarda iki farklı yöntem için sonuçlar değişebilir.

Cerrahi ve konservatif tedavi etkinlik açısından eşit olarak değerlendirilse bile hasta seçimi karar mekanizmasının bir boyutudur. Kanatani ve arkadaşları 1079 KTS hastasını elektrofizyolojik olarak değerlendirmiş ve hastaları hafiften ileri seviyeye beş gruba ayırarak konservatif ve cerrahiye yönlendirme yapmadan iki seçenek sunmuş ve hastalar durumları ağırlaştıkça cerrahiye gitmek istediğini ifade ederek 4. ve 5. Gruplar (yaklaşık %40' ı cerrahi operasyonu tercih etmişlerdir (Kanatani & ark., 2017). KTS' de rehabilitasyon kavramının içine eklenebilen tendon kaydırma egzersizleri, sinir kaydırma egzersizlerinin semptomları azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Lewis ve arkadaşları 2020 yılında KTS nedeniyle cerrahi bekleyen hastalara eğitim, gece splinti ve sadece tendon ve sinir kaydırma egzersizleri vermiş ve çalışma hastaların cerrahi kararının %21 azalması ile sonuçlanmıştır (Lewis & ark., 2020). Hastaların eğilimi semptomların ağırlaştığı durumlarda cerrahiye yönelme şeklindedir. Hastalar cerrahi için semptomlarının kötüleşmesini beklemeyi tercih ederken bilimsel çalışmalar erken cerrahinin daha başarılı sonuçları olduğunu altını çizmektedir.

Karpal Tünel Sendromunda Tedavi Yaklaşımlarına Ek Bir Yöntem Önerisi Olarak Egzersiz

Sistemik hastalıklar ile KTS arasındaki ilişkiyi sorgulayan bir derlemeye göre tip1-tip2 diabet, metabolik sendrom, romatizmal hastalıklar, el osteoartriti gibi sistemik hastalıklar KTS ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada bozulmuş glisemik indeksin sinir nöropatilerine zemin hazırladığı, yağ dokuda artışın karpal tünel altında biriken yağ nedeniyle tüneli daralttığı, el osteoartritlerinde değişen kemik yapının tünel basıncını arttırdığı, ifade edilmiştir (Pournemari, 2019).

Sistemik problemlerin varlığı KTS cerrahisi sonrası iyileşme periyotlarının yavaşlaması ya da uzun dönem olumsuz sonuçlar ile ilişkilendirilmiştir. Egzersizin bölgesel faydaları (Kang & ark., 2012) olduğu gibi sistemik rolleri olduğu düşünülünce özellikle sistemik problemlere yönelik uygulamalardan faydalanmanın bölgesel olumlu sonuçları da elde edilebilir (Roh & ark., 2015)

KTS' ye yönelik tedavi seçiminde hem klinik hem de elektrodiagnostik belirteçler tedaviye yön vermek için kullanılmaktadır. Elektrodiagnostik test sonuçlarının klinik ile uyumunun gözlemlendiği bir çalışmada KTS hastalarının sinir iletim hızlarının klinik ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Yine bu çalışmada değerlendirilen başka bir durumda semptomların süresi ile sinir iletim hızları ve klinik semptomlar arasındaki ilişkiydi. Sonuçta hastanın hem sinir iletim hızının hem de klinik semptom şiddetinin hastalığın süresi ile de ilgili olmadığı ifade edilmiştir (Waldemer & ark., 2019). Sinir yapıları sanıldığı gibi sürekli kötüleşen bir seyirde olumsuz etkilenmiyor olabilir veya başka nedenlere bağlı dalgalanmalar olabilir. Dolayısı ile bu dokular üzerine olumlu etkileri olabilecek uygulamaların değerlendirilmesi önemlidir ve cerrahiye gidişlerin azaltılması yönünde maliyet azaltıcı sonuçlara ulaşılabilir. Yine diabet ve KTS ile ilgili yapılmış bir çalışmada polinöropatisi olan grupta olmayana göre KTS insidansının fazla olduğu bulunmuş ancak farklı düzeylerdeki KTS olgularının kliniğinin elektrodiagnostik test sonuçları ile uyumlu olmadığı görülmüştür (Perkins & ark., 2002).

Tip-2 diabet sinir dokularının etkilendiği sistemik bir hastalıktır ve hangi bölgelerin daha çok etkilendiğine yönelik bir çalışmada hem alt hem üst ekstremitelerde sinir hızları değerlendirilen tip-2 diabetik hastalarda alt ekstremitelerde sinir iletim hızlarının üst ekstremitelere göre daha çok etkilendiği sonucuna varılmıştır (Hussain & ark., 2014). Yine tip2 diabeti olup diabetik polinöropati şikâyeti olmayanlarda yapılan bir çalışmada 100 hastanın 54' ünde polinöropati ve bunlarında %27,8' inde ise KTS bulgusu tespit edilmiştir (Öge & ark., 2004). Sistemik problemler aslında bütün vücudu etkilemektedir ve bir bölge ile uğraşılırken zaman içerisinde başka bir bölge semptomatik hale

gelebilir. Bilateral KTS varlığı olan hastalarda da bu gibi durumların olabileceği düşünülmelidir. Polinöropatisi olan hastalarda konservatif tedavilerin başarısının daha düşük olduğu bilinmektedir. Yine KTS' si olup diabeti olan ve olmayan hastalar üzerinde yapılan ultrasonografik bir çalışmada sinirin bölgesel kesitinin her iki grupta da benzer bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir. Diabetik olsun veya olmasın nöropati aslında ultrasonografik olarak benzer bulgu vermektedir ve sıkışmanın esas kaynağının tespit edilmesinin zor olduğuna dair ipuçları vermektedir (Tony & ark., 2017).

Hiperглиsemi nöropatiler için en önemli ve bilinen risk faktörüdür. Yukarıda bu grup hastalar için nöropati üzerine çok sayıda çalışmaya değinilmiştir. Hiperглиsemi dışında başka sistemik problemlerin varlığı da tek başına KTS' ye zemin hazırlayabilir. Konu ile ilgili bir derlemede metabolik sendrom, dislipidemi ve obezitenin nöropatiler ile ilişkili olmakla beraber hipertansiyon ile ilişkili olmadığı ifade edilmiş ve bu konudaki spesifik çalışmalardan bahsedilmiştir. Metabolik sendrom artmış göbek çevresi yağlanma, artmış trigliserid düzeyi, bozulmuş glikoz intoleransı, başlangıç düzey hipertansiyon olarak tanımlanmıştır. Metabolik sendromun nöropati üzerine etkisinde dair bir çalışmaya göre diabeti olsun veya olmasın metabolik sendromu olanlarda nöropati insidansı normalden daha yüksek bulunmuştur (Barr, 2018). Ayrıca metabolik sendromun duyuşal indekslere etkisinin daha fazla olabileceği, sinir etkilenimi için başlangıç seviyenin duyuşal tutulum olduğu ve başlangıç safhasında yakalanabilirse motor etkilenim olmadan koruyucu stratejilerin devreye sokulabileceği ifade edilmiştir (Foroozanfar & ark., 2017). Metabolik sendromun tedavi sonuçlarına etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada KTS' si olan hastalarda kortikosteroid enjeksiyonu tedavisinin sonuçları metabolik sendromu olmayan KTS hastalarından daha düşük olarak gözlemlenmiştir (Roh & ark., 2016). Yine KTS' de cerrahi başarısının hastalarda metabolik sendrom olması ile ilgili olup olmayacağına yönelik bir çalışmada KTS cerrahisi sonrası 12-60 ay takip edilen 86 elin 31' inde nöropati tekrar nüks etmiştir. KTS nüks edenlerin 23' ünde metabolik sendrom olduğu tespit edilmiştir (Ulusoy & ark., 2017). Metabolik sendromun KTS gelişimi ve tedavi sonuçlarına yönelik çalışmalar göstermektedir ki nöropati gelişimini önlemek, semptomları iyileştirmek, tedavilerin başarısını iyileştirmek, ikincil cerrahileri önlemek, cerrahi sonrası ağrı kesici düzeylerini düşürmek için metabolik sendromu olan KTS hastalarında farklı yaklaşımlara ihtiyaç vardır. Egzersiz metabolik sendrom ile mücadele etmek için maliyetleri azaltıcı bir strateji olarak kullanılabilir.

Dislipidemi de nöropati riskini arttıran başka bir değişkendir. Dislipidemisinin nöropati üzerine etkisine yönelik bir çalışmaya göre diyabeti olanlarda ek olarak dislipidemisinin olması nöropati riskini daha çok arttırmaktadır. Ayrıca dislipidemisinin giderilmesine yönelik tedaviler nöropati üzerinde olumlu etkiler oluşturmaktadır. Bu çalışmada özellikle diyabeti olanlarda lipit kontrolünün yapılması nöropati tedavisine eklenmesi önerilmiştir (Perez-Matos & ark., 2017).

Obezitesi olanlar üzerine yapılan çalışmalara bakıldığında, obezite tek başına nöropati riskini arttırmaktadır. Normal popülasyonda nöropati görülme oranı %4 iken, bu oran sadece obezitesi olanlarda %11, obezitenin yanında normoglisemik olanlarda %30, hem obezitesi hem diabeti olanlarda ise %30 'a çıkmıştır (Callaghan & ark., 2016).

Aerobik egzersizden önce fiziksel aktivitenin sistemler üzerine olumlu etkileri olduğundan bahsedilmektedir. Fiziksel olarak aktif olmanın sinir dokusu üzerine etkili olabileceğine yönelik bir çalışmaya göre tip -2 diabeti olan hastaların sinir iletim hızı, Hba1c seviyesi ve fiziksel aktivite seviyesinin değerlendirilmiş hastaların Hba1c ve fiziksel aktivite düzeyinin tek tek olmasa da aradaki ilişkinin sinir iletim hızı kayıpları ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır (Loprinzi & ark., 2014).

Aerobik egzersizlerin sinir dokusu üzerine etkilerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu konudaki ilk çalışma Patricia ve arkadaşlarına aittir. Tip 2 diabeti olan ve diabet süresi ortalaması yaklaşık 12 yıl olan hastalara 10 hafta orta düzey aerobik ve dirençli egzersizin sinir iletim hızlarında, nöropatik ağrı düzeylerinde iyileşme sağladığı ayrıca derideki sinir saçaklanmasında artış olduğunu gözlemlenmiştir (Kluding & ark., 2012). Yine tip-2 diabeti olanlarda max VO2' nin %40-60 düzeyinde haftada 3-6 kez toplamda en az 150 dk. yapılan 8 haftalık aerobik

egzersizin diabetik nöropati skorları üzerinde olumlu etkileri olduğu ve peroneal sinir iletim hızının arttığı; başka bir çalışmada da benzer bir programın nöropatik semptomları iyileştirdiği ağrı şikayetini azalttığı, HbA1c seviyelerini ve dinlenme kalp atım hızını iyileştirdiği söylenmiştir (Dixit & ark., 2014, Mirtha & ark., 2018). Çalışmanın sonucunda egzersizin diabetik nöropatiyi durdurucu bir ilaç gibi görülebileceği yönünde görüş bildirilmiştir. Bununla birlikte sonuçların her sinir için geçerli olmayabileceğini de ifade etmemiz gerekir benzer bir aerobik programın 12 hafta boyunca uygulandığı bir başka çalışmada sural sinir iletim hızının arttığı ancak tibial ve peroneal sinir iletim hızlarının değişmediği ifade edilmiştir (Gholami & ark., 2018). Sonuçlar genellikle sinir iletim hızlarının arttığı ve nöropatik semptomların iyileştiği yönündedir.

Aerobik egzersizin sinir fonksiyonlarına etkisi ile ilgili sistematik bir derlemeye göre aerobik egzersiz hem diabetik hem de pre-diabetiklerde sinir fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Bu çalışmada sinir fonksiyonlarını iyileştirmek için aerobik egzersizin bu iki grup ve gebelik diabetinde kullanılabileceği ifade edilmiş egzersizin düzeyi farklı çalışmalarda farklı kullanıldığı için optimum bir düzey belirtilmemiştir (Gu & ark., 2019). Daha sonra yapılan başka bir çalışmada aerobik egzersizin elektrodiagnostik sonuçlar üzerine etkisi incelenmiş ve nöropatisi olan tip-2 diabetli hastaların aerobik egzersiz ile sinir ve kas eksitabilitesinin ve sinir iletim hızlarının arttığı sonucuna varılmıştır (Azizi & ark., 2019).

Sinir kaydırma egzersizleri ile ilgili derlemede bu egzersizlerin konservatif tedaviden üstün olmadığı, ancak tek başına kullanımının da semptomları iyileştirdiği belirtilmiştir. Sinir kaydırma egzersizleri de egzersiz kapsamında değerlendirilmelidir. Hem basit hem de cerrahi hastalarının karar sürecinde etkili olduğuna dair veriler bulunmaktadır (Klokkari & Mamais, 2018, Ballesteropérez & ark., 2017)

Sonuç

Muskuloskeletal problemlerde tedavi yaklaşımları patolojinin seviyesine göre fizyoterapi ve cerrahi arasında geniş bir yelpaze arasındadır. KTS cerrahi endikasyon sınırları kesin olarak belli değildir ve cerrahın klinik tecrübelerinin karar sürecine etkisi yüksektir. KTS hastalarının erken ve orta dönemde tespitinin ve uygun fizyoterapi tekniklerinin kullanılmasının cerrahiye gidişleri azaltılabileceğine dair birçok çalışma bulunmaktadır. Literatürde cerrahiye giden hastalarda semptomların iyileştiği yönünde çalışmalar olduğu gibi semptomların aynı kaldığı, azaldığı ya da kötüleştiği durumlardan da sıklıkla bahsedilmiştir. KTS' de tedavilerin mali etkinlikleri ile ilgili çalışmalar sıklıkla kullanılan iki yaklaşım olan cerrahi ve konservatif yöntemler arasındadır. Egzersiz uygulamalarının sinir dokusu üzerine etkinliği ile ilgili çalışmalar olmakla beraber özel olarak KTS için yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır. KTS aynı zamanda sistematik problemler ile ilişkili olduğu için; obezite, diabet, metabolik sendrom, hiperlipidemi, romatizmal hastalıklar KTS riskini arttırmaktadır. Egzersiz (aerobik, dirençli, sinir kaydırma egzersizleri) ise bu hastalıklarda genel olarak sistemik özel olarak sinir doku üzerinde pozitif etkiye sahiptir. Bu kapsamda egzersizin KTS tedavisindeki yerinin daha güçlü olması gerektiğini düşünüyoruz. Böylece hem uygulanacak yöntemin etkinliği artırılabilir hem de mali açıdan avantaj elde edilebilir.

Aerobik egzersizin KTS hastalarında median sinire ait duyuşal ve motor sinir iletim hızına, nöropatik semptomlara, ağrı ve uyku kalitesine etkisi ile ilgili özel değerlendirmeler yapılmasını tavsiye ediyoruz.

KAYNAKÇA

Aulisa, L., Tamburrelli, F., Padua, R., Romanini, E., Lo Monaco, M., Padua L. (1998) Carpal tunnel syndrome: indication for surgical treatment based on electrophysiologic study. In *The Journal Of Hand Surgery*, 23(4), 687-691. [https://doi.org/10.1016/S0363-5023\(98\)80056-7](https://doi.org/10.1016/S0363-5023(98)80056-7)

Azizi, S., Najafi, S., Rezasoltani, Z., Sanati, E., Zamani, N., Dadarkhah, A. (2019) Effects of aerobic exercise on electrophysiological features of diabetic peripheral neuropathy: single-blind clinical trial. *Topics In Geriatric Rehabilitation*, 35(2), 164–169. <https://doi.org/10.1097/TGR.0000000000000229>

Ballester-Pérez, R., Plaza-Manzano, G., Urraca-Gesto, A., Romo-Romo, F., Atín-Arratibel, M. De Los, Á., Pecos-Martín, D., Gallego-Izquierdo, T., Romero-Franco, N. (2017) Effectiveness of nerve gliding exercises on carpal tunnel syndrome: a systematic review. *Journal Of Manipulative And Physiological Therapeutics*, 40(1), 50–59. <https://doi.org/10.1016/j.jmpt.2016.10.004>

Barr, K. P. (2018) Electrodiagnosis in the patient with metabolic syndrome: adding value to patient care. In *Physical Medicine And Rehabilitation Clinics Of North America*, 9 (4), 735–749. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.06.008>

Callaghan, B. C., Xia, R., Reynolds, E., Banerjee, M., Rothberg, A. E., Burant, C. F., Villegas-Umana, E., Pop-Busui, R., Feldman, E. L. (2016) Association between metabolic syndrome components and polyneuropathy in an obese population. *JAMA Neurology*, 73(12), 1468–1476. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.3745>

Chaurasia, R., Kawale, S., Pathak, A., Mishra ,V., Joshi, D. (2017) Clinical evaluation and diagnostic utilities of different nerve conduction tests in 100 patients with carpal tunnel syndrome. *Journal Of Neurosciences In Rural Practice*, 8(4), 575–580. https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_187_17

Chocron, Y., Algerian, A., Thibaudeau, S. (2020) Upper-extremity nerve decompression under local anesthesia: a systematic review of methods for reduction of postoperative pain and opioid consumption. *Hand*, 15(4), 447-45. <https://doi.org/10.1177/1558944719843635>

Dixit S., Maiya A. G., Shastry, B.A. (2014) Effect of aerobic exercise on peripheral nerve functions of population with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: a single blind, parallel group randomized controlled trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28(3), 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.12.006>

Foroozanfar, Z., Ebrahimi, H., Khanjani, N., Bahrampour, A., & Najafipour, H. (2017) Comparing indices of median nerve among diabetic patients with or without metabolic syndrome. *Diabetes And Metabolic Syndrome: Clinical Research And Reviews*, 11(2), 669–673. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.04.023>

Fowler, J. R., Munsch, M., Huang, Y., Hagberg, W. C., Imbriglia, J. E. (2015) Pre-operative electrodiagnostic testing predicts time to resolution of symptoms after carpal tunnel release. *Journal Of Hand Surgery: European*, 41(2), 137–142. <https://doi.org/10.1177/1753193415576248>

Fuzier, R., Serres, I., Bourrel, R., Palmaro, A., Lapeyre-Mestre, M. (2018) Analgesic drug consumption increases after carpal tunnel surgery: a pharmacoepidemiological study investigating postoperative pain. *Clinical Therapeutics*, 43(1), 19-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.010>

Gaspar, M. P., Osterman, M. N., Shin, E. K., Osterman, A. L., Kane, P. M. (2019) Sleep disturbance and response to surgical decompression in patients with carpal tunnel syndrome: a prospective randomized pilot comparison of open versus endoscopic release. *Acta Biomedica*, 90(1), 92–96. <https://doi.org/10.23750/abm.v90i1.6474>

Gause, T. M., Nunnery, J. J., Chhabra, A. B., Werner, B. C. (2020) Perioperative narcotic use and carpal tunnel release: trends, risk factors, and complications. *Hand*, 15(2), 234–242. <https://doi.org/10.1177/1558944718792276>

Gholami, F., Nikookheslat, S., Salekzamani, Y., Boule, N., & Jafari, A. (2018) Effect of aerobic training on nerve conduction in men with type 2 diabetes and peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurophysiologie Clinique*, 48(4), 195–202. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.03.001>

Gu Y., Dennis, S. M., Kiernan, M. C., Harmer, A. R. (2019) Aerobic exercise training may improve nerve function in type 2 diabetes and pre-diabetes: a systematic review. In *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, 35(2), 1-16. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3099>

Huisstede, B.M., Hoogvliet, P., Franke, T.P., Randsdorp, M.S., Koes, B.W. (2018) Carpal tunnel syndrome: effectiveness of physical therapy and electrophysical modalities. an updated systematic review of randomized controlled trials. *Arch Phys Med Rehabil*, 99(8):1623–1634. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.08.482>

Hussain, G., Rizvi, A. A., Singhal, S., Zubair, M., Ahmad, J. (2014) Cross sectional study to evaluate the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the nerve conduction velocity in diabetic peripheral neuropathy, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 8, 48–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2013.02.003>

Kanatani, T., Nagura, I., Harada, Y., & Sumi, M. (2017) The role of electrophysiological severity scales for decision-making with regard to surgery in idiopathic carpal tunnel syndrome. In *Kobe J. Med. Sci*, 63(3), 68-72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434177>

Kane, P. M., Daniels, A. H., Akelman, E. (2015) Double crush syndrome. In *Journal Of The American Academy Of Orthopaedic Surgeons*, 23 (9), 558–562. <https://doi.org/10.5435/jaaos-d-14-00176>

Kang, H. J., Koh, I. H., Lee, W. Y., Choi, Y. R., Hahn, S. B. (2012) Does carpal tunnel release provide long-term relief in patients with hemodialysis-associated carpal tunnel syndrome? *hand. Clinical Orthopaedics And Related Research*, 470(9), 2561–2565. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2309-4>

Klokkari, D., Mamais, I. (2018) Effectiveness of surgical versus conservative treatment for carpal tunnel syndrome: a systematic review, meta-analysis and qualitative analysis. In *Hong Kong Physiotherapy Journal*, 38(2), 91–114. <https://doi.org/10.1142/s1013702518500087>

Kluding, P. M., Pasnoor, M., Singh, R., Jernigan, S., Farmer, K., Rucker, J., Sharma, N. K., Wright, D. E. (2012) The effect of exercise on neuropathic symptoms, nerve function, and cutaneous innervation in people with diabetic peripheral neuropathy. *Journal Of Diabetes And Its Complications*, 26(5), 424–429. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2012.05.007>

Kołodziej, W., Grzegórzko, M. Łątka, T. (2019) How the grade of the median nerve conduction abnormalities influences on severity of clinical symptoms in carpal tunnel syndrome. Project: Multivariate analysis of the carpal tunnel syndrome treatment results. Conference: 44. Zjazd PTNChAt: Szczecin 11-14.

Lewis, K. J., Coppieters, M. W., Ross, L., Hughes, I., Vicenzino, B., Schmid, A. B. (2020) Group education, night splinting and home exercises reduce conversion to surgery for carpal tunnel syndrome: a multicentre randomised trial. *Journal Of Physiotherapy*, 66(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.007>

Li Y., Wu, G., Zhang, Z. (2020) Open versus endoscopic carpal tunnel release: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials current status: under revision subject areas *Orthopedics*, 1-32. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.007>

Loprinzi. P. D., Hager. K. K., Ramulu .P. Y. (2014) Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: a national sample. *Journal Of Diabetes And Its Complications*, 28(1), 17–21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.08.008>

Maggard. M. A., Harness. N. G., Chang. W. T., Parikh. J. A., Asch. S. M., Nuckols, T. K. (2010) Indications for performing carpal tunnel surgery: clinical quality measures. *Plastic And Reconstructive Surgery*, 126(1), 169–179. <https://doi.org/10.1097/prs.0b013e3181da8685>

Mirtha. L. T., Permatahati. V., Mirtha. L. T. (2018) The effectiveness of aerobic exercise in improving peripheral nerve functions in type 2 diabetes mellitus: an evidence-based case report. In *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 50, 82-87. PMID: 29686181

Öge A., Demir. S., Gemalmaz. A., Ak. F. (2004) Relationship between carpal tunnel syndrome and polyneuropathy in diabetics: is the polyneuropathy a risk factor or not? In *Turkish Journal Of Endocrinology And Metabolism*, 1, 43-47.

Perez-Matos, M. C., Morales-Alvarez, M. C., Mendivil, C. O. (2017) Lipids: a suitable therapeutic target in diabetic neuropathy? In *Journal Of Diabetes Research*, 1-10, doi: <https://doi.org/10.1097/aap.0000000000000685>

Perkins, B. A., Olaleye, D., Bril, V. (2002) Carpal Tunnel Syndrome In Patients With Diabetic Polyneuropathy, *Diabetes Care* ,25(3), 565-569. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.3.565>

Pourmemari, M. (2019) Risk Factors For Carpal Tunnel Syndrome. Tampere University, Faculty of Social Science

Ren, Y-M. (2016) Efficacy, safety, and cost of surgical versus nonsurgical treatment for carpal tunnel syndrome: a systematic review and meta-analysis, *Medicine*, 95(40), 1-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749538>

Ring, D. C. (2016) Clinical faceoff: routine electrodiagnostic testing is not helpful in the management of carpal tunnel syndrome. *Clinical Orthopaedics And Related Research*, 474(8), 1770–1774. <https://doi.org/10.1007%2Fs11999-015-4183-3>

Roh, Y. H, Lee, B. K., Noh, J. H., Oh, J. H., Gong, H. S., Baek, G. H. (2015) Effects of metabolic syndrome on the outcome of carpal tunnel release: a matched case-control study. *Journal Of Hand Surgery*, 40(7), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jhssa.2015.04.003>

Roh Y. H., Lee B. K., Baek J. R., Park M. H., Noh, J. H., Gong, H. S., Baek, G. H. (2016) Effect of metabolic syndrome on the outcome of corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. *Journal Of Hand Surgery: European Volume*, 41(9), 963–969. <https://doi.org/10.1177/1753193416654447>

Sayegh, E. T., Strauch, R. J. (2015) Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials. In *Clinical Orthopaedics And Related Research*. 473 (3), 1120–1132. <https://doi.org/10.1007%2Fs11999-014-3835-z>

Shi, Q., Macdermid, J. C. (2011) Is surgical intervention more effective than non-surgical treatment for carpal tunnel syndrome? a systematic review. In *Journal Of Orthopaedic Surgery And Research*. 6(17), 1-9. <https://doi.org/10.1186%2F1749-799X-6-17>

Tony, A. A., Tony, E. A. E., Selim, Y. A. R. M., Saad, E. (2017) Carpal tunnel syndrome in patients with and without diabetes mellitus in upper egypt: the impact of electrophysiological and ultrasonographical studies. *Alexandria Journal Of Medicine*, 6(5), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.11.003>

Ulusoy, E. K., Çiraklı, A. Ekinci, Y. (2017) The effect of metabolic syndrome on recurrence in patients who had undergone surgery for carpal tunnel syndrome. *Eklem Hastaliklari Ve Cerrahisi*, 28(3), 158–163. <https://doi.org/10.5606/ehc.2017.55894>

Wang, W. L., Hanson, T., Fowler, J. R. (2020) A comparison of 6 diagnostic tests for carpal tunnel syndrome using latent class analysis. *Hand.* 15(6), 776–779. <https://doi.org/10.1177%2F1558944719833709>

Zambelis, T. (2019) The usefulness of electrodiagnostic consultation in an outpatient clinic. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 67, 59–61. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.06.022>

Zuo, D, Zhou, Z, Wang,, H, Lio, Y, Zheng, L, Hua, Y. (2015) Endoscopic versus open carpal tunnel release for idiopathic carpal tunnel syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 10(12), 1-13. <https://doi.org/10.1186%2Fs13018-014-0148-6>

Böbrek Nakli Alıcılarında Kırılganlık

Bilgen ARIKAN¹
Çiğdem ERDEM²

Giriş

Böbrek nakli ölüm riskinin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması için son dönem böbrek hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir (Tonelli et al., 2011). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılında toplam 21.055 böbrek nakli gerçekleşmiştir (OPTN, 2022). Her yıl daha fazla yaşlı hasta böbrek nakli bekleme listesine dahil edilmektedir. Bu hastaların içinde, nakil uygulanan hastalar diyalize göre daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesine sahiptir. Bu nedenle, böbrek naklinden fayda görebilecek yaşlı hastaların yanı sıra özellikle nakil sonrası komplikasyon riski taşıyan hastaların belirlenmesi çok önemlidir (Gandolfini et al., 2019).

Kırılganlık, fiziksel, bilişsel, fizyolojik ve immün rezervlerdeki düşüşün neden olduğu çok faktörlü bir durumdur (Clegg et al., 2013). Yaşın ilerlemesiyle akut veya günlük stresörlerle başa çıkma yeteneğinde azalma meydana gelir. Kırılganlık, genel popülasyonda artmış mortalite, hastaneye yatış, fonksiyonel bozulma, sakatlık ve düşük yaşam kalitesi ile ilişkili bir sendromdur (Fried et al., 2001). Fiziksel kırılğanlığın gelişiminde bağışıklık, endokrin ve enerji tepki sistemleri dahil olmak üzere strese tepki sistemlerinin düzensizliğinin etkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu bozulmanın ve kırılğanlığın temelini, yaşlanmayla ilişkili moleküler değişiklikler, genetik, kronik çevresel maruziyetler ve spesifik hastalık durumları tarafından yönlendirildiği varsayılmaktadır (Walston et al., 2006).

Cerrahi hastalarda kırılğanlık ameliyat sonrası morbidite ve mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (Lin et al., 2016). Bu nedenle organ nakli sonrası olumsuz sonuçlar açısından hangi hastaların risk altında olduğunun belirlenmesi için kırılğanlığın ölçülmesi önemlidir. Ameliyat öncesi kırılğan hastaların belirlenmesi sayesinde olumsuz sonuçlarla mücadele etmek için önleyici müdahaleler uygulanabilir (McAdams-DeMarco et al., 2019). Organ nakli bekleyen son dönem organ hasarı olan kişilerde kırılğanlığın ortak bir özellik olduğu bildirilmektedir (Bayliss, 2021). Amerika'da üç farklı merkezde yapılan bir çalışmada böbrek nakli adaylarının tahmini %16.4'ünün, aynı dönemde tüm böbrek nakli alıcılarının %14.3'ünün kırılğan olduğu saptanmıştır (Haugen et al., 2020). Amerikan Transplantasyon Derneği, nakil adaylarında kırılğanlık değerlendirmesini standart hale getirmek ve daha ileri araştırmalar için fikirler üretmek amacıyla Şubat 2018'de kırılğanlık üzerine bir konsensüs konferansı düzenlemiştir. Böbrek nakli ile ilgilenen dernek üyeleri arasında yapılan bir ankette, üyelerin %98.9'u nakil adaylarının nakil sonrası olumsuz sonuçlar için bir risk faktörü olduğunu düşünürken, %93.3'ü nakil yapıp yapmamaya karar verirken kırılğanlık puanına ihtiyaç duyduğunu ve %67.1'i kırılğanlığın değerlendirilmesine yaşın dahil edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (Kobashigawa et al., 2019).

Kırılğanlığın nakildeki sonuçlar için zayıf bir gösterge olduğu bilinmektedir. Kırılğanlık, yalnızca bekleme listesine alınan hastanın nakil olup olmayacağını değil, aynı zamanda o kişinin en

¹ Bilgen Arıkan, Araştırma Görevlisi, Uşak Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, Orcid: 0000-0001-7194-6010

² Çiğdem Erdem, Doktor Araştırma Görevlisi, Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği AD, Orcid: 0000-0002-1058-0294

baştan listeye girip giremeyeceğini de etkileyebilir. Yaşlı alıcıların nakil için değerlendirilmesinde marjinal donörlerden böbrek nakli yapılması olasılığı nedeniyle kırılgnlık açısından değerlendirilmeleri ve kırılgnlığın iyileştirilebilen bileşenlerini düzeltmek çok önemli noktalardan biridir. Kırılgnlığın değerlendirilmesi için kullanılacak en iyi araç ve egzersizin insanlara daha fazla güç, dayanıklılık kazandırmaya ve enerji metabolizmasını iyileştirmeye yardımcı olup olmayacağı konusunda fikir birliği yoktur. Bir nakil adayının kondisyonunu ve dayanıklılığını iyileştirme girişimleri böbrek nakline erişimi ve sonrasında sağkalımı iyileştirmede de önemli araçlar olabilir (Bayliss, 2021).

Cerrahi ve immünolojik stresörler de dahil olmak üzere sağlık stresörleriyle karşı karşıya kaldıklarında daha yüksek olumsuz sonuç riski taşıyan böbrek nakil adayları ve alıcılarını doğru bir şekilde belirlemeye ihtiyaç duyulmaktadır (Harhay et al., 2020). Sağlık profesyonelleri böbrek nakli sonrası uzun vadeli hasta ve greft sonuçlarını iyileştirmek için kırılgnlığı daha iyi anlamalıdır. Bu derlemenin amacı, böbrek nakli alıcılarında kırılgnlık prevalansı ile ilgili yayınlanmış araştırmaların incelenmesidir.

Yöntem

Bu çalışmada PubMed, Web of Science ve Google Akademik veri tabanları İngilizce ve Türkçe “böbrek nakli-kidney transplant”, “kırılgn-frail”, kırılgn-fragile”, “kırılgnlık-frailty” ve “prevalans-prevalence” anahtar kelimeleri ile çeşitli kombinasyonlar yapılarak tarandı. Konu ile ilgili yayınlanmış tam metnine ulaşılabilen, böbrek nakli hastalarında kırılgnlık prevalansının araştırıldığı tüm araştırma makaleleri inceleme kapsamına alındı. Araştırma makaleleri yazar, araştırma yılı, araştırmanın yapıldığı ülke, araştırma türü, örneklem büyüklüğü, örneklemin yaş ortalaması, kullanılan kırılgnlık ölçüm aracı ve kırılgnlık prevalansı açısından incelendi.

Bulgular ve Tartışma

Araştırma kapsamında toplam 24 araştırmaya ulaşılmıştır. Araştırmaların 2012-2022 yılları arasında yayınlandığı görülmektedir. Araştırmaların büyük çoğunluğunun (n=18) Amerika’da yürütüldüğü (Chen et al., 2022; Chu et al., 2020; Chu et al., 2019; Garonzik-Wang et al., 2012; Haugen et al., 2019; Haugen et al., 2021; Haugen et al., 2018; Haugen et al., 2020; Konel et al., 2018; McAdams-DeMarco, Isaacs, et al., 2015; McAdams-DeMarco, Law, King, et al., 2015; McAdams-DeMarco et al., 2013; McAdams-DeMarco, Law, Tan, et al., 2015; McAdams-DeMarco et al., 2018; McAdams-DeMarco et al., 2017; Nastasi et al., 2018; Parajuli et al., 2022; Pérez Fernández et al., 2019) belirlenmiştir. Amerika dışında Hollanda (Schopmeyer et al., 2019), Brezilya (Dos Santos Mantovani et al., 2020), Japonya (Kosoku et al., 2022; Kosoku et al., 2020), Çin (Zhang et al., 2021), İspanya’da (Pérez-Sáez et al., 2022) yürütülen araştırmalar bulunmaktadır. Ülkemizde böbrek nakli alıcılarında kırılgnlığın saptandığı araştırmaya rastlanmamıştır. Araştırmaların büyük çoğunluğu prospektif türde (n=19) olmakla birlikte retrospektif (n=2) ve kesitsel (n=4) araştırmalar da yer almaktadır. Araştırmalarda örneklem büyüklüğü 87-7078 arasında değişmektedir. Araştırmalara dahil edilen hastaların yaş ortalaması 44-59 arasında değişmektedir. Literatürde böbrek naklinin uygunluğu değerlendirilirken kırılgnlık da dahil olmak üzere diğer komorbid durumlarının yanında yaşın da düşünülmesi gerektiği, fakat tek başına yaşın dışlanma sebebi olarak düşünülmemesi önerilmektedir (Chadban et al., 2020).

İncelenen araştırmalarda kırılgnlık ölçümünde çoğunlukla (n=18) Fried Fenotipi kullanıldığı görülmektedir. Fried Fenotipi dışında Groningen Kırılgnlık İndikatörü, Kihon Kontrol Listesi, Klinik Kırılgnlık Ölçeği, İnflamatuvar Kırılgnlık İndeksi, Tilburg Kırılgnlık Ölçeği, Frail Ölçeği, Modifiye Fried Kırılgnlık Ölçeği kullanıldığı belirlenmiştir. Literatürde kırılgnlık ölçümünde 67’den fazla ölçüm aracının kullanıldığı bildirilmiştir (Buta et al., 2016). De Vries (2011) tarafından yapılan sistematik derlemede kırılgnlıkla ilişkili faktörler ve en yaygın kullanılan ölçüm parametreleri incelenmiştir. Kırılgnlıkla ilişkili faktörler ve kırılgnlık ölçümünde kullanılan parametreler Tablo 1’de sunulmuştur (de Vries et al., 2011):

Tablo 1-Kırılgnlıkla İlişkili Faktörler ve Kırılgnlık Ölçümünde Kullanılan Parametreler

Kırılgnlıkla İlişkili Faktörler	Kırılgnlık Ölçümünde Kullanılan Parametreler
Hareketlilik	<ul style="list-style-type: none"> • Yürüme hızı • Desteksiz yürüme
Fiziksel Aktivite	<ul style="list-style-type: none"> • Fiziksel aktivite düzeyi • Boş zaman fiziksel aktiviteleri (grup aktiviteleri)
Enerji	<ul style="list-style-type: none"> • Yorgunluk • Çalışma kapasitesi
Beslenme Durumu	<ul style="list-style-type: none"> • İştah durumu • Kilo kaybı • Beden kitle indeksi
Güçsüzlük	<ul style="list-style-type: none"> • 5 kg'dan fazla ağırlık kaldırma • Kollarda/bacaklarda zayıflık • Merdiven tırmanma • El dinamometresi ile kavrama gücü • Baldır kası çevresi
Duygu Durumu	<ul style="list-style-type: none"> • Üzüntü • Sinirlilik • Depresyon/depresif mod • Anksiyete
Bilişsel Fonksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Hafıza problemleri • Demans ya da bilişsel bozulma
Sosyal ilişkiler/sosyal destek	<ul style="list-style-type: none"> • Gerektiğinde yardım edecek birinin olması

Kırılgnlık ölçümünde çok sayıda ölçüm aracı kullanılmakla birlikte böbrek nakli hastalarında kırılgnlık ölçümünde sıklıkla kullanılan araçlar şunlardır (Harhay et al., 2020):

- ❖ Fried Kırılgnlık Fenotipi
- ❖ Edmonton Kırılgnlık Ölçeği
- ❖ FRAIL Ölçeği
- ❖ Klinik Kırılgnlık Ölçeği
- ❖ Tilburg Kırılgnlık Ölçeği
- ❖ Groningen Kırılgnlık İndikatörü
- ❖ Kırılgnlık indeksi
- ❖ 1994 Kırılgnlık Ölçümü ya da Strawbridge Anketi
- ❖ Böbrek Hastalarında Yaşam Kalitesi Ölçeği (SF-12 PCS)
- ❖ Kısa Fiziksel Performans Bataryası (SPPB)
- ❖ Zamanlı kalk ve yürü testi (Time up and go)
- ❖ Yürüme hızı

Bu ölçüm araçlarından Tilburg Kırılgnlık Ölçeği, Edmonton Kırılgnlık Ölçeği ve FRAIL Ölçeği'nin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (Pala & Gürsoy, 2020). Literatürde sıklıkla kullanılan ve en çok atıf alan kırılgnlık ölçeği Fried ve ark. (2001) tarafından geliştirilen Fried Kırılgnlık Fenotipi'dir. Fried Kırılgnlık Fenotipi'nde beş kriter değerlendirilmektedir. Bu kriterler "istemli kilo kaybı, yorgunluk/tükenmişlik, yavaş yürüme hızı, el kavrama gücü ve fiziksel aktivite"dir (Fried et al., 2001). Kilo kaybının değerlendirilmesinde bireyin "son bir yıl içinde 4,5

kilogramdan fazla kilo kaybı olması ya da %5’lik kilo kaybı olması” değerlendirilir. Kilo kaybı olması kırılgnlık kriteridir. Yorgunluk/tükenmişliğin değerlendirilmesinde Epidemiyolojik Çalışmalar Depresyon Ölçeği’nden iki soru kullanılır. Bunlar: “Yaptığım her şey için bir çaba harcadığımı hissettim.” veya “Başlamaya gayret edemedim.”. Bu ifadelerden birine son bir hafta için “3-4 gün” veya “çoğu zaman” şeklinde yanıt verilmesi kırılgnlık için kriterdir. Yürüme hızı “cinsiyete ve boy uzunluğuna göre belirlenen kesim noktalarına göre” değerlendirilmektedir. 15 feet (4.57 metre) mesafe için değerlendirme yapılır. El kavrama gücü “cinsiyete ve beden kitle indeksine göre belirlenen kesim noktalarına” göre değerlendirilmektedir. Fiziksel aktivite değerlendirilmesinde erkeklerde “haftalık 383 kkal”, kadınlarda “haftalık 270 kkal’den” az olması kırılgnlık olarak kabul edilmektedir. Hastada bu kriterlerin olmaması kırılgn değil, bir ya da iki kriterin olması pre-kırılgn, üç ve daha fazla kriterin olması kırılgnlık olarak kabul edilir (Fried et al., 2001).

İncelenen araştırmalarda kırılgnlık prevalansının %1.8-69.6 arasında değiştiği bulunmuştur. Ortopedi cerrahisinde yapılan bir çalışmada Frailty Phenotype’ne göre hastaların %35’nin, Kırılgnlık İndeksi’ne göre %41’inin kırılgn olduğu (Cooper et al., 2016) tespit edilmiştir. Kalp cerrahisinde farklı kırılgnlık ölçüm araçlarına göre %31.9-52.6 arasında kırılgnlık prevalansı bulunmuştur (Lytwyn et al., 2017).

Çalışma kapsamında incelenen araştırmaların özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2-İncelenen Araştırmalar

Yazar	Yıl	Ülke	Araştırma Türü	Alıcıların Örneklem Büyüklüğü	Yaş Ortalaması	Kırılgnlık Ölçüm Aracı	Kırılgnlık Prevalansı
Garonzik-Wang	2012	Amerika	Prospektif	183	53 ± 14	Fried Fenotipi	%25.1
McAdams-DeMarco	2013	Amerika	Prospektif	383	54 ± 13.9	Fried Fenotipi	%18.8
McAdams-DeMarco	2015	Amerika	Prospektif	537	53 ± 14.0	Fried Fenotipi	%19.9
McAdams-DeMarco	2015	Amerika	Prospektif	525	53± 14	Fried Fenotipi	%19.5
McAdams-DeMarco	2015	Amerika	Prospektif	349	53±14.2	Fried Fenotipi	%19.8
McAdams-DeMarco	2017	Amerika	Prospektif	663	53 ± 13.9	Fried Fenotipi	%19.5
Haugen	2018	Amerika	Retrospektif	893	52 ± 14.2	Fried Fenotipi	%16.4
Konel	2018	Amerika	Prospektif	773	54 ± 14	Fried Fenotipi	%16.3
McAdams-DeMarco	2018	Amerika	Prospektif	443	52 ± 14.1	Fried Fenotipi	%37 (Kırılgn ve orta düzey kırılgn)
Nastasi	2018	Amerika	Prospektif	719	52 ± 14.2	Fried Fenotipi	%15.7
Schopmeyer	2019	Hollanda	Prospektif	139	52 ± 14.5	Groningen Kırılgnlık İndikatörü	%16.55
Chu	2019	Amerika	Retrospektif	665	52±14	Fried Fenotipi	%15
Fernandez	2019	Amerika	Prospektif	2086	53.8±13.5	Fried Fenotipi	%18.1
Haugen	2019	Amerika	Prospektif	7078	54±13	Fried Fenotipi	%21
Dos Santos Mantovani	2020	Brezilya	Prospektif	87	44 ± 12	Fried Fenotipi	%16.1

					(kırılgn olmayan)/ 46 ± 13 (kırılgn)		
Chu	2020	Amerika	Prospektif	1396	54 (43-64)	Fried Fenotipi	65 yaş ve üstü %20.8 18-64 yaş %14.3
Haugen	2020	Amerika	Prospektif	1763	53(41-60) 59.0(50-66.5)	Fried Fenotipi	%8.2 Canlı vericiden nakil %17.8 Kadavra vericiden nakil
Kosoku	2020	Japonya	Kesitsel	205	55(45-65)	Kihon Kontrol Listesi	%11.2 Kırılgn
Haugen	2021	Amerika	Prospektif	1154 (378 alıcı)	53± 14	Frailty- İnflamatuvar index	%14.5 %40.2IL6- %38.1-TNFα- %40.5 CRP
Zhang	2021	Çin	Kesitsel	185	45.17 ± 12.95	Tilburg Kırılgnlık Ölçeği	%40.5
Chen	2022	Amerika	Prospektif	1113	52.9± 13.8	Fried Fenotipi *Yeni Fiziksel Kırılgnlık Fenotipi *Orijinal Fiziksel Kırılgnlık Fenotipi)	%18.6 %17.1
Pérez-Sáez,	2022	İspanya	Prospektif	449 (296 alıcı)	59.8 ± 14.3	Fried Fenotipi Fiziksel Kırılgnlık Fenotipi FRAIL Ölçeği	Kırılgn %69.6 %44.3
Kosoku	2022	Japan	Kesitsel	221	55 (46-66)	Kihon Kontrol Listesi	Kırılgn n=20 (% 9.0)
Parajuli	2022	Amerika	Prospektif	825	55.3±13.1	Modified Fried Kırılgnlık Değerlendirmesi	(%1.4) Kırılgnlık puanı 3, (%0.4) Kırılgnlık puanı 4

Sonuç

Sonuç olarak farklı kırılgnlık ölçüm araçları kullanılmasına rağmen böbrek nakli alıcılarında kırılgnlık prevalansının 1.8-69.6% arasında deđiştđđ bulundu. İncelenen araştırmaların çoğunluğunun Amerika'da yapıldđđı saptandı. Böbrek nakli alıcılarında kırılgnlığın belirlenmesi, kırılgn bireylerin gereksinimlerine yönelik hemşirelik bakımı uygulamalarının yapılabilmesi açısından önem arz etmektedir. Ülkemizde de böbrek nakli öncesi hastaların kırılgnlık prevalansının belirlenmesine yönelik araştırmaların yapılması önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Bayliss, G. (2021). Frailty and Kidney Transplantation. *Rhode Island Medical Journal*, 104(1), 15-19.
- Buta, B. J., Walston, J. D., Godino, J. G., Park, M., Kalyani, R. R., Xue, Q. L., . . . Varadhan, R. (2016). Frailty assessment instruments: Systematic characterization of the uses and contexts of highly-cited instruments. *Ageing Res Rev*, 26, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.12.003>
- Chadban, S. J., Ahn, C., Axelrod, D. A., Foster, B. J., Kasiske, B. L., Kher, V., . . . Knoll, G. A. (2020). KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation*, 104(4S1 Suppl 1), S11-s103. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003136>
- Chen, X., Shafaat, O., Liu, Y., King, E. A., Weiss, C. R., Xue, Q. L., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2022). Revision of frailty assessment in kidney transplant recipients: Replacing unintentional weight loss with CT-assessed sarcopenia in the physical frailty phenotype. *American Journal of Transplantation*, 22(4), 1145-1157. <https://doi.org/10.1111/ajt.16934>
- Chu, N. M., Chen, X., Norman, S. P., Fitzpatrick, J., Sozio, S. M., Jaar, B. G., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2020). Frailty Prevalence in Younger End-Stage Kidney Disease Patients Undergoing Dialysis and Transplantation. *American Journal of Nephrology*, 51(7), 501-510. <https://doi.org/10.1159/000508576>
- Chu, N. M., Gross, A. L., Shaffer, A. A., Haugen, C. E., Norman, S. P., Xue, Q. L., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2019). Frailty and Changes in Cognitive Function after Kidney Transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(2), 336-345. <https://doi.org/10.1681/asn.2018070726>
- Clegg, A., Young, J., Iliffe, S., Rikkert, M. O., & Rockwood, K. (2013). Frailty in elderly people. *The Lancet*, 381(9868), 752-762. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/>
- Cooper, Z., Rogers, S. O., Jr., Ngo, L., Guess, J., Schmitt, E., Jones, R. N., . . . Marcantonio, E. R. (2016). Comparison of Frailty Measures as Predictors of Outcomes After Orthopedic Surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), 2464-2471. <https://doi.org/10.1111/jgs.14387>
- de Vries, N. M., Staal, J. B., van Ravensberg, C. D., Hobbelen, J. S., Olde Rikkert, M. G., & Nijhuis-van der Sanden, M. W. (2011). Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*, 10(1), 104-114. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.09.001>
- Dos Santos Mantovani, M., Coelho de Carvalho, N., Archangelo, T. E., Modelli de Andrade, L. G., Pires Ferreira Filho, S., de Souza Cavalcante, R., . . . Monteiro de Barros Almeida, R. A. (2020). Frailty predicts surgical complications after kidney transplantation. A propensity score matched study. *PloS One*, 15(2), e0229531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229531>
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., . . . McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-156. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
- Gandolfini, I., Regolisti, G., Bazzocchi, A., Maggiore, U., Palmisano, A., Piotti, G., . . . Sabatino, A. (2019). Frailty and Sarcopenia in Older Patients Receiving Kidney Transplantation. *Front Nutr*, 6, 169. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00169>

Garonzik-Wang, J. M., Govindan, P., Grinnan, J. W., Liu, M., Ali, H. M., Chakraborty, A., . . . Segev, D. L. (2012). Frailty and delayed graft function in kidney transplant recipients. *Archives of Surgery*, 147(2), 190-193. <https://doi.org/10.1001/archsurg.2011.1229>

Harhay, M. N., Rao, M. K., Woodside, K. J., Johansen, K. L., Lentine, K. L., Tullius, S. G., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2020). An overview of frailty in kidney transplantation: measurement, management and future considerations. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 35(7), 1099-1112. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa016>

Haugen, C. E., Chu, N. M., Ying, H., Warsame, F., Holscher, C. M., Desai, N. M., . . . McAdams-DeMarco, M. (2019). Frailty and Access to Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 14(4), 576-582. <https://doi.org/10.2215/cjn.12921118>

Haugen, C. E., Gross, A., Chu, N. M., Norman, S. P., Brennan, D. C., Xue, Q. L., . . . McAdams-DeMarco, M. (2021). Development and Validation of an Inflammatory-Frailty Index for Kidney Transplantation. *Journals of Gerontology. Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 76(3), 470-477. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa167>

Haugen, C. E., Mountford, A., Warsame, F., Berkowitz, R., Bac, S., Thomas, A. G., . . . McAdams-DeMarco, M. (2018). Incidence, Risk Factors, and Sequelae of Post-kidney Transplant Delirium. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(6), 1752-1759. <https://doi.org/10.1681/asn.2018010064>

Haugen, C. E., Thomas, A. G., Chu, N. M., Shaffer, A. A., Norman, S. P., Bingaman, A. W., . . . McAdams-DeMarco, M. (2020). Prevalence of frailty among kidney transplant candidates and recipients in the United States: Estimates from a National Registry and Multicenter Cohort Study. *American Journal of Transplantation*, 20(4), 1170-1180. <https://doi.org/10.1111/ajt.15709>

Kobashigawa, J., Dadhania, D., Bhorade, S., Adey, D., Berger, J., Bhat, G., . . . Lai, J. C. (2019). Report from the American Society of Transplantation on frailty in solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation*, 19(4), 984-994. <https://doi.org/10.1111/ajt.15198>

Konel, J. M., Warsame, F., Ying, H., Haugen, C. E., Mountford, A., Chu, N. M., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2018). Depressive symptoms, frailty, and adverse outcomes among kidney transplant recipients. *Clinical Transplantation*, 32(10), e13391. <https://doi.org/10.1111/ctr.13391>

Kosoku, A., Iwai, T., Kabei, K., Nishide, S., Maeda, K., Kumada, N., & Uchida, J. (2022). Hyperpolypharmacy and Frailty in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, 54(2), 367-373. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2021.11.026>

Kosoku, A., Uchida, J., Iwai, T., Shimada, H., Kabei, K., Nishide, S., . . . Nakatani, T. (2020). Frailty is associated with dialysis duration before transplantation in kidney transplant recipients: A Japanese single-center cross-sectional study. *International Journal of Urology*, 27(5), 408-414. <https://doi.org/10.1111/iju.14208>

Lin, H. S., Watts, J. N., Peel, N. M., & Hubbard, R. E. (2016). Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatrics*, 16(1), 157. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0329-8>

Lytwyn, J., Stammers, A. N., Kehler, D. S., Jung, P., Alexander, B., Hiebert, B. M., . . . Arora, R. C. (2017). The impact of frailty on functional survival in patients 1 year after cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 154(6), 1990-1999. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.06.040>

McAdams-DeMarco, M. A., Isaacs, K., Darko, L., Salter, M. L., Gupta, N., King, E. A., . . . Segev, D. L. (2015). Changes in Frailty After Kidney Transplantation. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2152-2157. <https://doi.org/10.1111/jgs.13657>

McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., King, E., Orandi, B., Salter, M., Gupta, N., . . . Segev, D. L. (2015). Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 15(1), 149-154. <https://doi.org/10.1111/ajt.12992>

McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., Salter, M. L., Chow, E., Grams, M., Walston, J., & Segev, D. L. (2013). Frailty and early hospital readmission after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 13(8), 2091-2095. <https://doi.org/10.1111/ajt.12300>

McAdams-DeMarco, M. A., Law, A., Tan, J., Delp, C., King, E. A., Orandi, B., . . . Segev, D. L. (2015). Frailty, mycophenolate reduction, and graft loss in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 99(4), 805-810. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000444>

McAdams-DeMarco, M. A., Olorundare, I. O., Ying, H., Warsame, F., Haugen, C. E., Hall, R., . . . Segev, D. L. (2018). Frailty and Postkidney Transplant Health-Related Quality of Life. *Transplantation*, 102(2), 291-299. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001943>

McAdams-DeMarco, M. A., Ying, H., Olorundare, I., King, E. A., Haugen, C., Buta, B., . . . Segev, D. L. (2017). Individual Frailty Components and Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*, 101(9), 2126-2132. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001546>

McAdams-DeMarco, M. A., Ying, H., Van Pilsun Rasmussen, S., Schrack, J., Haugen, C. E., Chu, N. M., . . . Segev, D. L. (2019). Prehabilitation prior to kidney transplantation: Results from a pilot study. *Clinical Transplantation*, 33(1), e13450. <https://doi.org/10.1111/ctr.13450>

Nastasi, A. J., McAdams-DeMarco, M. A., Schrack, J., Ying, H., Olorundare, I., Warsame, F., . . . Segev, D. L. (2018). Pre-Kidney Transplant Lower Extremity Impairment and Post-Kidney Transplant Mortality. *American Journal of Transplantation*, 18(1), 189-196. <https://doi.org/10.1111/ajt.14430>

OPTN. (2022). National Data. Retrieved 09 November 2022 from <https://optn.transplant.hrsa.gov/data/view-data-reports/national-data/#>

Pala, F., & Gürsoy, M. Y. (2020). Türkiye’de Yaşlı Kırılgnlığını Konu Alan Araştırmalar: Sistematik Bir İnceleme. In J. Akgöl (Ed.), *Farklı Boyutlarıyla Sağlık* (pp. 67-75). Rating Academy.

Parajuli, S., Astor, B. C., Lorden, H. M., O’Toole, K. A., Wallschlaeger, R. E., Breyer, I. C., . . . Mandelbrot, D. A. (2022). Analysis of individual components of frailty: Pre-transplant grip strength is the strongest predictor of post kidney transplant outcomes. *Clinical Transplantation*, e14827. <https://doi.org/10.1111/ctr.14827>

Pérez-Sáez, M. J., Redondo-Pachón, D., Arias-Cabrales, C. E., Faura, A., Bach, A., Buxeda, A., . . . Pascual, J. (2022). Outcomes of Frail Patients While Waiting for Kidney Transplantation: Differences between Physical Frailty Phenotype and FRAIL Scale. *J Clin Med*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/jcm11030672>

Pérez Fernández, M., Martínez Miguel, P., Ying, H., Haugen, C. E., Chu, N. M., Rodríguez Puyol, D. M., . . . McAdams-DeMarco, M. A. (2019). Comorbidity, Frailty, and Waitlist Mortality among Kidney Transplant Candidates of All Ages. *American Journal of Nephrology*, 49(2), 103-110. <https://doi.org/10.1159/000496061>

Schopmeyer, L., El Moumni, M., Nieuwenhuijs-Moeke, G. J., Berger, S. P., Bakker, S. J. L., & Pol, R. A. (2019). Frailty has a significant influence on postoperative complications after kidney transplantation-a prospective study on short-term outcomes. *Transplant International*, 32(1), 66-74. <https://doi.org/10.1111/tri.13330>

Tonelli, M., Wiebe, N., Knoll, G., Bello, A., Browne, S., Jadhav, D., . . . Gill, J. (2011). Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *American Journal of Transplantation*, 11(10), 2093-2109. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03686.x>

Walston, J., Hadley, E. C., Ferrucci, L., Guralnik, J. M., Newman, A. B., Studenski, S. A., . . . Fried, L. P. (2006). Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 54(6), 991-1001. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2006.00745.x>

Zhang, B., Zhao, P., Wang, H., Wang, S., Wei, C., Gao, F., & Liu, H. (2021). Factors associated with frailty in kidney transplant recipients: A cross-sectional study. *J Ren Care*, 1-10. <https://doi.org/10.1111/jorc.12407>

Üreteropelvik Darlık Nedeniyle Piyeloplasti Yapılan Çocuklarda Sonrasında Hipertansiyon Gelişir Mi?

Derya Yayla¹

GİRİŞ

Çocuklarda hipertansiyon prevalansı %0,5-1,2 olarak kabul edilmektedir. Sıklığı ergenlik döneminde (%3-5) artar. Çocuklarda hipertansiyonun nedenleri esansiyel (birincil) (%2-20) ve ikincil (%79-98) olabilir. Sekonder hipertansiyonun nedenleri böbrek hastalıkları, damar hastalıkları, endokrin nedenler, nörolojik hastalıklar ve ilaç kullanımınıdır. Çocuklarda hipertansiyonun %75-80'inden renal parankimal hastalıklar sorumludur.

Çoğu glomerülonefrit ve konjenital anomaliler ilk taramada kolayca fark edilirken, tekrarlayan üriner enfeksiyonların hafife alınması sıklıkla reflü nefropatisinin gözden kaçmasına neden olur. Bu hastalardan bazılarında ciddi hipertansiyon gelişse de klinik bulgular belirsiz olabilir. Üreteropelvik bileşke darlıkları (UPD) gibi üriner sistemin konjenital tıkanıklıklarında bile hipertansiyon gelişebilir. Ayrıca kalıtsal kistik böbrek hastalıkları renal travma, iskemi, enfarktüs ve bası yaparak renal parankimal hasara neden olarak hipertansiyona neden olabilir (Brewer 2009,112; Norwood 2002:197-209).

Çalışmamızda pyeloplasti yapılan çocuklarda hipertansiyon prevalansını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metodlar

Ocak 2007-Mart 2020 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Üroloji Kliniğinde Üreteropelvik darlık nedeniyle piyeloplasti yapılan 167 hasta retrospektif olarak incelendi. Dismembered pyeloplasti Anderson-Hyres tekniği kullanılarak retroperitoneal yaklaşımla mini flank insizyonla yapıldı. Tüm hastalara perioperatif üreteral stent (eksternal stent) uygulandı. Postoperatif olarak 10 gün süren eksternal (Pipi Salle kateter) stent veya 1 ay süren internal (double-J kateter) stent uygulandı. Antibiyotik profilaksisi sadece postoperatif 1 ay kateter olduğu süre içinde verildi ve daha sonrasında uygulanmadı.

Hastaların retrospektif olarak cinsiyeti, operasyon yaşı, operasyon tarafı, ilk başvuru nedeni, UPJO intrinsek veya ekstrinsek (vasküler kompresyon) darlık nedenleri, antenatal hidronefroz öyküsü, idrar ultrasonografi bulguları, böbrek fonksiyon yüzdesi, operasyon hemen öncesinde ve sonrasında MAG-3 sintigrafide böbrek fonksiyon yüzdeleri, takip süreleri ve tansiyon değerleri incelendi. Hastalar operasyon sonrası ortalama 6,7 yıl ($\pm 4,2$ yıl) takip edildi.

Çalışmamıza 167 olgu (121 erkek, 46 kız) (58 sağ, 109 sol) dahil edildi. Ortalama yaş 44.5+53 aydı. Hastaların demografik özellikleri Tablo I'de verilmiştir. Preoperatif hidronefrozu olan hastaların yaklaşık yarısında antenatal hidronefroz öyküsü vardı. Hastaların hiçbirinde piyeloplasti öncesi hipertansiyon öyküsü yoktu. Şiddetli hidronefrozu olan 11 (%6) hastaya ameliyat öncesi perkütanöz nefrostomi uygulanana iki hastada postoperatif hipertansiyon gelişti. Renal sintigrafide

1 Derya YAYLA, Dr., Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Üroloji Kliniği, Orcid: 0000 0001 7811 5949

ileri derecede böbrek fonksiyonu düşük (%20den az) olan hastaların hiçbirinde ilerleyen dönemde hipertansiyon gelişmedi. Tüm hastaların ortalama 3,5 ($\pm 1,5$) yıllık izleminde sadece %2,8'inde (5 olgu) hipertansiyon gelişti.

UPD nedeniyle piyeloplasti yapılan hastaların 9 unda (%5,2) aynı tarafta Vezikoureteral Reflü (VUR) saptandı. İzleminde 7 (%4) olguda spontan rezolüsyon görülürken, 2 VUR olgusuna grade 4-5 VUR nedeniyle subüreterik enjeksiyon yapıldı. Aynı tarafta ÜPD ve VUR olan hastaların hiçbirinde hipertansiyon gelişmedi. Ancak yıllar sonra piyeloplastinin karşı tarafında Evre 2 VUR saptanan iki hastada ortalama 4 yılda geçici hipertansiyon saptandı. Bu iki hastada antibiyotik profilaksisi altında idrar yolu enfeksiyonu (İYE) geliştiğinde subüreterik enjeksiyon yapıldı. Devamlı kullanacağı bir antihipertansif tedavi verilmedi.

Hastaların 21'inde (%12.2) taş saptandı. Ameliyat öncesi taş saptanan 10 hastaya ameliyat yapılmazken ameliyat uygulandı (5 perioperatif-aynı seansta, iki ameliyat öncesi ve iki ameliyat sonrası lazer litotripsi). Ameliyat sonrası saptanan 2 olguda 3-4 mm'lik taş izlendi. Nefrolitiazis ile VUR arasında korelasyon bulunmadı ($p = 0.084$). Nefrolitiazisli hiçbir hastada hipertansiyon saptanmadı.

Piyeloplasti sonrasında postoperatif takipte 7 hastada sadece geçici obstrüksiyon nedeniyle double-J kateter ile drenaj sağlandı. Altı hastanın ortalama yaşı 13 ay, bir hasta ise 13 yaşındaydı. Piyeloplasti sonrasında postoperatif takipte 5 hasta ise obstrüksiyonun devam etmesi üzerine tekrar ameliyat edildi. 4 hastanın yaş ortalaması 5 ay olup diğeri 17 yaşındaydı. Piyeloplasti sonrasında geçici veya devam eden tıkanık nedeniyle tekrar opere edilen 12 hastanın hiçbirinde takiplerinde hipertansiyon gelişmedi.

SONUÇLAR

Pyeloplasti sonrası hipertansiyon gelişen hastaların özellikleri Tablo II'de verilmiştir. Hipertansiyon gelişen 5 hastanın hepsinin etiolojisinde intrinsic darlık nedeniyle pyeloplasti uygulanmıştı. Bu hastaların hiçbirisi ilk operasyonlarından sonra UPD nedeniyle tekrar ameliyat edilmediler. Hipertansiyon gelişen hastaların takiplerinde böbrek fonksiyon değerleri (kreatinin, üre) normaldi ve idrar örneklerinde proteinüri saptanmadı. 24 saatlik tansiyon holter monitorizasyonu sonrası tansiyon değerleri yüksek olan 2 hastada antihipertansif ilaç ihtiyacı oldu. Sadece bir hasta obezdi ve yüksek renal Doppler rezistif indekse sahipti. Fakat bu obez hasta kilo kontrolü ile hipertansiyonu geriledi.

TARTIŞMA

Hipertansiyon (HT) ileri yaşlarda ortaya çıkabilen kalp, beyin ve damar hastalıklarının başlıca risk faktörü olup, kökleri çocukluk yıllarına kadar dayanmaktadır. Ancak çocukluk çağındaki HT prevalansı erişkinlere göre daha düşüktür (%1-2). Hipertansiyonun nedenleri yaşa göre değişir. Konjenital böbrek hastalıkları veya kardiyovasküler sistemle ilgili nedenler, hem bebeklerde hem de küçük çocuklarda hipertansiyonun önde gelen nedenleridir. Daha büyük çocuklarda reflü nefropatisi ve kronik glomerulonefrit gibi renal parankimal hastalıklar baskındır. Ergenlerde en sık neden primer hipertansiyondur (Fidan, 2013.173-177).

Çocuklarda sık görülen reflü nefropatisinde yaklaşık %5 oranında HT ortaya çıkarken, çalışmamızda üreteropelvik bileşke darlığı (UPD) nedeniyle piyeloplasti yapılan 5 (%2,9) hastada ortalama 3,5 yıl sonra hipertansiyon gelişti. Bu oran çocuklarda HT prevalansından daha yüksek, reflü nefropatisinden daha düşüktür.

Üreteropelvik bileşkenin darlık (UPD) şiddetine bağlı olarak böbrek fonksiyon bozukluğu, idrar yolu enfeksiyonu, nefrolitiazis ve nadiren hipertansiyon görülebilir. Bu uzun süreli komplikasyonları önlemek ve böbrek fonksiyonunu korumak için UPD'nin cerrahi olarak düzeltilmesi yapılmalıdır. UPD nedeniyle piyeloplasti sonrası hipertansiyonun nedeni iyi

anlaşılmamıştır. İnsan ve hayvan modellerinde renin-anjiyotensin sistemi (RAAS), oksidatif stres, nitrik oksit sentez bozukluğu ve renal sempatik aktivite gösterilmiştir (Carlström, 2010, e14-23; Carlström, 2019, 50-59). Hayvan çalışmalarında darlık giderilince düzelen hipertansiyonun tuza bağımlı olduğu gösterilmiştir (Carlström, 2007, 67-75). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, darlık düzeltilirse veya hasarlı böbrek çıkarılırsa, UPD sonrası hipertansiyonun düzeldiği gösterilmiştir (Waard,2008,1976-79; Schlomer, 2011,373-7). Bu nedenle UPD'li hastalarda yakın kan basıncı izlemi yapılmalıdır.

Tek taraflı UPD'li olgularda hipertansiyon gelişimi, kronik böbrek hastalığı gelişimi ile ilişkili olabilir. Çocuklarda UPD komplikasyonları erken cerrahi onarım ile önlenbilir.

Pediyatrik pyeloplastide ideal takip süresi bilinmemektedir. Standart bir kılavuz olmadığı için takip süresi değişken olup hekim tercihinin bağımlıdır. Çalışmamızda 167 hasta ortalama 6,7 yıl takip edildi. Psooy ve ark. postoperatif 1 yıllık non-obstrüktif renogramı olan çocukların 5 yıllık takibinde sekonder daralma olasılığının düşük olduğunu bulmuşlardır (Psooy, 2003, 1809-12). Çalışmamızda postoperatif 1. yılda 5 hastada (%2.9) tekrar tıkanıklık ileri derecede olması nedeniyle reopere edildi, 7 hastada oluşan geçici obstrüksiyon üreteral kateter 3 ay süreyle takılıp tıkanıklık önlendi. Bu tekrar opere edilen 12 hastanın hiçbirinde HT saptanmadı.

Sodyum renal hipertansiyon da dahil olmak üzere sekonder hipertansiyon, RAAS'ın artan aktivitesi ile ilişkilidir, bu da artan vasküler dirence, anormal renal otonöregülasyona ve su tutulmasına yol açar. Vaka raporlarında, hipertansiyonu olan hidronefrotik hastalarda plazmada artan renin seviyeleri görülmüştür. RAAS aktivasyon derecesi obstrüksiyonun süresinden, kontralateral normal böbreğin olup olmamasından ve diğer intrarenal faktörlerden etkileniyor gibi görünmektedir (Chevalier, 1999, 612-9). Plazma renin aktivitesi renal parankimal ve vasküler hastalıklarda yüksek bulunurken, bir grup hastalıkta da (düşük renin hipertansiyonu) düşük bulunmuştur. Bu testin değeri, tuz alımı, antihipertansif ilaçlar veya laboratuvarın teknik kapasitesi sınırlıdır (Blowey, 2004, 429-42). Çalışmamızda sadece iki hastada renin düzeyi daha yüksekti. Bu hastalardan biri preoperatif perkütan nefrostomi ile intrensek UPD uygulanan 10 yaşında bir hastaydı ve diğerinde ek bir kardiyak hastalık mevcuttu. Kalp anomalisi olan hastalar hipertansiyon açısından yakından takip edilmelidir. Preoperatif dönemde ileri hidronefroz nedeniyle perkütan nefrostomi ve sonrasında piyeloplasti yapılan 11 hastanın 2'sinde HT gelişti. UPD'li hastalarda preoperatif perkütan nefrostomi uygulaması renal pelvis çapının aniden küçülmesinde ve oksidatif stres ile Renin-anjiyotensin sisteminde aniden değişikliklere yol açmasında etken olabilir.

UPD nedeniyle piyeloplasti yapılan olgularda preoperative yüksek olan Renal Doppler rezistif indeksi (RI), obstrüksiyon düzeltilindiğinde normale döner (Sun, 2020, 20-3). Çalışmamızda obez bir hastada Renal Doppler RI indeksi yüksek bulundu. Ancak antihipertansif medikal tedaviye gerek duyulmadı ve kilo kontrolü ile HT geriledi.

Proteinüri, altta yatan böbrek hastalığının şiddeti ve prognozu için önemli bir faktör olabilir. Çalışmamızda UPD nedeniyle pyeloplasti yapılan hastalarda tıkanıklık ortadan kalktığına, geçici veya kalıcı hipertansiyon olsa bile proteinüri gözlenmedi. Proteinürinin görülmemesi erken piyeloplasti yapılmasıyla glomerüler hasarı önlemede faydalı olabileceğini göstermektedir.

Preoperatif dönemde renal dekompresyon için perkütan nefrostomi uyguladığımız olgularda hipertansiyon oranı, diğer UPD hastalarına göre (2/11) daha yüksektir. Sonuç olarak UPD nedeniyle piyeloplasti yapılan hastalarda postoperatif dönemde kan basıncı izlenmelidir. Hipertansiyonun yıllar sonra gelişebileceği unutulmamalıdır. Piyeloplasti, tıkanıklık ilerlemeden glomerüler hasar olmadan erken dönemde yapılmalıdır. Özellikle preoperatif dönemde perkütan nefrostomi öyküsü olan ilerlemiş hidronefrotik hastalarda operasyon sonrasında kan basıncı dikkatlice kontrol edilmelidir.

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki finansman kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır. Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemektedir.

Sunulan çalışmanın tasarımında yukarıda adı geçen yazarlar (Derya Yayla) yer almıştır. Verilerin elde edilmesi, analizi ve yorumlanmasında yer aldılar. Her yazar, taslağın hazırlanmasında ve doğruluk ve içerik açısından düzenlenmesinde yer aldı. Her yazar, teslim edilmeden önce nihai onay için taslağı onaylama sürecine dahil edildi. Ek olarak, tüm yazarlar gönderilen çalışmanın tüm yönlerinden sorumlu olmayı kabul ettiler.

Bu araştırma projesinin protokolü, uygun şekilde oluşturulmuş olup Türkiye Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi No:1 Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır ve Helsinki Bildirgesi hükümlerine uygundur. Çalışmanın onay kayıt numarası: E1-20-594, 2020. Tüm bilgilendirilmiş onam velilerden alındı.

KAYNAKÇA

- Blowey, D. L. (2004). Approach to the pharmacologic treatment of pediatric hypertension. In *Pediatric hypertension* (pp. 429-442). Humana Press, Totowa, NJ.
- Brewer, E. D. (2009). Evaluation of hypertension in childhood diseases. In *Pediatric nephrology*.
- Carlström, M. (2010). Causal link between neonatal hydronephrosis and later development of hypertension. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 37(2), e14-e23.
- Carlström, M. (2019). Hydronephrosis and risk of later development of hypertension. *Acta Paediatrica*, 108(1), 50-57.
- Carlström, M., Wählin, N., Skøtt, O., & Persson, A. E. G. (2007). Relief of chronic partial ureteral obstruction attenuates salt-sensitive hypertension in rats. *Acta Physiologica*, 189(1), 67-75.
- Chevalier, R. L. (1999). Molecular and cellular pathophysiology of obstructive nephropathy. *Pediatric Nephrology*, 13(7), 612-619.
- Fidan, K., Kandur, Y., Buyukkaragoz, B., Akdemir, U. O., & Soylemezoglu, O. (2013). Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology*, 81(1), 173-177.
- Norwood VF. Hypertension. *Pediatr Rev* 2002; 23: 197-209
- Psooy, K., Pike, J. G., & Leonard, M. P. (2003). Long-term followup of pediatric dismembered pyeloplasty: how long is long enough? *The Journal of urology*, 169(5), 1809-1812.
- Schlomer, B. J., Smith, P. J., Barber, T. D., & Baker, L. A. (2011). Nephrectomy for hypertension in pediatric patients with a unilateral poorly functioning kidney: a contemporary cohort. *Journal of pediatric urology*, 7(3), 373-377.
- Sun, J., Deng, G., Wang, F., & Mo, J. (2020). Renal Hemodynamic Changes and Postsurgical Recovery in Children Treated for Ureteropelvic Junction Obstruction. *Ultrasound Quarterly*, 36(1), 20-23.
- Waard, D., Dik, P., Lilien, M. R., Kok, E. T., & de Jong, T. P. (2008). Hypertension is an indication for surgery in children with ureteropelvic junction obstruction. *The Journal of urology*, 179(5), 1976-1979.

Yayla, Derya; Üreteropelvik Darlık Nedeniyle Piyeloplasti Yapılan Çocuklarda Sonrasında Hipertansiyon Gelişir Mi?

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikleri

Parametreler	Tüm Hastalar	Hipertansiyon Olan Hastalar
Operasyon yaşı (ay)	44.5±53.3 ay	46.4 ay
Erkek	121	3
Kız	46	2
1 yaş altı	74	2
1 yaş üstü	101	3
Sağ taraf	58	4
Sol taraf	109	1
Başvuru nedeni		
İdrar yolu enfeksiyonu	21	1
Karın ağrısı	64	0
Antenatal hidronefroz nedeniyle takibinde	90	4
Atnalı böbrek	5	0
Antenatal hidronefroz		
var	90	4
yok	85	1
Preoperatif nefrostomi öyküsü		
var	11	2
yok	164	3
Vezikoureteral reflü birlikteliği var	11	2
Vezikoureteral reflü birlikteliği yok	166	0
Üreterovezikal darlık birlikteliği	1 (preop j 2 ay sonrasında operasyon)	1
Preop taş birlikteliği	19 (10'u takip)	0
Postop taş birlikteliği	2 (takip)	0
MAG-3 sintigrafi renal fonksiyon değeri (DFR)		
% ≤20	13	0
% 21-40	88	2
% 41-55	68	3
% > 55	6	0
UPD nedeni		
intrinsic	154	5
damar basısı	21	0
Piyeloplasti sonrasında postoperatif UPD devamı		
Geçici darlık	7	0
Kalıcı darlık- reoperasyon	5	0
Darlık yok	163	5
Ek hastalık		
Kardiak hastalık	4	1
Tiroidal bozukluk	4	0
Nörolojik hastalık	6	1
Hematolojik hastalık	3	0
Down sendromu	2	0
Diğer böbrek atrofi	2	1(MKDB)
Takip süresi	6.7 years	5.6 years

MKDB: multikistik displastik böbrek, PCN: perkütan nefrostomi

Tablo II. Hipertansif Hastaların Özellikleri

Parametreler	1.hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta	5. hasta
cinsiyet	erkek	erkek	erkek	kız	kız
operasyon yaşı	20 günlük	13 aylık	10 yaş	10 aylık	28 aylık
taraf	sağ	sol	sağ	sağ	sağ
Antenatal hidronefroz öyküsü	var	var	-	var	var
preop başvuru nedenleri	AHN	AHN	İYE	AHN	AHN
Ek hastalık	sol MKDB PUV	-	-	sağ ektopik bb sağ UVJD	Castello sendromu MPS?
hipertiroidi	-	-	-	-	-
kardiak hastalık	-	-	-	-	kardiomyopati
nörolojik hastalık	-	-	-	-	serebral disfonksiyon
preoperatif PCN öyküsü	var	-	var	-	-
VUR					
aynı taraf	-	-	-	-	-
karşı taraf	-	PO sol gr 2 VUR- STING	-	PO sol gr 2 VUR- STING	-
UPD nin nedeni	intrinsik	intrinsik	intrinsik	intrinsik sağ UVJD- preop 2ay jj	intrinsik
postop HT geliştiği zaman	1.ay	geçici 3.yıl	geçici 4.yıl	geçici 5. yıl	2. yıl
Holter 24 saatlik tansiyon değeri	yüksek	normal	normal	normal	yüksek
böbrek parankim kalınlığı (pre-postop 1. yıl)	9mm-11mm	5mm-9mm	6mm- 6mm	5mm-8mm	6mm-9mm
MAG-3 DRF (pre-postop 1. yıl)	50-50	50-53	36-37	34-35	47-48
creatinin değeri	0.5	0.3	0.4	0.4	0.35
proteinuri varlığı	-	-	-	-	-
ürik acid değeri	3.3	3	2.8	3.1	2.5
renin (N:0.5-5.8)	1.4(N)	3.5(N)	15.73(H)	1.42(N)	6.8 (H)
aldosterone değeri	25 (N)	21(N)	31.6 (N)	34 (N)	23 (N)
kan lipid değerleri	normal	normal	normal	Total Col 158, trigliserid 42 (H)	normal
obesite	-	-	-	obesite	-
renal doppler RI değeri	normal	normal	normal	left 0.84 (high)	normal
antiHT ilaç ve kullanma süresi	Capril 1 yıl	-	-	-	Amlodipine Dideral 5 yıl
takip	6 yıl	4 yıl	5 yıl	6 yıl	7 yıl (5 yılı kontrolsüz)

MKDB: Multikistik displastik böbrek, PCN: perkutan nefrostomi, VUR: vezikoureteral reflü, STING: subureterik enjeksiyon, UVJD: üreterovezikal darlık, MPS: mukopolisakkaridozis, AHN: antenatal hidronefrozis, jj: double j kateter, DRF: sintigrafide renal fonksiyon yüzdesi, H: yüksek

Gebelik Döneminde İletişim ve Etkileşim

Dilek ERDEM¹

Giriş

Gebelik, özellikle de ilk defa annelik duygusunu tadacak olan kadınlar için özel bir dönemi ifade etmesinin yanında duygusal, kompleks ve heyecan verici bir süreçtir. Bu dönem, kadınlarda fiziksel, duygusal, psikolojik ve hormonal açıdan hızlı ve çok yönlü değişimlerin yaşandığı bir dönem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu süreçte, anne adayında yaşanan fiziksel değişimlerin yanı sıra hormonal, duygusal ve psikolojik değişimler anne adayının farklı bir duygusal yapıya bürünmesine, farklı kişisel özellikler geliştirmesine ve duygu durumlarında anlık ve hızlı değişimler yaşanmasına yol açabilmektedir. Bu özel dönemde anne adayını ile iletişim kurmak ve onunla etkileşime girmek, hem gebenin ailesi ve yakın çevresi hem de doktorlar açısından bazı hususlara önemle ve özellikle dikkat etmeyi gerektirmektedir. Bu dönemde doktor ve anne adayını arasında etkili ve verimli bir iletişimin ve etkileşimin kurulabilmesi, gebenin hasta kişilik yönleri ile hasta profilinin iyi bir şekilde tanımlanmasına, anne adayının yakınlarıyla da etkili bir iletişim ve etkileşimin sağlanmasına, özel gebe hastaların iyi tanımlanıp özel durumlarına uygun yaklaşımların belirlenmesine bağlıdır. Anne adayını ile kurulacak sağlıklı bir iletişim ve etkileşimin de anne adayının sağlıklı bir hamilelik süreci geçirmesine, sorunsuz bir şekilde doğum yapmasına ve hamilelik sonrası lohusalık dönemini de sağlıklı bir şekilde atlatmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

İletişim ve Etkileşim

İnsanlar arasındaki iletişim, bilgi, duygu, düşünce, tutum, inanç ve davranış şekillerinin bir inandan diğer bir insana kaynak ile alıcı arasındaki bir ilişkileşme yolu ile bazı kanallar kullanarak, anlamlarında ortak bir karara varılmış simgeler aracılığı ile değişim amacıyla aktarılma sürecidir (Yüksel, 2019). Çalışkan ve Yeşil (2005) ise iletişimi, insanlar için çok önemli olan eylemler ağı olarak tanımlamaktadır. Etkileşim ise birden fazla öznenin aynı anda etkilenme eylemini birlikte ve karşılıklı olarak gerçekleştirilmesi olarak tanımlanmaktadır (Çalışkan ve Karadağ, 2014).

İletişimin kendi içinde sistemli bir düzen olmasından dolayı iletişim sürecinin tam olarak anlaşılabilmesi için iletişimi oluşturan öğelerin bilinmesi işleri daha kolay hale getirebilir (Çalışkan ve Kılıç, 2018). İletişim sürecinin kaynak, mesaj, kanal, alıcı ve geri bildirim olmak üzere 5 temel ögesi bulunmaktadır. Kaynak iletişim sürecini başlatan, mesajı gönderen öge olarak ifade edilirken ileti, kaynak tarafından aktarılan sembolik ifadeler, kanal ise iletinin kodlanarak alıcıya kadar izlediği yol ve alıcı ise kaynağın gönderdiği iletilerin hedefidir. Geri bildirim ise kaynak ve hedef arasındaki geriye bilgi akışı olarak tanımlanmaktadır (Tuna, 2014).

İletişimin sözlü, sözsüz ve yazılı olmak üzere üç farklı türü bulunmaktadır. Sözlü iletişim yazılmış ya da yazılmamış kelimelerin söylenmesi iken, sözsüz iletişim kişinin jest, mimik, el ve kol hareketi gibi beden hareketleriyle söze ihtiyaç duymadan kendini ifade edebildiği bir tür olup, yazılı iletişim ise duygu, düşünce ve fikirlerin harflerden oluşan kelimelerle aktarılmasıdır (Alkan, 2016). İletişimin etkili, verimli ve nitelikli olması için kişinin belirli becerilere sahip olması ve bu becerileri ile birlikte etkili iletişimle ilgili bazı temel ilkeleri de iletişim sürecinde kullanması gerekir. İletişimin hem sözlü hem de sözsüz biçimde gerçekleşmesi mümkündür (Çalışkan, 2006).

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

Etkili bir iletişim süreci için gerekli becerilerin başında dinleme ve empati becerileri gelmektedir (Alkan, 2016). Etkili bir dinleme konuşana güven verme, konuşanda rahatlık duygusu yaratma, dinlediğini gösterme, dikkatini konuşana verme, konuşanı anlamaya çalışma, sabırlı olma, soru sorma, sakin olmaya devam etme, eleştiriye açık olma ve konuşmayı kesmeden dinleme ilkelerinden oluşur (Gürüz ve Eğinli, 2008). Empati ise bireyin karşısındaki kişinin duygularına ve düşüncelerine onun gözünden bakması olayıdır (Kocayörük, 2012). Empatik tepki kurabilmek ve empatik tepki verebilmek için üç önemli süreç bulunmaktadır. Bunlardan ilki bireyin, karşısındaki kişinin olaylara ve yaşantılara onun bakış açısıyla bakabilmesidir. İkincisi empati kurduğumuz kişinin duygu ve düşüncelerini tam anlamıyla ve doğru bir şekilde anladığımızdan emin olmamız durumudur. Üçüncüsü ise karşımızdaki kişiye onun duygu ve düşüncelerini tam olarak anladığımızı ifade edebilmemizdir (Rogers, 1970).

Etkili bir iletişimin önündeki temel engeller kaba davranmak, alay etmek, damgalama ve ön yargılı olma, suçlamak ve yargılamak, aşırı şakacı davranmak, küçümseyici davranmak, azarlamak ve tehdit etmek olarak sıralanabilir (Alkan, 2016). Etkili iletişim sürecini olumsuz bir şekilde etkileyen bu durumlara dikkat edildiğinde iletişimin daha sağlıklı ve etkili olacağı; aksi takdirde iletişimde sorunlar yaşanacağı ve iletişimin engelleneceği düşünülmektedir.

Gebelik ve Gebelik Sürecinde Değişimler

Gebelik, bebeğin anne rahmine düştüğü andan başlayarak doğumun gerçekleştiği ana kadar geçen süredir (Heybet, 2019). Menstruasyonun son ilk günü itibariye başlayan gebelik yaklaşık 40 hafta yani 280 gün sürmektedir (Taşkın, 2016). Gebelik süreci 3 trimester olmak üzere on üçer haftadan oluşmaktadır (Davidson vd, 2012). Hamilelik döneminde anne adaylarında fiziksel değişimlerin yanında, hormonal değişimlere de bağlı olarak duygusal ve psikolojik değişimler de gözlemlenmektedir. Gebelikte ortaya çıkabilecek değişiklikler bu dönemde birtakım problemlere yol açabilmektedir (Ricci ve Kyle, 2009).

Hamilelik döneminde anne adaylarının genital sistemlerinde, üriner sistemlerinde, solunum ve dolaşım sistemlerinde, kardiyovasküler sistemlerinde, gastrointestinal sistemlerinde, kas ve iskelet sisteminde, ciltte ve meme başta olmak üzere vücudun çeşitli bölümlerinde değişimler gözlemlenmekte, bunun yanında metabolik değişimler de sıklıkla gözlemlenmektedir. Fiziksel değişikliklerin gerçekleşmesinde, hamilelik boyunca damarlardaki kan ve hormon düzeylerinin artışının etkili olduğu söylenebilir. Fiziksel değişikliklerin birçoğu, tıbbi teknoloji ve uzmanlarca yapılan özel testlerle tespit edilebilse de kişinin fiziksel görünüşündeki değişim herkesçe anlaşılabilen bir fiziksel değişim olarak göze çarpar. Anne adayının kilo alması, vücudundaki şişlikler ve ciltte kısmı renk değişiklikleri uzman olmayan kişiler ve anne adayının kendisi tarafından da çok kolay şekilde anlaşılacak ve görülebilecek değişikliklerdendir.

Hamilelik sürecinde fiziksel değişimlerin yanında psikolojik değişimlerde yaşanabilmektedir (Taşkın, 2016). Kadınlarda yaşanan kilo alma, uyku kalitesi gibi fiziki değişimler, sosyal yaşamdaki denge kurma çabası, annenin karnındaki çocuğun sağlığı ve doğumla ilgili endişeler anne adayını yeni değişimlerle karşı karşıya bırakabilmektedir (Kivlighan vd, 2008). Kadınlar için çok özel bir deneyim olmasının yanında hamilelik kadının hayatını etkileyen stresli bir süreçtir ve bu süreç kişide depresyona yol açabilmektedir (Özorhan vd, 2014). Hamilelikteki her bir trimes döneminde özel bir psikolojik uyum sürecinin bulunduğu belirlenmiştir (Kuğu ve Akyüz, 2001).

Birinci trimesterde hamilelik durumunun oluşmasından ve organizmanın uyum sağlama süreci olmasından dolayı bu dönemde bebeğe duyulan sevinç daha az yaşanabilmektedir (Kömürcü ve Merih, 2012). Bu dönemde mide bulantısı, menstruasyonun kesilmesi ve kişinin kendisini kötü ve yorgun hissetmesinden kaynaklı, hamileliğin 3. ayına gelindiğinde ortadan kaybolacak zıt duygular yaşama durumu meydana gelebilmektedir (Taşkın, 2016). İstenmeyen hamilelik durumlarında birinci trimesterde depresyon ve anksiyete bozukluklarının görülme riski daha da artmaktadır (Demiryay, 2006).

İkinci trimesterde içe dönüklük, fiziksel görünüşünün değişiklik göstermesine bağlı olarak utanma (Sözeri, 2011), pasiflik, aşırı hassasiyet, büyük sevinç ve alınganlık gibi duyguların yoğun ve ani yaşanması nedeniyle değişimlerin yaşandığı görülebilmektedir (Taşkın, 2016). Ayrıca bu dönemde anlayış ve duygu değişikliği, alınganlık, aşırı hassasiyet, huzursuzluk, büyük mutluluk, ani kızgınlık, sorun çözümlenmede duraksama gibi değişimlerin yaşandığı da görülebilmektedir (Özkan, 2010).

Üçüncü trimesterde, anne adaylarının psikolojisi doğuma hazır olma ihtiyacı hissetmektedir (Özkan, 2010). Doğumun yaklaşması sebebiyle kadınlar bu dönemde bebeğin ağırlığı ve doğumun nasıl gerçekleşeceği konularında kaygılar duyabilmektedirler (Sözeri, 2011). Gebeler bu dönemde fiziksel ve duygusal olarak kontrolünü kaybetmekten korkarlar ve bu nedenle fiziksel ve duygusal destek için başka insanlara bağımlı kalma ihtiyacı hissederler. Özellikle bu dönemde anne adayları eşlerini sürekli yanında isterler ve eşlerini sürekli arayarak sürekli ulaşılabilir olduğundan emin olmak isterler (Aydemir ve Uyar Hazar, 2014).

Gebelerle İletişim

Gebelerle iletişimde dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, gebeliğin dönemlerine özgü gebedeki duygusal değişimleri iyi bir şekilde analiz ederek bu değişimlere uygun bir iletişim ortamı yaratmaktır. Çünkü anne adayının duygu durumunu bilerek bu duruma uygun bir dil kullanmak hem iletişimi güçlendirecek hem de etkileşim ortamını daha olumlu ve ılımlı bir hale getirecektir.

Gebe bir hasta ile iletişimi etkili ve verimli kılmanın ilk aşaması bir doktor olarak iyi bir dinleyici olabilmektir. Özellikle, dinleme sürecinde bir doktor hastasının anlattıklarını etkin bir şekilde dinlemelidir. Etkin dinleme, konuşan kişinin mesajlarının dinleyici tarafından doğru olarak anlaşılıp anlaşılmadığının dinleyicinin kendi cümleleriyle ifade edildiği bir süreçtir (Cüceloğlu, 1995). Doktor, hastası ile olan iletişimde karşılıklı etkin dinlemeyi gerçekleştirmeye gayret etmeli ve iletişim sürecini bu yönde sürdürmeye çalışmalıdır.

Etkili bir iletişim için, doktor hastasına öncelikle güven aşılayabilmeli ve hastasında rahatlık duygusu yaratabilmelidir. Gerekirse etik kurallardan ve ilkelerden de bahsederek mahremiyeti tanımlamalı ve bu ilkeler çerçevesinde bir iletişimin varlığını hissettirmelidir. Dinleme esnasında doktor, mutlaka hastasına dinlediğini göstermeli ve dikkatini konuşana ve konuşulana vermelidir. Sabırlı bir şekilde anlatılanı anlamaya çalışmalı ve sakinliğini iletişim sürecinde korumaya çalışmalıdır. Bu süreçte doktor, hastanın duygusal formunu da göz önünde bulundurarak eleştiriye açık olmalı, hastasının konuşmasını kesmeden dinlemeli ve iletişimi yönlendirici, hastayı rahatlatıcı, konunun derinliğine inici sorular sormayı da ihmal etmemelidir. Etkili bir iletişimi sorunları tanımak, bu sorunların çözümüne yardımcı olmak ve hastasını bir doktor olarak rahatlatmak amacıyla sürdürmeye ve yönlendirmeye gayret etmelidir.

Doktor ile gebe hasta arasındaki iletişimde mutlaka olması gereken durumlardan birisi de empatidir. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, hem olay ve durumlara hastanın gözüyle bakabilmek hem de ona doğru ve sağlıklı tepkiler verebilmektir. Empati sürecinde bir doktor, hastasının rolüne bürünebilmeli, olayları ve durumu hastasının bakış açısı ile gördükten sonra tekrar doktor rolüne geçebilmelidir. Yani, burada doktor hastasının gözüyle olay ve durumları görebilmelidir. Yine empatik yaklaşımda dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta da hastanın duygularını ve düşüncelerini tam ve doğru bir şekilde anlayabilmektir. Burada bir doktorun dikkatli olması gereken nokta, gebelik dönemlerindeki farklı ve hızlı duygu durum değişimleridir. Bu süreçte, gebe hastanın farklı ve hatta zıt duyguları da bir arada yaşayabileceği de göz önünde bulundurularak empati yapmaya çalışmak iletişimi daha da etkili hale getirebilecektir. Son olarak da empati sürecinde doktor, hastasının duygu ve düşüncelerini net bir şekilde anladığını hastasına net bir şekilde ifade edebilmelidir.

Doktorun hastası ile iletişimde mutlaka uyması gereken kurallar da vardır ki bu kurallar iletişimin önündeki en büyük etkenleri oluşturabilmektedir. İletişim sürecinde doktor hastasına mutlaka nazik davranmalı, kibar ve sevecen bir şekilde yaklaşmalı, bu nazikliğini hem sözleri hem

de davranışları ile gösterebilmelidir. Hastasının demografik özellikleri ne olursa olsun kesinlikle hastasını hafife almamalı, hasta ile alay edecek, küçümseyecek söz ve davranışlardan kaçınmalıdır. Doktor, hastası ile olan iletişimde önyargılardan da mutlaka uzak durmalıdır. Hastasının duygu ve düşünceleriyle ilgili genellemeler yapmaktan kaçınmalı, ithamlarda bulunmamalı ve kesinlikle hastayı etiketleme yoluna gitmemelidir. İletişim sürecinde bir doktor sen dili yerine ben dilini tercih etmelidir. Hastayı suçlayacak ve yargılayacak bir tutumdan uzak olunmalı, hastayı suçlu psikolojisine itecek adımlar atmaktan kaçınmalıdır. Espriler, şakalar ve gülümseme her ne kadar genel itibarıyla hoş giden davranışlar olsa da böyle bir ortamı doktor sadece yeri ve zamanı geldiğinde oluşturmalı, sürekli espri yapmaktan, hasta ile şakalaşmaktan ve sürekli gülerken tepkiler vermekten kaçınmalıdır. İletişimin sürecinin her aşamasında, gerek dinleyici rolünde iken gerekse anlatıcı rolünde iken bir doktor kesinlikle hastasını azarlamamalı, tehditkâr bir dil kullanmamalı, hastanın böyle bir durumda karşı tepki geliştireceğini de göz önünde bulundurarak bu tür tutumlardan uzak durmalıdır. Genel olarak bir doktor hastasıyla iletişimde çatışmacı bir ortam değil, daha yapıcı çözümlenici ve rahatlatıcı bir ortam sağlama gayreti içinde olmalıdır.

Gebe Yakınlarıyla Etkileşim

Hasta yakınları ile iletişim kurmak, bir doktor için bazen hastası ile iletişim kurmaktan daha zorunlu hale gelebilmekte, bazen de hasta ile iletişim kurmaktan daha zor bir hale dönüşebilmektedir. Gebe hasta yakını ki özellikle eşleri, gebelik döneminde, doğum sürecinde, tedavi süreçlerinde ve gebelik sonrası kontrol süreçlerinde kritik öneme sahip kişilerdir. Doktor bu durumu bu yönüyle göz önünde bulundurmalı ve hasta yakını bu sürece dâhil edebilmelidir. Bunun için de doktorun hastası ile kurduğu iletişimin etkililiği kadar hasta yakını ile kurduğu iletişimin etkililiği de önem arz etmektedir.

Öncelikle doktor, hasta yakınının sosyo-kültürel durumunu iyi kestirebilmeli ve iletişim sürecinde kullanacağı dili ve ilkeleri buna göre belirleyebilmelidir. Özellikle şive farklılığı olan kişilerle, sağlık okur-yazarlığı düşük olan kişilerle konuşurken bunları değerlendirerek konuşmasının seviyesini ayarlayabilmelidir.

Bir doktorun hasta yakını ile iletişim sürecinde yapması gereken ilk şey doktorun kendini tanımasıdır. Bu aşamadan sonraki süreçte doktor iletişim sürecinde nazik ve ılımlı olmaya gayret etmeli, mahremiyete saygıyı elden bırakmamalı ve hasta yakınının duygusal durumunu da anlamaya gayret göstermelidir.

Bazı durumlarda gebe hasta, hastanın yakını da olsa bazı konuları doktora anlatmaktan çekinebilmekte ya da yanlış bilgi aktarımında bulunabilmektedir. Böyle bir durumu sezen doktor mutlaka hem hastaya hem de hasta yakınına doğru bilgi vermenin hem hamilelik süreci, hem çocuğun sağlığı hem de doğru teşhis ve tedavi için gerekli olduğunu anlatmalı, yanlış bir bilginin olumsuz sonuçlara yol açabileceğini açık ve net bir şekilde belirtmelidir.

Doktor ile hasta yakını arasındaki iletişimde dikkat edilmesi gereken noktalardan birisi de doktorun hasta yakınının ihtiyaçlarına yanıt verebilecek düzeyde bir iletişim gerçekleştirebilir olmasıdır. Burada doktorun, hasta yakınına sunduğu bilginin niteliği ve niceliği son derece önem arz etmektedir. Doktor hasta yakını ile paylaşmak istediği, gebe ya da çocukla ilgili bilgileri net ve anlaşılır bir şekilde ifade etmeli, hem hastayı hem de yakını tatmin edecek ölçüde ve onların anlayabileceği terimler ve ifadelerle anlatabilmelidir. Hasta yakınının içinde bulunduğu stres, kaygı gibi durumları da göz önünde bulundurarak, bu duygusal durumları anladığını ve dikkate aldığını belirten söz ve davranışlarda bulunarak hassasiyetini göstermelidir. Ayrıca doktor bu süreçte, hasta yakınının kaygılarını, beklentilerini, duygularını ve düşüncelerini rahatça açıklamaya imkân sağlayacak bir iletişim ortamı yaratmaya gayret göstermelidir.

Hasta yakınının içinde bulunduğu duygusal durumlardan dolayı yaşayabileceği gerginlikten dolayı zaman zaman doktor ve hasta yakını arasında gerginlikler yaşanabilmektedir. Doktor, böyle durumların varlığını kabullenebilmeli ve hasta yakınının bu süreçteki karar alma ve karar verme

rolünü iyi bir şekilde açıklayabilmelidir. Doktor, hasta yakınına her zaman açık ve anlaşılır olmaya teşvik etmelidir.

Doktorun hasta yakını ile kurduğu iletişimde de empati elden bırakılmamalı ve iletişimde hastaya gösterilen saygı ve anlayış hasta yakınına da gösterilmelidir. Hasta yakınına da yargılamaktan, tehdit etmekten, azarlamaktan kaçınılmalı ve yapıcı bir dil kullanılmalıdır. Doktor, hasta yakınının kendisinden duymak istediği konuların başında anne karnındaki çocuğun sağlığı ile anne adayının sağlığına ilişkin bilgiler olduğunu bilmelidir. Bu bakımdan doktor, hem annenin sağlığına ilişkin bilgileri hem de anne karnındaki bilgileri hasta yakınına basit bir dille açıklamalıdır. Doktor, hasta yakınının düşüncelerini rahat bir şekilde dile getirmesine ve rahatça soru sorabilmesine imkân sağlamalı ve hasta yakını karar verme sürecine dâhil etmelidir. Doktor, açıklamalarında şeffaf olmalı, doğru anlaşıldığından emin olana kadar ve karşıdan bu doğrultuda dönüt alana kadar açıklama yapmaya devam etmelidir.

Özel Gebe Hastaların Motivasyonu

Doktorlar nadir olsa da özel durumu olan gebe hastalarla da karşılaşabilmektedir. Bu özel durumdaki gebe hastalar görme sorunu olan gebeler, konuşma sorunu olan gebeler, işitme sorunu olan gebeler, zihinsel engeli olan gebeler, fiziksel engeli olan gebeler, kronik hastalığı olan gebeler, tam olarak iyileşemeyecek şekilde hastalığı olan gebeler olarak sıralanabilir. Özel durumları olan gebe hastaların bu durumları nadiren de olsa hekim ile hasta arasında ya da hasta yakını arasında iletişim sorunlarına yol açabilmektedir. Bu bölümde, diğer bölümde anlatılanlara ek olarak bu özel duruma sahip olan hastalarla kurulacak iletişimde dikkat edilmesi gereken hususlardan bahsedilecektir.

Görme sorunu olan bir gebe hasta ile kurulacak bir iletişimde öncelikle doktor kendini tanıtmalı ve hastaya mutlaka ismi ile hitap etmelidir. Doktor, böyle bir durumdaki hastasıyla konuşurken hastanın özrünü vurgulamaktan kaçınılmalı hatta bunu hissettirebilecek bir diyalog kurmaktan bile kaçınılmalıdır. Hasta hiçbir suretle odada yalnız bırakılmamalı ve odadan ayrılırken ya da başka bir iş yaparken de hasta sözlü olarak bilgilendirilmelidir. Bu durumda olan bir hasta ile iletişim kurarken sözsüz iletişimin bir etkisinin olmadığı doktor tarafından bilinmeli ve sözlü iletişimin etkililiği üzerinden iletişim sürdürülmelidir.

Konuşma güçlüğü ya da konuşma sorunu olan gebe bir hasta ile kurulacak iletişimde yüksek sesle konuşmamaya, yavaş ve akıcı konuşmaya dikkat edilmelidir. Anlaşılmayan bir husus mümkün olduğu ölçüde aynı cümleler ile hastaya tekrar tekrar açıklanmalı ve sabırlı olunmalıdır. Basit cümleler kullanılmalı ve mümkün olduğu ölçüde tıbbi terimler kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Hastanın kafasını karıştıracak ifadeler ve örneklerden uzak durulmalı gerekirse bazı durumlarda açıklamalar modellerle ya da somut materyallerle ifade edilmelidir. Tek seferde çok fazla ve yoğun bilgi vermekten kaçınılmalı ve anlatılanların hasta tarafından anlaşıldığından emin olunmalıdır.

İşitme engelli bir gebe hastayla iletişime başlanmadan önce, hastanın kendisi ile konuşulacağı el işareti ile ifade edilmelidir. İşitme engelli hastalarla konuşurken mümkün olduğu ölçüde göz teması kurulmalıdır. Hastanın işitme kaybı çok fazla değilse, ortamdaki ses yapan unsurlar kapatılmalı hatta hasta işitme cihazı kullanıyorsa cihazın takılı olduğundan emin olunmalıdır. Hastanın tercihinine göre doktor dudak okuma yöntemi ile ya da yazarak da iletişim kurabilir. Bu durumda hastanın yakınına oturulmalı ve özellikle dudak okuyarak iletişim kurulacaksa yavaş konuşulmalı ve dudak hareketleri vurgulanarak yapılmalıdır. Beden dili etkili bir şekilde kullanılmalı ve aşırıya kaçmaktan ve abartıdan uzak durulmalıdır. Hastanın anlatılanları anlayıp anlamadığı geri dönüt istenerek sık sık kontrol edilmeli, eğer bu şekilde bir iletişim sağlıklı yürümüyorsa yazı ile iletişime geçilmelidir. İmkânlar dâhilinde işaret dilinden anlayan bir tercümandan ya da yakınından da destek istenmelidir.

Zihinsel engelli bir gebe hasta ile iletişim kurarken hastaya sevgi ile yaklaşılmalıdır. İletişim kurulan ortamın sessiz ve rahat olmasına özen gösterilmeli, dikkati dağıtmayan bir ortam yaratılmaya dikkat edilmelidir. Hastayla göz teması kurulmalı ve hastanın doktoru dinlediğinden

emin olunmalıdır. Aynı anda birçok şey anlatılmaya çalışılmamalı, kararlı bir ses tonu ile açık ve net bir şekilde iletişim gerçekleştirilmelidir. Aceleci olunmamalı ve iletişim sabırla sürdürülmelidir. İletişimde kullanılan dilin basit ve anlamlı olmasına dikkat edilmelidir.

Kronik bir hastalığı olan, tam olarak iyileştirilemez hastalığı olan ya da ölümcül bir hastalığı olan gebelerle kurulacak iletişim belki de bir doktor için en zor iletişim sürecini ifade etmektedir. Bu tür gebe hastalarla kurulacak iletişimde, hem annenin sağlığı açısından hem de anne karnındaki bebeğin sağlığı açısından onları kuşkuya düşürecek, yaşama isteğini kırarak söylemlerden uzak durulmalıdır. İletişimde hastanın özel bir hasta olduğu duygusu oluşturulmalı, hastayı cesaretlendirici ve güven artırıcı bir dil tercih edilmelidir. Hastanın içinde bulunduğu ruhsal durum ve davranışlar baskılanmamalı, hastanın kaygıları tartışılarak gerçekçi bir güven ortamı sağlanmalıdır. Kurulacak iletişimde hastanın yakınında aynı ortamda olması hastanın tercihine bırakılmalıdır. Hem gebenin sağlığı hem de anne karnındaki çocuğun sağlığı ile ilgili tüm bilgiler açık ve net bir şekilde verilmeli, yapılacak tüm tıbbi girişimler ve uygulamalar avantaj ve dezavantajlarıyla birlikte açıklanmalıdır.

KAYNAKÇA

- Alkan, V. (2016). İletişim türleri. Bülent Güven (Ed.), *Etkili iletişim* içinde (s. 23-51). Ankara: Pegem Akademi.
- Aydemir H & Uyar-Hazar H. (2014). Düşük riskli, riskli, yüksek riskli gebelik ve ebeğin rolü. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 3 (2), 815-833.
- Cüceloğlu, D. (1995). *İyi düşün doğru karar ver*. İstanbul: Sistem Yayıncılık.
- Çalışkan, N. (2006). Öğretmenlerin özellikleri ve yeterlikleri. Kadir Keskinlik (Ed.), *Eğitim bilimine giriş* içinde (s. 341-361). Ankara: PegemA Yayıncılık.
- Çalışkan, N. & Karadağ, E. (2014). *Eğitimde drama teorik temelleri ve uygulama örnekleri (3. Baskı)*. Ankara: Anı Yayıncılık.
- Çalışkan, N. & Kılıç, E. (2018). *Eğitsel süreç ve beden dili*. Ankara: Anı Yayıncılık.
- Çalışkan, N. & Yeşil, R. (2005). Eğitim sürecinde öğretmenin beden dili. *Gazi Üniversitesi Kırşehir Eğitim Fakültesi Dergisi*. 199-207.
- Davidson, M.R., London, M.L. & Ladewig, P.A.W. (2012). *Olds' maternal-newborn nursing ve women's health across the lifespan (10 th Edition)*. Upper Saddle River: Pearson Education,
- Demiryay A. (2006). *Gebe kadınların algıladıkları fiziksel ve emosyonel yakınmalar*. (Yüksek Lisans Tezi). Afyon Kocatepe Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Afyon.
- Gürüz, D. & Eğinli, A. (2008). *İletişim becerileri*. İstanbul: Nobel Yayınları.
- Heybet, F. (2019). *Gebelerde fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet üzerine etkisi*. (Yüksek Lisans Tezi). Medipol Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kivlighan, K. T., Di Pietro, J. A., Costigan, K. A. & Laudenslager, M. L. (2008) Diurnal rhythm of cortisol during late pregnancy: associations with maternal psychological well-being and fetal growth. *Psychoneuroendocrinology*. 33 (9), 1225-1235. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.06.008.
- Kocayörük, E. (2012). *Etkili iletişim becerileri*. İstanbul: Kriter Yayınevi.
- Kömürcü, N. & Merih, D.Y. (2012). Doğum öncesi dönem. Anahit M. Coşkun (Ed.), *Kadın sağlığı ve hastalıkları hemşireliği el kitabı (1. Baskı)* içinde (131-167). İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları.
- Kuğu, N. & Akyüz, N. (2001). Gebelikte ruhsal durum. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 23 (1), 61-64.
- Özorhan, E. Y., Apay, S. E. & Altun, Ö. Ş. (2014). Gebelikte ruh sağlığı. *Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 3 (2), 33- 42.
- Özkan, H. (2010). *Annelik kimlik gelişimi eğitiminin primiparaların annelik rolü kazanımına ve bebeğim algısına etkisi*. (Doktora Tezi). Atatürk Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
- Ricci, S.S, & Kyle, T. (2009). *Maternity and pediatric nursing*. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins.
- Rogers, C.R. (1970). *Carl rogers on encounter groups*. Newyork: Harper and Row Publishers.
- Sözeri, C. (2011). *Gebelikte psikososyal sağlığın değerlendirilmesinin doğum sonu depresyonu belirlemedeki etkisi*. (Yüksek Lisans Tezi). Marmara Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Tuna, Y. (2014). İletişim kavramı ve iletişim süreci. İzlem Vural (Ed.), *İletişim* içinde (s. 2-23). Ankara: Pegem Akademi.
- Taşkın, L. (2016). Gebelikte annenin fizyolojisi. Lale Taşkın (Ed.), *Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği* içinde (s.87-112). Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.

Yüksel, H. (2019). İletişimin tanımı ve temel bileşenleri. Uğur Demiray (Ed.), *Etkili iletişim* içinde (s. 2-42). Ankara: Pegem Akademi.

Çocuklarda İrritabl Bağırsak Sendromu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Ecem İpek ALTINOK

Giriş

Organik bir patoloji ile açıklanamayan, barsak alışkanlıklarında değişim ile seyreden ve defekasyon ile rahatlama hissedilen kronik karın ağrısı ile karakterize bağırsağın fonksiyonel bir hastalığıdır. Fonksiyonel gastrointestinal hastalıklar olarak bilinen grubun büyük bir kısmını oluşturur. Küçük yaşta tekrarlayan karın ağrıları tariflenen olgular adölesan ve genç erişkinlik dönemlerinde İBS tanısı alma açısından risk taşımaktadırlar.

Patofizyoloji

İrritabl bağırsak sendromunun (İBS) patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Gastrointestinal sistem motor aktivite bozuklukları, GİS dışı düz kas anormallikleri, visseral hipersensitivite, beyin- bağırsak aksı bozuklukları, genetik faktörler, psikosozal faktörler, diyet, GİS enfeksiyonları suçlanan faktörler arasındadır (Öhman & Simren, 2007).

Çalışmalar göstermiştir ki, İBS tanılı hastalarda besinlere, stres faktörlerine, ağrıya verilen kolon motor yanıtı farklılık göstermektedir. Psikolojik faktörler ve stres klinik prezentasyon ve semptomların ortaya çıkışını büyük ölçüde etkilemektedir. Ayrıca antidepresan ve antipsikotik tedavinin bazı İBS tanılı olgularda kullanıldığı ve etkili olduğu tespit edilmiştir (Waters AM & ark., 2013.). Kabızlığın dominant olduğu İBS olgularında intestinal transit uzamış iken ishalin dominant olduğu gruplarda intestinal transitin kısa olduğu bilinmektedir. Duodenum ve jejunumda kümelenmiş kontraksiyonların, ileumda uzamış yaygın kontraksiyonların yoğunluğu İBS olan kişilerde daha sıktır (Self MM, Czyzewski DI & Chumpitazi BP, 2014).

Yapılan bazı çalışmalarda İBS hastalarda mesane disfonksiyonu, ortostatik hipotansiyon, FEV1 (birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü) de metakoline yanıtta azalma gösterilmiştir. Bu sonuçlar patogeneizde GİS dışı düz kas aktivite bozukluklarının yerini sorgulatmaktadır (Poynard T, Regimbeau C & Benhamou Y, 2001).

Pilor stenozu operasyonu geçirmiş, inek sütü alerjisi olan veya Henoch-schönlein purpurası gibi durumlarda spinal nöronların duyarlılaşması, primer duyu nöronların duyarlılaşması, strese yanıtın bozulması (hipotalamik-pituiter-adrenal aks), gerilmeye aşırı duyarlılık, inhibitör kontrolün bozulması ilgili GIS bölgesinde güçlü kontraksiyonlar ve/veya distansiyon (gerilme), ağrı gibi sonuçlar doğurabilir. Beyin-bağırsak aksı üst kortikal merkez aracılığıyla visseral afferent sensitivite ve intestinal motor fonksiyonlar arasında ilişkiyi düzenler. Bu aksın düzenlenmesinde kolesistokinin, vazoaktif intestinal peptid, substant P, serotonin-5 hidroksitriptamin (5-HT) gibi faktörler etkin rol oynar. Bu faktörler farklı etkiler ve etki yerleri üzerinde gastrointestinal motilite, ağrı kontrolü, emosyonel değişiklikler ve immunitiyi düzenlemeye yardımcı olurlar. Özellikle 5-HT, gastrointestinal motilite, sekresyon ve sensitivite açısından kilit rol oynamaktadır. İntestinal mukozada yer alan enterokromaffin hücrelerinde 5-HT sentezlenir. Serotonin kendi reseptörlerine bağlanarak peristaltizmi ve sekresyonu başlatır. Bazı çalışmalarda İBS tanılı olgularda serotonin salgısında, serotonin taşıyıcı transporter (SERT) veya serotonin reseptörlerinde defekt gösterilmiştir (Cremon C & ark., 2011, Spiller R, 2007).

Pozitif aile öyküsü, yapılan monozigot ikiz çalışmaları İBS tanılı olgularda genetik faktörlerin etkili olabileceğini düşündürmüştür. Bazı araştırmacılar SERT, alfa adrenerjik reseptör, interlökin

10, transforme edici büyüme faktörü (TGF), tümör nekroze edici faktör alfa (TNF alfa), sodyum kanallarını içeren selektif gen polimorfizmlerinin patofizyolojide etkili olduğunu savunmaktadır (Saps M & ark., 2008).

İnce bağırsaklarda bakteriyel çoğalma İBS'nin olası nedenlerinden biridir. Bunun yanı sıra GİS enfeksiyonlarının İBS'ye zemin hazırladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Uzamış enfeksiyon, kadın cinsiyet, genç yaş, gastroenterite yönelik antibiyotik tedavisi verilmesi postenfeksiyöz İBS gelişimini kolaylaştıran faktörlerdir. Çalışmalar düşük derecede lenfosit infiltrasyonunun intestinal permeabilityyi arttırdığını, enterokromaffin ve mast hücreleri ile inflamatuvar bir komponent oluşturduğunu göstermektedir (Öhman & Simren, 2007).

Diyetin İBS'de rolü son zamanlarda oldukça üzerinde durulan bir konu olmuştur. Karbonhidrat intoleransı olan hastalarda İBS semptomlarının görülebildiği, gıda alerjisi olan olgularda benzer GİS yakınmalarının olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada, besinlere karşı oluşan IgG'nin patofizyolojide etkili olduğu gösterilmiştir (Atkinson W, Sheldon TA & Shaath N, 2004). Yine son zamanlarda yapılan çalışmalarda fermente oligo-, di-, monosakkaritler ve poliollerden kısıtlı diyet ile semptomlarda belirgin azalma olduğu ortaya konulmuştur. FODMAP diye kısaltılan bu küçük moleküller intestinal lümeninde osmotik aktiviteyi artırıcı etki göstermektedirler (de Roest RH & ark., 2013, Halmos EP & ark., 2014). Bunun sonucunda ince bağırsak lümeninde uzun süreli kalım lümenin su miktarını da arttıracaktır. Malabsorbsiyon sonucunda intestinal bakteriler çoğalacak ve fermentasyonun etkisi ile ortamda kısa zincirli yağ asitleri ile gaz üretimi olacaktır. Bu da gastrointestinal semptomların oluşmasına sebep olacaktır. Öte yandan İBS tanılı hastalarda kısa zincirli karbonhidrat tüketiminin, visseral hipersensitivitenin de etkisiyle GİS semptomlarını arttırdığı düşünülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda düşük FODMAP diyeti geliştirilmiştir.

Epidemiyoloji

Adölesan ve erişkinlerin %10-20 kadarında İBS görülmektedir. Hastaların yalnızca 1/3'ünden azı bu nedenle medikal destek almaktadır. Amerikan verilerine göre lise çağı çocukların %14'ünde, ortaokul dönemi çocukların ise %6'sında İBS görülmektedir. Yetişkin hastaların ise 1/3'ü semptomlarının çocukluk döneminden beri olduğunu belirtmektedir. Batı ülkelerinde hastalığın görülme sıklığı gelişmekte olan ülkelere göre daha fazladır. Bu durum hastalığın farkındalığı veya hastalıklara farklı kültürel yaklaşımlarla ilgili olabilir. Çalışmalar sonucunda İspanyol ırkında ve Asyalılarda daha az görüldüğü, beyazlarda hastalığın daha sık tespit edildiği gösterilmiştir.

Bu konuda Türkiye'de yapılan çalışmalarda genelde ROMA kriterleri kullanılmıştır. Farklı grupların farklı bölgelerde yaptıkları çalışmalarda sıklığı %2,7-%19,1 arasında belirtilmiştir. Ancak bu hastaların sadece %15-25' i tıbbi yardım talebi ile doktora başvurmakta ve bu oran içinde %3-5'i uzman doktorlara yönlendirilmektedir. Çocuk yaş grubu için oran kabaca %10-20 olarak bilinmektedir (Soylu Ö & Bayır Ö, 2009).

Genel olarak genç yaş hastalığıdır. Olguların %50 kadarı 35 yaş öncesinde, %40 kadarı ise 35-50 yaş arası tanı almaktadır. Okul öncesi ve erken çocukluk döneminde şikâyetler doğru şekilde dile getirilemediği için tanı koymak güçleşmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat daha sık görülmesine karşın, çocuk yaş grubunda cinsiyetler arası fark saptanmamıştır.

İrritabl Bağırsak Hastalığında Klinik Prezantasyon

İrritabl bağırsak sendromu, kronik karın ağrısı yanı sıra dışkı karakteri ve sıklığında değişiklik ile seyreden bir fonksiyonel GİS hastalığıdır. Bu hastalarda organik nedenler dışlanmış olmak zorundadır. Dolayısı ile organik GİS hastalıklarında gözlenen alarm semptomlarının İBS'ye eşlik etmesi beklenmez (Tablo 1). İBS tanılı hastalarda geniş yelpazeli GİS semptomları olması yanı sıra GİS dışı bulgular da eşlik etmektedir.

Tablo 3. Karın Ağrısı ile İlişkili Fonksiyonel Gastrointestinal Hastalığı Olan Çocuklarda Alarm Semptomları

Sebat eden sağ üst/alt kadran ağrısı	Uykudan uyandıran ağrı
Yutma güçlüğü	Artrit
İnatçı kusma	Perirektal hastalık
Gastrointestinal kan kaybı	İstemsiz kilo kaybı
Gece olan ishal	Boy uzamasında azalma
Ailede inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı veya peptik ülser öyküsü	Puberte gecikmesi
Açıklanamayan ateş	

İrritabl bağırsak sendromunun ağrısı, periyodik aralıklarla ve kramplar şeklinde tariflenmektedir. Ağrının lokasyonu ve karakteri değişkenlik gösterebilmekle birlikte genellikle hipogastrik veya periumblikal bölgededir. Çoğu zaman rahatsız edici ve yaşam kalitesini etkileyecek düzeydedir. Özellikle emosyonel değişiklikler ve yiyecekler ile ağrının sıklığı ve şiddeti farklılık gösterebilmektedir. Genellikle dışkılama ile rahatlatma olmaktadır.

Hastalar ishal, kabızlık, ishal-kabızlık bir arada veya her ikisi de olmadan farklı dışkılama özellikleri gösterebilmektedir. İshal genellikle sık aralarla az miktarda dışkılama şeklindedir. En sık sabah uyanınca veya yemeklerden sonra görülmekte ve acil dışkılama, tam boşalmama hissi, kramplar, fekal inkontinans eşlik edebilmektedir. Mukuslu dışkı hâkimdir. Kanlı dışkılama, yüksek volümlü dışkılama, gece ishalleri İBS ile ilişkili değildir ve organik hastalıkları düşündürür. Postenfeksiyöz İBS'lerde genellikle ishal dominant İBS görülmektedir. Kabızlık ise günlerce veya aylarca sürebilmekte olup ishalle veya normal dışkılama ile sonlanabilir. Dışkı karakteri genellikle sert ve küçük topaklar şeklindedir. Tam boşalmama hissi sıklıkla yaşanmaktadır siktir (Self MM, Czyzewski DI & Chumpitazi BP, 2014).

Reflü, disfaji, dispepsi, mide bulantısı, nonkardiyak göğüs ağrısı İBS hastalarında sıklıkla görülmekte ve artmış gaz üretimi, sık geçirme ihtiyacı gibi bulgularda eşlik edebilmektedir. Bunun yanı sıra çok nadir olmamakla birlikte seksüel disfonksiyon, dismenore, sık idrar çıkma ve fibromyalji gibi GİS dışı semptomlar da beraberinde gösterilmiştir.

Tanı Kriterleri

Spesifik bir biyolojik belirteci olmaması nedeniyle İBS hastalarında tanı semptomlardan yola çıkılarak konulmakta olup öncelikle organik patolojileri ekarte etmek adına ilk adım olan bazı tetkiklerinin değerlendirilmesi gerekir. Bunlar; hemogram, sedimentasyon, dışkı parazit bakısı, dışkı kültürü, hidrojen nefes testidir. Daha ileri spesifik incelemeler ise çölyak serolojisi, immün belirleyiciler, tiroid fonksiyon testleri ve *H. pylori* incelemeleridir (Drossman DA, Whitehead WE & Camilleri M, 1997). Son yıllarda yapılan çalışmalarda fekal kalprotektinin negatif bulunmasının, İBS'yi desteklediğini ve inflamatuvar bağırsak hastalığından uzaklaştırdığını göstermektedir (Pedersen N & ark.,2014).

Manning Kriterleri: İBS'yi tanımlayan bu semptomlar kompleksi, 1978 yılında Manning tarafında tanımlanmıştır (Tablo 2). Bu semptomlar ağırlı bağırsak hareketleri, başlangıçta karın ağrısının eşlik ettiği az ve sık şekilde dışkılama, mukuslu dışkılama ve tam boşaltamama hissidir. Bu kriterler yetersiz kalacağı için başka tanımlamalar gerekli görülmüştür (Talley NJ & ark., 1990).

Tablo 4. Manning Kriterleri

- Abdominal ağrı- defekasyonla hafifleyen
- Sulu dışkı ile ilişkili ağrı
- Dışkı sıklığında artma
- Abdominal distansiyon
- Rektumdan mukus pasajı
- Defekasyondan sonra tam boşalamama hissi

ROMA Kriterleri: Klinik çalışmalardan belirlenen protokoller standardize edilerek ve bir uluslararası çalışma timi oluşturularak 1992 yılında ROMA kriterleri (Tablo 3) tanımlanmıştır. 1999 yılında kriterler tekrar gözden geçirilerek ROMA II kriterleri (Tablo 4) geliştirilmiştir (Vanner SJ, Depew WT & Peterson WG, 1999).

Tablo 5. ROMA I Kriterleri

>3 ay, sürekli veya tekrarlayan semptomlar
Abdominal ağrı veya rahatsızlık
Defekasyonla rahatlayan ve/veya
Dışkı sıklığında değişiklik ile ilişkili ve/veya
Dışkı kıvamında değişiklik ile ilişkili ve
Bozulmuş defekasyon (iki veya daha fazlası)
Anormal dışkılama sıklığı (>3 kez/gün veya <3 kez /haftada)
Anormal dışkı şekli (sert veya sulu/gevşek dışkı)
Anormal dışkı pasajı (ıkınma, 'urgency' veya tam boşalamama hissi)
Mukus pasajı
Genellikle birlikte
Şişkinlik veya abdominal distansiyon hissi

Tablo 6. ROMA II Kriterleri

Son bir yıl içerisinde en az 2 hafta süreyle, aralıklı veya sürekli semptomlar
Abdominal distansiyon veya ağrı
Defekasyonla rahatlama ve/veya
Dışkılama sıklığında değişiklik ile ilişkili olması ve/veya
Dışkı şeklinde değişikliğe neden olması
İBS tanısını destekleyen bulgular
Anormal dışkılama sıklığı (haftada 3' ten az, günde 3' ten fazla)
Anormal dışkı şekli (sert/topaklar halinde veya sulu/püre)
Anormal dışkı pasajı (ıkınma, 'urgency' veya tam boşalmama hissi)
Mukus pasajı
Gaz veya abdominal distansiyon hissi

2006 yılında ROMA II kriterleri revize edilmiş ve ROMA III kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 5). ROMA III kriterlerinin ROMA II'den farklılıkları vardır (Tamnau J & Benninga M, 2005, Drossman DA, 2006). Semptomların başlangıcı ile ilgili zaman aralığında değişiklik yapılmıştır.

Tablo 7. ROMA III Kriterleri

En az son 3 aydır devam eden ve her ay en az 3 kez karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin olması; Ağrının defekasyon ile rahatlaması, Defekasyon sıklığında değişiklik olması, Dışkı formunda değişiklik olması
--

En son 2016 yılında ROMA III kriterleri revize edilmiştir. ROMA IV kriterlerinde (Tablo 6), ROMA III kriterlerinden farklı olarak karın ağrısı frekansında değişiklik yapılmış ve tanı için eski kriterlere göre daha sık ağrı atağının olması şartı gelmiştir (Tablo 6) (Schmulson M & Drossman D, 2017). ROMA III kriterinin Türk çocukları için geçerlilik güvenilirlik çalışması Özgenç ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (Özgenç F & ark., 2016).

Tablo 8. ROMA IV Kriterleri

En az son 3 aydır devam eden ve her hafta en az 1 kez karın ağrısı atakları ile birlikte aşağıda belirtilen maddelerden en az ikisinin olması; Ağrının defekasyon ile rahatlaması, Defekasyon sıklığında değişiklik olması, Dışkı formunda değişiklik olması

ROMA kriterleri karın ağrısının çok üzerinde durulması fakat yemek sonrası acil dışkılama ihtiyacı, mide bulantısı, distansiyon gibi semptomlar yönünden eksik bulunması nedeni ile çok fazla eleştirilmiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar Manning kriterlerini kullanmaya devam etmiş veya her ikisini birleştirmeyi tercih etmişlerdir. 2009 yılında Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin önerisi ile direk semptomlara dayalı tanı yönteminin çok da güvenilir olmayacağı daha çok destekleyici olması gerekliliği konusunda fikir birliği sağlanmıştır. Bu bilgiler ışığında eşlik eden semptomlar aydınlatılarak güçlendirilmiş ve ROMA kriterlerinin düşük maliyetli ve tanı için en ideal yöntem olduğu kabul edilmiştir.

Bristol dışkı skalası (BDS) yardımıyla İBS subtipinin de belirlenmesi gerekir (Şekil 1). Kabızlığın baskın olduğu İBS'de BDS tip1 ve tip2 dışkı örnekleri izlenmektedir. İshalin baskın olduğu İBS tipinde ise BDS tip 6 ve tip7 formları hâkimdir. Kabızlık- ishal birlikte olan tipte her 4 dışkılamamanın biri ishal, biri kabızlık olmaktadır. Sınıflandırılmayan tip ise İBS tanısı alan, fakat diğer 3 tip dışkılamaya uymayan vakaları kapsamaktadır (Walker LS & ark., 2004).

Şekil 1. Bristol Dışkı Skalası

Tip 1		Küçük, sert parçalar halinde, keçi pisiği şeklinde
Tip 2		Sucuk şeklinde, birbiriyle birleşik parçalar halinde, orta veya hafif sert kıvamda
Tip 3		Yüzeyinde çatlaklar ve kırıklar olan kalın bir sucuk şeklinde, orta kıvamda
Tip 4		Sucuk veya yılan şeklinde bir bütün halinde, düzgün ve yumuşak kıvamda
Tip 5		Kolayca çıkarılan yumuşak kıvamlı parçalar halinde
Tip 6		Yumuşak püre kıvamında
Tip 7		Sulu kıvamda, katı dışkı parçası yok

İrritabl bağırsak sendromu birçok hastalık ile karışabilecek bulgular içermesi nedeni ile ayırıcı tanıya giderken dikkatli olunmalıdır. Organik GİS hastalıklarından farklı olarak İBS hastalarında laboratuvar bulguları normaldir ve alarm bulgularının eşlik etmediği bilinmektedir. İnflamatuvar bağırsak hastalığı, kolorektal kanser gibi aile öyküsü bulunan olguların, organik hastalıklar açısından daha ayrıntılı araştırılması gerekir. Tanıyı koyarken alttıplere özgü ilave tetkikler yapılması önerilmektedir. Örneğin ishalin baskın olduğu tipte dışkı kültürü yapılması gerekebilir. Kronik ishale çok fazla yeri olmamasına karşın *Giardia* enfeksiyonu gibi bazı durumları ekarte etmek için dışkı kültürü önemli bir tetkiktir. 24 saatlik idrar bakısı osmotik ishal, sekretuar ishal veya malabsorbsiyon durumlarını tespit etmek açısından önemlidir. Öte yandan yapılan araştırmalarda İBS tanısı almış olan olgularda kontrol grubuna göre çölyak saptanma oranının 4 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Cristofori F, Fontana C & Magista A, 2014). Bu nedenle İBS tanısı koymadan önce çölyak antikörlerinin görülmesinde fayda vardır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmaya göre ise kabızlığın baskın olduğu bir İBS grubunun %7'sinde çölyak antikörleri pozitif saptanmış olup, kontrol grubu ile kıyaslandığında biyopsi sonuçları arasında farklılık saptanmamıştır (Rasquin-Weber A & ark., 2006). Bunun yanı sıra kolonoskopi veya fleksiblesigmoidoskopi kronik ishal olgularında yapılması tartışmalı olan tetkiklerdir. Kabızlığın baskın olduğu tipte ise radyolojik görüntüleme yapılması bunun yanı sıra sigmoidoskopi ve kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Sigmoidoskopi ve kolonoskopi ülseratif kolit, mikroskobik kolit gibi tanılar açısından yol göstericidir. Endoskopi ve üst intestinal biyopsi ise peptik ülser, *H. Pylori* enfeksiyonu, Crohn hastalığı, çölyak hastalığı ve diğer malabsorbsiyon sendromları açısından yol gösterici olmaktadır.

Ayırıcı tanıda giardiazis, endometriozis, laktoz intoleransı, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, HIV enfeksiyonu, malabsorbsiyon sendromları, ülseratif kolit ve Zollinger Ellison sendromu unutulmamalıdır.

Tedavi

İrritabl bağırsak sendromu kronik bir hastalıktır ve kesin tedavisi bulunmamaktadır. Ailelere bu bilginin verilmesi öncelikli olarak gerekmektedir. Öte yandan bunun hayatı tehdit edici bir hastalık olmadığı, fiziksel özür yaratmayacak bir durum olduğu da hastaya ve ailelere açıklanmalıdır. Birçok farklı tedavi denenmiş ve geliştirilmiştir fakat önemli olan etkin ve hasta ile ailesi tarafından en iyi şekilde uygulanabilecek olanı seçebilmektir.

Kaynaklarda farmakolojik ajanlar ilk tercih edilecek tedavi olarak değerlendirilmese de genellikle çocuk ve ailenin anksiyetesini azaltmak ve kısa süreli yarar elde etmek için kullanılmaktadır. Farmakolojik tedavi çoğu zaman denenmiş ve bir kısım ilacın semptomların yönetiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Antispazmodik, antidepresanlar, asit baskılayıcılar, prokinetik ajanlar ve antibiyotikler bu ilaçlara örneklerdir.

Antispazmotikler özellikle ishalin baskın olduğu İBS'lerde etkin ajanlardır. Antikolinergik etkili formları (disiklomin, hiyosiyamin gibi) çocuklarda kas kasılmalarını engelleyerek karın ağrısı semptomu üzerinde oldukça etkilidir ve beraberinde motiliteyi azaltarak ishal şikâyetinin de kontrolünü sağlar. Disiklomin, direkt olarak gastrointestinal düz kas üzerinde antispazmotik etki gösterir ve muskarinik reseptörlere bağlanarak antikolinergik etki oluşturmaktadır. Disiklominin 6 ay altında kullanımı kontrendikedir ve 18 yaş altı için de güvenli değildir. Yan etkileri taşikardi, konfüzyon, halüsinasyon, aşırı susama, terleme, sıcak ve kuru deridir.

Diğer bir ajan olan loperamid ise gastrointestinal duvar üzerindeki opiat reseptörlerine etki ederek asetilkolin ve prostoglandin inhibisyonu aracılığıyla gastrointestinal motilitede azalma, transit zamanında uzama yaratır. İshalin yoğunlukta olduğu İBS hastalarında kullanılabilir. Yan etkileri kabızlık, abdominal distansiyon, spazm ve baş dönmesidir (Paul SP & ark., 2013).

Antidepresanların ağrıyı ve kabızlığı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir .Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin düşük dozlarda gastrointestinal nöroreseptörlerden asetilkolin, norepinefrin ve histamin üzerinden modülatör etki göstermektedir. Aynı zamanda norepinefrin ve serotonin reseptörlerine de etki ederek ağrıyı azaltmakta, muskarinik reseptörler üzerinden antikolinergik etki oluşturmaktadır. Fakat bunun sonucu olarak kabızlık gelişebilir ve asit salgısının azalması nedeniyle de dispepsi yakınması oluşabilmektedir. En önemli yan etkisi QT intervalinin uzamasına sekonder kardiyak aritmidir (Saps M & ark., 2009).

Kolonik motilitenin düzenlenmesinde serotonin önemli bir nörotransmitterdir. Serotonin gerilim inhibitörü (SSRI), kabızlığın ön planda olduğu gruplarda etkilidir. Bu ilaçların çocuk yaş grubunda kullanımı sınırlıdır. Ayrıca suisid girişimine fikir ve potansiyel oluşturabileceğinden adölesanlara reçetelenmesi önerilmemektedir (Waters AM. & ark., 2013).

Asit baskılayıcı H₂ reseptör blokörleri ve proton pompa inhibitörleri (PPI), çocuklarda karın ağrısı nedeni ile kullanılmaktadır. Özellikle famotidin, dispepsi ile ilişkili karın ağrılarında tercih edilmesine karşın çocuklarda yapılan spesifik bir çalışma yoktur. Alternatifi ranitidindir. Yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, kabızlık ve ishaldir. Çocuk yaş grubunda PPI olarak sıklıkla omeprazol ve lansoprazol kullanımı önerilmektedir. Yan etkileri kusma, bulantı, baş ağrısı, karın ağrısı ve ishaldir (Gibbons TE & Gold BD, 2003).

Diğer bir farmakolojik ajan olan prokinetik ajanlar, farklı bir mekanizma ile GIS'i etkileyerek kabızlığı önlemektedirler. Eritromisin bir motilin reseptör agonistidir ve gastrointestinal yoldaki düz kaslara etki ederek transit zamanını düzenlerler. Günde 1-2 mg/kg/dozdan 3-4 kez kullanımının karın ağrısı ve dispepsiye iyi geldiği bilinmektedir fakat pediatrik yaş grubundan yapılmış spesifik bir çalışma yoktur. Lubiproston (Tip2 klor kanal aktivatörü) ince bağırsaktan elektrolit ve sıvı sekresyonunu, kolonik motiliteyi düzenler. Lubiprostonun 18 yaş altında kullanımı yoktur. Yan etkileri karın ağrısı, distansiyon, mide bulantısı ve baş ağrısıdır .

Çocuk ve adölesanlarda bazı meta analizler göstermiştir ki gastrointestinal enfeksiyon geçirme ile İBS arasında bir ilişki bulunmaktadır. Sebebi tam olarak bilinmese de intestinal geçirgenliğin arttığı, mukozal inflamasyon ve intestinal mikroflorada değişiklikler olduğu öne

sürülmüştür. Antibiyotik direncinden dolayı rutin olarak bir antibiyotik tedavisi önerilmemekle birlikte uygun antibiyotik seçimi de oldukça zordur (Öhman L & Simren M, 2007).

Çocuk hasta grubunda probiyotik kullanılarak yapılan bazı çalışmalar sonucunda karın ağrısı, mide bulantısı, dışkılama sıklığı, mukuslu dışkılama ve urgency gibi bir takım İBS semptomlarının azaldığı bilinmektedir. On iki hafta boyunca çeşitli probiyotikler verilen çocuk hasta grubu ile plasebo uygulanan çocuk hasta grubu karşılaştırılmış ve sonucunda probiyotik verilen grupta intestinal bariyer fonksiyonlarında değişiklik olduğu, intestinal duvar hasarının azaldığı ve geçirgenliğinin kontrol altına alındığı, intestinal inflamasyon kontrolünün sağlandığı, visseral hipersensitivitenin azaldığı ve beraberinde kolonik mikroflora ve fermentasyon aktivitesinin kontrol altında tutulduğu tespit edilmiştir (Sisson G & ark., 2014).

Akupunktur, çeşitli hastalıklarda kullanılan geleneksel bir Çin tedavi yöntemidir. Gastrik asit sekresyonunu, visseral ağrıyı azalttığı ve intestinal motiliteyi arttırdığı düşünülmektedir. Fakat bu konuda çocuk yaş grubunda yapılmış yeterli kontrollü çalışma mevcut değildir (Lembo AJ & ark., 2009).

Davranışsal terapi yöntemi ile semptomların, duyguların ve davranışların kontrolü sağlanır. Özellikle deneyimlerle sağlanan semptomları pozitif ve negatif yönde etkileyen durumlar tespit edilir ve uygulanır. Yaşları 5-18 arası çocuklarda yapılan çalışmada GİS semptomlarını azaltmada diyet ve farmakolojik tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Fakat ağrı semptomu haricinde başarı oranı daha düşüktür (Brian E, Weiser K & Lee R, 2009).

Diğer bir tedavi yöntemi olan hipnoterapi, kolonik kontraksiyonları önlemekte ve anormal visseral uyarıları normalize etmekte etkilidir. Çocuk yaş grubunda bir kısım çalışma mevcuttur fakat davranışsal terapide olduğu gibi bu yaş grubunda uygulanım zorluğundan dolayı başarısı kısıtlıdır (Whorwell PJ, 2013).

Diyetin fonksiyonel bağırsak hastalıklarında ve de özellikle İBS tedavisinde yeri çok iyi bilinmektedir. Laktoz eksikliği gençlerde nadir olmamakla birlikte İBS ile ilişkisini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır fakat laktozsuz diyetin tedavide faydalı olduğu düşünülmektedir. Fruktoz intoleransı ise kolonda fermentasyon-gaz üretimi ve distansiyona, osmotik ishallerle yol açan bir malabsorbsiyon durumudur. İBS tanılı olgularda fruktozun kısıtlanmasının faydalı bulunduğu görülmüştür (Choi YK & ark., 2003). Öte yandan yüksek lifli diyet İBS'de etkili olabilmektedir fakat karın ağrısını azaltmada etkisi yoktur ve mide bulantısını arttırabilmektedir. Son zamanlarda öne çıkan ve üzerinde durulan diyet seçeneği ise düşük FODMAP diyetidir. Yapılan çalışmalar sonucunda düşük FODMAP diyetinin karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishal gibi yakınmaları azalttığı tespit edilmiştir (de Roest RH & ark., 2013, Halmos EP & ark., 2014, Tuck CJ & ark., 2014). Fakat bu çalışmalar erişkin yaş grubuna aittir. Çocuk İBS hastalarında bağırsak mikrobiyomu ile düşük FODMAP diyeti arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada GİS semptomlarında azalma çıkan sonuçlar arasındadır (Chumpitazi BP & Cope JL, 2015).

Düşük FODMAP Diyeti

Laktoz, fruktoz ve sorbitol gibi kısa zincirli karbonhidratların, fruktooligosakkaritlerin, galaktooligosakkaritlerin İBS semptomlarını arttırıcı etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır ve bu tarz karbonhidratların diyetten uzaklaştırılması ile GİS semptomlarının azaldığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (Gibson PR & Shepherd SJ, 2012, Tuck CJ & ark., 2014, Pedersen N & ark., 2014).

Düşük FODMAP diyeti bağırsak bakterileri tarafından fermente edilebilen oligodimonosakkarit ve poliyollerin diyetten uzaklaştırılmasıdır. Monosakkaritlerden kasit glukoz, fruktoz, galaktoz, ksiloz, arabinoz olup, disaakkaritler sükroz, laktoz, maltoz, izomaltoz ve oligosakkaritler ise maltodekstrin, rafine şekerler, frukto-oligosakkarid, soyadır. Poliyoller sorbitol, mannitol, isomalt, laktitol olarak sıralanabilir. Bu moleküller küçük yapıda olmaları nedeni ile

intestinal lümeninde osmotik aktiviteyi artırıcı etki göstermektedirler. Hidrolaz eksiklikleri de mevcut ise intestinal sistemden emilimleri yavaş olacaktır. Bunun sonucunda ince bağırsak lümeninde uzun süreli kalım, lümenin su miktarını da arttıracaktır. Malabsorbsiyon sonucunda intestinal bakteriler çoğalacak ve fermentasyonun etkisi ile ortamda kısa zincirli yağ asitleri ile gaz üretimi olacaktır. Böylelikle gastrointestinal semptomlar oluşacaktır.

Bu diyetin etki mekanizması ile ilgili iki hipotez öne sürülmektedir. Birincisi FODMAP içerikli gıdaların alınması ile oluşan luminal distansiyonun GİS semptomlarına yol açtığı şeklindedir. İkincisi ise İBS'li hastalarda kısa zincirli karbonhidratların tüketilmesinin visseral hipersensitivite nedeni ile semptomları arttırdığı üzerinedir. İşte bu nedenlerle düşük FODMAP diyeti geliştirilmiştir (Tablo7) (Böhn L, Störsrud S& Liljebo T, 2015, Shepherd SJ & ark., 2008).

Çocuk yaş grubu hastalarda yapılan randomize bir çalışmada 25 İBS tanılı hasta seçilmiştir. Hastaların bir kısmına 2 hafta boyunca artan dozlarda fruktoz/fruktan veya ikisinin kombinasyonunu içeren diyet uygulanırken, diğer kısmına glukoz yoğunlukta diyet uygulanmış. Fruktoz/fruktan veya kombinasyonunu içeren diyet alan hastalarda İBS semptomlarının kontrolünün, glukoz yoğun diyet uygulananlara göre daha güç olduğu gösterilmiştir (sırası ile %70-79, %14). Dozlar arttıkça hastaların İBS semptomlarının da arttığı görülmüştür (Shepherd SJ & ark, 2008). Başka bir randomize, tek taraflı kör karşılaştırmalı çalışmada 30 İBS tanılı hasta ve 8 sağlıklı kontrol grubu alınmış, 21 gün boyunca düşük FODMAP diyeti ve 21 gün boyunca da Avustralya diyeti uygulanmıştır. Her 2 diyet geçişi arasında 21 günlük arınma süreci sağlanmıştır. Kontrol grubunda anlamlı değişim tespit edilemezken, İBS tanılı hastalarda düşük FODMAP diyeti ile GİS semptom skorlamasında anlamlı düşme saptanmıştır (Halmos EP & ark., 2014, Brown SC & ark., 2021).

Yapılan çalışmalarda diyetin genel uygulanımı; 2 hafta FODMAP'ten zengin gıdalardan tamamen uzaklaşılması ve 2 haftanın sonunda kademeli olarak eklenmesi şeklindedir. Diyet içeriğini; fruktozun bir bileşeni olan fruktan, süt şekeri adını verdiğimiz laktoz, yapay tatlandırıcılar olarak adlandırdığımız poliyol türevleri ve kuru baklagillerde yüksek miktarda bulunan karbonhidrat türü olan galaktooligosakkaritler açısından kısıtlı beslenme oluşturur. Diyet süreci mutlaka bir diyetisyen tarafından yönetilmelidir. Öncelikle düşük FODMAP içeren ve yüksek FODMAP içeren gıdalar listlenerek hastalara verilmelidir. Nutrisyonel yeterlilik gözden kaçırılmamalı, hasta ve ailesine mutlaka yazılı bilgi verilmeli ve aynı zamanda dijital ortamda veriler saklanmalıdır. Eğer 4-6 hafta sonra diyetle yanıt yoksa veya minimal ise hasta diyet tedavisinden çıkarılmalıdır. Fakat diyetle anlamlı yanıt alındıysa kademeli olarak FODMAP içerikli gıdalar diyetle ilave edilmeli ve semptomların daha çok hangi gıdalar ile arttığı tespit edilmelidir. Sınırlı sayıda besini diyetle kısıtlamak, uzun vadede daha konforlu bir yöntem olacaktır.

Tablo 9. Düşük ve Yüksek FODMAP İçeren Gıdalar-Örnek Liste

BESİN GRUBU	YÜKSEK FODMAP İÇEREN BESİNLER	DÜŞÜK FODMAP İÇEREN BESİNLER
SÜT GRUBU	Süt: İnek, koyun, keçi, soya Süt ile yapılan kremalı çorbalar Süt tozu Şekerle yoğunlaştırılmış süt	Süt: Hindistan cevizi Badem, fındık, pirinç Laktozsuz süt Laktozsuz kefir Laktozsuz dondurma
YOĞURT	İnek sütü ile yapılmış yoğurt Soya yoğurdu	Hindistan cevizi sütü ile yapılmış yoğurt

PEYNİR	Süzme peynir Ricotta peynir Lor peyniri	Kaşar, İsviçre peyniri gibi sert peynirler Mazorella, permesan ve beyaz peynirler En fazla 2 yemek kaşığı Ricotta ya da süzme peynir Laktozsuz lor peyniri
KREMA	Ekşi krema Krema	Tereyağı; Sınırlı miktarda Krema; Yarım ve sınırlı miktarda Krem peynir; Sınırlı miktarda
TATLILAR	Dondurma Dondurulmuş yoğurt Şerbet	FODMAP diyetinde önerilen meyvelerle hazırlanmış şerbet
MEYVELER	Elma türleri, armut Kiraz, ahududu, böğürtlen Karpuz Nektarin, beyaz şeftali, kayısı Erik, şeftali Kuru erik Mango, papaya Trabzon hurması Portakal suyu Konserve meyveler İncir Greyfurt	Muz Yaban mersini, çilek Kavun çeşitleri, kivi, ananas Limon türleri, portakal türleri Üzüm; Önerilen miktarlarda Hindistan cevizi 1/4 avakado; Önerilen porsiyon miktarında 1 yemek kaşığı kadar kuru meyve çeşitleri Not: Düşük FODMAP diyetinde meyve tüketimi sınırlıdır. Öğünlerde tüketilen meyvelerin olgun olanları daha fazla früktoz içerirler. Bu yüzden olgun meyveler tercih edilmeyecektir.
SEBZELER	Enginar Kuşkonmaz Bezelye Lahana Soğan türleri Arpacık soğan Pırasa Sarımsak Karnabahar Mantar türleri	Roka Çin lahanası Kırmızı dolmalık biber Marul, ıspanak, hindiba Havuçlar Domates, patates Salatalık Rezene Yeşil fasulye Patlıcan

	Kabak Yeşil biberler Mercimek türleri	Kestane Brokoli; 1/3 fincandan az Brüksel lahanası; 1/2 fincan Balkabağı; 1/4 fincan kadar Pancar; 4 dilimden az
TAHILLAR	Buğday Çavdar Arpa	Esmer pirinç, pirinç Yulaf, yulaf kepeği Kinao Mısır, mısır unu Glutensiz ekmek, glutensiz makarna, glutensiz kraker ve glutensiz tüm ürünler
BAKLİYATLAR	Nohut, humus Kurufasulye, olgunlaşmamış soya fasulyesi Mercimek	Tofu Yer fıstığı
KURU YEMİŞLER VEYAĞLI TOHUMLAR	Antep fıstığı Kaju fıstığı	10-15 veya 1-2 yemek kaşığı badem, fındık, ceviz, kabak çekirdeği, susam, ayçekirdeği
TATLANDIRICILAR	Bal Yüksek fruktozlu mısır şurubu (HFCS) Sorbitol, manitol, malitol Splenda Xylitol- şekeriz sakız, nane şekeri, öksürük şurupları	Şeker Glikoz, sukroz Saf akçaağaç şurubu
KATKI MADDELERİ	Hazır yoğurttan bulunan; inulin, kefir Hububat ve eklenen diğer gıdalardaki lif içeren besinler FOS (Frukto-oligosakkaritler) Şeker alkolleri	

PROTEİN AÇISINDAN ZENGİN GIDALAR		Kırmızı et çeşitleri Balık, tavuk, hindi, Yumurta
YAĞ AÇISINDAN ZENGİN GIDALAR		Zeytin ve kanola yağı Zeytin 1/4 avakado

KAYNAKÇA

Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N. (2004). Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: A randomised controlled trial. *Gut*. 553, 1459-64.

Brian E, Weiser K & Lee R. (2009). The treatment of irritable bowel syndrome. *Therap Adv Gastroenterol*. 2, 221-38.

Böhn L, Störsrud S & Liljebo T. (2015). Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 149, 1399-407.

Brown SC & ark. (2021). Low FODMAP diet in children and adolescents with functional bowel disorder: A clinical case note review. *JGH Open*. 4 (2).

de Roest RH & ark. (2013). The low FODMAP diet improves gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. a prospective study. *Int J Clin Pract*. 67, 895-903.

Chumpitazi BP, Cope JL. (2015). Randomised clinical trial: Gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 42, 418-27.

Cremon C & ark. (2011). Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 106, 1290-8.

Cristofori F, Fontana C & Magista A. (2014). Increased prevalence of celiac disease among pediatric patients with irritable bowel syndrome: A 6 year prospective Cohort study. *JAMA Pediatr*. 168, 555-60.

Drossman DA. (2006). The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 130, 1377-90.

Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. (1997). Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterology*. 112, 2120-37.

Gibbons TE, Gold BD. (2003). The use of proton pump inhibitors in children: A comprehensive review. *Paediatr Drugs*. 5, 25-40.

Gibson PR, Shepherd SJ. (2012). Food choice as a key management strategy for functional gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*. 107, 657-66.

Halmos EP & ark. (2014). A diet low in FODMAPS reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 49, 67-75.

Lembo AJ & ark. (2009). A treatment trial of acupuncture in IBS patients. *Am J Gastroenterol*. 104, 1489-97.

Öhman L, Simren M. (2007). New insights into the pathogenesis and pathophysiology of irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*, 39, 201-15.

Özgenç F & ark. (2016). Validity and reliability study of the pediatric Rome III questionnaire for Turkish children and adolescents. *Turk J Gastroenterol*. 27, 129-35

Paul SP & ark. (2013). Challenges in management of irritable bowel syndrome in children. *Indian Pediatr*. 50, 1137-43.

Pedersen N & ark. (2014). Ehealth monitoring in irritable bowel syndrome patients treated with low fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols diet. *World J Gastroenterol*. 20, 6680-4.

Pedersen N & ark. (2014). Ehealth: Low FODMAP diet vs lactobacillus rhamnosus GG in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 20, 16215-26.

Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. (2001). Meta-Analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 15, 355-61.

Rasquin-Weber A & ark. (2005). Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 130, 1527-37.

Saps M & ark. (2008). Post-Infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr.* 152, 812-16.

Saps M & ark. (2009). Multicenter, randomized, placebo-controlled trial of amitriptyline in children with functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology.* 137, 1261-9.

Schmulson M, Drossman D. (2017). What is new in Rome IV. *Neurogastroenterol Motil.* 23, 151-63.

Self MM, Czyzewski DI, Chumpitazi BP. (2014). Subtypes of irritable bowel syndrome in children and adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 12, 1468-73.

Sisson G & ark. (2014). Randomised clinical trial: A liquid multi-strain probiotic vs. placebo in the irritable bowel syndrome:-A 12 week double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther.* 40, 51-62.

Soylu Ö, Bayır Ö. (2009). Karın ağrısı ile başvuran çocukların Roma III ölçütlerine göre değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi.* 3, 15-20.

Shepherd SJ & ark. (2008). Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6, 765-71.

Spiller R. (2007). Recent advances in understanding the role of serotonin in gastrointestinal motility in functional bowel disorders: Alterations in 5-HT signalling and metabolism in human disease. *Neurogastroenterol Motil.* 19, 25-31.

Talley N.J & ark. (1990). Diagnostic value of the manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut.* 31, 77-81.

Tamnan J, Benninga M. (2005). Pediatric clinical research will benefit from Rome III. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 41, 30-1.

Tuck CJ & ark. (2014). Fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols: Role in irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 8, 819-34.

Vanner SJ, Depew WT, Peterson WG. (1999). Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 94, 2803-7.

Walker LS & ark. (2004). Recurrent abdominal pain: Symptom subtypes based on the Rome II criteria for pediatric functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 38, 187-91.

Waters AM. & ark. (2013). Functional gastrointestinal symptoms in children with anxiety disorders. *J Abnorm Child Psychol.* 41, 151-63.

Whorwell PJ. (2013). Hypnotherapy: First line treatment for children with irritable bowel syndrome? *Arch Dis Child.* 98: 243-4.

Oksidatif Dengenin Bozulmasının Ateroskleroz Üzerine Etkisi

Ayşegül HANİKOĞLU¹
Gökay VARDAR²
Elif DELEN³

Serbest Radikaller

Serbest radikaller, tanıma göre bir veya daha fazla eşlenmemiş elektrona sahip herhangi bir türdür (Bayir, 2005). Biyolojideki en dinamik ve karmaşık araştırma alanlarından biri, biyolojik sistemlerde giderek daha sık bulunan serbest radikallerin ve diğer reaktif türlerin incelenmesidir. Bunların birincil nedenleri, düşük sabit durum konsantrasyonları ile sonuçlanan düşük kararlılıkları ve yüksek reaktivitelerini, geniş potansiyel reaksiyon yelpazesini, hücre boşluğunda ve hücre dışı boşlukta karmaşık uzay-zamansal dağılımlarını, organizmanın fizyolojik durumuna bağımlılıklarını içerir. Ve mutlak ve hatta göreceli seviyelerinin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için teknik araçların eksikliği bulunmaktadır. (Lushchak, 2014).

Reaktif Oksijen türleri

Reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil (OH^{\cdot}), peroksil (RO_2^{\cdot}) ve hidroperoksil (HO_2^{\cdot}) radikalleri gibi oksijen radikallerini ve kolayca radikallere dönüştürülebilen hidrojen peroksit (H_2O_2), hipokloröz asit ($HOCl$) ve ozon (O_3) gibi bazı radikal olmayan oksitleyici ajanları içeren toplu bir terimdir (Bayir, 2005; Brieger, Schiavone, Miller, & Krause, 2012).

Reaktif Oksijen türlerin kaynakları

Mitokondri uzun zamandır ROS üretiminin önemli bir kaynağı olarak bilinmektedir. Mitokondriyal ROS üretiminin büyük bir kısmı, solunumun bir yan ürünü olarak elektron taşıma zincirinde (ETC) meydana gelir (Kowaltowski, de Souza-Pinto, Castilho, & Vercesi, 2009).

Süperoksit radikalleri, elektron taşıma zincirindeki iki ana bölgede, yani kompleks I (NADH dehidrojenaz) ve kompleks III'te (ubikinon sitokrom c redüktaz) üretilir. Süperoksit üretimi enzimatik değildir ve bu nedenle metabolik hız ne kadar yüksekse, ROS üretimi de o kadar fazladır (Phaniendra, Jestadi, & Periyasamy, 2015). Süperoksit (hem de hidrojen peroksit) endojen olarak flavoenzimler tarafından da üretilir, örn., iskemi-reperfüzyonda aktive edilen ksantin oksidaz. Diğer süperoksit üreten enzimler, lipoksijenaz ve siklooksijenazdır.

Hidroksil radikali, hidroksit iyonunun nötr formudur ve oldukça reaktif bir serbest radikaldir. H_2O_2 'nin genellikle ferritin (demir depolayan bir hücre içi protein) ve seruloplazmin (plazma bakır taşıyan protein) gibi farklı proteinlerle kompleks halinde bağlanan metal iyonlarıyla (Fe^{+2} veya Cu^+) reaksiyona girdiği bir Fenton reaksiyonunda oluşur. Stres koşulları altında, fazla $O_2^{\cdot-}$ -ferritinden serbest demir salar ve salınan serbest demir Fenton reaksiyonuna katılarak OH^{\cdot} oluşturur. Ayrıca Haber-Weiss reaksiyonu adı verilen bir reaksiyonda süperoksit radikali ile H_2O_2 arasındaki reaksiyondan oluşur (Phaniendra et al., 2015).

¹ Dr.Öğr. Üyesi Ayşegül Hanikoğlu, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

² Dr.Öğr. Üyesi Gökay Vardar, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

³Araş. Gör. Elif Delen, İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi,

H₂O₂ bir serbest radikal değildir, ancak yine de biyolojik zarlara nüfuz etme kabiliyeti nedeniyle oldukça önemlidir. Nötrofillerin fagozomlarında bulunan bir enzim olan miyeloperoksidazın ve en önemlisi, geçiş metallere oksidasyonu yoluyla radikal •OH (Reaksiyon 3) oluşumudur (Nordberg & Arner, 2001).

Bir gaz ve serbest radikal olan nitrik oksidin çok önemli fizyolojik roller oynadığı artık anlaşılmıştır. Nitrik oksit sentazın biri indüklenebilir ve son derece yüksek seviyelerde NO üretebilen üç izoformu, onu çeşitli dokularda amino asit L-arginin'den enzimatik olarak sentezlemek için kullanılır (Bruckdorfer, 2005).

Moleküler oksijenin karbon merkezli radikallerle reaksiyona girmesiyle oluşan peroksil radikalleri (ROO•), hem karbon merkezli radikalden hem de alkoksil radikallerinden (RO•) çok daha karardır. Organik hidroperoksitler (ROOH) radikal değildir, ancak peroksil radikallerinin kararsız ve reaktif ürünlerini temsil eder (Lushchak, 2014).

Reaktif oksijen türleri, yalnızca yukarıda belirtilen radikalleri değil, aynı zamanda lipid peroksitler ve proteinlerin peroksitleri ve nükleik asitler gibi çeşitli peroksitleri de içerir. Dahası, bunların homeostazı, reaktif karbonil türleri (glioksal, metilglioksal) gibi diğer birçok reaktif türle yakından ilişkilidir (Lushchak, 2014).

Yüksek reaktiviteleri nedeniyle, ROS hemen hemen tüm biyolojik molekül türleri ile reaksiyona girer. Bu nedenle, yüksek ve sürekli ROS konsantrasyonları, DNA, proteinler ve lipidler dahil olmak üzere birçok hücre ve hücre dışı bileşende hasara neden olabilir. Hatta gen ifadesinde mutasyonlara ve değişikliklere neden olabileceğinden, DNA oksidasyonu özellikle endişe vericidir. Bunun yanında mitokondriyal DNA, DNA onarım enzimlerinden yoksun olduğu için oksidatif stres kaynaklı mutasyonlara karşı daha duyarlı görünmektedir. Ayrıca, proteinlerin oksidasyonu, çözünmeyen protein agregatlarının oluşumuna yol açabilir. Bu tür protein agregatları, hastalıkların, özellikle nörodejeneratif patolojilerin bir dizi moleküler temelini oluşturur (Brieger et al., 2012).

Oksidan belirteçler

Oksidatif stres belirteçlerinin birçok hastalığın temelinde olduğunu bildiren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Reaktif türlerin raf ömürleri çok kısa ve ölçümleri zor olduğu için nitrik oksit (NO), lipid peroksidasyon belirteci malondialdehit (MDA), kitlerle kolayca ölçülebilen total oksidan kapasite (TOC) ve DNA oksidasyonunda ROS belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin en çok kullanılan oksidan parametrelerdir. Bunların yanında hidroksi-2-nonenal (HNE), 2-propenal (akrolein), izoprostanlar, oksit glutatyon (GSSG) diğer önemli oksidatif stress belirteçleridir (Tsikas, 2017).

Antioksidan savunma sistemleri (Serbest radikallere karşı hücresel savunma)

Antioksidanlar, serbest radikallerin proteinler, DNA ve lipidler gibi hücresel bileşenleri oksitlemesini engelleyen moleküllerdir. Bu mekanizmalara "antioksidan savunma sistemleri" adı verilir. Serbest radikaller, hücreleri zarar görmekten koruyan "antioksidanlardan" elektron transferleri alırlar. Serbest radikaller, özellikle mitokondriyal enerji temini sürecinde sürekli olarak üretilir. Hücre içinde serbest radikallerin birikmesi oksidatif strese ve hücresel hasara neden olur. Hücresel ROS'taki artışın, nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabetik ve böbrek hastalıkları dahil olmak üzere bir dizi hastalığın patogeneze katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir (Gülçin, 2020).

Antioksidanların etki mekanizmaları;

- a) Lokal oksijen konsantrasyonunu ya ortadan kaldırır ya da azaltırlar.
- b) Katalitik etkili metal iyonlarını buldukları bölgede tutmazlar
- c) Süperoksit ve hidrojen peroksit gibi önemli ROS'ları ortamdan uzak tutarlar veya onları daha zayıf moleküllere dönüştürürler.

- d) Serbest radikal hasarına sebep olan zincirleme reaksiyonların başlamasını önlerler.
- e) Serbest radikallere bağlı oluşan hasarı 'onarıcı etkiler' gösterirler.

ROS aracılı hasara tepki olarak, tüm aerobik türler hem enzimatik (hücresele düzeyde) hem de enzimatik olmayan (diyet) "antioksidan savunma sistemleri" geliştirmiştir. Vücut, serbest radikallere karşı ilk savunma hattı olarak katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon redüktaz ve glutatyon peroksidaz üretir. Enzimatik olmayan antioksidanlar sağlığa faydalı olabilir. Sebzeler, meyveler, şifalı bitkiler ve diğer vitaminler, diyetle tüketildiğinde serbest radikallerle savaşırlar. A, E ve C vitaminleri, meyve ve sebzeler, baharatlar, tahıllarda sıklıkla bulunan fenolik bileşikler, resveratrol ve kuersetin, kateşin gibi flavonoidler bunlar arasındadır. Bu antioksidanların etkileri ve hücre içi seviyeleri normal fizyolojik koşullar altında dengelenir. Enzimatik antioksidanların (SOD, CAT, GPx) ve enzimatik olmayan antioksidanların (Vitamin C, Vitamin E, karotenoidler, lipoik asit ve diğerleri) kullanımına odaklanan çok sayıda çalışma, oksidatif stresi önlemede çeşitli roller göstermiştir. "SOD, CAT ve GPx" in hücresele hasarı önlemedeki rolü sürekli olarak araştırılmaktadır (Munteanu & Apetrei, 2021).

Süperoksit dismutaz (SOD):

ROS + süperoksit anyon radikallerine karşı en etkili antioksidan savunma "SOD" olarak adlandırılır. SOD, bir süperoksit radikalinin daha az reaktif bir molekül olan hidrojen peroksit (H₂O₂) indirgenmesini ve bir süperoksit radikalinin O₂ molekülüne oksidasyonunu katalize eder. SOD, üç farklı izoformda bulunur. Bunlar arasında Mn-SOD (SOD2), Cu-SOD (SOD3) ve Cu-Zn-SOD (SOD1) bulunur (Zelko, Mariani ve Folz, 2002). SOD1, lizozomlarda, nükleer bölmelerde ve sitoplazmada bulunan 32.000 daltonluk bir proteindir. SOD enziminin eksikliği sık görülür. SOD seviyesi düştüğünde serbest radikal üretimi artar. Yaşlanma SOD düzeylerinde düşüşe neden olur. Günlük SOD desteği vücudun savunmasını güçlendirerek hastalık riskini azaltır ve yaşlanma sürecini yavaşlatır. Arpa otu, brüksel lahanası, lahana, brokoli ve buğday çimi "SOD" kaynaklarına birkaç örnektir. (Inarrea et al., 2014; Nguyen, Tran, & Nguyen, 2020).

Katalaz (CAT):

Peroksidomlar, CAT enziminin ana yeridir. Memeli hücrelerinin mitokondrileri bundan yoksundur. Sadece sıçan kalbinin mitokondrisinde bulunur. Vücut tarafından tüketilen oksijenin yaklaşık %1 ila %2'si mitokondri tarafından hidrojen peroksit ve süperoksit dahil olmak üzere potansiyel olarak zararlı moleküllere dönüştürülür. Süperoksit radikalleri büyüdükçe mitokondri zarar görür. Antioksidan savunma mekanizmaları, ROS'un neden olduğu zarara karşı koymak için devreye girer. Mitokondride üretilen süperoksit radikalleri, glutatyon peroksidaz ve ilk Mn-SOD (SOD 2) enzimi tarafından nötralize edilir. Ancak H₂O₂ mitokondriden çıkar ve büyük miktarlarda sitoplazmaya girer. CAT enzimi, mitokondriden salınan ve sitozole giren (peroksidomlar tarafından sentezlenen) H₂O₂'yi detoksifiye eder. Daha yüksek kararlı durum H₂O₂ konsantrasyonları, peroksidomlardan üretilen CAT tarafından glutatyon peroksidazdan daha fazla temizlenir (Glorieux & Calderon, 2017). CAT'deki her bir polipeptit alt birim yapısı, tek bir ferriprotoporfirin içerir. H₂O₂ moleküllerini sürekli izler ve bunun sonucunda yoğunlukları artar. Milyonlarca H₂O₂ molekülü CAT tarafından bir saniyede yok edilebilir. "CAT olayı" iki aşamaya ayrılır. Hem, bir hidrojen peroksit molekülünün varlığında oksiferril oksidasyonuna uğrar. Bir demir atomundan ve bir porfirin halkasından bir oksidasyon eşdeğeri alındığında, bir porfirin katyon radikali yaratılır. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, dinlenme durumu enzimini yeniden meydana getirmek için bir oksijen ve su molekülü üreten bir indirgeyici ajan olarak iş görür (Singh & Bhatla, 2022). Dinlenme durumundaki enzimi yeniden oluşturmak için, ikinci bir hidrojen peroksit molekülü indirgeyici ajan olarak çalışarak bir oksijen ve su molekülü oluşturur (Singh & Bhatla, 2022). Sinyal iletimi, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyon, trombosit aktivasyonu ve normal tiyol redoks dengesinin korunması dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesi, küçük miktarlarda hidrojen peroksitten etkilenir. Hücre çoğalmasında da rol oynar. Bununla

birlikte, yüksek miktarların hücrelere aşırı derecede zarar verdiği bildirilmektedir. Bu nedenle, CAT'in fizyolojik süreçlerde birinci basamak bir antioksidan savunma mekanizması olarak görev yapabilmesi ve hücrelerdeki H₂O₂ miktarını kısıtlayabilmesi çok önemlidir. Düşük CAT seviyelerine sahip kişilerin, neoplazma ve ateroskleroza karşı daha az hassas oldukları ve tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon bozukluklarına daha yatkın oldukları söylenmektedir. Bu bağlamda, CAT en çok araştırılan enzim sınıflarından biridir ve birçok türün antioksidan araştırmalarına temel teşkil eder. (Bhattamisra, Koh, Lim, Choudhury, & Pandey, 2021).

Glutasyon redüktaz:

"Glutasyon redüktaz", GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi ile meydana gelen okside glutasyonun (GSSG), tekrar indirgenmiş glutatyon (GSH) değişimini katalize eder (Couto, Wood, & Barber, 2016).

Glutasyon S-Transferazlar (GST)

"EC kodu 2.5.1.18 olan "GST" olarak bilinen bir enzim ailesinin her üyede iki alt birimi vardır. GST, lipid peroksitlere, özellikle araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitlere karşı selenyumdan bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek, bir antioksidan savunma mekanizması kurar (Strange, Spiteri, Ramachandran, & Fryer, 2001). "GST" terimi, hem katalitik hem de katalitik olmayan amaçlara hizmet eder. Her ikisi de detoksifiye eder ve hücre içi taşıyıcılar veya bağlayıcılar olarak hizmet ederler. Karaciğerdeki sitokrom P/450 enzim sistemi, yabancı kimyasalları GST'lerin daha sonra daha az reaktif konjugatlara katalize ettiği reaktif ara ürünlere dönüştürür. Aminotransferazların aksine, "serum GST konsantrasyonu tayininin" hepatoselüler hasarın (AST-ALT) daha doğru bir göstergesi olduğu iddia edilmiştir. (Naraki, Rezaee, & Karimi, 2021).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Mitokondride ve daha az ölçüde sitoplazmada güçlü antioksidan GPx, hidrojen peroksidi suya dönüştürür (46). Tipik olarak, aktivitesi için selenyum gereklidir. Sonuç olarak "selenyum bağlı -GPx" ve "selenyum bağlı -GPx" olarak ayrılır. GPx'in en önemli işlevi, hücreyi oksidatif hasara karşı korumaktır. Araştırmalara göre antioksidan sistem düşük miktarlarda GPx ile bozulmaktadır (Brigeliuss-Flohe & Flohe, 2020). Bu nedenle, zarlardaki fonksiyonel proteinlere ve yağ asitlerine oksidatif hasarın varlığı ve bunun yanı sıra nörotoksik hasar - nörodejenerasyon yoluyla kalıcı hasar, antioksidan savunma mekanizmasının tehlikeye girdiğini gösterir. Başka bir çalışma GPx'in testis dokusunda elektrik alanı tarafından yönlendirildiğini, sperm DNA hasarının meydana geldiğini ve sperm sayısı ve hareketliliğinin azaldığını ortaya koydu. (Lubos, Loscalzo, & Handy, 2011).

Mitokondriyal sitokrom oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan mitokondriyal sitokrom oksidaz vücuttaki süperoksiti (O₂) detoksifiye eder. Bu, yakıt bileşenlerinin oksidasyonunu bitirmek ve fazla ATP üretmek için fizyolojik ortamlarda sürekli olarak meydana gelen tipik bir süreçtir. Bununla birlikte, mitokondriyal sitokrom oksidaz enzimi, üretilen süperoksit miktarını her zaman kaldıramadığından, diğer antioksidan enzimler güçlerini birleştirebilir ve süperoksidin toksisitesini azaltabilir. (Franco, Su, & Tzagoloff, 2020; Zhou, Cheng, & Gan, 2012).

Glutasyon (GSH)

Genetik bilgiye ihtiyaç duymadan, karaciğer tripeptit GSH'yi üretebilir. GSH, hücreleri oksidatif hasardan korumak için serbest radikaller ve peroksitlerle çalışan çok önemli bir antioksidandır. Hemoglobinin methemoglobine oksidatif dönüşümünün önlenmesine katkıda bulunur. Ek olarak, oksidasyonu önler ve proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarının indirgenmiş durumunu korur, çalışan enzimleri ve proteinleri aktif tutar (Bansal & Simon, 2018). GSH; Ayrıca amino asitlerin zarlardan geçişini ve yabancı maddelerin detoksifikasyonunu kolaylaştırır.

Eritrositler, lökositler ve göz merceği, oksidatif strese karşı GSH tarafından önemli ölçüde korunur. (Raghu et al., 2021).

Antioksidanların gıda maddelerindeki etkilerine bakacak olursak;

Gıda maddesinin bozulmasının önemli kaynaklarından biri oksijen olarak bilinmektedir. Bu olaya 'oksidasyon' denir, havanın oksijeni ile gıdalarda ürünü oluşturan bileşenler arasında kendiliğinden oluşan reaksiyonlara 'otooksidasyon' denir. Antioksidanlar; otooksidatif ve oksidatif işlemlerin başlangıcında etki ederek oksidasyonu ve buna bağlı kötü koku ve lezzet oluşumunu engellemektedir. Yağlarda ve yağ içeren gıdalarda kullanılan antioksidanlar; ucuz olmalı, kolay bulunabilmeli, kızartma gibi ısı işlemlerde etkisini kaybetmemeli, gıdada istenilmeyen tat-kokuya sebebiyet vermemeli, düşük derişimlerde etkili olmalıdır.

Antioksidanların doğru ve etkili kullanımları için; Gıdalardaki oksidasyon olaylarının mekanizmalarının ve antioksidanın bozulmayı engellemedeki fonksiyonunun, diğer bir ifade ile 'etki mekanizması' gibi temel konuların çok iyi anlaşılması gerekmektedir (Elias, Kellerby, & Decker, 2008).

1. Karbonhidrat Oksidasyonu: Gıdalarda karbonhidrat oksidasyonu sonucunda renk ve aromada değişiklik meydana gelir (Hes, Dzedzic, Gorecka, Jedrusek-Golinska, & Gujska, 2019).

2. Protein Oksidasyonu: Proteinler, proteolitik ile parçalandıkları gibi-hidrolytik reaksiyonlar ve ısının etkisi ile de denatüre olurlar. Böyle meydana gelen renk değişimi, herhangi bir katkı maddesi ile engellenemez. Uygun ambalajlama tekniği ile bu sorun çözülmeye çalışılmaktadır (Elias et al., 2008).

Oksidatif stres

1970'lerde "oksidatif stres" ifadesi ilk kez kullanıldı. "Oksidatif stres" terimi, hücrel metabolizma sırasında meydana gelen "ROS" gibi hidroksil radikalleri, süperoksit radikalleri ve hidrojen peroksit artışıyla onları detoksifiye eden antioksidan eksikliğinin neden olduğu oksidatif dengenin bozulması anlamına gelir. Oksidatif stres, biyolojik sistemlerde onlara karşı temizleyici görevi gören serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır. (Jelic, Mandic, Maricic, & Srdjenovic, 2021).

Hücredeki tipik metabolik yollarda, serbest radikallerin sürekli olarak enzimlerin aktif bölgelerinde ara ürünler olarak üretildiğini biliyoruz. Nadiren, bu serbest radikal ara maddeler, enzimlerin aktif bölgesinden kaçarlar ve yanlışlıkla moleküler oksijenle temas ederek serbest oksijen radikalleri üretirler. Antioksidan savunma sistemleri, hücre içinde üretilen ROS'u ortadan kaldırır. Öte yandan oksidatif stres, bir antioksidan tüm ROS'u tamamen nötralize edemediğinde ortaya çıkar. Oksidatif stresin serbest oksijen radikallerinden hücre hasarına neden olarak birçok kronik hastalığın zorluklarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle kanser, diyabet, kardiyovasküler ve nörolojik problemler, ateroskleroz ve enflamatuar bozukluklar dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın gelişimi oksidatif strese atfedilir. (Filomeni, De Zio, & Cecconi, 2015).

Oksidatif stres araştırmaları:

Oksidatif stresin hastalıkların patogeneğinde rolü anlaşıldıkça bu alandaki çalışmalar da artmıştır. Oksidatif stres araştırmalarında antioksidan savunma sistemlerinin yetersizliği veya serbest radikallerin artışı araştırılmaktadır. Bundan dolayı, plazma serum eritrosit doku örnekleri gibi çeşitli materyallerde analiz yapmaya uygun yöntemler geliştirilmiştir. Serbest radikaller son derece reaktif ve kısa ömürlüdür. Bu nedenle direkt ölçümleri zordur. Serbest radikalleri direkt ölçen tek analitik teknik spin rezonans spektrometresidir. Spin rezonans spektrometresi, ileri teknik donanım gerektirir. Ayrıca çok duyarlı olmaması ve mikromolar düzeyde sabit konsantrasyonlarda serbest radikaller gerektirmesinden dolayı kullanımı yaygın değildir. Serbest radikal üretimini artışının belirlenmesi için, bunların lipitlerle proteinlerle ve DNA ile reaksiyonları sonucu oluşan çeşitli

ürünlerin ölçümü gibi indirekt yöntemler kullanılır. Bu yöntemler arasında lipid peroksidasyonunun son ürünlerinin ölçümü en çok kullanılan yöntemlerden biridir (Yin, 2008).

Oksidatif stres ve fizyopatoloji

Oksidatif stres ve nörodejeneratif hastalıklar:

Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklar, birincil neden olarak membran fosfolipidlerini azaltan lipoperoksidasyona sahip olabilir. Alzheimer hastalarının beyinlerinde lipid birikimi ve antioksidan enzim aktivitesinin azalması sonucunda plak gelişir. Çalışmalar, Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvısında akrolein, malondialdehit ve hidroksinonenal dahil olmak üzere oksidatif stres belirteçlerinin varlığını ortaya koymuştur. Nöronal glukoz taşıyıcı GLUT3, glutamat taşıyıcıları, Na⁺/K⁺ ATPaz pompası, zar proteinlerinin aktiviteleri, iyon taşınması ve kinazların aktivitesi, hücrede ROS oluşumundan etkilenir (Reagan ve diğerleri, 2000). Oksidatif stresin neden olduğu bir başka nörolojik hastalık da Parkinson hastalığıdır. Ek olarak, oksidatif stresin Down sendromunun temel biyokimyasal yapısında bir rolü vardır. Özet olarak, Down sendromunun patofizyolojisi, metabolizmadaki serbest radikallerin dengesizliğinden önemli ölçüde etkilenir. (Gomez, Morales, Maracaja-Coutinho, Parra, & Nassif, 2020; Trist, Hare, & Double, 2019).

Oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar:

Aterosklerozun patogenezi oksidatif stresten önemli ölçüde etkilenir. Makrofajlar tarafından düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) absorpsiyonu oksidasyon ile tetiklenir. Ek olarak oksidasyon, proinflatuar özelliklere sahip lipitlerle sonuçlanabilir. Ayrıca LDL'ye ek olarak kan damarı duvarlarında bulunan lipoproteinler de damar sertliği-iltihabına neden olabilir. Oksidatif stres ve ROS'un klinik-deneyisel araştırmalarda atriyal fibrilasyonun etiyolojisinde ve kalbin elektriksel ritminde önemli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nitrik oksit sentaz metabolizması için çok önemli enzimlerden biri de vasküler endotel hücrelerinde bulunan NADPH oksidazlardır. (Cai, Liu, Men, & Zheng, 2021; Zhao et al., 2021).

Oksidatif stres ve kanser:

Oksidan-antioksidan dengesinin bozulmasıyla hücre ölümüne yol açan DNA ve zar lipitleri dahil tüm temel biyolojik maddeler zarar görebilir. ROS'un kanser fenotipini koruduğu ve kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden daha fazla ROS türü sergilediği tespit edilmiştir. Onkogenlerin ROS tarafından uyarıldığı bulunmuştur. ROS, hücre zarlarında ciddi lipid, protein, lipoprotein ve DNA hasarına neden olur. DNA yapısındaki bazlar, oksidatif hasar sonucu oluşan malondialdehit ile etkileştiğinde mutajenik özellik gösterir. Hidroksil radikalleri zincir kırılmalarına veya DNA bazlarında oksidatif hasara yol açar. Kanser, kısmen hidroksilin DNA ile etkileşiminden kaynaklanır. (Jelic et al., 2021; Klaunig, 2018).

Oksidatif stres ve inflammatuar hastalıklar :

Oksidatif türler ve antioksidanlar ile kronik enflamasyon ve astım ve alerjik rinit dahil olmak üzere oksidatif stres arasındaki bağlantı çok sayıda araştırmada gösterilmiştir. Hava yolu mukozası, hidroksil radikalleri, süperoksit anyonları ve peroksitellerdeki artışın bir sonucu olarak bir takım değişikliklere uğrayabilir. Vasküler geçirgenlik ayrıca lipit peroksidasyonu, artan mukozal hassasiyet ve hava yollarında sekresyon ile artar. Temel olarak, oksidatif stres araşidonik asit metabolizmasını engeller ve hava yolu ve sistemik enflamasyonu teşvik eder. Epidemiyolojik çalışmalara göre oksidatif stres astım riskini artırıyor. Romatoid artrit patofizyolojisinde artmış ROS üretimi önemli bir rol oynar. Fagositik hücreler enflamasyonla hemen aktive olur. Artan fagositik hücreler, sinovyumdaki inflammatuar ve proliferatif yanıtı yoğunlaştırır. (Dutta, Sengupta, Slama, & Roychoudhury, 2021; Tan & Norhaizan, 2019).

Ateroskleroz

Arter duvarının en iç tabakası olan intima bölgesinde, yağ ve fibröz plak oluşum süreci ateroenez olarak tanımlanmaktadır(Markin, Sobenin, Grechko, Zhang, & Orekhov, 2020)

Ateroenez endotelial disfonksiyon,intimada yağ kalıntısı oluşumu,lökosit ve düz kas hücrelerinin damar duvarına göçü ,köpük hücre oluşumu ve ekstraselüler matriks yıkılması aşamalarını kapsar ve ateroskleroz oluşmuş olur. (Jebari-Benslaiman et al., 2022)

Ateroskleroz oluşumunda yüksek kolesterol içerikli beslenme,yüksek LDL, düşük HDL,hipertansiyon,diyabet,obezite,düşük fiziksel aktivite,alkol tüketimi,yüksek homosistein düzeyleri,cinsiyet,yaş rol oynar(Savaş Tetik & Tanrıverdi, 2016)

Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel fonksiyon bozukluğu,aterosklerozun oluşumundaki ilk aşamadır ateroskleroz oluşumu için risk etmeni olan durumlar buradada risk faktörü olarak gözlemlenmektedir.Nitrik Oksit Azalması,Shear Stres Artışı,Hücre Membranındaki lipit içeriğinin değişimi ,Vazokonstriktör üretiminin artması endotel fonksiyonun bozulmasına neden olur

Nitrik Oksit Azalması ve Vazokonstriktör Artması:Nitrik oksit, endotelden salgılanan en güçlü vazodilatördür. Adhezyon moleküllerinin,MCP1 in,TNF α nın salgılanmasını inhibe eder ve monosit,makrofajların damar duvarına yapışmasını azaltır.Dolayısıyla NO azalınca vazodilasyon azalır,proinflamatuvar sitokinlerin salınımı artar böylece endotel fonksiyon bozulması tetiklenmiş olur(Xiu-Fen Wang, 2018)

Nitrik Oksit Üretimi Artışı: Nitrik oksit üretimi,nitrik oksit izoenzimleri tarafından yapılır.Endotelial Nitrik Oksit tarafından üretilen nitrik oksit vazodilatör etkili olup aterosklerozu engellemeye katkı sağlarken,iNOS tarafından üretilen nitrik oksit oksidatif stres artışına inflamasyona ve vazokonstriksiyona neden olur(Herranz et al., 2012)

Shear Stres Artışı: Endotel,kan homeostazının sağlanmasında yüksek öneme sahiptir ve madde geçişlerinde seçici bir bariyer görevi görür.Endotel çeşitli tiplerde hemodinaik kuvvete maruz kalır.Tolere edebildiği ölçüdede feedback düzenleyici mekanizmalarla hasarı minimal düzeyde tutar ancak shear stres aşırı arttığında ve inflamasyon tetiklendiğinde hasar tolere edilemez duruma gelir.NO verimi azalır ve endotel disfonksiyonuna zemin hazırlar(Peng, Shu, Zhang, & Wang, 2019)

Hücre Membranı Lipit İçeriği Değişmesi:Endotel disfonksiyonu görülmesindeki bir diğer etmende hücre membranı lipit içeriğinin değişmesidir burada artmış kolesterol artmış LDL seviyeleri ve azalmış HDL seviyeleri gözlemlenir(Paukner, Kralova Lesna, & Poledne, 2022)

Aterosklerozun İlerlemesi

Aterosklerozun ilerlemesi 8 basamakta gerçekleşir.Bu 8 basamak aşağıdaki şekilde özetlenmiştir(Stary, 2000)

Yüksek Lipoprotein Düzeyleri: Endotel fonksiyon bozulduktan sonra görülen evre aterosklerozun ilerlemesidir ve ilerleme artmış LDL seviyeleriyle başlarBu ilerlemeyi başlatan etmen GAG ların Apo B100 e bağlanması olduğu için LDL nin yanısıra artmış IDL ve VLDL seviyeleride kritik önem taşır(Mundi et al., 2018)

LDL İntimaya Geçişinde Artma

LDL nin çok az bir kısmı subendotelial yüzeye girebilir.Aterojenik lipoproteinler artınca endotel fonksiyonda bozulduğu için LDL,GAG ların ApoB100 e yüksek ilgisi nedeniyle intimada hapsedilir(Skalen et al., 2002)

LDL Oksidasyonunda Artma

Endotel hücrelerden ve lökositlerden reaktif oksijenler fazla üretildiğinde LDL,oksiLDL formuna dönüşür ve proteoglikanlarla birlikte depolandığı için antioksidanlara erişemez.OksiLDL oluşunca adhezyon molekülleri ekspresyonu artar ve monositler endotele tutunur.Artan VCAM ve MCP1 monositlerin makrofajlara dönüşümünü ve lipit yüklü köpük hücre oluşumunu tetikler(Poznyak et al., 2020)

Monosit Makrofaj Dönüşümü

İntimaya geçen monositler GMCSF(granülosit makrofaj uyarıcı faktör)ile aktif makrofajlara dönüşür.Makrofajlarda bu LDL yi fagosite eder(Amengual & Barrett, 2019)

Okside LDL nin Çöpçü Reseptörler Tarafından Fagosite Edilmesi

Okside LDL makrofajlar tarafından fagosite edilir.Bu süreçte SRA1,SRB1 ve LOX1 çöpçü reseptörlerinin kontrolsüz LDL alımı nedeniyle makrofajlarda aşırı kolesterol birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlemlenir ve buda arter duvarının en erken hasar belirteci olan yağlı çizgi oluşumuna neden olur(Zani et al., 2015)

Düz Kas Proliferasyonu ve Aterom Oluşması

Ateroskleroz ilerlemesi köpük hücre oluşumuyla tamamlanır ve en son aşama olan ateroskleroz komplikasyonları aşaması başlar.Bu aşamada köpük hücre oluşumu,düz kas hücrelerinin intimaya hareket etmesini ve matriks bileşenleri üretmesini tetikler.Düz kas hücreleri makrofaj ve trombositlerden salınan büyüme faktörlerinin etkisiyle köpük hücrelere dönüşme süreci ve fibröz plak oluşum süreci başlar.Zamanla hücre infiltrasyonu,kolesterol depolanması ve düz kas hücre proliferasyonu artar ve fibröz plağa komşu hücrelerde kalsifikasyonlar başlar.Zaman ilerledikçe artan kalsifikasyonlarda damarın esnekliğini yitirip sertleşmesine neden olur(Bennett, Sinha, & Owens, 2016)

HDL Ateroskleroz İlişkisi

Daha önceki bölümlerde bahsedildiği gibi ateroskleroz oluşumundaki en temel etken kolesterol birikmesi.Bu birikim HDL nin ters transport mekanizmasıyla aşılır.HDL serbest kolesterolü dokulardan toplayarak,ester kolesterol halinde karaciğere verir.HDL deki ApoA1 sayesinde HDL SRB1 e bağlanır.Karaciğerde HDL 2A nın SRB1 e bağlanmasıyla kolesterol ester hücre içine girer.HDL kolesterolden fakirleşir ve HDL3 oluşur.HDL 2A nın bir kısmı ise ester kolesterollerini CETP aracılığıyla VLDL ye aktarır yerine bu lipoproteinlerden TAG alır ve HDL 2b ye döner.HDL 2b hepatik lipaz etkisiyle TAG larını kaybeder ve yeniden HDL3 haline döner(Marques et al., 2018)

Aterosklerozun Tanısı

Aterosklerozun tanısında invaziv koroner anjiyografi,bilgisayarlı tomografi koroner anjiyografi,intravasküler ultrason gibi çeşitli invaziv ve non invaziv yöntemler bulunmakla birlikte miRNA analizleriyle tanı gibi yeni tanı yöntemlerde bulunmaktadır(Meng et al., 2022)

Aterosklerozun Tedavisi

Aterosklerozun tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Bergheanu, Bodde, & Jukema, 2017).

Tablo1: Aterosklerozun tedavisinde kullanılan ilaçlar

İLAC	ETKİ
Statin	HMG CoA redüktazı inhibe eder
Ezetimibe	LDL C inhibisyonuyla kolesterol absorpsiyonu inhibisyonu
Evelocumab	PCSK9 inhibisyonu yaparak LDL C seviyesini azaltır
Fibrat ve omega3 yağ asidi	Trigliserit seviyesini düşürür
Anacetrapib	CETP inhibisyonu yaparak HDL seviyesini arttırır

Sonuç

Son yıllarda bu alanda gittikçe artan sayıda çalışmaya rağmen halen oksidatif stresin hücre içi yapılar üzerine etkisi bütün yönleriyle bilinmemektedir. Bu derlemede oksidatif stresin oluşum mekanizması, antioksidan sistemler ve etki mekanizmaları, hücre içi yapılara olan etkileri ve oksidatif streste oluşan yıkım ürünlerinin biyokimyasal yönden değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Serbest radikaller; kardiyovasküler, inflamatuvar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patafizyolojisinde görev alırlar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler veya azaltır. SOD, CAT ve GPx enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın sebep olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar (Taysi, Tascan, Ugur, & Demir, 2019).

KAYNAKÇA

- Amengual, J., & Barrett, T. J. (2019). Monocytes and macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol*, 30(5), 401-408. Doi: 10.1097/MOL.0000000000000634
- Bansal, A., & Simon, M. C. (2018). Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*, 217(7), 2291-2298. Doi: 10.1083/jcb.201804161
- Bayir, H. (2005). Reactive oxygen species. *Crit Care Med*, 33(12 Suppl), S498-501. Doi: 10.1097/01.ccm.0000186787.64500.12
- Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*, 118(4), 692-702. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306361
- Bergheanu, S. C., Bodde, M. C., & Jukema, J. W. (2017). Pathophysiology and treatment of atherosclerosis : Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*, 25(4), 231-242. Doi: 10.1007/s12471-017-0959-2
- Bhattamisra, S. K., Koh, H. M., Lim, S. Y., Choudhury, H., & Pandey, M. (2021). Molecular and Biochemical Pathways of Catalpol in Alleviating Diabetes Mellitus and Its Complications. *Biomolecules*, 11(2). Doi: 10.3390/biom11020323
- Brieger, K., Schiavone, S., Miller, F. J., Jr., & Krause, K. H. (2012). Reactive oxygen species: from health to disease. *Swiss Med Wkly*, 142, w13659. Doi: 10.4414/smw.2012.13659
- Brigelius-Flohe, R., & Flohe, L. (2020). Regulatory Phenomena in the Glutathione Peroxidase Superfamily. *Antioxid Redox Signal*, 33(7), 498-516. Doi: 10.1089/ars.2019.7905
- Bruckdorfer, R. (2005). The basics about nitric oxide. *Mol Aspects Med*, 26(1-2), 3-31. Doi: 10.1016/j.mam.2004.09.002
- Cai, H., Liu, Y., Men, H., & Zheng, Y. (2021). Protective Mechanism of Humanin Against Oxidative Stress in Aging-Related Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 12, 683151. Doi: 10.3389/fendo.2021.683151
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*, 95, 27-42. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028
- Dutta, S., Sengupta, P., Slama, P., & Roychoudhury, S. (2021). Oxidative Stress, Testicular Inflammatory Pathways, and Male Reproduction. *Int J Mol Sci*, 22(18). Doi: 10.3390/ijms221810043
- Elias, R. J., Kellerby, S. S., & Decker, E. A. (2008). Antioxidant activity of proteins and peptides. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 48(5), 430-441. Doi: 10.1080/10408390701425615
- Filomeni, G., De Zio, D., & Cecconi, F. (2015). Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*, 22(3), 377-388. Doi: 10.1038/cdd.2014.150
- Franco, L. V. R., Su, C. H., & Tzagoloff, A. (2020). Modular assembly of yeast mitochondrial ATP synthase and cytochrome oxidase. *Biol Chem*, 401(6-7), 835-853. Doi: 10.1515/hsz-2020-0112
- Glorieux, C., & Calderon, P. B. (2017). Catalase, a remarkable enzyme: targeting the oldest antioxidant enzyme to find a new cancer treatment approach. *Biol Chem*, 398(10), 1095-1108. Doi: 10.1515/hsz-2017-0131

Gomez, W., Morales, R., Maracaja-Coutinho, V., Parra, V., & Nassif, M. (2020). Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)*, 12(1), 1011-1033. Doi: 10.18632/aging.102677

Gulcin, I. (2020). Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*, 94(3), 651-715. Doi: 10.1007/s00204-020-02689-3

Herranz, B., Marquez, S., Guijarro, B., Aracil, E., Aicart-Ramos, C., Rodriguez-Crespo, I., . . . Saura, M. (2012). Integrin-linked kinase regulates vasomotor function by preventing endothelial nitric oxide synthase uncoupling: role in atherosclerosis. *Circ Res*, 110(3), 439-449. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.253948

Hes, M., Dziedzic, K., Gorecka, D., Jedrusek-Golinska, A., & Gujska, E. (2019). Aloe vera (L.) Webb.: Natural Sources of Antioxidants – A Review. *Plant Foods Hum Nutr*, 74(3), 255-265. Doi: 10.1007/s11130-019-00747-5

Inarrea, P., Alarcia, R., Alava, M. A., Capablo, J. L., Casanova, A., Iniguez, C., . . . Ara, J. R. (2014). Mitochondrial complex enzyme activities and cytochrome C expression changes in multiple sclerosis. *Mol Neurobiol*, 49(1), 1-9. Doi: 10.1007/s12035-013-8481-z

Jebari-Benslaiman, S., Galicia-Garcia, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J. R., Alloza, I., Vandembroeck, K., . . . Martin, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 23(6). Doi: 10.3390/ijms23063346

Jelic, M. D., Mandic, A. D., Maricic, S. M., & Srdjenovic, B. U. (2021). Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*, 17(1), 22-28. Doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16

Klaunig, J. E. (2018). Oxidative Stress and Cancer. *Curr Pharm Des*, 24(40), 4771-4778. Doi: 10.2174/1381612825666190215121712

Kowaltowski, A. J., de Souza-Pinto, N. C., Castilho, R. F., & Vercesi, A. E. (2009). Mitochondria and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 47(4), 333-343. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.004

Lubos, E., Loscalzo, J., & Handy, D. E. (2011). Glutathione peroxidase-1 in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*, 15(7), 1957-1997. Doi: 10.1089/ars.2010.3586

Lushchak, V. I. (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact*, 224, 164-175. Doi: 10.1016/j.cbi.2014.10.016

Markin, A. M., Sobenin, I. A., Grechko, A. V., Zhang, D., & Orekhov, A. N. (2020). Cellular Mechanisms of Human Atherogenesis: Focus on Chronification of Inflammation and Mitochondrial Mutations. *Front Pharmacol*, 11, 642. Doi: 10.3389/fphar.2020.00642

Marques, L. R., Diniz, T. A., Antunes, B. M., Rossi, F. E., Caperuto, E. C., Lira, F. S., & Goncalves, D. C. (2018). Reverse Cholesterol Transport: Molecular Mechanisms and the Non-medical Approach to Enhance HDL Cholesterol. *Front Physiol*, 9, 526. Doi: 10.3389/fphys.2018.00526

Meng, H., Ruan, J., Yan, Z., Chen, Y., Liu, J., Li, X., & Meng, F. (2022). New Progress in Early Diagnosis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, 23(16). Doi: 10.3390/ijms23168939

Mundi, S., Massaro, M., Scoditti, E., Carluccio, M. A., van Hinsbergh, V. W. M., Iruela-Arispe, M. L., & De Caterina, R. (2018). Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*, 114(1), 35-52. Doi: 10.1093/cvr/cvx226

Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci*, 22(7). Doi: 10.3390/ijms22073380

- Naraki, K., Rezaee, R., & Karimi, G. (2021). A review on the protective effects of naringenin against natural and chemical toxic agents. *Phytother Res*, 35(8), 4075-4091. Doi: 10.1002/ptr.7071
- Nguyen, N. H., Tran, G. B., & Nguyen, C. T. (2020). Anti-oxidative effects of superoxide dismutase 3 on inflammatory diseases. *J Mol Med (Berl)*, 98(1), 59-69. Doi: 10.1007/s00109-019-01845-2
- Nordberg, J., & Arner, E. S. (2001). Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med*, 31(11), 1287-1312. Doi: 10.1016/s0891-5849(01)00724-9
- Paukner, K., Kralova Lesna, I., & Poledne, R. (2022). Cholesterol in the Cell Membrane-An Emerging Player in Atherogenesis. *Int J Mol Sci*, 23(1). Doi: 10.3390/ijms23010533
- Peng, Z., Shu, B., Zhang, Y., & Wang, M. (2019). Endothelial Response to Pathophysiological Stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39(11), e233-e243. Doi: 10.1161/ATVBAHA.119.312580
- Phaniendra, A., Jestadi, D. B., & Periyasamy, L. (2015). Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, 30(1), 11-26. Doi: 10.1007/s12291-014-0446-0
- Poznyak, A. V., Nikiforov, N. G., Markin, A. M., Kashirskikh, D. A., Myasoedova, V. A., Gerasimova, E. V., & Orekhov, A. N. (2020). Overview of OxLDL and Its Impact on Cardiovascular Health: Focus on Atherosclerosis. *Front Pharmacol*, 11, 613780. Doi: 10.3389/fphar.2020.613780
- Raghu, G., Berk, M., Campochiaro, P. A., Jaeschke, H., Marenzi, G., Richeldi, L., . . . Calverley, P. M. A. (2021). The Multifaceted Therapeutic Role of N-Acetylcysteine (NAC) in Disorders Characterized by Oxidative Stress. *Curr Neuropharmacol*, 19(8), 1202-1224. Doi: 10.2174/1570159X19666201230144109
- Reagan, L. P., Magarinos, A. M., Yee, D. K., Swzeda, L. I., Van Bueren, A., McCall, A. L., & McEwen, B. S. (2000). Oxidative stress and HNE conjugation of GLUT3 are increased in the hippocampus of diabetic rats subjected to stress. *Brain Res*, 862(1-2), 292-300. Doi: 10.1016/s0006-8993(00)02212-5
- Savaş Tetik, S., & Tanrıverdi, B. (2016). Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(24530), 1-9. Doi: 10.12991/marupj.259875
- Singh, N., & Bhatla, S. C. (2022). Heme oxygenase-nitric oxide crosstalk-mediated iron homeostasis in plants under oxidative stress. *Free Radic Biol Med*, 182, 192-205. Doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.02.034
- Skalen, K., Gustafsson, M., Rydberg, E. K., Hulten, L. M., Wiklund, O., Innerarity, T. L., & Boren, J. (2002). Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature*, 417(6890), 750-754. Doi: 10.1038/nature00804
- Stryer, L. (2000). *Natural History and Histological Classification of Atherosclerotic Lesions An Update*.
- Strange, R. C., Spiteri, M. A., Ramachandran, S., & Fryer, A. A. (2001). Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res*, 482(1-2), 21-26. Doi: 10.1016/s0027-5107(01)00206-8
- Tan, B. L., & Norhaizan, M. E. (2019). Effect of High-Fat Diets on Oxidative Stress, Cellular Inflammatory Response and Cognitive Function. *Nutrients*, 11(11). Doi: 10.3390/nu11112579

Taysi, S., Tascan, A. S., Ugur, M. G., & Demir, M. (2019). Radicals, Oxidative/Nitrosative Stress and Preeclampsia. *Mini Rev Med Chem*, 19(3), 178-193. Doi: 10.2174/1389557518666181015151350

Trist, B. G., Hare, D. J., & Double, K. L. (2019). Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging Cell*, 18(6), e13031. Doi: 10.1111/acel.13031

Tsikis, D. (2017). Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Anal Biochem*, 524, 13-30. Doi: 10.1016/j.ab.2016.10.021

Xiu-Fen Wang, Z.-X. Y., Jing-Yi Chen, Shu-Jin He, Jian Chang, Mei-Wen Yang, Fen-Fang Hong, Yi-Fan Wang and Shu-Long Yang. (2018). Roles of Nitric Oxide Signaling Pathway in Atherosclerosis.

Yin, H. (2008). New techniques to detect oxidative stress markers: mass spectrometry-based methods to detect isoprostanes as the gold standard for oxidative stress in vivo. *Biofactors*, 34(2), 109-124. Doi: 10.1002/biof.5520340203

Zani, I. A., Stephen, S. L., Mughal, N. A., Russell, D., Homer-Vanniasinkam, S., Wheatcroft, S. B., & Ponnambalam, S. (2015). Scavenger receptor structure and function in health and disease. *Cells*, 4(2), 178-201. Doi: 10.3390/cells4020178

Zelko, I. N., Mariani, T. J., & Folz, R. J. (2002). Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic Biol Med*, 33(3), 337-349. Doi: 10.1016/s0891-5849(02)00905-x

Zhao, M. J., Yuan, S., Zi, H., Gu, J. M., Fang, C., & Zeng, X. T. (2021). Oxidative Stress Links Aging-Associated Cardiovascular Diseases and Prostatic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 5896136. Doi: 10.1155/2021/5896136

Zhou, X., Cheng, A. L., & Gan, R. L. (2012). [Mitochondrial cytochrome C oxidase and tumorigenesis]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 41(6), 425-427. Doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2012.06.018

Çörek Otu ve Antioksidan Özellikleri

Elif DEMİR¹

Giriş

Son zamanlarda, umut verici sonuçları ve nadir görülen yan etkileri nedeniyle, farklı hastalıkların tedavisinde terapötik bitkilerin kullanımına dünya çapında ilgi büyük ölçüde artmaktadır (Al-Attass & Zahran, 2016). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) açıkladığı gibi, başta gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere dünya genel nüfusunun üçte ikisinden fazlası, temel sağlık hizmetleri ve hastalık tedavisi için doğal ilaçların ve geleneksel bitkilerin kullanımına bağımlıdır. Bu nedenle, DSÖ gelişmekte olan ülkeleri sağlık bakım programlarının etkinliğini artırmak için terapötik bitkilerin kullanımını tamamlayıcı bir kaynak olarak entegre etmeye teşvik etmiştir (Al-Attass & Zahran, 2016, WHO).

Araştırmalar, zengin besin içeriği ve aktif bileşenleri nedeniyle çörek otunun sağlık yararlarını onaylamıştır (Yimer & ark. 2019). Çörek otu, tohumlar sabit ve uçucu yağlar, alkaloidler, proteinler ve saponinlerden oluşur (Yimer & ark. 2019, Ahmad & ark. 2020). Şimdiye kadar çörek otundan izole edilen farmakolojik olarak aktif bileşenler arasında en çok açıklanan aktif ve terapötik bileşen timokinondur (TQ) (Ahmad & ark. 2020). Genelde siyah tohum olarak bilinen çörek otu (*Nigella sativa* L.), Ranunculaceae (düğün çiçeğigiller) familyasından olup günümüzde başta doğu akdeniz ülkeleri olmak üzere birçok ülkede yaygın olarak yetişen yıllık bir bitki türüdür (Azza & ark. 2005). Türkiye'de 12 türü yetişmektedir. Çoğunun kimyasal ve farmakolojik özellikleri tam olarak incelenmemiştir. Bunlardan *nigella sativa*, *nigella damascena* ve *nigella arvensis*in tohumları halk hekimliğinde ve baharat olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Ülkemizde tarımı yapılan ve ticarete konu olan tek tür yalnızca black cumin (*Nigella sativa* L.)'dir. Türkiye'de yaygın olarak Afyon, Isparta, Burdur ve Konya yörelerinde tarımı yapılmaktadır (Kar & ark. 2007). Çörek otu kendi kendini döller ve beyaz trigonal tohumlar içeren bir meyve kapsülü oluşturur. Meyve kapsülü olgunlaştığında açılır ve içerdiği tohumlar havaya maruz kalarak siyah renge dönüşür (Salem, 2005). Besin olarak kullanılan kısmı bu bitkinin kapsül içerisinde oluşan tohumudur (Kaya & ark. 2003).

Çörek otu tohumunun kimyasal yapısı, bitkinin hasat mevsimine, çeşidine ve yetiştirildiği iklime göre farklılıklar arz etmektedir. Çörek otu tohumu %0.4-0.45 arasında uçucu yağlar, %30'dan fazla sabit yağları içerir. Uçucu yağların %18.4-24'ünü TQ oluşturmaktadır. TQ, 2-izopropil-5-metil-1,4-benzokinon yapısındadır ve molekül formülü de C₁₀H₁₂O₂'dir. Çörek otu tohumunun %22.6-26.7 protein, %32.7-40.0 karbonhidrat içerdiği saptanmıştır (Sarıçiçek, 2009). Tohumu parçalandığında elde edilen proteinlerin molekül ağırlığı, SDS-PAGE elektroforezi ile 94-100 kDa arasındadır (Salem, 2005, Haq & ark. 1999). Çörek otu glukoz, ramnoz, ksiloz, arabinoz formunda monosakkaritleri de içermektedir (Salem, 2005). Ayrıca çörek otu tohumları vitamin ve mineral yönünden zengindir. 100 gr çörek otu tohumunda 1,5 mg B1 (tiyamin), 0.1 mg B2 (riboflavin), 0.5 mg B6 (pidoksin), 5.7 mg PP (niasin), 0.061 mg B9 (folik asit), 10.5 mg Fe, 1.8 mg Cu, 185.9 mg Ca, 6 mg Zn, 526.5 mg P ve 1.7 mg Se, 9.02 mg α-tokoferol, 54.2 mg γ tokoferol, 2.7 mg all-trans retinol bulunmaktadır. Uçucu yağların analizi sonucu p-simen (%7.1-%15.5), karvakrol (%5.8-%11.6), t-anetol (%0.25-%2.3), 4-terpineol (%2.0-%6.6) ve longifolin (%1.0-8.0) gibi bileşiklerde izole edilmiştir. Çörek otu tohumu doymamış yağ asitlerince de çok zengindir. Bunlardan linoleik

¹ Doçent, Harran Üniversitesi Tıbbi Biyokimya

asit esas kısmını, oleik asit ise daha az bir kısmını oluşturmaktadır. Diğer doymamış yağ asitleri ise araşidonik ve eikozanoid asittir. Doymuş yağ asitleri olarak da palmitik, stearik ve miristik asidi içerir (Sarıççek, 2009). Yapılan çalışmalarda çörek otu yağının aktif bileşeni olan TQ'na ilaveten, ditimokinon, timohidrokinon ve timol de izole edilmiştir (Ghosheh & ark. 1999). Çörek otu içeriğinde fosfolipit de bulunmaktadır. Fosfolipidin çoğunu fosfatidilkolin, az bir kısmını da fosfatidiletanolamin ve fosfatidilinozitol oluşturmaktadır (Salem, 2005).

Binlerce yıldır, çörek otu eski Mısır ve Akdeniz ülkelerinde medikal amaçlı kullanılmıştır. Buradaki hekimler tarafından baş ağrısı, burun tıkanıklığı, diş ağrısı ve bağırsak kurtlarını tedavi etmek ve ayrıca süt artırıcı olarak reçetelendiği kaydedilmiştir. Astım, bronşit, baş ağrısı, dizanteri, enfeksiyonlar, şişmanlık, sırt ağrısı, hipertansiyon ve mide barsak yolları problemleri dahil geniş bir hastalık grubunun tedavisinde geleneksel ilaç olarak orta ve uzak doğuda halk arasında uzun süredir kullanılmaktadır (Azza & ark. 2005, Salem, 2005). Yapılan çalışmalarda çörek otunun antibakteriyel (Salem, 2005, Sharma & ark. 2009), antiinflamatuvar (Sarıççek, 2009, Williams & ark. 1999), antiasmatik (El Mezayen & ark. 2006), immünomodülatör (Kaya & ark. 2003, Wu & ark. 1999), gastroprotektif (El-Dakhakny & ark. 2000), antidiyabetik (Kanter & ark. 2003), antiviral (Salem & Hossain, 2000), antihelmintik (Mahmoud & ark. 2002, El Shenawy & ark. 2002), antifungal (Khan & ark. 2003), antitümöral (Salem, 2005) antihistaminik etkileri gösterilmiştir (Kalus & ark. 2003). Yapılan başka bir çalışmada çörek otu yağı ve TQ'nun iskemi-reperfüzyon hasarının indüklediği gastrik mukozal lezyonlara karşı koruyucu etkileri olduğu da gösterilmiştir (El-Abhar & ark. 2003). Yine yapılan bir çalışmada TQ'un antioksidan madde içerdiğini, nefrotik sendromla alakalı proteinüri ve hiperlipidemi için koruyucu bir ajan olarak kullanılabilceğini tespit edilmiştir (Badary & ark. 2000). Çörek otu bitkisi diüretik ve hipotansif etkisinden dolayı kullanılan bir bitkidir. Araştırmacılar çörek otunun antihipertansif etkisinin diüretik etkiyle ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (Sarıççek, 2009).

Çörek otu yağının akut toksisitesi fareler üzerinde çalışılmıştır. LD50 (Letal Doz) değerlerin ağız yoluyla tek doz olarak 28.8 ml/kg, intraperitoneal olarak ise 2.06 ml/kg'dır. Sıçanlarda 12 hafta 2 ml/kg dozda çörek otu yağı verilerek yapılan bir çalışmada çörek otunun 12 haftalık uygulanmasında AST, ALT ve GGT gibi karaciğer enzim seviyelerinde değişimler gözlenmemiştir. Ancak serum kolesterol, trigliserit ve glukoz seviyeleri ile lökosit ve trombosit sayıları kontrol değerlerine nazaran belirgin derecede düşmüştür. Hemotokrit ve hemoglobin seviyeleri ise belirgin bir şekilde artmıştır. Çörek otu uygulanan sıçanların vücut ağırlığının artmasının da yavaşladığı gözlemlenmiştir (Zaoui & ark. 2002). Çörek otunun LD50'si oral uygulamada i.p yoldan yaklaşık 20 kat daha yüksektir. Bu da uygulama şeklinin toksisite için önemli olduğunu ve oral alımın sistemik alımdan daha güvenli olduğunu gösterir (Salem, 2005). TQ da yüksek dozda (LD50 'si 90.3 mg/kg) i.p letal olduğu bildirilmiştir. Oral yolla ise LD50 'si 2.4 gr/kg dır (Ghosheh & ark. 1999).

Antioksidan Özellikleri

Serbest oksijen radikalleri hücrelere saldırırlar ve hücre membranını parçalayarak vücutta bulunan nükleik asit, lipit, protein ve enzimlerle reaksiyona girerek hasara neden olurlar (Salem, 2005). Bu oksidatif hasarın sebebi prooksidan ve antioksidan mediatörler arasındaki dengenin bozulmasıdır (Murray & ark. 2004). Çörek otu tohumunun potansiyel özelliklerinden biride bileşeninin antioksidan aktivitesinden dolayı toksisiteyi azaltma yeteneğidir (El Shenawy & ark. 2008, Kanter, 2009). Hem çörek otu yağı hem de TQ'un lipozomlarda non-enzimatik LPO'yu inhibe ettiği gösterilmiştir. Çörek otu yağı bileşiklerinin özellikle de TQ'un önemli bir antioksidan ve serbest radikal temizleyici etkisine sahip olduğu ve aynı zamanda prooksidan etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Hosseinzadeh & ark. 2007). Yapılan bir çalışmada baş bölgesine radyasyon uygulanan sıçanlarda, radyasyon sonucu oluşan serbest radikaller böbrekte oksidatif strese neden

olduğu tespit edilmiş ve çörek otu yağı (NSO) ve TQ'nun sıçanlarda oksidatif hasara karşı koruyucu ve antioksidan etkiler gösterdiği tespit edilmiştir (Alkiş & ark. 2021). Demir ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada *Nigella sativa* yağının ve aktif bileşeni TQ'nun beyin dokusunu radyasyonun neden olduğu oksidatif strese açıkça koruduğunu göstermişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada NSO, TQ lipid peroksidasyon oluşumunu azaltarak, antioksidan enzim aktivitelerini koruyarak ve ayrıca serbest radikal oluşumunu engelleyerek ışınlamaya maruz kalan lenslerde kataraktogenezi önlediği gösterilmiştir (Demir & ark. 2016). Başka bir çalışmada NSO'nun deneysel sıçan modelinde ışınlanmış kalp dokusundaki oksidatif hasarı azalttığı görülmüştür (Kaplan & ark. 2021). Sıçanlara iskemi/reperfüzyon uygulandığında TQ ve çörek otu yağının, glutatyon ve süperoksit dismutaz düzeylerini normal düzeylere getirdiği bildirilmiştir (El-Abhar & ark. 2003). Farelerde yapılan bir çalışmada da TQ'nun dokularda antioksidan bir ajan gibi davranıp, membran lipid peroksidasyonunu engellediği ileri sürülmüştür (Mansour & ark. 2002). CCl₄ enjeksiyonundan 1 saat önce farelere profilaktik olarak TQ verilmesiyle CCl₄ neden olduğu hepatotoksisiteyi azaltmış ve hepatik glutatyon miktarında belirgin bir artış görülmüştür (Salem, 2005). TQ ayrıca izole hepatositleri t-butilhidroperoksitin indüklediği toksisiteye karşı koruduğu yapılan çalışmada ifade edilmektedir (Ghosheh & ark. 1999). 60 gün süreli CCl₄ verilerek yapılan hepatotoksisite çalışmasında çörek otu ile yapılan tedavide lipid peroksidasyonunun ve karaciğer enzim seviyelerinin azaldığı ve düşük olan antioksidan enzim seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (Kanter & ark. 2005). Al-Gharably ve ark. (1997), CCl₄'ün indüklediği hepatotoksisiteye karşı TQ'nun koruyucu etkisinin, bu ajanın lipid peroksidasyonunu inhibe edebilme yeteneği ile ilişkili olduğunu öne sürmüştür. Çok sayıda araştırmada çörek otu ve TQ, antiinflamatuvar (Shaterzadeh-Yazdi & ark. 2018) ve iyileştirici etkileri (Mahmoud & Abdelrazek, 2019, Varela-Lopez & ark. 2015) olan antioksidan mediatörler olarak tartışılmıştır. Önceki çalışmalar, TQ'nun, süperoksit dismutaza benzer süperoksit anyonlarını süpürmede etkili olarak, çeşitli serbest radikalleri süpürme yeteneği yoluyla bir antioksidan etkiyi indüklediğini açıklamıştır (Nader & ark. 2010, Kassab & El-Hennamy, 2017). TQ'nun fark edilebilir anti-inflamatuar işlevler gösterdiği deneysel olarak da kanıtlanmıştır (Shaterzadeh-Yazdi & ark. 2018). TQ'nun bu birleşik anti-inflamatuar ve anti-oksidan etkiyi kullandığı olası mekanizma, eikozanoid üretimini engelleme yeteneği ile ilişkili olabilir. TQ ve NS ekstraktları, COX ve LOX moleküler yollarını inhibe ederek lipid peroksidasyonu ve eikozanoid oluşumunu, özellikle tromboksan B ve lökotrienler B₄'ü önemli ölçüde baskıladığını deneysel olarak göstermiştir (Mostofa & ark. 2017).

KAYNAKÇA

Al-Attass, S.A.; Zahran, F.M.; Turkistany, S.A. (2016). Nigella sativa and its active constituent thymoquinone in oral health. *Saudi Med. J.* 37, 235–244

Al-Gharably, N. M., Badary, O. A., Nagi, M. N., Al-Shabanah, O. A., Al-Sawaf, H. A., Al-Rikabi, A. C., & Al-Bekairi, A. M. (1997). Protective effect of thymoquinone against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice.

Alkis, H., Demir, E., Taysi, M. R., Sagir, S., & Taysi, S. (2021). Effects of Nigella sativa oil and thymoquinone on radiation-induced oxidative stress in kidney tissue of rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111540.

Ahmad, M.F.; Ahmad, F.A.; Ashraf, S.A.; Saad, H.H.; Wahab, S.; Khan, M.I.; Ali, M.; Mohan, S.; Hakeem, K.R.; Athar, M.T.; et al. (2020). An updated knowledge of Black seed (Nigella sativa Linn): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties. *J. Herb. Med.* 100404.

Azza MM, Nadia MM, Sohair SM. Sativa seeds against Schistosoma mansoni different stages. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro.* 2005;100(2):205-211

Badary OA, Abdel-Naim AB, Abdel-Wahab MH, Hamada FM. (2000). The influence of TQ on doxorubicin-induced hyperlipidemic nephropathy in rats. *Toxicology.* 143:219-226.

Demir, E., Taysi, S., Ulusal, H., Kaplan, D. S., Cinar, K., & Tarakcioglu, M. (2020). Nigella sativa oil and thymoquinone reduce oxidative stress in the brain tissue of rats exposed to total head irradiation. *International Journal of Radiation Biology*, 96(2), 228-235.

Demir, E., Taysi, S., Al, B., Demir, T., Okumus, S., Saygili, O., ... & Bagci, C. (2016). The effects of Nigella sativa oil, thymoquinone, propolis, and caffeic acid phenethyl ester on radiation-induced cataract. *Wiener klinische Wochenschrift*, 128(8), 587-595.

El-Abhar HS, Abdallah DM, Saleh S. (2003). Gastroprotective activity of Nigella sativa oil and its constituent, thymoquinone, against gastric mucosal injury induced by ischaemia reperfusion in rats. *J Ethnopharmacol.* 84:251-258.

El-Dakhakny M, Barakat M, El-Halim A, Aly SM. (2000). Effects of N. sativa oil on gastric secretion and ethanol induced ulcer in rats. *J Ethnopharmacology.* 72: 299-300.

El Mezayen R, Marecki JC, Nicolls MR, Canastar A, Dreskin SC. (2006). Antiinflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation. *Int Immunopharmacol.* 6:1135-1142.

El Shenawy NS, Soliman MF, Reyad SI. (2008). The effect of antioxidant properties of aqueous garlic extract and Nigella sativa as anti-schistosomiasis agents in mice. *Rev Inst Med. Trop Sao Paulo.* 50:29-36.

Ghosheh OA, Houdi AA, Crookscor PA. (1999). High performance liquid chromatographic analysis of pharmacologically active quinones and related compounds in the oil of the black seed (Nigella sativa L). *J Pharmaceut and Biomed Anal.* 19:757-762.

Haq A, Lobo PI, Al-Tufail M, Rama NR, Al-Sedairy S T. (1999). Immunomodulatory effect of Nigella sativa proteins fractionated by ion exchange chromatography. *Int J Immunopharmacol.* 2:283-285.

Hosseinzadeh H, Parvardeh S, Asl MN, Sadeghnia HR, Ziaee T. (2007). Effect of thymoquinone and Nigella sativa seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia reperfusion injury in rat hippocampus. *Phytomedicine.* 14:621-627.

Kalus U, Pruss A, Bystron J, Jurecka M, Smekolava A, Lichius JJ. (2003). Effect of *Nigella sativa* (black seed) on subjective feeling in patients with allergic diseases. *Phytother Res.* 17:1209-1214.

Kanter M. (2009). Protective effects of thymoquinone on streptozotocin-induced diabetic nephropathy. *J Mol Hist.* 40:107–115

Kanter M, Meral I, Yener Z, Özbek H, Demir H. (2003). Partial regeneration/proliferation of the cells in the islets of langerhans by *Nigella sativa* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Toboku J Exp Med.* 201:213-219.

Kanter M, Çoskun Ö, Budancamanak M. (2005). Hepatoprotective effects of *Nigella sativa* L and *Urtica dioica* L on lipid peroxidation, antioxidant enzyme systems and liver enzymes in carbon tetrachloride-treated rats. *World J Gastroenterol.* 11:6684- 6688.

Kaplan, M., Demir, E., Yavuz, F., Kaplan, G. I., Taysi, M. R., Taysi, S., & Sucu, M. M. (2022). Radioprotective Effect of *Nigella Sativa* Oil on Heart Tissues of Rats Exposed to Irradiation. *International Journal of Cardiovascular Sciences*, 35, 214-219

Kar Y, Sen N, Tekeli Y. (2007). Samsun yöresinde ve Mısır ülkesinde yetistirilen çörek otu (*Nigella Sativa* L.) tohumlarının antioksidan aktivite yönünden incelenmesi. Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi (E-Dergi). 2:197–203.

Kaya MS, Kara M, Özbek H. (2003) Çörek otu (*Nigella Sativa*) tohumunun insan hücre sel bağışıklık sisteminin CD+3,CD+4,CD+8 hücreleri ve toplam lökosit sayısı üzerine etkileri. Genel Tıp Dergisi. 13:109–112.

Khan MA, Ashfaq MK, Zuberi HS, Mahmood MS, Gilani AH. (2003). The in vivo antifungal activity of the aqueous extract from *Nigella sativa* seeds. *Phytother Res.* 17:183-186.

Mahmoud, Y.K.; Abdelrazek, H.M.A. (2019) Cancer: Thymoquinone antioxidant/pro-oxidant effect as potential anticancer remedy. *Biomed. Pharmacother.* 115, 108783.

Mahmoud MR, El-Abhar HS, Saleh S. (2002). The effect of *Nigella sativa* oil against the liver damage induced by *Schistosoma mansoni* infection in mice. *J Ethnopharmacol.* 79:1-11.

Mansour MA, Nagi MN, El-Khatib AS, Al-Bekairi AM. (2002). Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in different tissues of mice: a possible mechanism of action. *Cell Biochem Funct.* 20:143-151.

Mostofa, A.G.M.; Hossain, M.K.; Basak, D.; Bin Sayeed, M.S. (2017). Thymoquinone as a Potential Adjuvant Therapy for Cancer Treatment: Evidence from Preclinical Studies. *Front. Pharmacol.* 8.

Murray RK, Granner DK, Mayes PA and Rodwell VW. *Harper's Biochemistry.* 25th Ed. 2004:169-170.

Nader, M.A.; el-Agamy, D.S.; Suddek, G.M. (2010). Protective effects of propolis and thymoquinone on development of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arch. Pharm. Res.* 33, 637–643.

Salem ML. (2005). Immunomodulatory and immunotherapeutic properties of the *Nigella sativa* L seed. *Int imunopharmacol.* 5:1749–1770.

Salem ML, Hossain MS. (2000). Protective effect of black seed oil from *N. sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int J Immunopharmacol.* 22:729-740.

Sarıççek E. *Deney sel karaciğer sirozunda nigella sativa'nin (çörek otu) etkisi.* (2009). Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 96 sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. Mehmet Tarakçıoğlu).

Sharma NK, Ahirwar D, Jhade D, Gupta S. (2009). Medicinal and Pharmacological Potential of *Nigella sativa*. *Ethnobotanical Review*. 13:946-55.

Shaterzadeh-Yazdi, H.; Noorbakhsh, M.F.; Hayati, F.; Samarghandian, S.; Farkhondeh, T. (2018). Immunomodulatory and Anti-inflammatory Effects of Thymoquinone. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 18, 52–60.

Varela-Lopez, A.; Bullon, P.; Giampieri, F.; Quiles, J.L. (2015). Non-Nutrient, Naturally Occurring Phenolic Compounds with Antioxidant Activity for the Prevention and Treatment of Periodontal Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 4, 447–481.

Williams CS, Mann M, DuBois RN. (1999). The role of cyclooxygenases in inflammation, cancer, and development. *Oncogene*. 18:7908-7916.

Wu D, Meydani M, Leka LS, Nightingale Z, Handelman GJ, Blumberg JB, Meydani SN. (1999). Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 70:536-543.

Yimer, E.M.; Tuem, K.B.; Karim, A.; Ur-Rehman, N.; Anwar, F. *Nigella sativa* L. (2019). (Black Cumin): A Promising Natural Remedy for Wide Range of Illnesses. *Evid. Based Complement. Alternat. Med*. 1528635.

Zaoui A, Cherrah Y, Mahassini N, Alaoui K, Amarouch H, Hassan M. (2022). Acute and chronic toxicity of NS fixed oil. *Phytomedicine*. 9:69-74.

Klinik Proteomikteki Gelişmeler ve Akciğer Kanserindeki Proteomik Biyobelirteçler

Elif DEMİR¹
Zeliha DEMİR GİDEN²

Giriş

1990'lı yıllarda başlatılan “İnsan Genom Projesi” nin amacı insan DNA'sında yer alan genleri tanımlamak, tedavisi olmayan genetik hastalıklara yatkınlığın belirlenmesi, bu hastalıklarla ilgili genlerin yapılarını aydınlatıp, yerlerini belirleyerek tanı ve tedaviyi olanaklı hale getirmektir (Crawford & ark., 1990). Proje kapsamında gerçekleştirilen genomik çalışmalarla insan genomundaki yapısal ve işlevsel fonksiyonları kodlayan genlerin tamamı tanımlanarak, genlerin birbirleri ve çevreyle etkileşimi bütünsel olarak ortaya çıkartılmaya çalışılmış, elde edilen veriler, bilgisayar veri bankalarına işlenmiştir (Kennedy, 2001). İnsan Genom Projesi ile tüm dünyada hastalıkların teşhisi ve tedavisinde yeni ufukların açılacağı, yeni ilaçların geliştirilebileceği yönünde çok yüksek beklentiler oluşmuştur. Bu durumun nedeni kronik hastalıklarla ilgili genlerin proje sonunda ortaya çıkartılacağı düşüncesidir. İnsan Genom Projesi'nin tamamlanmasının ardından, genlerin fonksiyonel ürünü olan proteinlere ait bilgi birikimi artmadığı sürece genetik bilginin tek başına yeterli olamayacağı görülmüş ve proteinlerle ilgili çalışmalara ağırlık verilerek “proteomik” (“proteomics”) alanı doğmuştur. Bunun nedeni, proteinlerin hücrenin, dokunun ya da organizmanın dinamik durumu hakkında daha kesin bilgi vermesidir. Kronik hastalıkların oluşumunda genlerin etkisi düşünülenden azdır ve bununla birlikte sadece genomik çalışmalarla organizmanın, ilgili geni hangi oranda kullandığı hakkında bilgi elde edilebilmesi mümkün değildir. Günümüzde herhangi bir biyokimyasal sürecin aydınlatılmasında yalnızca genom analizinin yeterli olmadığı ve bunun yerine proteom analizlerini de içine alan bütünsel bir değerlendirmenin akılcı olduğu bilinmektedir.

Canlı bir organizmada genom değişmeden aynı kalırken, proteom değişkendir ve modifikasyonlara uğrar. Bir organizmanın bir genomu olmasına rağmen proteomu çok sayıda ve çeşitlidir. Fields 2001'de proteomik kavramını “Proteomik, sadece proteinlerin tanımlanmasını ve miktarının belirlenmesini değil, aynı zamanda yerleşimlerini, değişimlerini, diğer protein ve makro moleküllerle etkileşimlerini, aktivitelerini ve nihayetinde işlevlerini belirlemektedir” şeklinde tanımlamıştır. Proteomik, bir hücre veya dokudaki biyolojik süreçlerin sonucunda, protein ve protein çeşitliliğinin nitel ve nicel analizleridir. Kısaca Proteom, bir organizma, doku veya hücrede herhangi bir anda genom tarafından ifade edilen proteinlerin tümüdür. Proteomik ise proteomun analiz edilmesi, tanımlanması ve belli bir organizmada bulunan proteinlerin toplamını incelemek için kullanılan yöntemlerdir. Bu nedenle proteom analizi genom analizine göre daha karmaşık olup daha güçlü analitik tekniklere gereksinim duyulmaktadır. Proteomik teknolojisi, örneklerdeki proteinlerin ayrılması, belirlenmesi ve tanımlanması prensiplerine dayalıdır. Proteomik teknolojileri birbirlerine bağımlı ve ilişki içerisindedir.

Proteomik alanında yapılan çalışmaların aşamaları dört ana başlıkta toplanabilir:

¹ Doçent, Harran Üniversitesi Tıbbi Biyokimya

² Uzman Doktor, Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları

- (1) Protein izolasyonu,
- (2) Proteinlerin ayrımı (elektroforetik, kromatografik vs.) ve ifade analizleri,
- (3) Protein tanımlaması (kütle spektrometreleri, Edman),
- (4) Protein etkileşimleri ve yapısal analizler.

Genom bilim DNA'dan protein oluşumuna kadar devam eden süreci incelerken, proteom bilim translasyon basamağını ve sonrasında sentezlenen proteinlerin kimyasal modifikasyonlarını incelemektedir. Translasyon sonrasında proteinin yapısında meydana gelen değişimlere "post translasyonel modifikasyonlar" adı verilmektedir. Bu modifikasyonlar protein ömrünü, lokalizasyonunu, protein etkileşimlerini ve aktivitesini etkileyen çok önemli görevlere sahiptirler. Çoğu zaman post-translasyonel modifikasyonlar gen işlevinden bağımsız olarak meydana gelir (Tyers & Mann, 2003). Proteinlerin fonksiyonları ve işlevlerinde önemli olan etkenler; hücre içindeki yerleri, fizyolojik uyaran sonucu yerlerinde meydana gelen değişiklikler ve post-translasyonel modifikasyonlardır. Bu bilgilere ise ancak proteomik çalışmalar ile ulaşılabilmektedir (Lottspeich, 2009). Günümüzde ayırma teknolojileri ve kütle spektrometreleri beraber kullanılarak, post-translasyonel modifikasyonların tespit edilmesi mümkündür, ancak tespit edilen modifikasyonlar ile protein fonksiyonunu doğrudan tahmin edebilmek için yeterli veri birikimi oluşmamıştır.

Proteomik teknolojisindeki ilerlemeler, hastalığın moleküler temelini anlaşılması ve tedavisinde büyük umutlar sunmaktadır. Proteomik araştırmalarının son yılları, dinamik protein ekspresyonu, translasyon sonrası modifikasyonlar, hücresel ve hücre altı protein dağılımı ve protein-protein etkileşimleri üzerine yapılan çalışmalar, hastalıkla ilgili birçok biyobelirteç ve potansiyel yeni ilaç hedeflerinin tanımlanmasında doruğa ulaştı. Proteomik, keşif araştırmaları için tercih edilen araç olmaya devam ederken, proteomik teknolojisindeki yeni yenilikler artık proteomik profillemenin klinik laboratuvarında standart uygulama haline gelme potansiyeli sunuyor. Gerçekte, protein profilleri güçlü tanısal belirteçler olarak hizmet edebilir ve birçok hastalıkta, özellikle kanserde tedavi sonucunu tahmin edebilir. Klinikte rutin proteomik analizin gerçekleştirilebilmesi için bir takım teknik engeller bulunmaktadır; ancak metodolojilerin standardizasyonu ve proteomik verilerin halka açık veri tabanlarına yayılması bu engellerin üstesinden gelmeye başlıyor. Şu anda proteomik için en umut verici uygulama, büyük ölçekli tam protein profillemeye ziyade belirli hastalıklar için protein biyobelirteçlerinin belirli alt kümelerinin taranmasıdır.

Proteomik, posttranslasyonel modifikasyonları, ekspresyon seviyelerini, metabolitleri, metabolik akışı, enzimatik aktiviteyi, hedeflenen biyobelirteçleri, keşif analizini, heterojen karışımı ayırt etmek, hasta numunelerinin seri analizini, farmakokinetiği ve proteinlerin terapötik izlenmesini tanımlamak için kullanılabilir (Duarte & Spencer, 2016). Yüksek verim sıvı kromatografisi -kütle spektrometresi (LC-MS) proteomik teknolojisi, diğer teknolojilere göre hız, verim, sağlamlık ve hassasiyete sahiptir (Lassman, 2016). Proteomiklerin klinik uygulamaları, kan, serum, idrar ve kanser, kardiyovasküler bozukluklar, COVID-19 ve diğerleri gibi çeşitli hastalıkların dokuları dahil olmak üzere klinik örneklerin moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarmak için güçlü bir araçtır. İnsan plazma/serum proteomlarının yüksek verimli moleküler spektrometri analizi, kanser hastalarında farklı protein profillerini tanımlamak için umut verici bir teknik olarak ortaya çıkmaktadır. Serumun proteomik paterni, yumurtalık kanserinin erken tespiti için yakın zamanda geliştirilmiştir (Nicole, 2006). Etiketsiz, nicel, yüksek verimli MS tabanlı proteomik, karmaşık biyolojik numunelerdeki binlerce proteinin sistem düzeyinde analizini sağlar (Mittal & ark. 2019, Mittal & ark. 2020). İfade edilen proteinlerin biyoinformatik analizi ve bunların bilinen ve tahmin edilen moleküler etkileşimleri, ifade edilen her bir proteinin fonksiyonel rollerini belirlemek için kullanılabilir. Modern proteomik, nihai olarak hücreler vücudumuzun temel yapı taşları olduğundan, hücresel sinyalleşme ağında yer alan yeni proteinleri ve yolları keşfetme fırsatı sunar.

Hastalıklara dahil olan proteinleri belirlemek son derece yararlıdır ve tedavileri uyarlamak için kullanılabilir. Ayrıca, hastalık tarafından değiştirilen proteinler nedeniyle yeni biyobelirteçlerin ve hedeflerin tanımlanmasını sağlar. Proteomik, hastalıkların hücresel fonksiyonlarının veya etkileşimlerinin bir fonksiyonu olarak ifade edilen spesifik proteinlere izin vererek, aynı anda 1000'lerce proteinin çalışmasını ve analizini içerir (Dominguez & ark. 2007). Proteomik çalışmaların bir sonucu olarak tanımlanan biyobelirteçler, kanser gibi çok faktörlü hastalıklar için oldukça uygun olan, klinik örneklerin değiştirilmiş proteinlerinin çoğullanmış panelleri nedeniyle daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olacaktır. Hücre başına 50 ila 106 molekül arasında değişen protein bolluğu arasındaki temel proteinler ve çoğu transkripsiyon faktörleri dahil olmak üzere bu moleküllerin çoğu, diğer tekniklerle kolayca saptanamayacak kadar düşük seviyelerde bulunur. Proteinlerin çeşitli kimyasal yapısı, küresel olarak uygulanabilir proteomik tahlillerin geliştirilmesini zorlaştırmaktadır (Ghaemmaghami, 2003). Proteomik sadece 1000'lerce proteinin çalışmasını değil, aynı zamanda protein içeren kompleksler, hücre parçaları, organeller vb. gibi hücresel bileşenlerinin de çalışmasını sağlar. Halen tıpta proteomik analiz, hastalığın erken safhasında kardiyovasküler hastalıklar ve kanser için belirteçlerin tespit edilmesini sağlar. Klinik proteomik, biyolojik bir numunedeki (kan serumu, beyin omurilik sıvısı, idrar, doku) bulunan ayrı proteinlerin tanımlanması ve miktarının belirlenmesi ve konsantrasyonlarındaki değişikliklerin izlenmesidir. Proteomik analiz, bir örnekteki 10000 kadar proteini analiz etmeyi, teşhis ve hastalığın izlenmesini sağlayan konsantrasyonlarındaki değişiklikleri tespit etmeyi mümkün kılar.

Klinik araştırmalar; daha iyi tanı ve prognostik testler geliştirme, yeni terapötik hedefler belirleme ve kişiye özel tedaviye olanak verme potansiyeli ile proteomik çalışmalardan yararlanmaya çalışmaktadır (Kavallaris & Marshall, 2005). Proteinlerin yapısı veya işlevindeki değişiklikler, klinik semptomların gelişmesinden önce patolojik anormalliklerin göstergeleri olarak işlev görmekte ve bu nedenle de tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak önemli bir rol oynamaktadırlar. Bununla birlikte kanser gibi hastalıkların altında yatan mekanizma, genellikle birden fazla düzensiz proteinin dahil olması nedeniyle oldukça karmaşıktır. Bu nedenle son hipotezler biyobelirteç panellerinin saptanmasının, hastalık teşhisi için tek belirteçlerle sağlanandan daha yüksek hassasiyet sağlayabileceğini öne sürmektedir (Xiao & ark. 2005). Proteinlerin yanlış katlanması ve amiloid olarak birikmesi sonucunda doku hasarı ile birlikte amiloidoz olarak adlandırılan hastalıklar oluşabilmektedir. Sistemik formlarda amiloid birikimi yaygındır ve organların ciddi işlev bozukluğuna yol açabilmektedir. Proteomik analiz, elde edilen bilgilerin kapsamlılığı sayesinde sistemik amiloidozların incelenmesi için ideal bir araçtır. Dolaşımdaki amiloidojenik öncülerin karakterizasyonunda ve etkilenen dokuların analizinde, fibril bileşenlerinin tanısal tanımlanmasında ve protein ekspresyonunda hastalıkla ilgili değişikliklerin karakterize edilmesinde başarıyla kullanılabilir (Stoppini & ark. 2009).

Bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları son dönemin popüler konularındandır. Bu uygulamalarda çeşitli hastalıklar üzerinde var olan ya da yeni geliştirilen ilaçlar hücre kültürü ortamında uygulanıp proteomik çalışmalarla etkiler gözlenmektedir. Kıyaslamalı proteomikte 2D jel elektroforez teknolojileri kullanılarak kanserin patofizyolojisini açıklamak için çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda, bu teknolojiler, kanser patogenezinin ortaya çıkması, ilaç toksisitesinin, etkinliğinin ve direncinin belirlenmesinin yanı sıra yeni tanı tümör biyoreaktifleri geliştirilmesiyle de dikkat çekmiştir. Bu nedenle bu tür çalışmalar, kanserin erken tanı, teşhis ve tedavisinde ve ayrıca kanserin mekanizmasının açıklanmasında önemlidir (Jain, 2008). Ibanez ve arkadaşları biberiyenin HT-29 kolorektal karsinoma hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesini (Ibañez & ark. 2012), Ercan ve arkadaşları siklodekstrin nanopartiküllerin MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesini (Ercan & ark. 2018), Nenni ve arkadaşları Ankaferd Hemostatın HEPG2 hepatosellüler karsinoma hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesini 2D jel elektroforez yöntemiyle araştırmışlardır (Nenni & ark. 2021). Bireyselleştirilmiş tıp uygulamaları, alt yapı yetersizliği ve kalifiye araştırmacıların eksikliği nedeniyle zaman alıcı ve pahalı uygulamalardır. Ancak hali hazırda

2D jel elektroforez yöntemi kullanılarak kıyaslamalı proteomikle gerçekleştirilen çalışmalar bu sorunların gelecekte üstünden gelinebileceğini göstermektedir.

Akciğer Kanserinde Proteomik Biyobelirteçler

Tümör gelişiminin doğru anlaşılması, proteinlerin kapsamlı bir şekilde incelenmesine dayanır. Bunlar, kanserojen süreci yönlendiren sinyal yolları gibi hayati süreçlerin ana düzenleyicileridir. Proteomik teknolojiler, diferansiyel protein ekspresyonunu tespit etmek ve tedaviye verilen farklı yanıtları değerlendirmek için kanser araştırmalarına uygulanabilir. Son yıllarda proteomik analiz, kanser biyolojisi araştırmaları için genetik analizi tamamlayan önemli bir araç haline geldi. Sayısız proteomik analiz yöntemi arasında, kütle spektrometresi teknikleri, çeşitli biyolojik numunelerin küçük hacimlerinde yüzlerce proteinin son derece doğru niteliksel ve niceliksel olarak tanımlanmasını sağlar. Bu tür analizler yakında akciğer kanseri teşhis prosedürlerinde gelişmenin temeli haline gelebilir. Akciğer kanseri, dünyada kansere bağlı ölümlerin en yaygın nedenidir. Teşhisin geç aşaması, etkili ve kişiselleştirilmiş tıbbın olmaması, akciğer kanseri ilerlemesinin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına duyulan ihtiyacı yansıtmaktadır. Akciğer kanseri hastalarının hayatta kalma oranı, akciğer kanserinin evresi ile oldukça ilişkilidir. Bu nedenle erken akciğer kanseri tespiti için teşhis stratejilerini iyileştirmek hasta sağlığını artırabilir. Son yıllarda, genomik ve proteomik teknolojiler, bu hastalık bağlamında ifade edilen genlerin ve proteinlerin hızlı ve tam bir analizine izin vererek akciğer tümörlerinin moleküler karmaşıklığını ortaya çıkarmaya başlamıştır. Akciğer kanserinde mikrodiziler ve kantitatif RT-PCR gibi genomik teknolojilerin kullanımı büyük miktarda bilgi üretmiştir. Adenokarsinom hastalarının farklı sonuçlara sahip yeni moleküler alt sınıflara ayrılmasına, yüksek riskli hastaların erken tanımlanmasına ve hasta yönetimini ve tedavisini iyileştiren daha birçok keşfin yanı sıra metastazla ilişkili moleküler işaretlerin saptanmasına olanak sağlamıştır (Agullo & ark. 2010). Genomik, akciğer kanseri biyolojisi hakkında çok fazla bilgi sağlarken, eksprese edilen proteinlerin doğrudan değerlendirilmesinin DNA çalışması yoluyla elde edilemeyen bilgiler sunduğu göz önüne alındığında, proteomik yaklaşım bu hastalığın daha iyi anlaşılması için yeni bir pencere açar. RNA Bir hücrenin fenotipi proteinler tarafından belirlenir ve RNA seviyeleri genellikle protein ekspresyonu ile zayıf bir şekilde ilişkilidir (Ocak & ark. 2009). Ayrıca, fosforilasyon ve glikozilasyon gibi yaygın post-translasyonel modifikasyonlar, protein fonksiyonunun modifikasyonunda ve bir hücre veya dokunun fenotipindeki önemlerine rağmen, genomik çalışmalarda tespit edilememektedir. Sonuç olarak, kanserle ilişkili binlerce proteinin analizine izin veren yeni proteomik teknolojiler, akciğer kanseri biyolojisi ve patogenezi hakkındaki bilgileri geliştirecek ve yeni erken teşhis biyobelirteçlerinin geliştirilmesine, prognoz ve ilaçla ilişkili protein profillerinin tanımlanmasına yardımcı olacaktır.

Akciğer, birçok farklı hücre tipi (bronşial, alveolar, inflamatuvar) ve vasküler yapıdan oluşan heterojen bir organdır. Ana işlevi, atmosfer ile kan dolaşımı arasındaki gaz alışverişini gerçekleştirmektir. Akciğer kanserini proteomik araçlarla incelerken, akciğer dokusu, kan (serum veya plazma), plevral efüzyonlar ve idrar gibi farklı örnekler kullanılabilir (De Petris & ark. 2010). Bir akciğer kanseri teşhis biyobelirtecinin tanımlanması, söz konusu proteinin spesifik olmasını ve hastalığın varlığı ile doğrudan ilişkili olmasını gerektirir. Çalışmaların çoğu, tümör numunelerinin protein profilleri ile normal akciğer numuneleri arasında bir karşılaştırma gerçekleştirmiştir. Hsu ve ark. 2D-LC-MS/MS ile birleştirilmiş iTRAQ etiketleme teknolojisi ile farklı boyutlarda lenf nodu tutulumu olan eşleştirilmiş adenokarsinom dokularından 133 protein adayını tanımlamıştır. Kikuchi ve ark. 20 skuamöz hücreli karsinom, 20 adenokarsinom ve 22 kontrol örneğinin havuzlanmış insan numunelerinin analizinden 3621 protein tanımlamıştır. Yapılan başka bir çalışmada, akciğer kanseri için plazma numunelerindeki biyobelirteç adaylarını doğrulamak için yüksek oranda multipleks sıvı kromatografisi ile seçilmiş reaksiyon izleme testi uygulanmıştır. Toplam 17 proteinin güçlü tümör belirteçleri olduğu doğrulandı, özellikle yeni bir plazma bazlı biyobelirteç olan zyxin (ZYG), küçük hücreli olmayan akciğer kanseri için potansiyel bir erken teşhis belirteci olarak tanımlanmıştır.

DNA, RNA ve protein veri setlerinden elde edilen omik verilerin entegrasyonu, akciğer kanseri için yeni antikanser terapötik hedefleri temsil edebilir. Li ve ark. küçük hücreli olmayan akciğer karsinomunu temsil edecek omik harita oluşturmak için akciğer kanserinin genomik ve proteomik veri setlerini entegre etmiştir. Akciğer kanseri ile ilgili yakın zamanda birçok aday biyobelirteç keşfedilmiş olup akciğer kanseri doku örneklerinde ve sıvı örneklerinde en çok tekrarlanan tanınal biyobelirteçler tablo 1.'de gösterilmiştir (Cheung & Juan, 2017).

Tablo 1. Akciğer Kanserinde Kantitatif Proteomik Çalışmalar

Biyobelirteç	Numune Türleri	Sonuçlar
ENO1	Akciğer dokusu kanseri	ENO1, 14 akciğer kanseri vakasının hepsinde tutarlı bir şekilde yukarı regüle edildi ve bazaloid karsinomun küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC) 'nin benzersiz bir alt tipi olduğunu öne sürdü.
PRDXI, PRDXIII, TXN	Akciğer dokusu kanseri	Geliştirilmiş akciğer kanseri hücre sağkalımı ve proliferasyonu
PPIA, TAGLN, TAGLN2	Akciğer dokusu kanseri	Akciğer kanseri için erken teşhis belirteçleri
AGR2, NAPSA	Akciğer dokusu kanseri	Evre IA ve IIIA akciğer adenokarsinomu için evre ile ilgili protein adayları
LRG1	NSCLC hastasının idrar eksozomu ve akciğer dokusu	İdrarda NSCLC'nin non-invaziv teşhisi
AGER, AGR2, AKR1B10, CALCA, CKMT1B, CRABP2, DSG2, FAM3C, PCNA, PTGES3, MCMS, SERPINB5, STRAP	Akciğer dokusu kanseri	Skuamöz hücre karsinoması (SCC), Adenokarsinom (ADC) ve normal havuzların shotgun analizleriyle ölçülen SCC ve 44 ADC proteinlerinin protein ekspresyon farklılıklarının %84-88'i bağımsız bir numune setinde doğrulandı
Ektopik ATP sentaz	Akciğer tümörü ksenogrefti ve akciğer kanseri hücresi	Citreoviridin, akciğer kanserinde antitümörjenik etkiler ortaya çıkardı
MUC5B	Adenokarsinom dokusu	MUC5B'nin anormal ekspresyonu, tümör dokusu mikrodizisindeki akciğer adenokarsinomlarının %71'inde tanımlandı
ASNS, CCT, CHCHD2, GCSH, MARS, MTHFD1, MTHFD2, PIP4K2C, PSAT1, SHMT2, TSFM	Akciğer dokusu ve ksenogreft	Akciğer kanseri için yeni antikanser terapötik hedefleri ortaya çıkarmak için DNA, RNA ve protein veri setlerinden gelen omik verileri entegre etme
CEA, CYFRA 21-1, MDK, MMP2, OPN, SCC, TFP1, TIMP1	Akciğer dokusu kanseri hücre dizisi ve şartlandırılmış ortam	Akciğer kanseri olan kişileri yüksek riskli sigara içenlerden doğru bir şekilde ayıran biyobelirteç modeli geliştirilmiştir.

CRP-SAA kompleksi	Serum	CRP-SAA seviyesinin daha yüksek ifadesi, akciğer kanserinin ciddi klinik özellikleri ile ilişkilendirilmiştir.
DPP4, MET, PTPRF	Plevral efüzyon (PE)	PE proteomundan NSCLC'nin tanılabilir biyobelirteçleri
GLUT1, MCT	Akciğer kanseri hücre hattı	TMT etiketli SCC ve ADC'nin kantitatif proteomikleri, MCT1 ve GLUT1'in umut verici ilaç hedefleri veya histolojik belirteçler olduğunu öne sürdü.
KPNA2	Akciğer adenokarsinomu hücre hattı	Akciğer kanserinde hücre göçünün KPNA2 aracılı modülasyonu
PDCD4	KHDAK hücresi	PTX tedavisi (kişiselleştirilmiş ilaç) ile akciğer kanseri hastalarının daha uzun genel sağkalımı
ZYX	Plazma	NSCLC için erken teşhis belirteci
BSG, CEACAM6, ITGB1, LAMP2, SLC3A2	Akciğer kanseri kaynaklı eksozom	Eksozomal proteom çalışmasında umut verici adaylar olarak tanımlanan NSCLC ile ilişkili proteinler
CO4A, GSTP1, HPT	Bronkoalveoler lavaj sıvısı	Bronkoalveoler lavaj sıvısından DIA tabanlı kantitatif proteomik yaklaşımla daha hassas biyobelirteçler tanımlandı.
EEF2	Akciğer kanseri dokusu	Klinik doku çalışmaları, EEF2 proteininin, komşu normal akciğer dokularıyla karşılaştırıldığında, LSCC dokularında önemli ölçüde aşırı ifade edildiğini gösterdi.
ERO1L, NARS, PABPC4, RCC1, RPS25, TARS	Akciğer kanseri dokusu	ERO1L ve NARS, adenokarsinomun erken evresi olan hastalarda ERO1L aşırı ekspresyonunun kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu lenf düğümü metastazı ile pozitif olarak ilişkiliydi.
PON1, SERPINA4	Serum	Meta-belirteçler, tek bir biyobelirteçten daha iyi özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olabilir ve böylece akciğer kanseri ve akciğer hastalığı olan hastaların ayırıcı tanısını geliştirebilir.

KAYNAKÇA

- Agullo-Ortuno MT, Lopez-Rios F, Paz-Ares L. (2010). Lung cancer genomic signatures. *J Thorac Oncol.* 5(10):1673–91.
- Cheung, C. H. Y., & Juan, H. F. (2017). Quantitative proteomics in lung cancer. *Journal of biomedical science*, 24(1), 1-11.
- Crawford MH, Baer A, Hall R, Omenn G, Thomson G, and Wilson A.(1990) *The Human Genome Project*. Human biology. 62(4): iii-v.
- De Petris L, Pernemalm M, Elmberger G, Bergman P, Orre L, Lewensohn R, et al. (2020). A novel method for sample preparation of fresh lung cancer tissue for proteomics analysis by tumor cell enrichment and removal of blood contaminants. *Proteome Science.* 8:9.
- Dominguez DC, Lopes R, Torres ML. (2007) Proteomics: Clinical applications. *Clin Lab Sci.* 20(4):245-8.
- Duarte TT, Spencer CT. (2016). Personalized proteomics: The future of precision medicine. *Proteomics.* 4(4):29.
- Ercan A, Çelebier M, Varan G, Öncül S, Nenni M, Kaplan O, and Bilensoy E. (2018). Global omics strategies to investigate the effect of cyclodextrin nanoparticles on MCF-7 breast cancer cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 123: 377-386.
- Fields S: Proteomics in genomeland. *Science.* (2001). 291(5507): 1221-1224.
- Ghaemmaghaml S. Global analysis of protein expression in yeast. (2003). *Nature.* 425(6959):737-41
- Hsu CH, Hsu CW, Hsueh C, Wang CL, Wu YC, Wu CC, Liu CC, Yu JS, Chang YS, Yu CJ. (2016). Identification and characterization of potential biomarkers by quantitative tissue proteomics of primary lung Adenocarcinoma. *Mol Cell Proteomics.* 15(7):2396–410.
- Ibáñez C, Valdés A, García-Cañas V, Simó C, Celebier M, Rocamora-Reverte L, Gómez-Martínez Á, Herrero M, CastroPuyana M, Segura-Carretero A, Ibáñez E, Ferragut JA, and Cifuentes A. (2012). Global Foodomics strategy to investigate the health benefits of dietary constituents. *Journal of Chromatography.* 1248: 139-153.
- Jain KK: Innovations, challenges and future prospects of oncoproteomics. (2008). *Molecular oncology.* 2(2): 153-160.
- Kavallaris, M., & Marshall, G. M. (2005). Proteomics and disease: opportunities and challenges. *The Medical journal of Australia*, 182(11), 575–579.
- Kennedy MA: (2001). What does the human genome project mean for medicine? *New Zealand medical journal.* 114(1130): 190.
- Kikuchi T, et al. (2012). In-depth proteomic analysis of nonsmall cell lung cancer to discover molecular targets and candidate biomarkers. *Mol Cell Proteomics.* 11(10):916–32
- Lassman ME. (2016). The clinical utility of mass spectrometry based protein assays. *Clin Chim Acta.* 459:155-61.
- Li L, et al. (2014). Integrated omic analysis of lung cancer reveals metabolism proteome signatures with prognostic impact. *Nat Commun.* 5:5469.
- Lottspeich F. (2009). *Introduction to proteomics, in Proteomics.* Springer. pp. 3-10.

Mittal L, Aryal UK, Camarillo IG, Ferreira RM, Sundararajan R. (2019). Quantitative proteomic analysis of enhanced cellular effects of electrochemotherapy with cisplatin in triple-negative breast cancer cells. *Sci Rep.* 9(1):19124.

Mittal L, Camarillo IG, Varadarajan GS, Srinivasan H, Aryal UK, Sundararajan R. (2021). High-throughput, label-free quantitative proteomics studies of the anticancer effects of electrical pulses with turmeric silver nanoparticles: An in vitro model study. *Sci Rep.* 2020;10(1):7258.

Nenni, M., Öncül, S., Ercan, A., Çelebier, M., Süslü, İ., & Haznedaroğlu, İ. C. (2021). Exposure of hepatocellular carcinoma cells to ankaferd blood stopper® alters cell death signaling networks confirmed by Oncoproteomic and genomic profiling studies. *Current Traditional Medicine*, 7(2), 246-258.

Nicole VM. (2006). Clinical proteomics: Present and future prospects. *Clin Biochem Rev.* 27:99-116.

Ocak S, Chaurand P, Massion PP. (2009). Mass spectrometry-based proteomic profiling of lung cancer. *Proc Am Thorac Soc.* 6(2):159–70.

Stoppini, M., Obici, L., Lavatelli, F., Giorgetti, S., Marchese, L., Moratti, R., Bellotti, V., & Merlini, G. (2009). Proteomics in protein misfolding diseases. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 47(6), 627–635.

Wilkins, M. R., Pasquali, C., Appel, R. D., Ou, K., Golaz, O., Sanchez, J. C., ... & Hochstrasser, D. F. (1996). From proteins to proteomes: large scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Bio/technology*, 14(1), 61-65.

Tyers M and Mann M. (2003). From genomics to proteomics. *Nature.* 422(6928): 193.

Xiao, Z., Prieto, D., Conrads, T. P., Veenstra, T. D., & Issaq, H. J. (2005). Proteomic patterns: their potential for disease diagnosis. *Molecular and cellular endocrinology*, 230(1-2), 95–106.

İnmeli Hastalarda Taburculuk Eğitimi

Emel TUĞRUL

Giriş

İnme; ‘Serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna bağlı, hızla gelişen klinik bulgular ve 24 saat veya daha uzun süren ya da ölümle sonuçlanan’ bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [WHO, 2018]. Dünyada yılda on yedi milyon kişinin inme geçirdiği ve altı milyon kişinin inme nedeniyle hayatını kaybettiği belirtilmektedir. Ülkemizde yaşlı nüfusun değişim göstermesi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile birlikte kronik hastalıklar artış göstermektedir. TÜİK verilerine göre; 2015-2017 yılları arasında inme nedeni ile ölüm oranı 35.000-40.000 arasındadır [TÜİK, 2018]. İnme iskemik ve hemorajik olmak üzere iki şekilde görülmektedir. İskemik inme; inmelerin dörtte üçünü kapsamaktadır. Hemorajik inmeler ise tüm inme vakalarının dörtte birini oluşturmaktadır. Hemorajik inmelerin alt tipleri ise; intraserebral hemoraji ve subaraknoid hemorajidir [Uzuner, Kutluk & Balkan, 2018]. İskemik inme geçirmiş hastaların yaklaşık %9,2’si 2 yıl içerisinde tekrar inme geçirdiği ve %4’ünün inme nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir. Hemorajik inme nedenlerinin başında hipertansiyon gelmektedir. Daha sonra, sırasıyla DM, dislipidemi, obezite, sigara, alkol kullanımı, kalp hastalıkları ve anemi inme nedenleri arasında sayılmaktadır. İnmenin her iki tipi de serebral kan akımının azalmasına ve beyinde hasar oluşumuna bağlı olarak hastalarda farklı derecedeki yetersizliklere neden olur [Tosun, 2014].

İnmede risk faktörleri

İnmeye yol açan risk faktörlerinin birçoğu önlenabilir durumlardır. Bu nedenle, bu risk faktörlerinin bilinmesi inmeye karşı önlem alınmasında büyük önem taşımaktadır. Bu risk faktörlerinin bazıları değiştirilebilen faktörler olmakla beraber, bazıları da değiştirilemeyen faktörlerdir [Akkoca, 2022] (Tablo 1).

Tablo 1 İnmede Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri	
	Kesinleşmiş faktörler	Kesinleşmemiş Faktörler
Yaş Cinsiyet İrk Aile öyküsü/genetik	Hipertansiyon DM Sigara Kalp hastalıkları Orak hücreli anemi Lipit yüksekliği Obezite Diyet ve beslenme alışkanlığı	Geçirilmiş SVH öyküsü Alkol kullanımı Zararlı madde kullanımı Hiperkoagülabilité Oral kontraseptif kullanımı Migren Stres

İnmede risk faktörlerinin azaltılması için yapılması gerekenler;

- ❖ Günlük yaşam içerisine egzersiz eklenmeli,
- ❖ Tuz kullanımı sınırlandırılmalı,
- ❖ Sebze ve meyve tüketimi artırılmalı,

- ❖ Yağlı yiyeceklerden kaçınılmalı,
- ❖ Beden kitle indeksi normal sınırlarda tutulmalı,
- ❖ Sigara bırakılmalı ya da azaltılmalı,
- ❖ Alkol mümkünse bırakılmalı ya da azaltılmalı
- ❖ Kronik hastalığı olanlar (özellikle dm, kalp hastalıkları) kontroller düzenli yapılmalı,
- ❖ Hipertansiyon kontrol altına alınmalı [Goldstein & ark., 2001].

İnmede belirti ve bulgular

İnmede belirti ve bulgular nörolojik bulgulara, inme çeşidine, etkilenen beyin bölgesine ve lezyon alanının büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir. İnmede görülen başlıca belirti ve bulgular şunlardır:

1. Vücudun bir bölümünde kuvvetsizlik (hemiparezi), uyuşukluk (hemiparestezi), güç kaybı (hemipleji),
2. Akut şiddetli baş ağrısı
3. Görme kaybı veya çift görme
4. Konuşmada bozulma
5. Yutmada güçlük
6. Baş dönmesi, bulantı-kusma
7. Hafıza kayıpları
8. Denge kaybı
9. Duyu kayıpları

İnmede bazı uyarı belirtileri belirlenmiştir. Hastaların bu konularda dikkatli davranması ve gerekli önlemleri alması önerilmektedir. Hastaların dikkatli olması gereken inme belirtileri şu şekilde sıralanabilir; vücudun bir tarafında ani güçsüzlük, uyuşma, baş dönmesi, denge ve koordinasyon kaybı, ani ve şiddetli baş ağrısı, birden gelişen konfüzyon, ve konuşmada ve anlamada güçlük ve görme bozukluğu [Duraski & ark., 2014].

İnme belirtileri hakkında bilgi eksikliği ve belirtileri önemsememe gibi nedenler sonucunda hastaneye ulaşmada vakit kaybedilmesi inmenin tanınması ve tedaviye başlama sürecinde gecikmeler yaşanmasına neden olmaktadır. İnmede belirtilerin erken tanınması ve en kısa sürede acil servise başvurulması uygun tedaviye başlanması gerekmektedir. Tedaviye zamanında başlanması ve mortalite oranının azaltılması için inmenin uyarı belirtilerinin iyi tanınması gereklidir [Şahin, Üstü & Işık, 2015].

İnmede tedavi süreci; öncelikle koruyucu tedaviler, akut durumda uygulanacak tedaviler ve inme sonrası rehabilitasyon tedavilerini kapsamaktadır. Koruyucu tedavilerde inme riskini artıran hastalıkların tanınması ve tedavisinin yapılmasını içermektedir. Özellikle hipertansiyon, DM, kalp hastalıkları, obezite gibi hastalıkların önlenmesi ve hastalık sürecinin doğru yönetilmesi gerekmektedir. Akut durumlarda hastanın hastaneye ulaştırılma süresinin hızlı olması hayati önem taşımaktadır. Riskli bireylere inme belirti ve bulguları konusunda eğitim verilmesi gerekmektedir. Bu hastaların bulantı, kusma, kollarda ve bacaklarda güçsüzlük, uyuşma, konuşmada bozulma ve bilincin kaybolması gibi akut durumları tanınması ve en kısa sürede sağlık kuruluşuna ulaştırılması gerekir [Fesci & Kutlutürkan]. İnme sonrası rehabilitasyon süreci ise; hastalar hastaneden taburcu olduktan sonra devam eden uzun bir süreçtir. Bu süreçte hastanın yaşam kalitesinin artırılması, sekellerin ve güç kayıplarının azaltılması, inme komplikasyonlarının kontrol altına alınması, tekrar inme gelişme riskinin azaltılması ve iyileşme sürecinin hızlanmasına yönelik tedaviler yapılmaktadır.

İnme sonucunda görülen semptomlarda hızlı bir iyileşme olabildiği gibi hastaların hayatını etkileyen ve sekel bırakan iyileşmeler de görülmektedir. Hayatta kalan inme hastalarının yaklaşık yarısı sekellerle hayatını sürdürmekte ve bu hastaların birçoğu da rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadır [Uzuner, KutluK & Balkan, 2018].

Hastalar sıklıkla paralizi, motor kontrol kaybı, duyuşsal, görsel, bilişsel ve cinsel işlev bozuklukları, denge ve kas koordinasyon bozuklukları gibi klinik sonuçlar ve farklı derecelerde yeti yitimi nedeniyle uzun süreli bakıma ihtiyaç duymaktadırlar. Bunun yanında inmeli hastaların yeniden inme geçirme riski ilk bir yıl içinde %10'un üzerindedir [Jacob, Tanislav & Kostev, 2020]. İnmenin kronik bir hastalık olması ve bakım gerektirmesi, tedavi süreçlerinin maliyetleri, özellikle fiziksel kısıtlanma ile sonuçlanan inmeler hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. İnmede rehabilitasyon hizmetleri hastaların engellilik seviyelerini en aza indirmeyi ve yaşam kalitesini yükseltmeyi amaçlamaktadır [Boyras, 2018].

İnmeli Hastalarda Taburculuk Eğitimi

Taburculuk eğitimi, hastaneden sonraki dönemde hastaların bakımlarının en iyi şekilde sürdürülmesini sağlayan bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Taburculuk planlaması hastaların hastaneye kabul edilmesi ile başlayan ve bakımın sürekliliğini sağlayan önemli bir süreçtir. Hastalar taburculuk sonrası dönemde gerekli bilgileri ve becerileri kazanmalı ve hasta yakınları da ayrıca bilgilendirilmelidir. İnmeli hastalarda taburculuk planı; yeniden inme geçirme riskine yönelik olarak inme belirti ve bulgularının farkına varma ve komplikasyonları önlemeyi amaçlar. Bunun yanında, hastaların bağımlılık düzeylerini azaltmak, iyileşmeyi hızlandırmak ve yaşam kalitesini artırmak diğer amaçlardandır [Topçu & Oğuz, 2017].

İnme geçiren hastaların ve hasta yakınlarının hastaların genel durumuna göre farklı ihtiyaçları vardır. Bu nedenle taburculuk eğitiminde hastanın genel durumu değerlendirilmeli ve hasta yakınlarının sorunları belirlenmelidir. Taburculuk eğitimi hastaya özel planlanmalıdır. Hastaların aile yapısı, sosyal destekleri, eğitim konuları belirlenerek planlama yapılır. İnme geçiren hastaların birçoğu taburculuk sonrasında günlük yaşam aktivitelerinde aile bireylerinin desteğine ihtiyaç duymaktadır. Hastaların iyileşme süreci ve günlük yaşam aktivitelerini bağımsız olarak yerine getirme konularında verilen bakım önemli bir yer tutmaktadır [Bitek, 2019].

İnmeli bireylerin;

- ❖ Yaşam şeklindeki değişime uyum sağlamaya,
- ❖ Semptomların kontrol altına alınmasına,
- ❖ Hastalık ve tedavi ile ilgili bilgilendirilmeye,
- ❖ Fiziksel ve psikolojik sorunlarla başetmeye,
- ❖ Akut gelişen sorunların önlenmesine,
- ❖ Aile, iş ve sosyal ortamla ilgili değişikliklere uyum sağlamaya,
- ❖ Sosyal izolasyonun engellenmesine,
- ❖ Kişilerarası ilişkilerinin sürdürülmesine, gereksinimleri vardır [Eyigör, 2007].

İnmeli bireylerin bakım vericileri de birçok konuda eğitime ihtiyaç duymaktadırlar. Bakım vericilerin taburculuk sonrası iyileşme sürecinin yönetimine ilişkin hazırlıklı olmadıklarını ve bilgi gereksinimlerinin yoğun olduğunu göstermektedir [Hinojosa & Rittman, 2009]. Taburculuk eğitiminde hasta yakınlarına ve hastalara verilecek eğitimin içeriğinde inme komplikasyonları, günlük yaşam aktivitelerinin sürdürülmesi, yutma güçlüğü, beslenme, düşmeler, boşaltıma yönelik konular, antikoagülan ilaç kullanımı, fiziksel aktivite, depresyon ve inme sonrası rehabilitasyona yönelik bilgiler verilmelidir.

İnme Belirtileri, Komplikasyonları Ve Risk Faktörleri

İnme risk faktörlerini kontrol altına almak için kan basıncının izlenmesi ve hipertansiyonun kontrol altına alınması gerekmektedir. Bunun için riskli hastalarda düzenli tansiyon ölçümü ve sağlıklı yaşam düzeni önerilir. Hipertansiyona aday hastalar (sistolik kan basıncı 120-139 mmHg, diyastolik kan basıncı 80-89 mmHg olanlar) yıllık kan basıncı takibi yapılması gerekir. Kilo problemi olan hastaların kilosunun kontrol altına alınması gerekir. Sigara ve alkol konusunda eğitim verilmeli, kullanan hastalarda sigarayı ve alkolu bırakmaya yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Diyabet varsa, kan şekeri kontrol altına alınmalıdır. Kan şekeri kontrolü için düzenli takip ve ilaçların düzenli kullanılması sağlanmalıdır. İyi glisemik kontrol inmeden korunmada önemlidir. Kan kolesterol düzeyinin izlenmesi ve kolesterol düzeyi yüksek olan bireylerde egzersiz programları düzenlenmelidir [Savcı, 2020; Jacob, Tanislav & Kostev, 2020].

Günlük Yaşam Aktivitelerinin Sürdürülmesi

İnmeli hastaların bağımlılık durumlarına göre günlük yaşam aktiviteleri düzenlenmelidir. İnmeden sonraki 6 ay içerisinde yapılan rehabilitasyon programlarının hastaların günlük yaşam aktivitelerini sürdürmede önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri bireysel olarak değerlendirilerek bireylere özel bir bakım planı yapılmalıdır [Durna & Akyıl, 2015].

Yutma Güçlüğü

Yutma güçlüğü hastalarda; aspirasyon pnömonisi, dehidratasyon, malnütrisyon riskinin artmasına ve hastanın genel durumunun bozulmasına neden olabilir. Hastalarda öncelikle yutma güçlüğüne belirlenmesi gerekmektedir. Bu hastalarda düzenli ağız bakımı verilmeli, hastaların dik oturma pozisyonunda beslenmesi, gerekli ise diyetin sıvı-yarı katı formda düzenlenmesi önerilir. Yutma güçlüğü inmeden sonraki birkaç hafta içinde düzelme eğilimindedir. Fakat bazı hastalarda bu durum daha uzun sürebileceği için alternatif beslenme şekilleri düşünülmelidir. Ayrıca yutkunma rehabilitasyonu da uygulanan tedavilerden biridir [Savcı, 2020].

Beslenme

İnme geçiren hastalarda bilinç değişikliği, yutma güçlüğü ve diğer beslenme yöntemlerinin kullanılmasına bağlı olarak beslenme bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Genellikle beslenmede yetersizlik daha sık görülür. Bu durumda hastada malnütrisyon belirti bulgularının değerlendirilmesi ve uygun kalorigen beslenme programları düzenlenmelidir. Hasta yakınlarına beslenme ile ilgili bilgi verilir. Özellikle nazogastrik yolla beslenen veya PEG ile beslenen hastalar için ayrı bir eğitim verilmelidir. Yiyeceklerin küçük lokmalar halinde verilmesi ve etkilenmeyen tarafla çiğnenmesi önerilir. Hastaların kesme, doğrama, karıştırma gibi aktiviteleri yapması sağlanmalıdır. Mutfak gereçlerinin hastanın kullanabileceği özellikte olması sağlanmalıdır [Boyras, 2015].

Düşmeler

İnmeli hastalarda düşmeler akut dönemde veya taburculuk sonrasında sık görülmektedir. Bu hastalarda ev ortamının düşmeyi engelleyecek biçimde düzenlenmesi, hareket kısıtlılığı olan hastalara refakat edilmesi gereklidir. Ayrıca evde banyo ve tuvalette tutunacak yerler olmalıdır. Zeminlerin kaymayan malzemelerden yapılması gerekir. Hastanın kullandığı yardımcı araç-gerecin kullanımına yönelik hastalara ve hasta yakınlarına eğitim verilmelidir [Bilgili & Gözüm,2014].

Boşaltıma Yönelik Problemler

İnmeli hastalarda fiziksel mobilitenin azalması ve beslenme problemlerine bağlı olarak boşaltım sorunları gelişebilir. Özellikle üriner inkontinans ve konstipasyon sıklıkla görülmektedir. Üriner inkontinansı olan hastalarda düzenli perine bakımı verilmesi ve kontinansın düzenlenmesi

gerekir. Bunun için; sık aralıklarla tuvalete gitmesi, sıvı alımının gece kısıtlanması, yatağın yakınına ördek veya sürgü yerleştirilmesi gibi önlemler alınabilir. Konstipasyon için; sıvı alımının artırılması, öğünlerde lifli gıdalara yer verilmesi, hareket düzeyinin artırılması ve defekasyon düzeninin sağlanması önerilir [Karakurt & Kaşıkçı, 2008].

Antikoagülan İlaç Kullanımı

Antikoagülan ilaçların etkileri, kullanım amaçları, zamanı, dozu açıklanmalıdır. Kanamaların önlenmesi için travmalardan, yaralanmalardan korunması gerekmektedir. Yumuşak diş fırçaları tercih edilmeli ve diş tedavilerinde dikkatli olunması önerilir. Eğer diş tedavisi gerekli ise doktor ile görüşerek antikoagülan ilaç dozu ayarlaması yapılmalıdır. Tıraş olurken jilet kullanılmamalı, bunun yerine tıraş makinesi tercih edilmelidir. Kesici aletlerle çalışırken yaralanmalara karşı dikkatli olunmalıdır. Beslenmede K vitamininden zengin besinler diyeteye eklenmelidir [Aşiret & Özdemir, 2012].

Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivitenin kısıtlandığı inme vakalarında mortalitenin de arttığı belirtilmektedir. İnmeli hastalarda fiziksel aktiviteyi optimal düzeyde sağlamak temel amaçtır. Bunun için genellikle fizyoterapistler ile birlikte çalışılarak hastaların yatak içi ya da günlük fonksiyonlarının artırılmasına yönelik bazı egzersizler yapılması sağlanmalıdır. ROM egzersizleri en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Bu egzersizler vücuttaki eklemlerin hareket miktarını artırılmasını sağlar. Eklemlerde gerginlik sonunda kontraktürler ve kalıcı deformiteler oluşabilir. İnmeli hastalarda bu egzersizleri hasta kendi başına yapabileceği gibi, hasta yakını ya da fizyoterapist yapabilir [Koç, 2012].

Depresyon

İnme sonrası oluşan bazı yetersizlikler hastaların umutsuzluk, utanma, çaresiz hissetme gibi duyguların yanında aile içi ilişkilerde bozulma, iş kayıpları, sosyal izolasyon gibi sorunlara yol açmaktadır. İnme geçiren hastaların yaklaşık %30'unda depresyon gelişme riski olduğu belirlenmiştir. Bu durum hastaların iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. İnmeden etkilenme durumu ve fiziksel kısıtlılık oranı hastaların depresyon oranını etkilemektedir. özellikle psikiyatrik hastalık öyküsü ve ailedeki depresyon öyküsü depresyon için risk faktörüdür. Bu hastaların ailelerine depresyon riski açıklanmalı ve hastalarda emosyonel değişiklikler görüldüğünde mutlaka psikiyatri değerlendirilmesinin yapılması gerektiği anlatılmalıdır [Uslu, Özgür & Babacan, 2010].

İnme Sonrasında Rehabilitasyon

İnmede rehabilitasyonun amacı, bireylerin fiziksel, psikolojik, sosyal alanlarda maksimum sağlık düzeyine ulaştırılması, bağımsızlık düzeyinin ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır. İnmede rehabilitasyona ne kadar erken başlanırsa yanıtlar ve hastanın iyileşme hızı o kadar yüksek olur. İnmede rehabilitasyon ilaç tedavisinin yanında hastanın temel gereksinimlerine odaklanır. Bu açıdan yatak içinde pozisyon değişiklikleri, ellerini kullanabilme, komplikasyonları önleme gibi temel aktivitelerde hastaların fonksiyonlarının artırılmasına katkı sağlar. Rehabilitasyon programları hastaların akut döneminden başlayarak, günlük yaşamına tekrar dönüncüye kadar devam eden bir süreçtir. Nörolojik olarak satabil hale gelen hastalarda rehabilitasyon çalışmaları; kendine bakım fonksiyonları, mesane ve bağırsak kontrolü, etkilenen tarafın güçlendirilmesi, iletişim yeteneklerinin artırılması, iletişim kurma problemlerinin çözümüne kadar pek çok konuda hastayı destekler [Edwards & ark., 2006].

Sonuç

İnmede hastaların taburculuk sonrası gereksinimleri bireylere göre farklılık göstermektedir. Hastaların ihtiyaçlarının giderilmesinde sağlık çalışanları ve aile birlikte rol üstlenmelidir. Özellikle

evde bakım süreci hem hasta hem aile için uzun, zorlayıcı ve stresli bir dönem olabilir. Bu nedenle bakım veren aile üyeleri hasta taburcu olduktan sonra hastanın günlük gereksinimlerinin karşılanmasında sorunlar yaşayabilmektedir. Bu nedenle hastaların hastaneden eve geçiş süreci bakım verenler için stresli ve zor bir süreç olarak tanımlanmaktadır [Perry & Middleton, 2011]. Hasta yakınlarının inmeli hastaların bakımı ile ilgili eğitim ve danışmanlıkla desteklenmesi gerekmektedir. Literatürde bireye özgü planlanan taburculuk programının, taburcu olduktan sonraki 2 yıl boyunca bakım vericiler tarafından sağlanan bakımın kalitesini arttırdığı bildirilmektedir [İnci & Temel, 2016]. Bunun yanında hasta ve bakım verenlere yönelik yapılan taburculuk eğitimleri hastaların tekrar hastaneye yatış oranlarını azaltmaktadır [Kalav & Yurtsever, 2019]. Diğer yandan bakım vericilerin karşılaştıkları güçlüklerle başa çıkma ve problem çözmede bilgi sahibi olması olumsuz sonuçların azaltılmasına neden olmaktadır. İnmeli hastanın taburculuğu sonrasında verilen eğitimin bakım vericilerin bakım yükünü azalttığı ve yaşam kalitesini yükselttiği belirtilmektedir [Durna & Akyıl, 2015]. Bakım vericilere verilen eğitim planlı olmalı, yeterli zaman ayrılmalı ve soruları cevaplanmalıdır. Sözel olarak verilen eğitimler basit, anlaşılır bir dille verilmeli ve broşür, eğitim kitapçığı, rehberler, afiş gibi görsel materyallerle desteklenmelidir. Uzun süreli bakım ihtiyacı olan hastaların yakınları için sadece verilen eğitimin yeterli olmayacağı bunun yanında danışmanlık, hasta izlemi, ev ziyaretleri, aile terapisti gibi hizmetlerle desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Akkoca, A. (2022). Hastane Öncesi Serebrovasküler Hastalıklara Yaklaşım Organizasyonu. *Hastane Öncesi Dergisi*, 7(2), 261-273.
- Aşiret, G. D. & Özdemir, L. (2012). Antikoagülan ilaçların güvenli kullanımında hemşirenin sorumlulukları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 19(2), 58-68.
- Bilgili, N. & Gözüm S. (2014). İnmeli Hastaların Evde Bakımı: Bakım Verenler İçin Rehber. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 7(2), 128-150.
- Bitek, D. E. (2019). İnme sonrası verilen taburculuk eğitimi ve telefonla danışmanlık hizmetinin hastaların fonksiyonel durumlarına ve hasta yakınlarının bakım yüküne etkisi. *Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, Edirne.*
- Boyraz S. (2015). İnmeli bireylerde yutma ve beslenme. *Türkiye Klinikleri J Intern Med NursSpecial Topics*, 1(1),48-53.
- Boyraz S. (2018). İnmeli Bireyde Evde Bakım. *Türkiye Klinikleri Internal Medicine Nursing - Special Topics*, 4(1),46-55.
- Duraski, S.A, Denby, F.A, Danzy, L.V. & Sullivan, S. İnme (Çeviri: N.Tosun). Özdemir L, Çiçek HS (Editörler). *Rehabilitasyon hemşireliği uygulamaya güncel yaklaşım'da*. Ankara: Nobel Yayın; 2014. s.216-50.
- Durna, Z. & Akyıl, R.Ç. (2015). İnmeli bireylerde multidisipliner rehabilitasyon. *Türkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics*, 1(1),72-82.
- Edwards, D.F., Hahn, M.G., Baum, C.M., Perlmutter, M.S., Sheedy, C., & Dromerick, A.W. (2006). Screening patients with stroke for rehabilitation needs: validation of the post-stroke rehabilitation guidelines. *Neurorehabil Neural Repair*, 20, 42-8.
- Eyigör, S. (2007). İnmeli hastalarda genel rehabilitasyon prensipleri, yaşam kalitesi ve son durum değerlendirmesi. *Turk J Phys Med Rehabil*, 53(1),19-25.
- Fesci, H., Kutlutürkan, S., Özer, Z. (2006). Serebro vasküler hastalık ve hemşirelik. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(2), 63-67
- Goldstein, L. B., Adams, R., Becker, K., Furberg, C. D., Gorelick, P. B., Hademenos, G., ... & Members. (2001). Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Circulation*, 103(1), 163-182.
- Hinojosa, MS, Rittman M. (2009). Association between health education needs and stroke caregiver injury. *J Aging Health*, 21(7),1040-58.
- İnci, F.H. & Temel, A.B. (2016). İnmeli hastaya bakım veren aile bireylerinin gereksinimleri: sistematik inceleme. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 3(3),28-43
- Jacob, L., Tanislav, C. & Kostev, K. (2020). Long-term risk of stroke and its predictors in transient ischaemic attack patients in Germany. *European Journal of Neurology*, 27(4), 723-728.
- Kalav, S. & Yurtsever, S. (2019). İnme tanısı almış hastalara bakım veren aile üyelerinin bakım verme yükü ile yaşam kaliteleri arasındaki ilişki. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi*, 15,48-69.
- Karakurt, P. & Kaşıkçı, M. (2008). İnmeli bir olgunun yaşam modeline göre incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 76-84.
- Koç, A. (2012). İnme'de günlük yaşam aktiviteleri. *Gülhane Tıp Dergisi*, 54(3), 254-260.

Perry, L. & Middleton, S. (2011). An investigation of family carers' needs following stroke survivors' discharge from acute hospital care in Australia. *Disabil Rehabil*, 33(20), 1890-900.

Savcı, C. (2020). Disfaji Gelişen Akut İnmeli Hastalarda Bireyselleştirilmiş Hemşirelik Bakımı. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 23(3), 423-429.

Şahin, A.D., Üstü, Y. & Işık, D. (2015). Serebrovasküler hastalıklarda önlenebilen risk faktörlerinin yönetimi. *Ankara Medical Journal*, 15(2):106-13.

Topçu, S. & Oğuz, S. (2017). Self-efficacy and quality of life after stroke. *Journal of Human Sciences*, 14(2),1388-96.

Tosun, N. İnme. İçinde: Sütçü Çiçek H, Özdemir L (Ed). (2014). Rehabilitasyon Hemşireliği. Nobel Akademik Yayıncılık; ss: 215-54.

Türkiye İstatistik Kurumu (2014). Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014 (22.11.2022 tarihinde <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri>. Adresinden ulaşılmıştır).

Uslu, M. Özgür, G. , & Babacan G.A. (2010). İnme tanılı hastaların depresyon düzeyleri ve etki eden faktörler. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1), 7-15.

Uzuner, N., Kutluk, K. & Balkan, S.(Ed) (2018). İnme tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği, İstanbul, 52-141.

World Health Organization (2018). Stroke, Cerebrovascular accident, (01.11.2022 tarihinde http://www.who.int/topics/cerebrovascular_accident/en/ adresinden ulaşılmıştır).

İntravenöz İmmün Globülin (İVİG) Uygulanan Hastalarda Hemşirelik Bakımı

Emine DERYA İSTER¹
Yasemin ALTINBAŞ²

Giriş

İmmünoglobulin (Ig) tedavisi, birçok tıbbi uzmanlık alanında çok sayıda kullanımı kapsayacak şekilde gelişmiştir. Bu biyolojik tedavi, antikor eksikliği olan hastalarda replasman amaçlı kullanıldığı gibi birçok otoimmün ve nörolojik hastalıkta immünomodülatör bir tedavi olarak da kullanılmaktadır. İntravenöz immün globülin (İVİG), primer veya sekonder immün yetmezliği olan hastalarda düşük doz replasman (yerine koyma tedavisi) tedavisi olarak uygulanmaktadır. İVİG uygulaması, preparat ve hasta ile ilişkili faktörlere bağlı olarak yan etkilere neden olabilmektedir. Bu tedavi ile ilişkili yan etkiler hafif şiddette olabileceği gibi hastanın yaşamını tehdit edebilecek kadar şiddetli yan etkiler şeklinde de olabilir. İVİG'in güvenli bir şekilde uygulanması için hemşirelerin reçete edilen preparatların özelliklerini; yan etkilerin gelişimini önlemeye yönelik tedavi ve bakım uygulamalarını; yan etkilerin gelişmesi durumunda uygulanacak hemşirelik girişimlerini bilmesi gerekir. Bu çalışmada İVİG tedavisi, tedavide ortaya çıkabilecek yan etkiler, yan etkilerin gelişimini önlemeye ve yönetmeye yönelik girişimler açıklanmıştır.

İmmün yetmezlikler

Mikroorganizmalar ve onların toksik ürünlerine karşı savunmada immün sistemin bütünlüğü olması ve korunması, bireylerin yaşamını devam ettirebilmelerinde elzemdir. İmmün sistemin bir veya daha fazla bileşeninde defektlerin olması, ciddi ve sıklıkla ölümcül hastalıklara neden olur. Bu hastalıklara immün yetmezlik hastalıkları denir. İmmün yetmezlikler iki gruba ayrılır; "Primer veya doğumsal immün yetmezlikler (PIY)" kalıtımla geçen hastalıklardır ve genellikle çocukluk çağında ortaya çıkarlar. Bazen klinik olarak erişkin yaşta tanı konabilir. Erişkinlerde saptanan başka bir hastalık veya tedaviye bağlı olarak gelişen immün yetmezliklere "sekonder veya kazanılmış immün yetmezlikler (SİY)" denir.

Primer immün yetmezlikler

Primer immün yetmezlikler, immün sistemin kalıtsal fonksiyon bozuklukları sonucu gelişen ve nadir görülen hastalıklardır. İmmün sistemin başlıca fizyolojik fonksiyonu organizmayı, enfeksiyonlara karşı korumaktır. Klasik immün yetmezlik hastalıklarının başlıca belirtileri, zayıf patojenik veya virulan, multipl enfeksiyöz ajanlarla tekrarlayan enfeksiyonlardır. PIY'lerde ortak klinik bulgu enfeksiyonlara artmış hassasiyettir. PİY hastalıkları, vücudun bağışıklık sisteminin bir kısmının eksik olduğu veya düzgün çalışmadığı 300'den fazla nadir görülen kronik hastalık grubudur.

¹Doktor Öğretim Üyesi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

²Doçent Doktor, Adıyaman Üniversitesi

Sekonder immün yetmezlikler

Sekonder immün yetmezlik, bağışıklık sistemine özgü olmayan faktörlerin neden olduğu, bağışıklık sistemi hücrelerinin veya dokularının işlevinin geçici veya kalıcı bir şekilde bozulması olarak tanımlanır. Bu faktör grupları, çevresel ajanları, ilaçları ve çeşitli heterojen durumları içerir. Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu, sıtma, şiddetli karaciğer hastalığı, kanser ve kanser tedavisi, splenektomi, malnütrisyon, şiddetli yanıklar, nefrotik sendrom, aşırı immün globülin kaybı sekonder immün yetmezliğin gelişiminin nedenleridir.

İntravenöz immün globülin tedavisi

İVİG, dünyada en yaygın kullanılan plazma ürünüdür. İVİG binlerce sağlıklı vericiden sağlanan plazmaların havuzlanması ile elde edilen normal insan poliklonal IgG' nin tedavi edici preparatıdır. İnfüzyon yapılan immüno globülinlerin yarı ömrü 3 haftadır. Başlangıçta birincil ve ikincil immün yetmezliklerde yerine koyma tedavisi olarak kullanım alanı bulmuşken günümüzde birçok otoimmün ve sistemik enflamatuvar hastaların tedavisinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk defa 1981' de birincil ve ikincil immün yetmezliklerin tedavisinde kullanım onayı almıştır. İVİG primer ve sekonder immün yetmezliklerinde replasman tedavisi olarak (yerine koyma) düşük dozlarda uygulanmaktadır. Tablo 1'de immün globülin tedavisinin uygulandığı klinik durumlar ve kullanım amaçları verilmiştir. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatide nörolojik semptomları iyileştirmek amacıyla kullanılırken, primer hümorale immün yetmezlikte antikör replasman tedavisi olarak kullanılmaktadır (Tablo 1). Tablo 2'de immün globülin replasman tedavisi gerektiren immün yetmezlikler verilmiştir. Bunlar; agammaglobulinemi, hiper IgM sendromu, Kemik iliği transplantasyonundan önce veya sonra gelişen şiddetli kombine immün yetmezliktir (Tablo 2).

Tablo 1. İmmün globülin uygulandığı klinik durumlar

Klinik durum	Kullanım amacı
Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati	Nörolojik semptomları iyileştirir
Primer Hümorale İmmün Yetmezlik	Antikör replasman tedavisi
Kawasaki Hastalığı	Koroner arter anevrizmalarını önlemek için.
İdiyopatik Trombositopeni Purpura	Kanamayı önlemek ve kontrol etmek amacıyla trombosit sayısını artırmak için.
B-hücreli Kronik Lenfositik Lösemi	Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonları önlemek için.

Tablo 2. İmmün globülin replasman tedavisi gerektiren immün yetmezlikler

İmmün yetmezlikler
Agammaglobulinemi (X'e bağlı, otozomal veya edinilmiş)
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
Hiper IgM Sendromu
Kemik iliği transplantasyonundan önce veya sonra şiddetli kombine immün yetmezlik

İmmün globülinler 1000-60000 sağlıklı vericinin serumu kullanılarak hazırlanır. Dünya sağlık örgütü üretici firmalara İVİG üretiminde minimum standartlar getirmiştir. Bu standartlar;

- ❖ Ürün en az 1000 vericiden elde edilmiş olmalıdır.

- ❖ Ürün en az %90 bütünlüğü bozulmamış sağlam IgG, çok az IgA ve IgM bulundurmaktadır
- ❖ İVİG, in vivo olarak birikebilecek koruyucular veya stabilizerler içermemelidir.
- ❖ Yarılanma ömrü 20 günden uzun olmalı
- ❖ IgG alt grup dağılımı uygun olmalı
- ❖ Pirojen, agregat ve vazoaktif madde içermemeli
- ❖ Minimal seviyede IgA bulundurmali
- ❖ Steril, stabil ve toz ise çabuk eriyik haline geçebilmeli
- ❖ Ucuz olmalı

İmmünoglobulin replasman tedavisi (IRT)

İmmünoglobulin replasman tedavisi (IRT), primer immün yetmezlikler ve diğer bazı tıbbi durumlarda çocuk ve yetişkin için standart tedavidir. Amaç, normal IgG seviyelerini korumak ve yerine koymaktır. Kullanılan doz her hasta için ayrı ayrı belirlenir. Birçok intravenöz immün globülin preparatı mevcuttur. Üretici firmalar arasında değişen teknikler uygulansa da ürün içeriği benzerdir. Preparatlar yüksek konsantrasyonda sağlam işlev gören IgG ve mümkün olan en az agregat içerir. Normal serumdakine benzer şekilde alt sınıf dağılımı gösteren sağlam IgG molekülleri İVİG'in esas içeriğidir. Preparatlar arasında alt sınıf dağılımı değişkenlik gösterebilir. IgG3 ve/veya IgG4 fizyolojik seviyelerin altında olabilir. Ticari ürüne göre değişkenlik gösteren miktarda albumin, IgA (5µg/mL'den az veya 700 µg/mL'den fazla olacak derecede değişken), IgE, IgM, şeker, tuz, eser miktarda çözücü, deterjan ve tampon içeriği ürünün tolere edilmesinde güçlük yaratabilen faktörlerdir. Ticari formlar içerisindeki IgA düzeyi, bu immünoglobulin anafilaktik reaksiyonlara yol açabileceğinden mümkün olan en az seviyede tutulmaktadır. Yine ticari formlar arasında değişkenlik göstermekle birlikte aktif olmayan polimerler %3 oranında izlenebilir.

İVİG tedavisinin advers etkileri

İVİG tedavisinin yan etkileri uygulanan doz ve uygulama hızı ile ilişkilidir. İVİG yan etkileri erken ve geç yan etkiler şeklinde kategorize edilebilir. Erken yan etkiler İVİG tedavisi başlatıldıktan 30-60 dakika sonra ortaya çıkabilir. HIV, meningoensefalit, Hepatit gibi geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar geç yan etkiler şeklinde sınıflandırılabilir. Ayrıca yan etkiler, hastanın klinik durumuna göre hafif, orta ve şiddetli yan etkiler şeklinde sınıflandırılır. Hafif yan etkiler en sık ortaya çıkan yan etkiler olup, baş dönmesi, hafif baş ağrısı, ateş, mide bulantısı, kusma ve yorgunluk hastalarda görülebilir. Hafif yan etkiler genellikle İVİG tedavisi başladıktan hemen sonra veya ilk altı saatte ortaya çıkar. Orta şiddetteki yan etkiler hafif yan etkilere kıyasla daha az görülür. Orta şiddetteki yan etkiler infüzyondan altı saat sonra ile yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkabilir. Bu yan etkiler; geçmeyen baş ağrısı, döküntü, geçici hipotansiyon, hırıltı veya göğüs ağrısıdır. Şiddetli yan etkiler nadiren görülmekle beraber mortalite ile sonuçlanabilir. İVİG infüzyonu başladıktan hemen sonra anafilaktik reaksiyonlar nadiren görülebilir. Anafilaksi acil müdahale ve tedavi gerektirir. Şiddetli yan etkiler İVİG infüzyonu başladıktan hemen sonra ortaya çıkabileceği gibi bir hafta içerisinde de görülebilir. Tablo 3 'de bu yan etkiler detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3. İVİG tedavisinin advers etkileri

Advers etkiler
1. Hafif advers etkiler (en sık görülen yan etkilerdir, genellikle hemen ortaya çıkar. Bunlar; <ul style="list-style-type: none">➤ Baş dönmesi➤ Hafif baş ağrısı

<ul style="list-style-type: none">➤ Işık parlamaları görme➤ Ateş➤ Mide bulantısı➤ Kusma➤ Yorgunluk
2. Orta şiddette advers etkiler (sık görülür, infüzyondan 6 saat ile yaklaşık bir hafta sonra görülür). Bunlar; <ul style="list-style-type: none">➤ Geçmeyen baş ağrıları➤ Döküntü➤ Geçici hipotansiyon➤ Hırıltı veya göğüs ağrısı
3. Şiddetli advers etkiler (Nadir görülür). Bunlar; <ul style="list-style-type: none">➤ Hemolitik anemi➤ Böbrek yetmezliği➤ Aseptik menenjit➤ Anafilaktik reaksiyonlar Solunum sistemine ilişkin semptomları <ul style="list-style-type: none">➤ Göğüs ağrısı➤ Boğazda düğümlenme,➤ Yeterli nefes alamama hissi➤ Bronkospazm➤ Satürasyonun %94'ün altında olması➤ Rinit➤ Kuru öksürük➤ Anjiyoödem➤ Stridor Abdominal Semptomlar <ul style="list-style-type: none">➤ Karın ağrısı,➤ Kramp➤ Diyare➤ Mide bulantısı➤ Kusma <p>Dolaşım: Hipotansiyon, taşikardi, solukluk ve nemli cilt</p> <p>Diğer: Ciltte kaşıntı, boyun, yüz ve kulaklarda kızarıklık, gözlerde sulanma</p>

İVİG ilişkili advers etkilerin insidansı

Hastalara genellikle İVİG tedavisi uzun süreli ve tekrarlı bir şekilde uygulanır. İVİG tedavisine ilişkin çeşitli çalışmalarda yan etkilerin geliştiği bildirilmiştir. Matsumoto ve arkadaşları İVİG infüzyonu sırasında 567 hastadan 14'ünde yani %2.5'inde yan etki geliştiğini bildirmiştir. Seidling ve arkadaşları tarafından yüksek doz İVİG tedavisi alan 16 hastanın örnekleme alındığı çalışmada hastaların 14'ünde (%87.5) yan etki geliştiği bildirilmiştir. İVİG tedavisi alan hastalarda verilen solüsyonun dozu gibi çeşitli faktörler insidansı etkilemektedir. Kareva ve arkadaşları tarafından toplam 41 hastaya 1350 kez uygulanan İVİG infüzyonu sırasında gelişen yan etkilerin incelendiği çalışmada 15 hastada advers reaksiyon geliştiği bulunmuştur. Aynı çalışmada total infüzyon sayısına göre advers reaksiyon insidansı % 1.1 olarak hesaplanmıştır. İVİG tedavisinde yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilecek pek çok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörler hasta ile ilişkili faktörler olabileceği gibi infüzyonu yapılan İVİG solüsyonun içeriği ve dozu ile de ilişkili olabilir.

İmmünglobulin preparatı ile ilişkili faktörler

Solüsyonun yüksek konsantrasyonda immün globülin A (IgA) ve anti-rh D antijeni bulunması advers etkilerin görülmesini arttırır. Manliot ve arkadaşları tarafından 15 µg/ml IgA içeren İVİG solüsyonu ile yapılan infüzyon tedavisinin yan etkilerinin daha az miktarda IgA içeren solüsyon infüzyonuna göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde, yüksek bir anti-RhD titresi de olumsuz etkilerin ortaya çıkmasında artışa neden olmakta; bu nedenle, anti-RhD titresi mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Ayrıca farklı üretici firmalar tarafından üretilen İVİG'lerde yer alan maddeler de yan etkilerin görülmesine neden olabilmektedir. Tabloda bu maddeler verilmiştir (Tablo 4). Sakkaroz, glikoz, maltoz, sorbitol ve İgA yan etkilerin gelişmesine neden olabilir.

Tablo 4. Yan etkilerle ilişkili immünoglobulin ürünlerinin bileşenleri

Bileşen	Yan etki gelişme riskinin arttığı hastalar
Sakkaroz	Renal yetersizliği olan hastalar
Glikoz	Diyabetli hastalar
Maltoz	Glikoz dalgalanması olan hastalar
Sorbitol	Kalıtımsal fruktoz intoleransı olan hastalar
Yüksek IgA titresi	Anafilaksi riski olan hastalar

Hasta ile ilişkili Faktörler

Bir önceki infüzyon sırasında yan etki gelişen veya ilk infüzyonu alan hastalar yan etkilerin gelişmesi açısından yüksek risk altındadır. Sherer ve arkadaşları ilk infüzyonu sırasında yan etki gelişen hastaların %90'ında daha sonraki İVİG infüzyon tedavisi sırasında da yan etkilerin geliştiğini bildirmektedir. İmmün globülin A düzeyi düşük olan hastalarda İVİG tedavisi ile ilişkili yan etkiler daha sık görülür.

İVİG tedavisinde yan etki gelişimini önlemeye ve yönetimine yönelik girişimler

İVİG tedavisi planlanan hastalarda yan etkilerin gelişmesini önlemeye ve oluşan yan etkilerin yönetimine yönelik girişimler dört grupta incelenebilir. Bunlar;

1. Risk değerlendirme ve izleme
2. Premedikasyon and Prehidrasyon
3. İnfüzyon hızını düşürme
4. İVİG tedavisinden subkutan İmmün globülin tedavisine geçiş (SCİG)

1. Risk değerlendirme ve izleme

İmmünoglobulinler çeşitli yan etkilere neden olur; bunlardan bazılarının etkileri şiddetli ve ölümcüldür. Bu nedenle tedavi planlanan hastanın detaylı tıbbi öykü mutlaka alınmalıdır. Hastanın tıbbi öyküsünde yaş, daha önce İVİG tedavisi uygulanıp uygulanmadığı, uygulanmış ise herhangi bir yan etki gelişip gelişmediği, hastada diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, inme, trombotik olaylar gibi hastalık ve durumların varlığı, ilaç kullanma durumu (örneğin kontraseptif ilaçlar ve diüretikler) sorgulanmalıdır. Ayrıca laboratuvar parametreleri değerlendirilmelidir. Kan grubu, rutin kan testleri, karaciğer ve renal fonksiyon testleri mutlaka yaptırılmalıdır. Alerji ve trombotik olay öyküsü olan hastalarda risk faktörleri değerlendirilmelidir. İVİG tedavisi için risk faktörleri yüksek olarak değerlendirilen hastalar infüzyon sonrası ilk 24 saat hastanede monitörize edilmelidir.

2. Premedikasyon and Prehidrasyon

Antihistaminikler, kortikosteroidler veya NSAID 'lerle (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs) premedikasyon, İVİG kaynaklı yan etkilerin şiddetini ve insidansını belirgin şekilde azaltabilir. Souayah ve arkadaşları, İVİG tedavisi öncesi antihistaminik, kortikosterod ve NSAID'lerden oluşan premedikasyon protokolünün yan etkilerin önlenmesi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada premedikasyon uygulanan grupta yan etkilerin uygulanmayan gruba göre belirgin düzeyde düşük olduğu bildirilmiştir. İVİG infüzyonu ilişkili baş ağrısı, tromboliz, böbrek yetmezliği, hemoliz gibi istemeyen komplikasyonların önlenmesi için hastalara normal salin ile prehidrasyon yapılmasının yararlı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır.

3. İnfüzyon hızını azaltma

İnfüzyon hızının yavaşlatılması; özellikle grip benzeri semptomlar, hemoliz, tromboz ve böbrek yetmezliği gibi advers reaksiyonların oranını büyük ölçüde azaltabilir. İlk uygulama sırasında infüzyon hızının sıkı bir şekilde kontrol edilmesi önerilmektedir. İlk infüzyon sırasında, İVİG ilk 30 dakika daha yavaş hızla uygulanmalı ve ardından herhangi bir olumsuz etki meydana gelmezse infüzyon hızı artırılmalıdır. İnfüzyon hızının azaltılması hem advers etkilerin oluşmasını engellemeye yönelik infüzyon başlangıcında hem de infüzyon sırasında ortaya çıkan yan etkilerin yönetiminde gereklidir. Ancak infüzyon hızının azaltılması yan etkilerin azalmasını sağlamıyorsa infüzyonun durdurulması gerekir.

4. İVİG tedavisinden subkutan İmmün globülin tedavisine geçiş (SCİG)

Subkutan immünglobülin uygulaması çoğunlukla PİY'li hastalarda tercih edilmekle birlikte, son yıllarda özellikle kronik idiyopatik demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde de kullanımı giderek artmaktadır. İntravenöz yolun aksine subkutan immünglobülin (SIG) uygulaması ile serum IgG seviyelerinin dalgalanması önlenmekte ve kararlı düzeyin korunması daha kolay sağlanabilmektedir. Kendi kendine uygulanan subkutan immünoglobulin ((SCİG) ilk olarak 1980'de Berger ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Önceki İVİG uygulanmasında şiddetli yan etkiler gelişen hastalarda İVİG tedavisinden SCİG geçilmesi sonraki uygulamalarda yan etkilerin gelişiminin önlenmesinde etkili bir strateji olabilir.

İmmünglobülinlerin subkutan uygulanması 3 farklı şekilde olmaktadır. "Geleneksel (traditional)" olarak adlandırılan ilk yolla, infüzyon pompası yardımıyla haftalık infüzyon uygulanırken, "hızlı itme (rapid push)" yöntemi ile bir enjektör ve kelebek iğne aracılığıyla daha düşük volümlerde, günlük ya da haftada birkaç kez gibi sıklıklarla infüzyon uygulanmaktadır. Son olarak, "hiyaluronidaz aracılı SCİG (hyaluronidasefacilitated subcutaneous immunoglobulin)" yöntemi ile 3-4 haftada bir immünglobülin replasmanı yapılabilmektedir. Bu yöntemde, immünglobülinde önce hiyaluronidaz enjekte edilmekte, böylelikle dokudaki hiyaluronan yıkılarak, daha fazla volümde IgG uygulanabilmesi sağlanmaktadır.

Hastalar, SCİG tedavisinden birçok yarar sağlayabilir. Subkutan infüzyonlar, IgG seviyelerini sabit bir seviyede kalmasını sağlar. Fizyolojik açıdan, tutarlı küçük miktarlarda IgG verilmesi vücudun normal antikor üretimini taklit eder. Bu yöntem, her 21 ila 28 günde bir verilen intravenöz infüzyonlarla ilişkili yüksek ve düşük IgG seviyelerini ortadan kaldırır. Ayrıca bu tedavi ile oluşturulan IgG düzeylerinin tutarlılığı, enfeksiyonlar için daha iyi profilaksi sağlayabilir. İmmün globülin infüzyonları ile ilişkili yan etkiler subkutan uygulamada az görülür. Subkutan tedavide premedikasyona genellikle ihtiyaç duyulmaz veya düşük dozlarda yapılır. Hastalar, SCİG tedavisini her yerde, haftanın herhangi bir gününde ve herhangi bir zamanda yapılabilir, bu da okuldan veya işten izin alma ihtiyacını ortadan kaldırır. Bu durum hastanın bağımsızlığını artırır. SCİG uygulaması venöz erişim ihtiyacını da ortadan kaldırır. Bu özellikle çocuklar ve venöz erişimi zor olan hastalar için faydalıdır.

Tablo 5’de İVİG tedavisi sonucu advers etkilerin gelişmesi durumunda uygulanacak hemşirelik girişimleri verilmiştir. Hafif advers etkiler, ilk kez İVİG uygulanan hastalarda, infüzyonun hızlı olması, İVİG solüsyonunun oda ısısında olmaması durumlarında, daha önce advers etki gelişen hastalarda veya yeni bir preparat kullanılması durumunda ortaya çıkabilir. Hemşire karşılaşılan bu hafif reaksiyonları yönetmek için; infüzyon hızını azaltmalı, analjezi ihtiyacını değerlendirmeli, solüsyonun uygulamadan önce oda ısısında olmasını sağlamalıdır. Orta şiddet advers etkiler, İVİG solüsyonunun oda ısısında olmamasına, ürüne karşı inflamatuvar reaksiyon gelişmesine, infüzyon öncesi veya sonrası hidrasyonun olmamasına bağlı olarak gelişebilir. Bu reaksiyonların yönetiminde; infüzyon hızının azaltılması veya durdurulması, premedikasyon yapılması, antiemetik tedavi gerekebilir. Şiddetli advers etkiler; İVİG ürününe intolerans veya yüksek doz İVİG tedavisi nedenleriyle gelişebilir. Bu reaksiyonların yönetiminde; infüzyon hemen durdurulur, adrenalın uygulanması protokol çerçevesinde yapılır. Hastanın solunum yollarının açıklığı sürdürülür. Hasta monitörize edilerek yakın izlemi yapılır.

Tablo 5. Advers etkilerin gelişmesi durumunda hemşirelik girişimleri

Advers etkiler	Nedenleri	Hemşirelik girişimleri
Hafif advers etkiler	<ul style="list-style-type: none">✓ İlk kez İVİG tedavisi alma✓ İnfüzyonun hızlı olması✓ İVİG solüsyonunun oda ısısında olmaması✓ Bir önceki İVİG infüzyonundan sonra uzun bir zaman geçmesi✓ Yeni bir İVİG ürününe geçme	<ul style="list-style-type: none">✓ Uygulama hızı yavaşlatılır veya 15-30 dakika İVİG infüzyonu durdurulur.✓ Hastanın ağrı şiddetinin değerlendirilir, ağrısı olan hastalarda analjezik tedavisinin hekim istemine göre uygulanır.✓ Analjezik tedavi uygulanmasına rağmen hastada geçmeyen baş ağrısı varsa infüzyon tamamen durdurulur.
Orta şiddette advers etkiler	<ul style="list-style-type: none">✓ İnfüzyonun hızlı olması✓ İVİG solüsyonunun oda ısısında olmaması✓ Ürüne karşı inflamatuvar reaksiyon gelişmesi✓ İnfüzyon öncesi veya sonrası hidrasyonun olmaması	<ul style="list-style-type: none">✓ Uygulama hızı yavaşlatılır veya 15-30 dakika İVİG infüzyonu durdurulur.✓ Hastanın bulantısı değerlendirilerek, antiemetik gereksinimi belirlenir.✓ Hekim istemine göre bulantısı olan hastaya antiemetik tedavi uygulanır.✓ Antiemetik tedaviye rağmen hastanın bulantısı devam ediyorsa indüzyon kalıcı olarak durdurulur.✓ Gerekli durumlarda antihistaminiklerin ve NSAIDs uygulanır.

Şiddetli advers etkiler	<ul style="list-style-type: none">✓ İVİG ürününe intolerans✓ Yüksek doz İVİG tedavisi	<ul style="list-style-type: none">✓ İVİG infüzyonu hemen durdurulur.✓ Anafilaktik reaksiyonlar gelişmesi durumunda protokolda tanımlanan dozda adrenalin uygulanır.✓ Oksijenizasyonun sürdürülmesi için gerekli ise oksijen tedavisi başlatılır.✓ İntravenöz sıvı replasman tedavisi gerekli ise başlatılır.✓ Hasta monitörlenebilir.
-------------------------	--	---

Sonuç

Primer ve sekonder immün yetmezliklerin tedavisinde İVİG replasman tedavisi olarak kullanılmaktadır. Ancak İVİG uygulaması sırasında ve sonrasında, ilaç dozu, hasta veya kullanılan preparatlarla ilişkili olarak çeşitli şiddette advers etkilerin gelişimine neden olabilir. Bu advers etkilerin önlenmesi için hastaların infüzyon öncesi kapsamlı değerlendirilmesi, premedikasyon veya prehidrasyon uygulanmasını gerektirebilir. İnfüzyon başladıktan sonra gelişen advers etkilerin erken saptanması hastanın yakın izlemi ile mümkündür. Hemşireler, İVİG tedavisinin uygulanmasından sorumludur. Hastaları infüzyon öncesi kapsamlı olarak değerlendirmeli, infüzyon sırasında yakın izlem yaparak advers etkileri erken saptamalı ve bu yan etkilerin yönetiminde açıklanan girişimleri uygulamalıdır.

KAYNAKÇA

- Barahona Afonso, A. F., & João, C. M. (2016). The Production Processes and Biological Effects of Intravenous Immunoglobulin. *Biomolecules*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.3390/biom6010015>
- Berger, M., Cupps, T. R., & Fauci, A. S. (1980). Immunoglobulin replacement therapy by slow subcutaneous infusion. *Annals of internal medicine*, 93(1), 55–56. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-1-55>
- Dashti-Khavidaki, S., Aghamohammadi, A., Farshadi, F., Movahedi, M., Parvaneh, N., Pouladi, N., Moazzami, K., Cheraghi, T., Mahdaviani, S. A., Saghafi, S., Heydari, G., Abdollahzade, S., & Rezaei, N. (2009). Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin; a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*, 19(2), 139–145.
- Friedman, D. F., Lukas, M. B., Larson, P. J., Douglas, S. D., & Manno, C. S. (1997). Clinical impact of anti-D in intravenous immunoglobulin. *Transfusion*, 37(4), 450–452. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1997.37497265353.x>
- Gelfand, E. W., Reid, B., & Roifman, C. M. (1988). Intravenous immune serum globulin replacement in hypogammaglobulinemia. A comparison of high- versus low-dose therapy. *Monographs in allergy*, 23, 177–186.
- Guo, Y., Tian, X., Wang, X., & Xiao, Z. (2018). Adverse effects of immunoglobulin therapy. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01299>
- Hagan, J., Fasano, M. B., Spector, S., Wasserman, R. L., Melamed, I., Rojavin, M. A., Zenker, O., & Orange, J. S. (2010). Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IGPRO20, in patients with primary immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.548>
- Kareva, L., Mironska, K., Stavric, K., & Hasani, A. (2018). Adverse reactions to intravenous immunoglobulins - our experience. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 6(12), 2359–2362. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.513>
- Knezevic-Maramica, I., & Kruskall, M. S. (2003). Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion*, 43(10), 1460–1480. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.2003.00519.x>
- Lasica, M., & Zantomio, D. (2016). Severe intravenous immunoglobulin-induced hemolysis with pigment nephropathy managed with red cell exchange. *Journal of clinical apheresis*, 31(5), 464–466. <https://doi.org/10.1002/jca.21416>
- Lemm G. (2002). Composition and properties of IVIg preparations that affect tolerability and therapeutic efficacy. *Neurology*, 59(12 Suppl 6), S28–S32. https://doi.org/10.1212/wnl.59.12_suppl_6.s28
- Manlhiot, C., Tyrrell, P. N., Liang, L., Atkinson, A. R., Lau, W., & Feldman, B. M. (2008). Safety of intravenous immunoglobulin in the treatment of juvenile dermatomyositis: adverse reactions are associated with immunoglobulin A content. *Pediatrics*, 121(3), e626–e630. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1218>
- Markvardsen, L. H., Sindrup, S. H., Christiansen, I., Olsen, N. K., Jakobsen, J., Andersen, H., & Danish CIDP and MMN Study Group (2017). Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naïve patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *European journal of neurology*, 24(2), 412–418. <https://doi.org/10.1111/ene.13218>

Mignogna, M. D., Fortuna, G., Leuci, S., Ruoppo, E., Adamo, D., & Fedele, S. (2009). Analysis of thromboembolic risk related to high-dose intravenous immunoglobulin treatment: a preliminary clinical study of 10 patients with autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Clinical and experimental dermatology*, 34(2), 145–150. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2008.02809.x>

Negi, V. S., Elluru, S., Sibénil, S., Graff-Dubois, S., Mouthon, L., Kazatchkine, M. D., Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., & Kaveri, S. V. (2007). Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *Journal of clinical immunology*, 27(3), 233–245. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9088-9>

Ochs, H. D., Gupta, S., Kiessling, P., Nicolay, U., Berger, M., & Subcutaneous IgG Study Group (2006). Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *Journal of clinical immunology*, 26(3), 265–273. <https://doi.org/10.1007/s10875-006-9021-7>

Orange, J. S., Grossman, W. J., Navickis, R. J., & Wilkes, M. M. (2010). Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 137(1), 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2010.06.012>

Ölmez, Ü. (2016). İmmün Yetmezliğin Tanımı ve Kliniği. *Türkiye Klinikleri J Immun Allergy-Special Topics*. 9(2), 1–5.

Prins, C., Gelfand, E. W., & French, L. E. (2007). Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta dermato-venereologica*, 87(3), 206–218. <https://doi.org/10.2340/00015555-0249>

Roberton, D. M., & Hosking, C. S. (1988). Use of methylprednisolone as prophylaxis for immediate adverse infusion reactions in hypogammaglobulinaemic patients receiving intravenous immunoglobulin: a controlled trial. *Australian paediatric journal*, 24(3), 174–177. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1988.tb00319.x>

Sherer, Y., Levy, Y., Langevitz, P., Rauova, L., Fabrizzi, F., & Shoenfeld, Y. (2001). Adverse effects of intravenous immunoglobulin therapy in 56 patients with autoimmune diseases. *Pharmacology*, 62(3), 133–137. <https://doi.org/10.1159/000056085>

Shoenfeld, Y., & Katz, U. (2005). IVIg therapy in autoimmunity and related disorders: our experience with a large cohort of patients. *Autoimmunity*, 38(2), 123–137. <https://doi.org/10.1080/08916930500059633>

Souayah, N., Hasan, A., Khan, H. M., Yacoub, H. A., & Jafri, M. (2011). The safety profile of home infusion of intravenous immunoglobulin in patients with neuroimmunologic disorders. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 12 Suppl 4, S1–S10. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3182212589>

Thorpe, S. J., Fox, B. J., Dolman, C. D., Lawrence, J., & Thorpe, R. (2003). Batches of intravenous immunoglobulin associated with adverse reactions in recipients contain atypically high anti-Rh D activity. *Vox sanguinis*, 85(2), 80–84. <https://doi.org/10.1046/j.1423-0410.2003.00336.x>

Tuano, K. S., Seth, N., & Chinen, J. (2021). Secondary immunodeficiencies: An overview. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 127(6), 617–626. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.08.413>

Wasserman, R. L., Melamed, I., Nelson, R. P., Jr, Knutsen, A. P., Fasano, M. B., Stein, M. R., Rojavin, M. A., & Church, J. A. (2011). Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clinical pharmacokinetics*, 50(6), 405–414. <https://doi.org/10.2165/11587030-000000000-00000>

Younger, M. E. M., Aro, L., Blouin, W., Duff, C., Epland, K. B., Murphy, E., & Sedlak, D. (2013). Nursing guidelines for administration of immunoglobulin replacement therapy. *Journal of Infusion Nursing*, 36(1), 58–68. <https://doi.org/10.1097/NAN.0b013e3182798af8>

Younger, M. E. M., Blouin, W., Duff, C., Epland, K. B., Murphy, E., & Sedlak, D. (2015). Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy: Ensuring success. *Journal of Infusion Nursing*, 38(1), 70–79. <https://doi.org/10.1097/NAN.0000000000000087>

Doksorubisin'in Kardiyovasküler Sistem ve Üreme Sistemi Üzerindeki Toksikitesi

Emine SARMAN¹

GİRİŞ

Kanser, dünyada morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Dünya'da yeni kanser vakalarının görülme sıklığının 2020 yılında 10 milyon ölüm oranıyla 19,3 milyon olduğu bildirilmiştir. Kanser tedavisinde kemoterapötik ilaçlar kullanılmaktadır. En fazla bilinen antrasiklin doksorubisin'dir. Antrasiklin antibiyotiği olan doksorubisin (Adriamisin; Doksorubisin) ilk olarak 1960'larda *Streptomyces peucetius*'dan üretildi (Arcamone ve ark., 1969). Doksorubisin, kırk yılı aşkın bir süredir antikanser ilacı olarak kullanılmaktadır (Warpe ve ark., 2015). Tek başına veya diğer kanser önleyici ajanlarla birlikte uygulandığında en etkili geniş spektrumlu anti-kanser antrasiklin antibiyotiklerinden biri olarak değerlendirilmektedir. Maligniteler (mesane, meme, akciğer vb.), hematolojik neoplazi (Hodgkin hastalığı ve Hodgkin dışı lenfomalar ve pediatrik lösemi) dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerine karşı büyük ölçüde etkili olduğu belirlenmiştir (Wenningmann ve ark.,2019).

Oksidatif stres, hücre hasarına tepki olarak reaktif oksijen türleri oluşumu ile endojen antioksidan aktivasyonu arasındaki dengesizlik nedeniyle üretilir ve miyokardiyal toksisiteye yol açar. Artan oksidatif stres ve antioksidan faktör eksikliği, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistide önemli rol oynar. Doksorubisin, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak, mitokondriyal fonksiyonu bozmakta ve mitokondriyal DNA'da mutasyonlara neden olmaktadır. Mitokondriyal hasar ve oksidatif fosforilasyona bağlı kardiyak hasarın olması ve antioksidan savunma miktarının (katalaz, süperoksit dismutaz ve peroksidaz) azalması, kardiyomiyositleri diğer hücrelere kıyasla kardiyotoksisteye daha duyarlı hale getirmektedir.

Doksorubisin, her ne kadar anti-kanser antrasiklin antibiyotiklerinden biri olarak kullanılsa da, kalp gibi hayati organda, testis ve over gibi dokularda kronik toksisiteye neden olduğu ve bu etkinin doksorubisin alan hastalarda daha yaygın olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (Altieri ve ark., 2016). Bu çalışmada, antikanser ilacı olan doksorubisin'in farmakolojik etkisi, kalp ve üreme sisteminde meydana getirdiği toksisite literatür verilerinden edilen bilgilerle derlenmiştir.

Kanser Tedavisi

Kanser tedavisi genellikle potansiyel olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapi veya bu tedavilerin kombinasyonunu içeren multimodalite bir yaklaşımdır. Her hasta uygun bir tedavi seçeneklerini seçmek oldukça önemlidir. Bu seçenekler arasında;

- Histolojik tanı
- Tedavinin düşünüldüğü malignite evresi
- Herhangi bir eşzamanlı tıbbi sorun
- Kan çalışması (biyokimya ve hematoloji)
- İdrar tahlili

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D.

- Radyografler büyük bir öneme sahiptir.

Tam evreleme için başka teşhisler de gerekli olabilir. Evreyi tanımlamak, prognozu tahmin edebilmek için zorunludur. Ek olarak, eşzamanlı hastalık onkoloğun ilaç seçimini etkileyebilir. Tanı konulduktan sonra tedavinin hedef ve beklentilerinin tanımlanması önemlidir (North ve Banks, 2009).

İlaç Toksisitesi

Birçok ilacın toksik reaksiyon mekanizması hakkında çok az şey bilinmesine rağmen, kovalent bağlanmanın çoğuna aracılık etmesi muhtemeldir. Kimyasal yapıdaki küçük değişiklikler de ilaç toksik reaksiyonlarında oldukça farklı organ tutulum modelleriyle sonuçlanabilir. Bazı durumlarda, ilacı metabolize eden enzimlerin aktivitesini değiştiren ajanlarla ön tedavi yapılarak toksisite bölgesi bir organdan diğerine kaydırılabilir. Koruyucu mekanizmalardaki dokuya özgü farklılıklar, bazı advers ilaç reaksiyonlarının organ özgüllüğünün altında yatabilir. Kimyasal olarak reaktif metabolitler, lokalize doku veya organ sitotoksik reaksiyonlarının patogeneğinde yer almanın yanı sıra, sistemik aşırı duyarlılık belirtileri ile karakterize edilen advers ilaç reaksiyonlarının yanı sıra karsinojenik ve teratojenik advers reaksiyonlara aracılık etmede de önemli bir rol oynamaktadır (Atkinson ve Markey, 2007).

Doksorubisin'in Farmakokinetik Etkisi

Doksorubisin, intravenöz uygulamayı takiben plazmadan hızla temizlenir ve dokularda konsantre edilir. Plazma yarı ömrü, hızlı bir dağılıma işaret eden yaklaşık 10 dakikalık bir başlangıç fazı, 1-3 saatlik bir ikinci faz ve yaklaşık 30 saatlik bir üçüncü faz ile üç fazlıdır (Bertino ve O'Connor, 2000). Karaciğer metabolizması doksorubisinol oluşumuna yol açar. Uygulanan dozun %10-20'si 24 saat içinde dışkıda ve yaklaşık %50'si 7 gün içinde geri kazanılır. Sadece %5-6'sı 5 gün sonra idrarda geri kazanılır. Doksorubisinin hepatik klirensi hepatik kan akışının yaklaşık %60'ı olduğundan, karaciğer fonksiyonunun bozulması daha yavaş atılım ve artan plazma ve doku konsantrasyonları ile sonuçlanabilir (Dorr ve Fritz, 1980).

Doksorubisin'in Farmakodinamik Etkisi

Doksorubisin interkalasyon yoluyla DNA'ya bağlanır ve topoizomerez II'nin aktivitesini inhibe ederek iplik kırılmalarına, iplik kırılma onarımının önlenmesine, kardeş kromatid değişimine ve DNA ve RNA sentezinin bozulmasına neden olur. Ek olarak, doksorubisinin kinon grubu sitokrom P450 redüktaz tarafından indirgenerek DNA'ya saldıran semikinon serbest radikalleri ve oksijen radikalleri oluşur (Chabner ve ark., 2001). Doksorubisin, zarlara bağlanır ve akışkanlığı ve iyon taşınımını değiştirir.

Doksorubisin ve Terapötikler

Doksorubisin, akut lösemiler, habis lenfomalar ve bir dizi katı tümör, özellikle meme kanseri dahil olmak üzere insan neoplazmalarına karşı geniş aktiviteye sahiptir. Doksorubisine yanıt veren diğer tümörler, akciğerin küçük hücreli karsinomu, endometriyum karsinomları, testisler, prostat, serviks ve baş ve boyun ve plazma hücreli miyelomdur (Chabner ve diğerleri, 2001). Doksorubisin ile yüksek doz metotreksat ve sisplatin kombinasyonu, osteojenik sarkom tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. Genellikle kombinasyon terapisi, doksorubisin tek başına kullanıldığında önerilen dozun üçte bir oranında azaltılmasını gerektirir (Bertino ve O'Connor, 2000). AIDS ile ilişkili Kaposi sarkoma (Chabner ve ark., 2001) tedavisinde lipozomal bir doksorubisin preparasyonu kullanılmaktadır.

Doksorubisin'in Sistemler Üzerindeki Etkisi

Doksorubisin'in bireysel ve çoklu organ sistemleri üzerindeki toksik etkileri bulunmaktadır. Bu etkilerin kardiyovasküler sistem ve üreme sisteminde ne gibi değişiklikler meydana getirdiği aşağıda belirtilmiştir:

Kardiyovasküler Sistem Üzerinde Doksorubisin'in Etkisi

Yapılan çalışmalar doksorubisin yan etkilerinin çok faktörlü olduğu ile aynı fikirde olsa da doksorubisin kaynaklı kardiyotoksitenin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır (Lehenbauer ve ark., 2009; Pecoraro, ve ark., 2016). Doksorubisin 'in ana biyometaboliti olan doksorubisinol, esas olarak kronik doksorubisin uygulaması sırasında kalpte birikir (Boucek ve ark., 1987). Doksorubisinol, kardiyak kasılma kuvvetini baskılamada doksorubisine göre yaklaşık 30 kat daha güçlüdür (Olson ve ark., 1988). Normal mitokondriyal fonksiyonun bozulmasının, kardiyak miyosit ölümüyle sonuçlanan doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistide rol oynayan kilit bir faktör olduğu varsayılmaktadır. Mitokondriyal hasar, oksidatif fosforilasyona bağlı kardiyak hasarın olması ve ayrıca antioksidan savunma miktarının (katalaz, süperoksit dismutaz ve peroksidaz) azalması, kardiyomiyositleri karaciğer gibi diğer organlara kıyasla kardiyotoksisteye daha duyarlı hale getirir (Lehenbauer ve ark., 2009; Osataphan ve ark., 2020). Mitokondride artan doksorubisin konsantrasyonu, redoks döngüsünü aktive ederek hem normal hem de tümör hücrelerinde reaktif oksijen türleri (ROS) üretimine yol açar (Singal ve ark., 2000). Doksorubisin, mitokondride ROS yükselmesiyle birlikte mitokondriyal DNA'da (mtDNA) mutasyonlara ve kusurlara neden olacağı bildirilmiştir. Ayrıca doksorubisin sitokin üretimini uyarır, doğal öldürücü (Natural Killer, NK) hücre aktivitesini artırır ve sitotoksik T-lenfosit (CTL)'leri uyarır. Bu faktörlerin tümü doğrudan kalp hasarına yol açan temel bileşenlerdir (Ehrke ve ark., 1984; Maccubbin ve ark., 1992). Çeşitli çalışmalar, bu ilacın istenmeyen etkilerini ve altta yatan hücresel mekanizmayı açıklamaya çalışmıştır. Bu nedenle, birçok deneysel çalışma, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisteyi azaltmak için mitokondriyal hasarı azaltmanın bir yolunu bulmaya odaklanmıştır. Doksorubisin kaynaklı kardiyotoksisteyi azaltmak için adjuvan tedavi olarak antienflamatuar veya anti-oksidatif ilaçlar kullanılmaktadır.

Erkek Üreme Sistemi Üzerinde Doksorubisin'in Etkisi

Kemoterapötik ilaçlar genellikle hızla büyüyen hücreleri hedefler ve üreme sistemindeki organlar kemoterapiden fazlasıyla etkilenmektedir. Yapılan bir çalışmada, *Wistar sıçanların* doksorubisin (ip 25 mg/kg) ile tedaviden sonra beşinci günde seminifer tübüllerde hidropik dejenerasyon ve vakuolizasyon gösterdiği, nekrotik değişiklikler ve piknotik hücrelerin belirgin olduğu gösterilmiştir (Djabir, Arsyad, Sartini ve Lallo, 2017). Üreme sistemi üzerinde indüklenen toksisteyi incelemek için yapılan bir diğer çalışmada, 250-280 g ağırlığındaki 48 erkek albino wistar sıçanının hücreleri ve organları incelenmiştir. Doksorubisin ile indüklenen grubun (haftada bir kez intraperitoneal olarak 4 mg/kg verilmiş sıçanlar) histopatolojik çalışmaları incelendiğinde, seminifer tübüllerde vakuolasyon, koagülatif tipte nekroz ve interstisyel alanda ödem ile birlikte germ hücrelerinin kaybını göstermiştir. Daha sonraki aşamalarda, 250-280 g ağırlığındaki 48 erkek albino wistar sıçanda, germ hücrelerinin kaybıyla birlikte seminifer tübüllerde şiddetli atrofi olduğu belirtilmiştir (Divya, Madhuri, Lakshman ve Reddy, 2017). Oksidatif stres, enflamasyon ve apoptoz, doksorubisin'in erkek üreme toksisitesinde yer alan mekanizmalardır (Kabel., 2018).

Dişi Üreme Sistemi Üzerinde Doksorubisin'in Etkisi

Over kanseri, dünya çapında yılda tahmini 239.000 yeni vaka ve 152.000 ölüm görülen bir kanserdir. Bu kanser türü, üreme sistemi kanserleri arasında en yüksek morbidite ve mortalite oranına sahiptir (Sung ve ark., 2021).

Ovaryum folikülü, ovaryumda gelişen bir oosit ve somatik hücrelerden oluşan temel fonksiyonel birimdir (Edson ve ark., 2009). Granüloza hücreleri, oositin gelişmesi için gerekli

besinleri ve olgunlaşmayı sağlayan faktörleri içeren oosit çevreleyen hücrelerdir (Senthilkumaran ve ark., 2004). Bunun yanı sıra, granüloza hücreleri, oositleri kendi antioksidan sistemleri aracılığıyla olgunlaşma sırasında oksidatif stres hasarından korurlar (Yang, 2017).

Kanser teşhisi ve tedavisindeki son gelişmeler, tedavi etkinliğini artırarak daha fazla sayıda genç kanser hastasının yetişkinliğe kadar sağlıklı bir şekilde hayatta kalmasına olanak sağlamıştır (Howlander ve ark., 2013). Kadın hastalarda endokrin dengesinin bozulması ve infertilite gibi nedenler kanser tedavisinin uzun vadeli morbiditelerini azaltma ihtiyacını doğurmuştur (Salih ve ark., 2015). Kanser sonrası tedavide yaşam kalitesini iyileştirmek artık bu sürecin önemli bir bileşeni olarak kabul edilmektedir. Kanser tedavisinden önce üreme çağındaki kadınlarda fertilitiyi korumaya yönelik mevcut seçenekler arasında, endokrin işlevi korumayan embriyoların ve oositlerin kriyoprezervasyonunun yanı sıra ABD'de deneysel bir prosedür olan ovaryum kortikal doku kriyoprezervasyonu yer almaktadır (Loren ve ark., 2013).

Kemoterapi ilaçları, hem ilkel foliküllerde hem de büyüyen foliküllerde toksisiteye neden olarak apoptozu ve oositlerin ölümünü tetikleyebilir (Kalyanaraman, 2020). Hücresel düzeyde doksorubisin'in, hedef hücrelerde hem çekirdek hem de mitokondride birikerek DNA hasarına ve oksidatif strese neden olduğu bildirilmiştir (Kabel., 2018). Doksorubisin kaynaklı oksidatif strese aracılık eden yol, kalp, karaciğer, testis ve böbrek gibi çeşitli organlarda tanımlanmıştır (Kabel., 2018; N.M. Elsherbiny, 2014; S. Morgan, 2013).

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda doksorubisin'in neden olduğu ovaryum toksisitesinde rol oynayan farklı mekanizmalar bildirilmiştir. Sekonder ve antral foliküller dahil olmak üzere mitotik olarak aktif büyüyen foliküllerdeki hasarlar gösterilmiştir (Roti, 2012; Zhang, 2017). Ovaryum folikül gelişiminde bozulma ve germinal vezikül ve metafaz II (MII) oositlerin in vitro apoptozu foliküler atreziye yol açmaktadır (Fu ve ark., 2020).

İnsanlarda doksorubisin'in ovaryum folikülü gelişimi üzerindeki etkileri hakkında daha az şey bilinmektedir. Doksorubisin'in premenopozal ve postmenopozal dönemde, primordial foliküllerde, oositlerde ve granüloza hücrelerinde DNA hasarına neden olarak erken ovaryum yaşlanmasına yol açtığı bildirilmiştir (Soleimani, 2011). Bu veriler, doksorubisin'in over foliküllerinin apoptozuna, polikistik over hasarına ve kısırlığa yol açabileceği, granülositler ve oositler üzerindeki potansiyel zararlı rolü gösterilmiştir. Granüloza hücreleri üzerindeki bu tür toksik etkiler, Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) reseptörü aracılı süreçler yoluyla kemoterapi sırasında gonadları koruyan GnRHa uygulamasıyla geciktirilebilir (Imai, 2007).

Bir çalışmada doksorubisin'in kontrol grubundakilere kıyasla primordial, primer, preantral ve antral foliküllerin gelişimini önemli ölçüde azalttığı, apoptotik yolu aktive ederek foliküler atreziye yol açtığı gösterilmiştir (Nishi, 2018). Başka bir çalışmada, doksorubisin ile tedavi edilen farelerden alınan over dokusunun preantral ve antral foliküllerde kontrol grubundakilere göre daha fazla sayıda apoptotik hücre olduğu gösterilmiştir. Bu durum doksorubisin kaynaklı oksidatif stresin foliküllerde apoptozu tetiklediği, antral foliküllerde artan reaktif oksijen türleri aracılı oksidatif stresin folikül apoptozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Devine ve Perreault, 2012). Oksidatif stresin lipid peroksidasyonu ile pozitif ilişkili olduğu ve antioksidan enzimlerin artan aktivitesi ile negatif ilişkili olduğu bilinmektedir. Üreme çağındaki genç kadınlarda doksorubisin uygulamasının, daha sonra over hasarına neden olduğu ve sonraki süreçlerde de over yetmezliğine neden olduğu belirtilmiştir (Kerr, 2012).

SONUÇ

Çeşitli kanser türlerinde farklı tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaç sınıfından biri antrasiklindir. Antrasiklin antibiyotığı olan doksorubisin, kardiyovasküler sistem, üreme sistemi gibi sistemlere ait dokularda toksisiteye neden olmaktadır.

Oksidatif stres, hücre hasarına tepki olarak reaktif oksijen türleri oluşumu miyokardiyal toksisiteye yol açar. Artan oksidatif stres ve antioksidan faktör eksikliği, doksorubisin kaynaklı kardiyotoksistide önemli rol oynar. Doksorubisin, reaktif oksijen türlerinin üretimini artırarak, mitokondriyal fonksiyonu bozmakta ve mitokondriyal DNA'da mutasyonlara neden olmaktadır. Mitokondriyal hasar ve oksidatif fosforilasyona bağlı kardiyak hasarın olması ve antioksidan savunma miktarının (katalaz, süperoksit dismutaz ve peroksidaz) azalması, kardiyomiyositleri diğer hücrelere kıyasla kardiyotoksisiteye daha duyarlı hale getirmektedir.

Kemoterapötik ilaçlar, hızla büyüyen hücreleri hedefledikleri için, üreme sistemine ait dokulardan olan testis ve over kemoterapiden fazlasıyla etkilenmektedir. Doksorubisin, testis dokusunda seminifer tübüllerde dejenerasyon ve vakuolizasyon, nekrotik değişiklikler, piknotik hücreler, interstisyel alanda ödem oluşumu gibi farklı etkilere neden olmaktadır. Over'de ise preantral ve antral foliküllerde apoptotik süreci hızlandırmakta, primordial foliküllerde, oositlerde ve granüloza hücrelerinde DNA hasarına neden olmaktadır. Antioksidan içeriği yüksek ajanların kullanılmasının, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indirgeyebileceği ve doksorubisin kaynaklı toksisiteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

Altieri P, Barisione C, Lazzarini E, Garuti A, Bezante GP, Canepa M, Spallarossa P, Tocchetti CG, Bollini S, Brunelli C, A. P. (2016). Testosterone Antagonizes Doxorubicin-Induced Senescence of Cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*, 8(5), e002383.

Arcamone, F., Cassinelli, G., Fantini, G., Grein, A., Orezzi, P., Pol, C., & Spalla, C. (1969). Adriamycin, 14-hydroxydaimomycin, a new antitumor antibiotic from *S. Peucetius* var. *caesius*. *Biotechnology and Bioengineering*, 11, 1101–1110.

Atkinson, A. ve Markey, S. (2007). *Biochemical Mechanisms of Drug Toxicity*. A. J. Atkinson, D. R. Abernethy, C. E. Daniels, R. L. Dedrick ve S. P. Markey (Ed.), *Principles of Clinical Pharmacology (Second Edition)* içinde (Second Edi., ss. 249–271). Burlington: Academic Press. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-012369417-1/50056-0>

Bertino, J. ve O'Connor, O. (2000). *Oncologic Disorders*. *Clinical Pharmacology* içinde (ss. 799–871).

Boucek, R. J., Kunkel, E. M., Graham, T. P., Brenner, D., & Olson, R. D. (1987). Doxorubicinol, the metabolite of doxorubicin, is more cardiotoxic than doxorubicin. *Pediatric Research*, 21, 187.

Chabner, B. ., Ryan, D. P., Paz-Ares, L. ve Garcia-Carbonero, R., Calabresi, P. (2001). *Antineoplastic Agents*. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* içinde (ss. 1389–1459).

Devine, P.J, Perreault, S. D. (2012). Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biol Reprod*, 86(2), 27.

Divya, S., Madhuri, D., Lakshman, M. ve Reddy, A. G. (2017). Pathological and ultra-structural changes in testis of rats due to dox toxicity and its amelioration with quercetin. . *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci*, 6, 2295–2306.

Djabir, Y. Y., Arsyad, M. A., Sartini, S. ve Lallo, S. (2017). Potential roles of *Kleinhovia hospita* L. leaf extract in reducing doxorubicin acute hepatic, cardiac and renal toxicities in rats. *Pharm. Res*, 9, 168–173.

Dorr, R. ve Fritz, W. (1980). Doxorubicin. *Cancer Chemotherapy Handbook* içinde (ss. 388–401).

Edson M.A, Nagaraja A.K., M. M. M. (2009). The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr. Rev*, 30(6), 624–712.

Ehrke, M. J., Ryoyama, K., & Cohen, S. A. (1984). Cellular basis for adriamycin-induced augmentation of cell-mediated cytotoxicity in culture. *Cancer Research*, 44, 2497–2504.

Elsherbiny, N. ve El-Sherbiny, M. (2014). Thymoquinone attenuates Doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats: Role of Nrf2 and NOX4. *Chem Biol Interact*, 223, 102–108.

Fu, J., Zhou, B., Zhang, L., Balaji, K. S., Wei, C., Liu, X., ... Fu, J. (2020). Expressions and significances of the angiotensin-converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. *Molecular Biology Reports*, 47(6), 4383–4392. doi:10.1007/s11033-020-05478-4

Howlander N NA, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, et al. (2013). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2010*. National Cancer Institute.

Imai, A. (2007). Direct protection by a gonadotropin-releasing hormone analog from doxorubicin-induced granulosa cell damage. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 63(2), 102–106.

Kabel, A. M. (2018). Zinc/alogliptin combination attenuates testicular toxicity induced by doxorubicin in rats: Role of oxidative stress, apoptosis and TGF-beta1/NF-kappaB signaling. *Biomed Pharmacother*, 97, 439–449.

Kalyanaraman, B. (2020). Teaching the basics of the mechanism of doxorubicin-induced cardiotoxicity: Have we been barking up the wrong tree? *Redox Biology*, 29, 101394.

Kerr, J. et al. (2012). The primordial follicle reserve is not renewed after chemical or gamma-irradiation mediated depletion. *Reproduction*, 143(4), 469–476.

Lehenbauer Ludke, A. R., Al-Shudiefat, A.A.-R.S., Dhingra, S., Jassal, D. S., & Singal, P. K. (2009). A concise description of cardioprotective strategies in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 87, 756–763.

Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, et al. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31, 2500–2510.

Maccubbin, D. L., Wing, K. R., Mace, K. F., Ho, R. L., Ehrke, M. J., & Mihich, E. (1992). Adriamycin-induced modulation of host defenses in tumor-bearing mice. *Cancer Research*, 52, 3572–3576.

Morgan, S. (2013). Cisplatin and doxorubicin induce distinct mechanisms of ovarian follicle loss; imatinib provides selective protection only against cisplatin. *PLoS One*, 8(7), e70117.

Nishi, K. (2018). Doxorubicin-induced female reproductive toxicity: an assessment of ovarian follicular apoptosis, cyclicity and reproductive tissue histology in Wistar rats. *Drug Chem Toxicol*, 41(1), 72–81.

North, S. M. ve Banks, T. A. (2009). CHAPTER 6 - Principles of chemotherapy. S. M. North ve T. A. Banks (Ed.), *Small Animal Oncology içinde* (ss. 31–43). Edinburgh: W.B. Saunders. doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-2800-7.00010-8>

Olson, R. D., Mushlin, P. S., Brenner, D. E., Fleischer, S., Cusack, B. J., Chang, B. K., & Boucek, R. J., J. (1988). Doxorubicin cardiotoxicity may be caused by its metabolite, doxorubicinol. *Proc.Natl.Acad.Sci.*, 85(10), 3585–3589.

Osataphan, N., Phrommintikul, A., Chattipakorn, S. C., & Chattipakorn, N. (2020). Effects of doxorubicin-induced cardiotoxicity on cardiac mitochondrial dynamics and mitochondrial function: Insights for future interventions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24, 6534–6557.

Pecoraro, M., Del Pizzo, M., Marzocco, S., Sorrentino, R., Ciccarelli, M., Iaccarino, G., Pinto, A., & Popolo, A. (2016). Inflammatory mediators in a short-time mouse model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 293, 44–52.

Roti Roti, E. (2012). Acute doxorubicin insult in the mouse ovary is cell- and follicle-type dependent. *PLoS One*, 7(8), e42293.

Salih SM, Elsarrag SZ, Prange E, Contreras K, Osman RG, et al. (2015). Evidence to incorporate inclusive reproductive health measures in guidelines for childhood and adolescent cancer survivors. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 28, 95–101.

Senthilkumaran, B., Yoshikuni, M., Nagahama, Y. (2004). A shift in steroidogenesis occurring in ovarian follicles prior to oocyte maturation. *Mol. Cell. Endocrinol*, 215(1), 11–18.

Singal, P., Li, T., Kumar, D., Danelisen, I., & Iliskovic, N. (2000). Adriamycin-induced heart failure: Mechanisms and modulation. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 207, 77–86.

Soleimani, R. (2011). Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. *Aging*, 3(8), 782–793.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209–249.

Warpe, V. S., Mali, V. R., Arulmozhi, S., Bodhankar, S. L. ve Mahadik, K. R. (2015). Cardioprotective effect of ellagic acid on doxorubicin induced cardiotoxicity in wistar rats. *J. Acute Med*, 5, 1–8.

Wenningmann, N., Knapp, M., Ande, A., Vaidya, T. R., & Ait-Oudhia, S. (2019). Insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: Molecular mechanisms, preventive strategies, and early monitoring. *Molecular Pharmacology*, 96, 219–232.

Yang, H. (2017). Oxidative stress-induced apoptosis in granulosa cells involves JNK, p53 and Puma. *Oncotarget*, 8(18), 25310–25322.

Zhang, Q. (2017). Role of MicroRNA 30a targeting insulin receptor substrate 2 in colorectal tumorigenesis. *Mol. Cell. Biol.*, 37(14).

Anormal Uterin Kanamalar

Emre UYSAL

Giriş

Anormal uterin kanamalardan (AUK) önce normal menstrüasyon kanama ölçütlerini bilmek gereklidir. Normal bir menstrüasyon süresi 21 ile 35 gün arasında sürer ve ortalama kan kaybı 35 cc olmakla beraber kadınların %95'i 60 cc'den az kan kaybeder (Johnson et al. 2016). Normal olmayan tüm kanamalar anormal uterin kanama olarak isimlendirilir. Hastalar değerlendirilirken ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Özellikle kanamanın başlangıç zamanı, süresi, şekli, sıklığı miktarı ve varsa birlikte başka şikayetlerinin olup olmadığı, ek hastalık ve kullanılan ilaçlar sorgulanmalıdır (Andrew 2022).

Menstrüasyon kanamasının ölçütleri

- ❖ Normal menstrüasyon süresi; 21 – 35 gün
- ❖ Oligomenore; menstrüasyon zaman aralığının 35 günden uzun sürmesi
- ❖ Polimenore; menstrüasyon zaman aralığının 21 günden kısa sürmesi

Hastalardan öykü alınırken, kanamanın hacmi mens düzeni iyi sorgulanmalıdır. Menstrüasyon periyotları 21-35 günler arasında olmak kaydıyla aydan aya değişiklik gösterebilmektedir. Hastalar bunu çoğunlukla adet düzensizliği olarak tanımlamaktadır.

Mens dönemindeki normal kan kaybı 5cc ile 80 cc arasındadır. Eğer 5cc'den az kanama olursa buna hafif kanama, 80 cc'den fazla ve düzenli kanamalara menoraji, ara dönemlerle birlikte ağır kanamanın olması menometroraji olarak isimlendirilir (Wellington and Wagstaff 2003).

Çekilme kanaması, kullanılan progesteron türevi ilaçların bırakılmasını takiben görülen kanamalardır. Kırılma kanaması ise hormonal kontrasepsiyon sırasında östrojen etkisi ile olabilen beklenmeyen kanamalardır(Critchley et al. 2020).

Menstrüasyon döngüsünde mens kanamasının normal süresi 4-6 gündür. 7 günden uzun sürerse uzamış, 3 günden kısa sürerse kısalmıştır. Mens sırasında kadının günlük yaşamını etkileyecek kadar ağrı olması dismenore olarak isimlendirilir(Ferries-Rowe, Corey, and Archer 2020).

Anormal uterin kanamanın ayırıcı tanısı

Anormal uterin kanamalar her yaş grubunda görülebilir. Ancak belli yaş gruplarından görülme sıklıkları değişkenlik göstermektedir (Tablo1).

Tablo:1 Anormal uterin kanamaların yaşa göre nedenleri

Çocuk Dönem	Adölesan Dönem	Fertil Dönem	Perimenopoz Dönem	Postmenopoz Dönem
Fizyolojik	Hipotalomo-hipofizer aksın	Gebeliğe bağlı	Anovulasyon	Atrofi

	oluşamaması (anovulasyon)			
Vulvovajinit	Koagülasyon bozuklukları	Anovulasyon	Endometriyal hiperplazi	Endometriyum kanseri
Travma	Gebelik	Vajina/pelvis enfeksiyonları	Endometriyal hiperplazi	Endometriyal hiperplazi
Üretra porlapsusu	Vajina / pelvis enfeksiyonu	Yapısal (myom, polip)	Leiomyomlar	Endometriyal polip
Endokrin bozukluklar	Bening kitleler	Adenomyozis	Adenomyozis	Leiomyomlar
Premenarş	Müllerian anomaliler	Endokrin bozukluklar	Genital trakt enfeksiyonu	Hormon replasman tedavisi
Over kistleri	Genetik bozukluklar	Hiperplazi, malign kitleler		
Genital trakt neoplazileri		Koagülasyon bozuklukları		
		İyatrojenik		(Shwayder 2000)

Puberte öncesi anormal uterin kanamalar

Yenidoğan döneminde kız bebeklerde, anne kaynaklı östrojenin kesilmesine bağlı vajinal kanama görülebilir (Kaiser, Grässel, and Berger-Lang 1974). Bunun dışındaki tüm nedenler ayrıntılı araştırılmalıdır (Nirupama 2022).

Prepubertal kızlarda görülen en sık jinekolojik yakınma vajinal akıntıdır ve başvuruların %40 – 50'sini oluşturur (Loveless and Myint 2018; Romano 2020). Prepubertal normal vajinal florada laktobasiller, hemolitik streptokoklar, stafilokok epidermidis, difteroid ve gram negatif enterik bakteriler yer alır. Prepubertal kızların %3-4'ünde candida bulunabilir. Vulvovajinitlerin çoğu nonspesifiktir. Buna karşın en sık patojenik mikroorganizmalar; Grup A Streptokoklar, Hemofilus influenza, Stafilokokus Aereus, S. Pnömonia ve E. Coli'dir. Eğer semptomlar persistan ise vajinal kültür alınmalı ve sonuca göre gerekirse antibiyotik başlanılmalıdır (Hu et al. 2021).

Özellikle 2-4 yaş arasında yabancı cisme bağlı kanamalar sık görülür. Yabancı cisim; tuvalet kağıdı, madeni para, düğme vb olabilir. Bu tür vakalarda cinsel istismar olasılığı da akılda tutulmalıdır. Yabancı cismin uzun süre vajinada kalması, pürülan ve kanlı bir akıntıya sebep olabilir ve ilerlemesi peritonite neden olabilir. Genital kaşıntı ile birlikte ateş ve karın ağrısı oluşursa peritonitten şüphelenilmelidir (Nayak, Witchel, and Sanfilippo 2014).

Dermatolojik; psöriyazis, atopik dermatit, kontakt dermatit, vulvanın liken sklerozis ve sistemik hastalıklar; kızamık, suçiçeği, Epstein-Barr virüsü, Behçet hastalığı ve Crohn hastalığı da kanamalara neden olabilir (Howell and Flowers 2016).

Anatomik anormaller de pediatrik hasta grubunda görülen bir diğer vajinal kanama nedenidir. Özellikle artmış karın içi basınca bağlı üretral meatus dışarı doğru çıkar ve oldukça frajil bir yapı kazanır. Böylece kolayca kanar (Ballouhey et al. 2013; González Mieres et al. 2020).

Prepubertal kanamaları doğru değerlendirebilmek için, pubertal gelişimin sınıflanması olan Tanner evrelemesini bilmek gerekir. Genellikle, menarş , meme gelişiminin Tanner evre 3-4 olduğunda meydana gelir (Marshall and Tanner 1969; Daniel Jr et al. 1980). Eğer menarşa, meme gelişimi eşlik etmiyorsa vajinal kanama nedeni araştırılmalıdır. Vulvar lezyonlar, yabancı cisim, puberte prekoks, travma, taciz ve rabdomyosarkom gibi nadir tümörler de prepubertal kanama nedenleridir (Nirupama 2022).

Üreme çağında anormal uterin kanamalar

Kadınların fertil dönemlerinde meydana gelen anormal uterin kanamalarının başlıca nedenleri; gebelik, anovulasyon, yapısal nedenler (myom, polip vb) ve koagülasyon bozukluğudur. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FİGO), 2011 yılında, ortak bir dil oluşturmak ve kolay akılda kalması adına, AUK nedenlerinin baş harfi ile yaptığı kısaltmadan bir sınıflandırma oluşturmuştur (Ansari and Urooj 2020). Muayene ve görüntüleme ile yapısal neden bulunan PALM (polip, adenomyozis, leyomyom, malignite ve hiperplazi), yapısal bir neden bulunamayan vakalar ise COEİN (koagülopati, ovulatuvar disfonksiyon, endometriyal, iatrojenik ve sınıflandırılmamış) olarak isimlendirilir.

Adölesan dönemde, menarşın anovulasyondan ovulasyona dönmesi, menarştan sonra birkaç yıl içerisinde olmaktadır. Bunun nedeni hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksın olgunlaşmasının zaman almasıdır. Bu aksda olgunlaşma ile birlikte östrojen seviyesi artar ve ani bir şekilde luteinizan hormon salınımına bağlı ovulasyon gerçekleşir (Alanbay and Karasahin 2020). Özellikle, ilk menarştan sonra iki yıldan fazla süre geçmesi, mens süresinin 21 günden kısa – 42 günden uzun olması ve kanamanın 7 günden fazla sürmesi normal değildir, araştırılmalıdır (Treloar et al. 1965).

Hastanın anamnezi iyi sorgulanmalıdır. Cinsel ilişki öyküsü, geçmiş hastalıkları, kullandığı ilaçlar, kontrasepsiyon yöntemi, son dönemdeki alınan ya da verilen kilosu, akne ve hirsütizm şikayetleri hastaya sorulması gereken konulardır (Marnach and Laughlin-Tommaso 2019). Fizik muayenede ise; hiperandrojenizm bulgularına, troid nodülleri, akantozis nigrikans gibi hiper insülinemi bulgularına ve kanama bozukluğu belirteçlerine (peteşi, ekimoz vb) dikkat edilmelidir. Vajina muayenesinde akıntı, travma bulguları ve polip olup olmadığına bakılmalıdır. Yine serviks de herhangi bir lezyon açısından değerlendirilmelidir. Pelvik muayene, ele gelen kitle ve parametriumlar fiksasyon açısından değerlendirilmeli ve ağrı hissedip hissetmediği sorgulanmalıdır (Ebell et al. 2015).

Perimenopozal anormal uterin kanamalar

Perimenopozal anormal uterin kanamaların en sık nedenleri anovulasyon ve yapısal (myom, polip vb) nedenlerdir. Ancak hiperplazi ve maligniteler de akılda tutulmalıdır.

Diğer yaş gruplarındaki sorulan tüm sorular yine bu grup için de geçerlidir. Bunların yanında hastada vazomotor belirtiler, uyku bozuklukları, duyu durum değişiklikleri de sorgulanmalıdır (Feld, Halbreich, and Karkun 2005; Santoro, Epperson, and Mathews 2015; Allshouse, Pavlovic, and Santoro 2018). Troid stümülan hormon (TSH), folikül stümülan hormon (FSH) ve prolaktin hormon değerleri görülmelidir(Kwon et al. 2014). Gerekirse doku örnekleme yapılmalıdır.

Post menopozal anormal uterin kanamalar

Bu yaş grubundaki kanamaların büyük kısmı endometriyum ve vajinal atrafi kaynaklıdır. Tüm hastaların %15'i hiperplazi ve %7-10'unda ise endometriyum kanseri saptanır (Clarke et al. 2020). Yine diğer yaş gruplarındaki gibi kanamanın kaynağı dikkatle sorgulanmalıdır. Doku örnekleme ve görüntüleme şarttır (Sharma et al. 2014). Risk grubundaki hastalar, DM, immün yetmezlik vb, enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

Anormal uterin kanamalarda değerlendirme

Laboratuvar testler

AUK şikayeti ile gelen hastada ilk bakılması gereken testlerden birisi Beta HCG'dir, kanda ya da idrarda bakılabilir. Erken gebeliği dışlayabilmek için 1 hafta sonra tekrar Beta HCG bakılmalıdır. Dış gebelikten kuşkulaniyorsa seri Beta HCG bakılmalıdır.

Uzamış ve fazla miktarda kanamalarda kan ve kan ürünleri ihtiyacı olabilir. Bu nedenle tam kanda hemoglobin ve hemotokrite bakılmalıdır. Gerekirse replase edilmelidir.

Menstrüel düzensizlik şikayeti bulunan, özellikle amenore ve oligomenoresi olan hastalarda Tiroid stümlan hormon (TSH) bakılmalıdır. Amonore şikayeti ile birlikte hastanın galaktore şikayeti de varsa serum prolaktin düzeyine bakılmalı ve hiperprolaktinemi yapan ilaçlar (anti depresan, anti psikotik vb) sorgulanmalıdır (Alanbay and Karasahin 2020).

Görüntüleme yöntemleri

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG); myom, polip, intrauterin veya ekstrauterin gebeliklerin değerlendirilmesinde kullanılır. Malignitelerin araştırılırken serviks, endometriyum, uterus ve adenkslerin değerlendirilmesinde kullanılabilir (Yu and Stavas 2013). Transvajinal USG, endometriyal kalınlığın değerlendirilmesinde 5mm sınır kabul edildiğinde, post menopozal kadınlarda kullanımda %94 duyarlılık ve %78 özgüllük sağlamaktadır. Buna karşın doğurgan yaştaki kadınlarda transvajinal USG'nin endometriyal kavitedeki patolojilerin araştırılmasındaki duyarlılığı %56 ve özgüllüğü %73'tür (Johnson et al. 2016).

Salin infüzyon sonografisi (Sonohisterografi):

Uterus kavitesine salin verilip kavite şişirilir ve bu esnada ustrasonografi ile değerlendirilen endometriyal kavite daha iyi görülür. Bu yöntem submüköz myomlar ve poliplerin değerlendirilmesinde, noninvaziv en duyarlı yöntemdir.

Histereskopi

Endometriyal kavitenin değerlendirilmesi aşamasında altın standart histereskopidir (Revel and Shushan 2002). Bu inceleme ofiste veya ameliyathane ortamında yapılabilir. Sadece kaviteyi değerlendirmek için kullanılabileceği gibi küçük submüköz myomlar ve poliplerin çıkarılmasında ve uterin kavitenin ablasyonunda da kullanılabilir. Bu özelliği nedeniyle hem tanı hem tedavi yöntemidir (Howard 2022).

Pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI):

Myomların büyüklüğü ve yerleşimi hakkında, adenomyozis tanısında ve sonraki yönetiminde etkin bir yöntemdir.

Endometriyal örnekleme

45 yaş üzerindeki kadınlarda, Amerika Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği (ACOG), ilk grup tanı testleri olarak önermektedir. ACOG, 45 yaş altındaki kadınlarda ise obezite, polikistik over sendromu (PCOS) gibi karşılanmamış östrojen ve medikal tedaviye dirençli AUK olan hastalarda endometriyal biyopsi önermektedir ('Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women' 2012). Endometriyal örneklemenin, poliklinik şartlarında yapılabilmesi, güvenli ve kısa bir işlem olmasının yanında maliyet etkin olması pozitif yönleridir. Ancak endometriyumun sadece belli bir kısmından biyopsi yapıldığı için biyopsi alanı dışında kalmış bir patolojiyi atlayabilir. Test sonucu pozitif ise endometriyum kanseri saptama olasılığı %80 olmasının yanında, test sonucu negatif ise bu oran %1'dir.

Dilatasyon küretaj (DC)

Tanı koydurmeyan endometriyal örnekleme sonrasında, yetersiz materyal varlığında veya poliklinkte biyopsi yapamayacak kadar servikal stenoz olan hastaların, ameliyathanede anestezi altında serviks dilate edilerek endometriyal küretaj yapılır. Bu işlem hem tanı hem de tedavi için kullanılabilir ('Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women' 2012).

Anormal uterin kanamaların özellikli nedenleri

Gebelikle ilişkili anormal uterin kanama

Doğurgan çağıdaki, AUK şikayeti ile gelen tüm hastaların ayırıcı tanısında gebelik bulunmalıdır. 20. gebelik haftasından önce gebede vajinal kanama olması düşük tehdidi olarak isimlendirilir ve tüm gebelerin %20'sinde görülür (Makrydimas et al. 2003). Eğer USG ile gebelik görülmez ise kanda beta-HCG değerine bakılmalı ve hastalar RH-Rh uygunsuzluğu açısından değerlendirilmelidir. Yapılan ultrasonografi ile ektopik gebelik, abortus imminens, abortus insipiens, missed abortus veya inkomplet abortus açısından değerlendirilmelidir. Hasta, hemodinamik olarak stabil değilse, aktif kanaması varsa veya sepsis bulguları var ise cerrahi işlem gerekir. Ancak, missed ve inkomplet abortusta aktif kanama yoksa ve vital bulguları stabil ise hastaya misoprostol tedavisi başlanabilir. Bu yöntemle başarı şansı %84'tür (Johnson et al. 2016).

Disfonksiyonel uterin kanama

AUK şikayeti ile başvuran hastaların yaklaşık üçte birinde tanımlanabilen patolojik durum gösterilememektedir, bu durum disfonksiyonel uterin kanama (DUK) olarak isimlendirilir. Literatüre bakıldığında DUK, AUK ile eş anlamlı olarak kullanılmıştır, ancak bu isimlendirmeyi, ACOG gibi büyük mesleki örgütler artık daha az kullanmaktadır, hatta bu şekilde kullanımını önermemektedir (Munro et al. 2018). DUK tanısı konulmasındaki en sık nedenler, anovulasyon ve oligoovulasyondur. Anovulasyon, hipotalamus-hipofiz-over aksındaki bozulmalar sonucu ile oluşur ve multifaktöriyeldir ('Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women' 2012).

Uzun süreli anovulasyonda, korpus luteum oluşmaz bu nedenle progesteron salgılanmaz. Progesteron yokluğunda östrojen seviyesi baskılanamaz ve bu durum karşılanmamış östrojen olarak adlandırılır. Yüksek östrojen seviyesi endometriyumda hiperplazi riskini artırır. Bu da DUK'a neden olur. Kronik anovulasyon, PCOS ve obesite ile ilişkilendirilmiştir (Helou et al. 2022).

Koagülasyon bozuklukları

Adölesan çağda görülen anormal kanamalarda aksi ispatlanıncaya kadar koagülasyon bozuklukları düşünülmelidir. Kanama; burun, diş eti, gastro intestinal sistem, üriner sistem gibi birçok farklı yerden kaynaklanabilir.

Von willebrand hastalığı (vWH):

En sık görülen kalıtsal kanama bozukluğudur ve toplumun yaklaşık %1-2'sini etkiler. Von Willebrand faktörünün (vWF) eksik veya hiç olmamasından kaynaklıdır. Olgular genelde menarş ile bulgu verir. Hastalar genelde post partum veya post operatif kanamalar tarifler. ACOG, açıklanamayan şiddetli menorajisi olan ve adölesan dönemde menoraji şikayeti ile gelen hastalarda vWH araştırılmasını önermektedir ('Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women' 2012). vWH için bir çok araştırma testi vardır. Bunlar; Faktör VIIIc aktivitesi, vWF antijeni, ristosetin kofaktör aktivitesi, platelet aktivasyon zamanı ve kanama zamanıdır. Tek başına en iyi tarama testi ristosetin kofaktör testidir. Bununla birlikte platelet bozuklukları, idiyopatik trombositopenik purpura ve lösemi gibi hematolojik kaynaklı kanserler de olabilir. Tedavide; KOK, antifibrinolitik ajanlar ve desmopressin yer alır (Neff and Sidonio 2014).

Endokrin bozukluklar

Karşılanmamış östrojenin baskın olduğu bir ortam oluşturarak endometriyal hiperplazi ve kanamalara neden olurlar. En sık nedenleri hipotiroidi ve hiperprolaktinemidir (Bracero and Zacur 2001). AUK, Diyabetes Mellitus ile de ilişkilendirilmiştir (Sweet et al. 2012).

Hepatik hastalıklar

Karaciğer yetmezliği, östrojenin metabolizmasının bozulmasına ve koagülasyon faktörlerinin sentezlenmesinde azalmaya neden olur. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda menometrorajiye sık rastlanır (Stempak-Droissart et al. 2022).

Fizik muayenede; sarılık, asit, hepatosplenomegaly, kaşıntı, palmar eritem ve spider anjiomlar görülebilir. Tanı testinde karaciğer fonksiyon testlerine bakılır. Mümkünse altta yatan asıl durum tedavi edilmelidir.

İlaçlar

Psikoterapi ilaçları:

Antipsikotik ilaçlardan bazıları hipotalomo-hipofizer aksa etki ederek ovulasyonu bozabilir. Örneğin, dopamin antagonistleri hiperprolaktinemiye neden olarak menstrüayonda bozulmaya yol açar. Trisiklik antidepressanlar da menstrüasyon döngüsünü bozarlar (Johnson et al. 2016).

Hormon tedavileri:

Medroksiprogesteron asetat kullanan hastaların yarısı 1 yıl sonra, %80'i ise beş yıl içinde amenore olur. KOK kullanan hastalarda bazen mens ortasında kırılma kanaması olabilir. Uzun süre, KOK ve progesteron benzeri kullananlarda ise endometriyal atrofi ve buna bağlı kanama oluşabilir (Richter et al. 2003).

Diğer ilaç tedavileri:

Antikoagülan ilaçlar çok yüksek dozlarda kullanılırsa anormal uterin kanamalara neden olabilir. Bazı çalışmalarda dijitalis, fenitoin ve kortikosteroidler de kanamalarda suçlanmıştır (Lynn and Holdcroft 1992). Ginseng, ginkgo-biloba, aslankuyruğu gibi bitkisel içerikli ilaçlar da kanamalara neden olabilir (Kabalak et al. 2004).

Rahim içi araçlar (RİA)

Bakır içerikli RİA'lar, levonorgestrel içeren RİA'lara göre menstrüel kanama miktarlarını %35 arttırır. Fakat bu etkileri NSAİD ile kolayca giderilebilir (Shen et al. 2022).

Genital enfeksiyonlar

Genital sistemdeki enfeksiyonların sık bulguları olmasa da bunlarda da kanamalar olabilir. Servisit ile ilişkili kanamalar daha çok postkoital, endometrit ilişkili kanamalar ara kanama şeklinde görülür. Endometrit varlığında, uterusu hassasiyet ve ateş vardır, yakın zamanda uterusu herhangi bir müdahale yapıp yapılmadığı sorgulanmalıdır. Servisit için ise fizik muayene ve serviks kültür sonucu tanıya yararlıdır (Kannar, Lingaiah, and Sunita 2012).

Bening patolojiler

Leiomyom

En sık görülen uterus neoplazileri leiomyomlardır ve en sık histerektomi endikasyonudur. Uterusta yerleşim yerine ve büyüklüğüne göre hiç semptom vermeyebilirler. En sık gösterdikleri bulgu ise anormal uterin kanamalarıdır (Marnach and Laughlin-Tommaso 2019). Eğer myomun boyutu ve yerleşim yeri şiddetli menstrüel kanamamayı açıklamıyorsa diğer anormal uterin kanama nedenleri de araştırılmalıdır (Munro, Lukes, and Group 2005).

Polip

Endometriyumun benign patolojileri pek bulgu vermemekle beraber, menoraji şikayeti bulunan hastaların %10-33'ünde polip saptanmaktadır. Polip tanısı salin infüzyon sonografisi ve histerografi ile konulur. Polip kaynaklı anormal uterin kanamalar hormon tedavilerine cevap verebilmektedir. Post menopoz döneminde tespit edilmesi durumunda mutlaka eksize edilmelidir. Servikal polipler, froseps ile tutulup kendi etrafında çevirilerek koparılır ve yatağından kanama olursa koterize edilmelidir (Marnach and Laughlin-Tommaso 2019).

Endometriyal hiperplazi

Endometriyal hiperplazi, endometriyum kanserine ilerleyebilmektedir. Yapısal özelliklerine göre basit – kompleks ve sitaolojik yapısına göre tipik – atipik olarak gruplandırılmaktadır. Kronik anovulasyon ve eksojen östrojen preparatları kullanan hastalarda karşılanmamış östrojene bağlı olarak gelişir ve en sık anormal uterin kanama olarak kendini gösterir. Bu hastalara tedavi planlanırken dikkat edilmesi gereken noktalar: Yaş, fertilité arzusu, biyopsi sonucunda atipi olup olmamasıdır (Wouk and Helton 2019; Revel and Shushan 2002; Obstetricians and Gynecologists 2008).

Atipisiz endometriyal hiperplazi: Bu hastalar, kanamalar devam ettiği sürece biyopsi yapılarak takip edilebilir. Günde 10 mg, her ay 12-14 gün olarak 3-6 ay boyunca medroksiprogesteron tedavisinden fayda görebilir. Bir başka seçenek ise; levonorgestrel salgılayan rahim içi araç veya KOK'lardır. Postmenopozal hastalarda, hormon replasman tedavisi verilirken atipisiz hiperplazi gelişirse önce östrojen kesilmeli ve medroksiprogesteron tedavisi sonrası biyopsi tekrarı yapılmalıdır (Wouk and Helton 2019; Ansari and Urooj 2020).

Atipili endometriyal hiperplazi: Bu lezyonun karsinomaya ilerleme olasılığı daha fazladır. Hatta %20 ile %50 arasındaki atipili endometriyal hiperplazi olgularında endometriyum kanseri de bulunur. Bu nedenle atipili endometriyal hiperplazi tanılı hastalara histerektomi yapılırsa birçoğu endometriyum kanseri tanısı alacaktır. Fertilité arzusu ve cerrahi için uygun olmayan atipili hastalarda oral, paranteral veya rahimiçi araç şeklindeki progestin preparatları denenebilir. Günde 40 mg, 2-4 kez ve 6 ay megestrol asetat kullanan hastalarda %94 gerileme saptanmıştır. Bu tedavinin 3. ve 6. aylarda biyopsi tekrarı yapılır, eğer gerileme olmazsa doz günde 200 mg'a kadar artırılabilir. Gerileme oluşan hastalarda döngüsel olarak medroksiprogesteron asetat veya levonorgestrel salgılayan rahim içi araç ile idame tedavisine geçilmelidir. Kompleks atipili hiperplazinin konservatif tedavisi risklidir, eğer yapılacaksa çok yakın takip gereklidir (Hu et al. 2021; Kannar, Lingaiah, and Sunita 2012). Bu hastaları 3 aylık kontrollere çağırıp biyopsi tekrarı yapılmalıdır. Hastaların %50'sinde biyopsi bulgusu tekrarlamaktadır (Obstetricians and Gynecologists 2005).

Malign patolojiler

Endometriyum kanseri

40 yaş altındaki kadınlarda nadiren görülen endometriyum kanseri, postmenopozal kadınlarda ise kanamalar aksi kanıtlanıncaya kadar endometriyum kanseri olarak kabul edilmelidir. Postmenopozal kadınlarda eğer hormon replasman tedavisi almıyorsa, endometriyal kalınlık 5mm geçmemelidir. Geçerse biyopsi yapmak endikedir ('ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding' 2018). Reprodüktif çağda KOK kullanmak, ileriki yaşamda endometrium kanseri gelişme riskini azaltmaktadır (Mueck, Seeger, and Rabe 2010). Endometriyum kanseri olan hastaların %90'ında ilk ve tek şikayet vajinal kanama ve akıntı olabilir. Servikal stenoz gelişen endometriyum kanserli hastalarda vajinal kanama ve akıntı dışarıya drene olamadığından dolayı hematometra ve piyometra oluşabilir. Bu hastalarda kötü kokulu pürülan vajinal akıntı oluşabilir ve bu genellikle kötü prognoz ile seyreder (Smith and McCartney 1985).

Serviks kanseri

Serviks kanseri, kanamaya neden oluyorsa hemen hemen hepsi fizik muayenede görülebilir. Hastalar post koital veya ara kanamalardan şikayetçidir. Serviks kanserinin en yaygın semptomu vajinal kanamadır. HPV enfeksiyonu, servikal displazi ve karsinogenezde tetikleyici rol oynamaktadır (Berek 2017).

Over kanseri

Östrojen üretebilen, granüloza-teka hücreli over tümörleri, endometriyal hiperplazi ve anormal uterin kanamalara neden olabilir (Björkholm and Pettersson 1980).

Tedavi

Medikal tedavi

Tedavideki optimal amaç, semptomları gidererek hastaların yaşam kalitelerini yükseltmektir. Bu yönde yapılması gereken hormonal sorunları gidererek endometriyal stabiliteyi sağlamaktır (Andrew 2022). Tedaviler genelde uzun sürelidir ve tedavi bırakılırsa, şikayetler çoğunlukla geri döner. Birçok farklı tedavi yöntemi bulunmaktadır.

- ❖ Kombine Oral Kontraseptif (KOK): Menstrüasyonu düzenler, kanamayı azaltır, demir eksikliği anemisi gelişmesini önler (Bradley and Gueye 2016).
- ❖ Progestinler: 35 yaş üstü sigara içen hastalar gibi KOK'ların verilemediği durumlarda alternatif bir seçenektir. Karşılanmamış östrojene karşı etkilidir. Ancak kilo almaya, baş ağrısına ve meme hassasiyetine neden olabilmektedir. Menoraji nedeniyle levonorgestrelli rahim içi araç takılan kadınların kan kaybı %90 azalmaktadır (Naqash et al. 2012).
- ❖ Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİD): Kanama sırasında kullanılır ve kanamaları %20-40 arasında azaltır (Bradley and Gueye 2016).
- ❖ Danazol: Kanama miktarını ciddi şekilde azaltır hatta amenoreye bile neden olabilir. Fakat androjenik yan etkileri nedeniyle pek sık kullanılmamaktadır (Fraser 1985).
- ❖ Anti-fibrinolitik ilaçlar: NSAİD'lar gibi kanama zamanlarında kullanılır ve kanama miktarlarını %50 oranında azaltabilir. Pratikte bazı doktorlar, bu tür ilaçları, tromboza eğilim yarattıklarından dolayı tercih etmemektedirler. Ancak yapılmış çalışmalarda böyle bir etki ispatlanmamıştır (Johnson et al. 2016). Özellikle hormonal ilaçların kullanılmadığı durumlar için çok kullanışlıdır.
- ❖ Gonadotropin Salgılatıcı Hormon (GnRH) Agonistleri: Uzun dönemli kullanım için pek yararlı değildir. İlaç kesildikten semptomlar tekrar ortaya çıkar. Sıcak basması, vajinal kuruluk ve osteopeni gibi yan etkileri bulunur. GnRH agonistlerin yan etkileri, geri ekleme tedavisi ile (progestin ve hem progestin hem düşük doz östrojen) azaltılabilir (Bradley and Gueye 2016).

Cerrahi tedavi

Medikal tedavinin yetersiz kaldığı veya medikal tedaviye rağmen kanamanın devam ettiği hastalarda cerrahi tedavi düşünülmelidir. İlk yapılması gereken DC olabilir, fakat kalıcı bir tedavi olmayabilir. Endometriyum ablasyonu, termal ablasyon, lazer, kriyokoter, mikrodalga ve radyofrekans gibi yöntemlerle yapılabilir. Yalnız ablasyon öncesinde, endometriyal doku hiperplazi veya kanser açısından araştırılmalıdır. Tüm yöntemlerle başarı oranı yaklaşık %80'dir. Ablasyon yapılan hastaların bir kısmı işlem sonrası 6 ay boyunca amenore tariflemektedir. Fakat bu hastaların %15'inde, 5 yıl içinde tekrar ablasyon ihtiyacı doğar, %20'si ise histerektomiye gider. Endometriyal kaviteyi bozan polip, submukozal myom gibi yapılar varsa histerekopi eşliğinde çıkarılabilir. Ablasyon infertiliteye neden olmamakla beraber yine de gebelik planlayan hastalarda ablasyon

yapılmaz. Uterin myomu olan ve çocuk istemi olan hastalarda myomektomi bir seçenektir. Kavitede bulunan myomlar histereskopi ile çıkarılabilir. Bunun dışında açık veya kapalı ameliyatlar da kullanılabilir. Düzelmeyen kanamaları bulunan hastalarda kesin tedavi histerektomi yapmaktır (Johnson et al. 2016; Dickersin et al. 2007).

KAYNAKÇA

'ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding'. 2018. *Obstet Gynecol*, 131: e124-e29.

Alanbay, Ibrahim, and Emre Karasahin. 2020. 'Menstrüel Siklus Patolojileri Ve Anormal Uterin Kanama.' in, *Kadın Hastalıkları Ve Doğum* (Modern Tıp Kitapevi: Ankara).

Allshouse, A., J. Pavlovic, and N. Santoro. 2018. 'Menstrual Cycle Hormone Changes Associated with Reproductive Aging and How They May Relate to Symptoms', *Obstet Gynecol Clin North Am*, 45: 613-28.

Andrew, Kaunitz M. 2022. "Abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-age patients: Management." In. Online: UpToDate.

Ansari, A., and U. Urooj. 2020. 'Study of causes behind abnormal uterine bleeding according to PALM- COEIN classification at a tertiary care hospital', *J Pak Med Assoc*, 70: 154-57.

Ballouhey, Q., O. Abbo, S. Sanson, T. Cochet, P. Galinier, and C. Pienkowski. 2013. '[Urogenital bleeding revealing urethral prolapse in a prepubertal girl]', *Gynecol Obstet Fertil*, 41: 404-6.

Berek, Jonathan S. 2017. 'Kadın Üreme Sisteminin Bening Hastalıkları.' in Deorah L. Berek (ed.), *Berek & Novak Jinekoloji* (Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.: İstanbul).

Björkholm, E., and F. Pettersson. 1980. 'Granulosa-cell and theca-cell tumors. The clinical picture and long-term outcome for the Radiumhemmet series', *Acta Obstet Gynecol Scand*, 59: 361-5.

Bracero, N., and H. A. Zacur. 2001. 'Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia', *Obstet Gynecol Clin North Am*, 28: 77-84.

Bradley, L. D., and N. A. Gueye. 2016. 'The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women', *Am J Obstet Gynecol*, 214: 31-44.

Clarke, M. A., B. J. Long, M. E. Sherman, M. A. Lemens, K. C. Podratz, M. R. Hopkins, L. J. Ahlberg, L. J. Mc Guire, S. K. Laughlin-Tommaso, J. N. Bakkum-Gamez, and N. Wentzensen. 2020. 'Risk assessment of endometrial cancer and endometrial intraepithelial neoplasia in women with abnormal bleeding and implications for clinical management algorithms', *Am J Obstet Gynecol*, 223: 549.e1-49.e13.

Critchley, H. O. D., E. Babayev, S. E. Bulun, S. Clark, I. Garcia-Grau, P. K. Gregersen, A. Kilcoyne, J. J. Kim, M. Lavender, E. E. Marsh, K. A. Matteson, J. A. Maybin, C. N. Metz, I. Moreno, K. Silk, M. Sommer, C. Simon, R. Tariyal, H. S. Taylor, G. P. Wagner, and L. G. Griffith. 2020. 'Menstruation: science and society', *Am J Obstet Gynecol*, 223: 624-64.

Daniel Jr, WA, William R Harlan, Elizabeth A Harland, and George P Grillo. 1980. 'Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the US Health Examination Survey', *The Journal of pediatrics*, 96: 1074-78.

Dickersin, K., M. G. Munro, M. Clark, P. Langenberg, R. Scherer, K. Frick, Q. Zhu, L. Hallock, J. Nichols, and T. M. Yalcinkaya. 2007. 'Hysterectomy compared with endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a randomized controlled trial', *Obstet Gynecol*, 110: 1279-89.

Ebell, M. H., M. Culp, K. Lastinger, and T. Dasigi. 2015. 'A systematic review of the bimanual examination as a test for ovarian cancer', *Am J Prev Med*, 48: 350-6.

Feld, J., U. Halbreich, and S. Karkun. 2005. 'The association of perimenopausal mood disorders with other reproductive-related disorders', *CNS Spectr*, 10: 461-70.

Ferries-Rowe, E., E. Corey, and J. S. Archer. 2020. 'Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy', *Obstet Gynecol*, 136: 1047-58.

Fraser, I. S. 1985. 'Treatment of dysfunctional uterine bleeding with danazol', *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 25: 224-6.

González Mieres, C., S. Fuentes Carretero, J. M. Pradillos Serna, and E. Ardelá Díaz. 2020. '[Urethral prolapse in a girl with urogenital bleeding]', *Arch Argent Pediatr*, 118: e26-e29.

Helou, C. M., Z. Zhao, T. Ding, T. L. Anderson, and L. F. B. Harvey. 2022. 'Should body mass index replace age to drive the decision for endometrial sampling in premenopausal women with abnormal uterine bleeding?', *Gynecol Endocrinol*, 38: 432-37.

Howard, T Sharp. 2022. "Overview of endometrial ablation." In. Online: UpToDate.

Howell, J. O., and D. Flowers. 2016. 'Prepubertal Vaginal Bleeding: Etiology, Diagnostic Approach, and Management', *Obstet Gynecol Surv*, 71: 231-42.

Hu, B. F., C. Z. Hua, L. Y. Sun, Fang Chao, and M. M. Zhou. 2021. 'Microbiological Findings of Symptomatic Vulvovaginitis in Chinese Prepubertal Girls', *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 34: 799-804.

Johnson, C.T. , J.L. Hallock, J.L. Bienstock, H.E. Fox, and E.E. Wallach. 2016. 'Anormal Uterin Kanama.' in Engin Oral (ed.), *John Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı* (Güneş Kitabevi: Ankara).

Kabalak, A. A., O. B. Soyal, A. Urfalioglu, F. Saracoglu, and N. Gogus. 2004. 'Menometrorrhagia and tachyarrhythmia after using oral and topical ginseng', *J Womens Health (Larchmt)*, 13: 830-3.

Kaiser, R., G. Grassel, and R. Berger-Lang. 1974. '[Uterine bleeding in newborn girls]', *Dtsch Med Wochenschr*, 99: 1769-71.

Kannar, V., H. K. Lingaiah, and V. Sunita. 2012. 'Evaluation of endometrium for chronic endometritis by using syndecan-1 in abnormal uterine bleeding', *J Lab Physicians*, 4: 69-73.

Kwon, J. K., J. H. Kim, H. Choi, I. H. Chang, B. R. Park, S. S. Kwon, E. S. Lee, G. Y. Choi, J. J. Lee, and I. S. Lee. 2014. 'Voiding characteristics and related hormonal changes in perimenopausal and post-menopausal women: a preliminary study', *Maturitas*, 79: 311-5.

Loveless, M., and O. Myint. 2018. 'Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 48: 14-27.

Lynn, M. M., and C. Holdcroft. 1992. 'New concepts in contraception: Norplant subdermal implant', *Nurse Pract*, 17: 85-9.

Makrydimas, G, NJ Sebire, D Lolis, N Vlassis, and KH Nicolaides. 2003. 'Fetal loss following ultrasound diagnosis of a live fetus at 6–10 weeks of gestation', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 22: 368-72.

Marnach, M. L., and S. K. Laughlin-Tommaso. 2019. 'Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding', *Mayo Clin Proc*, 94: 326-35.

Marshall, William A, and James M Tanner. 1969. 'Variations in pattern of pubertal changes in girls', *Archives of disease in childhood*, 44: 291.

Mueck, Alfred O, Harald Seeger, and Thomas Rabe. 2010. 'Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review', *Endocrine-related cancer*, 17: R263-R71.

Munro, Malcolm G, Hilary OD Critchley, Ian S Fraser, FIGO Menstrual Disorders Committee, Rohana Haththotuwa, Alka Kriplani, Luis Bahamondes, Carlos Fuchtnner, Rebecca Toney, and David Archer. 2018. 'The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding

symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions', *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 143: 393-408.

Munro, Malcolm G, Andrea S Lukes, and Underlying Hemostatic Disorders Consensus Group. 2005. 'Abnormal uterine bleeding and underlying hemostatic disorders: report of a consensus process', *Fertility and sterility*, 84: 1335-37.

Naqaish, T., F. Rizvi, A. Khan, and M. Afzal. 2012. 'Patient satisfaction for levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for treatment of dysfunctional uterine bleeding', *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 24: 23-6.

Nayak, S., S. F. Witchel, and J. S. Sanfilippo. 2014. 'Vaginal foreign body: a delayed diagnosis', *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 27: e127-9.

Neff, A. T., and R. F. Sidonio, Jr. 2014. 'Management of VWD', *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014: 536-41.

Nirupama, K De Silva. 2022. "Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis." In. Online: UpToDate.

Obstetricians, American College of, and Gynecologists. 2005. 'ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer', *Obstetrics and gynecology*, 106: 413-25.

———. 2008. 'ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas', *Obstetrics and gynecology*, 112: 387-400.

'Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women'. 2012. *Obstet Gynecol*, 120: 197-206.

Revel, A., and A. Shushan. 2002. 'Investigation of the infertile couple: hysteroscopy with endometrial biopsy is the gold standard investigation for abnormal uterine bleeding', *Hum Reprod*, 17: 1947-9.

Richter, H. E., L. A. Learman, F. Lin, R. E. Varner, S. L. Hendrix, R. L. Summitt, and A. E. Washington. 2003. 'Medroxyprogesterone acetate treatment of abnormal uterine bleeding: factors predicting satisfaction', *Am J Obstet Gynecol*, 189: 37-42.

Romano, M. E. 2020. 'Prepubertal Vulvovaginitis', *Clin Obstet Gynecol*, 63: 479-85.

Santoro, N., C. N. Epperson, and S. B. Mathews. 2015. 'Menopausal Symptoms and Their Management', *Endocrinol Metab Clin North Am*, 44: 497-515.

Sharma, S., R. Makaju, S. Shrestha, and A. Shrestha. 2014. 'Histopathological Findings of Endometrial Samples and its Correlation Between the Premenopausal and Postmenopausal Women in Abnormal Uterine Bleeding', *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 12: 275-8.

Shen, Y., L. Xu, W. Zhu, Z. Zhang, J. Liu, L. Jiang, X. Liu, Y. Mao, J. Xu, X. Yan, J. Sun, F. Liu, X. Xiong, X. Chen, Y. Che, and J. Du. 2022. 'Associations of MCM8 rs3761873 and rs16991617 variants with abnormal uterine bleeding induced by copper intrauterine device', *J Obstet Gynaecol Res*, 48: 440-47.

Shwayder, J. M. 2000. 'Pathophysiology of abnormal uterine bleeding', *Obstet Gynecol Clin North Am*, 27: 219-34.

Smith, M, and AJ McCartney. 1985. 'Occult, high-risk endometrial cancer', *Gynecologic oncology*, 22: 154-61.

Stempak-Droissart, T., C. Rousset-Jablonski, P. M. Spritzer, N. Lalhoul, E. Larger, C. Pichard, A. Plessier, and A. Gompel. 2022. 'Impact of vascular liver disease on the menstrual cycle and metabolic status in premenopausal women', *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 46: 101756.

Sweet, Mary Gayle, Tarin A Schmidt-Dalton, Patrice M Weiss, and Keith P Madsen. 2012. 'Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women', *American Family Physician*, 85: 35-43.

Treloar, AE, RE BOYNTON, BW BROWN, and BG BEHN. 1965. "Variation of the Human Menstrual-Cycle through Reproductive Life." In *Population Index*, 269-&. PRINCETON UNIV, OFFICE POPULATION RESEARCH, WOODROW WILSON SCHOOL PUBLIC

Wellington, K., and A. J. Wagstaff. 2003. 'Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorrhagia', *Drugs*, 63: 1417-33.

Wouk, N., and M. Helton. 2019. 'Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women', *Am Fam Physician*, 99: 435-43.

Yu, H., and J. M. Stavas. 2013. 'The role of interventional radiology in management of benign and malignant gynecologic diseases', *Obstet Gynecol Surv*, 68: 691-701.

Yağ Asitleri, Düşük Yağlı Diyet ve Kalp

Ender EMRE¹

Giriş

Dünya genelinde ölümlerin en önde gelen nedeni kardiyovasküler hastalıklardır ve 2016 yılında 17,9 milyon ölüme neden olmuşken bu sayının 2030 yılında 22,2 milyona ulaşması ön görülmektedir (Uçar & Alim, 2020). Davranışsal değişiklikler primer ve sekonder kardiyovasküler olayların önlenmesinde anahtar stratejidir (Pearson & ark., 2002). Davranışsal değişiklikler içinde beslenme alışkanlığı önemli yer kaplamaktadır. Diyetin sağlık üzerine etkisini inceleyen Fizyolog Ancel Benjamin Keys kardiyovasküler hastalıklardan korunmada düşük yağlı diyeti önermektedir (Aboul-Enein & ark., 2020). Düşük yağlı diyet alınan tüm kalorinin en fazla %30'nun yağlardan oluşması olarak tanımlanırken en fazla %15'nin yağlardan oluşması ise çok düşük yağlı diyet olarak tanımlanmıştır(Mann, 1987)(Lichtenstein & Van Horn, 1998).

Yağlar insan vücudunun temelini oluşturmaktadır ve belirli miktarda tüketilmesi gerekmektedir. Fiziksel ve kimyasal farklılıklarına göre 4 temel diyet yağı vardır. Bunlar doymuş, trans, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağlardır. Oda sıcaklığında doymuş ve trans yağlar katı iken tekli ve çoklu doymamış yağlar sıvı halde bulunmaktadır. Fiziksel ve kimyasal özelliklerinden bağımsız olarak tüm yağ türleri gram başına protein ve karbonhidratlara göre daha yüksek kalori içermektedir. Doymuş ve trans yağlar sağlığa olumsuz olarak etkileri olan düşük dansiteli lipoprotein(LDL) düzeylerini yükseltirken tekli doymamış yağ asitleri ve çoklu doymamış yağ asitleri, LDL düzeylerini düşürerek sağlığa olumlu etki etmektedir(Parin, Lauraence & Dominique, 2005).

Kalp ve Yağ Asitleri

Kardiyovasküler hastalıklardan korunma da tüketilen yağ asidinin türü çok önemlidir. Diyet ile alınan yağ asidinin çeşidi ve miktarı birçok faktöre bağlıdır. Bu nedenle yağ asidi tüketimi; kültürel, dini, çevresel faktörlerden etkilenebileceği gibi gün içinde öğünden öğüne ve mevsimsel farklılıklara göre de değişmektedir. Bunun dışında besinler maruz bırakıldığı bir takım tüketim öncesi uygulamalarda(işleme, depolama, pişirme) yağ asidi türüne etki edebilmektedir(Ayhan & ark., 2020).

Yağ asitleri molekülündeki karbon atom sayısı, doymuşluk derecesi, karbon atomları arasındaki çift bağ sayısı ve karbon atomlarına bağlı hidrojenlerin pozisyonu yağ asidi türünü belirlemektedir (Demirci, 2019). Doymuş yağ asitleri; karbon bağlarının hepsi hidrojen ile doyurulduğu için yapılarında çift bağ bulunmaz ve bu nedenle kararlı yapıdadırlar. Diyet ile alınan doymuş yağ asitleri, LDL kolesterol düzeyini yükselmesine ve insülin direncinin artmasına neden olarak ateroskleroza ve yeni diyabet gelişimine sebep olmaktadır (Samur, 2006). İşlenmiş gıdalarla sık karşılaştığımız doymuş yağ asitlerinden palmitik, stearik ve miristik asitleri sayabiliriz (Semma, 2002).

Doymamış yağ asitleri zincir üzerindeki çift bağ sayısına göre tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri olarak gruplandırılmaktadır. Doymamış yağ asitleri içerdikleri çift bağlar nedeniyle doymuş yağ asitlerinden kimyasal olarak daha aktiftir. Esansiyel olmayan yağ asitleri insan vücudunda

¹ Uzman Doktor

sentezlenebilirken esansiyel yağ asitleri diyetle alınması gerekmektedir. Yağ asidi sentezinde omega 3 ve 6 pozisyonlarına çift bağ ekleyen enzimler insan vücudunda olmaması nedeniyle bu esansiyel yağ asitleri dışarıdan alınmalıdır(Brenna & Cunnane, 2009). Esansiyel doymamış yağ asidi kaynağı olarak zeytinyağı, fındık, kanola, mısır, soya, ayçiçek yağı bitkisel kaynaklar olarak sayılabilirken hayvansal kaynak olarak ise özellikle soğuk sulara yaşayan balıklardan ton balığı, somon ve uskumru balıkları sayılabilir (Şahingöz, 2007).

Doymamış yağ asitlerin izomerleri çift bağların konfigürasyonuna göre şekillenir, cis ve trans olarak iki izomer oluşur. Doymamış yağ asitlerinden bir takım uygulamalar sonucunda trans yağ asitleri elde edilir. Trans yağ oluşumunda doğal yol olan biyokimyasal hidrojenizasyon geniş getiren hayvanların rumenlerindeki bakteriler tarafından gerçekleştirilir. Bu nedenle elde edilen süt ürünleri ve hayvansal ürünlerde yaklaşık %3-8 arasında trans yağ asitleri bulunur. Yüksek sıcaklık uygulamaları ve kısmi hidrojenizasyon ile gıda endüstrisinde doğal olmayan yollar ile trans yağlar elde edilir. Bu uygulamalar ile erime noktaları artmakta, sıvı yağları katı ve yarı katı forma dönüşmektedir ve bu şekilde doymamış yağ asitlerinin raf ömrü ve aroma kararlılığı artmaktadır. Bu trans yağların en bilineni margarinlerdir (Semma, 2002).

Diyet ile alınan enerjinin %1'lik kısmının doymuş yağ asitleri yerine çoklu doymamış yağ asitleri ile yer değiştirmesi koroner arter hastalığı riskini %2-3 azaltmaktadır. Fakat aynı olumlu etki karbonhidrat ve tekli doymamış yağ asitleri ile yer değiştirme yapıldığında açık bir şekilde gösterilememiştir(Astrup & Walter, 2011). Tekli doymamış yağ asitleri, doymuş yağ asitleri veya karbonhidratlar ile yer değiştirdiğinde HDL üzerine olumlu etkileri olmaktadır. Fakat tekli doymamış yağ asitlerinin koroner arter hastalık riskini düşürmedeki kanıt düzeyi yetersizdir(Mensink & Katan, 1992). Çoklu doymamış yağ asitleri doymuş yağ asitlerin yerine tüketilmesi LDL düzeylerinde azalma, az miktarda HDL düzeylerinde artma sağlar. Çoklu doymamış yağ asitleri 2 alt gruba ayrılır. Bitkisel besinlerden elde edilen omega-6 yağ asitleri ve balık yağından elde edilen omega-3 yağ asitleridir. Omega-3 yağ asitlerinin en önemli alt grupları eicosapentaenoic asit ve docosahexaenoic asit (EPA/DHA)'lerdir. Bunlar serum kolesterol düzeylerini etkilemezler ve mevcut kardiyoprotektif tedavilere ek olarak tüm nedenli ölüm, koroner arter hastalığı ve inmeye olumlu etkileri tartışmalıdır(Wen & Gao, 2014)(Rizos & Bika, 2012). Fakat birçok çalışmada çoklu doymamış yağ asitleri tüketiminin kalbin yapı ve fonksiyonlarına olumlu etkilediği gösterilmiştir. Düzenli Omega-3 yağ asitlerinin tüketimi düşük kan basıncı, düşük kalp hızı, düşük trigliserid düzeyi, azalmış inflamasyon ve daha iyi diastolik fonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (Auger & Schini-Kerth, 2016). Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki bu olumlu etkilerinin endotel fonksiyonlarını pozitif yönde etkilemesine bağlı olduğu düşünülmektedir(Wang & Gu 2012). Vazodilatatör ajanların biyoyararlanımının azalması ile karakterize olan endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimine önemli derecede katkı sağlamaktadır. Endotel disfonksiyonu kardiyovasküler olayların bağımsız prediktörü olarak kabul edilir. Omega-3 yağ asitlerinin endotel fonksiyonları üzerine potansiyel etkileri inflamatuvar sitokin üretimini azaltma ve endotel bağımlı vazodilatatör olan nitrik oksit salınımını arttırmasıdır(Abeywardena & Head, 2001).

Trans yağ asitleri total kolesteroldeki artış ve HDL'deki düşüş etkisi nedeni ile zararlıdır. Trans yağ asitlerinin enflamasyon, oksidatif stres, otofaji, apoptosis gibi fizyolojik süreçler ve lipid metabolizması üzerine etkileri hakkında birçok çalışmada kanıtlar elde edilmiştir. Bu biyolojik süreçlerin bir kısmının trans yağ asitleri tarafından olumsuz etkilenmesi ile kardiyometabolik sağlık üzerindeki olumsuz etkiler ortaya çıkmaktadır(Oteng, Kersten, 2020). Prospektif kohort çalışmalarının olduğu bir meta-analizde alınan enerji payında %2'lik trans yağ artışı, koroner arter hastalık riskinde %23 artış oluşturmaktadır(Mozaffarian & Walter, 2006). Toplam alınan enerjinin %1'nin trans yağ asitlerinden oluşması önerilmektedir.

Düşük ve Çok Düşük Yağlı Diyetler

Çok düşük yağlı diyet ile alınan kaloringin dağılımı %15 yağ, %15 protein ve %70 karbonhidratlardan oluşmaktadır. Yağ içeriği ise doymuş, tekli doymamış ve çoklu doymamış yağları eşit dağılımı ile oluşmaktadır. AHA(Amerika Kalp Cemiyeti) bilimsel açıklamasında, uzun dönem kilo vermede düşük yağlı diyetin tek başına etkinliğinde veriler az olmasına rağmen kanıtlar bu diyetin kardiyovasküler riskleri etkileyebileceğini göstermektedir(Parin, Lauraence & Dominique, 2005).

Yağ kısıtlamanın temel amacı, serum LDL-kolesterol düzeylerini yükselterek kardiyovasküler riski arttırdığı düşünülen doymuş yağlar ve kolesterol tüketimini kısıtlamaktır. Aynı zamanda yağların karbonhidratlara ve proteine göre daha fazla kalori içermesi, yağ kısıtlamasını obezite ile mücadelenin de parçası haline getirmiştir. Fakat dekatlardır olan bu süreçte az yağlı beslenme davranışı, beklenenin aksine KV mortaliteyi azaltmamıştır. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar ve bunların meta-analizlerinin de gösterdiği gibi doymamış yağların yerine karbonhidratların geçirilmesi serum trigliserid düzeylerinde yükselme, HDL-kolesterol düşüşü ve uzun vadede diyabeti ve obeziteyi tetiklemektedir. Toplam yağ kısıtlamanın başka olumsuz sonucu sağlık açısından faydalı olan balık, kabuklu yemiş ve bitkisel kaynaklı doymamış yağların da tüketiminin azaltmasıdır. Halbuki diyet çalışmalarında doymuş yağların doymamış yağlarla değiştirilmesi (özellikle çoklu doymamış) toplam kolesterol ve LDL-kolesterolü anlamlı oranda azaltırken, kardiyovasküler hastalık riskini ve koroner mortaliteyi de azaltmaktadır.

Sonuç

Diyetteki yağ oranını azaltmak özellikle protein ve karbonhidratlara göre daha fazla kalori içermesi nedeniyle obezite ile mücadelede temel yaklaşım haline gelmiştir. Fakat bu yaklaşım kardiyovasküler sistem üzerine beklenenin aksine olumsuz etki oluşturmaktadır. Diyetdeki yağ miktarını düşürmenin yanı sıra alınan yağın içeriğinde düzenlenmesi önemlidir. Bu amaçla diyet ile alınan doymuş ve trans yağların yerine tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri oranının artırılması kardiyovasküler korumada etkili olacaktır. Bu duruma paralel olarak Hooper ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde doymuş yağların azaltılarak modifikasyonu kardiyovasküler olayları %14 oranında azaltmıştır(Hooper & George, 2012). Bu koruyucu etki, tüketilen toplam yağ miktarının azaltılmasından ziyade yağların modifikasyonundan kaynaklanmakta olup özellikle uzun süreli(≥2 yıl) takip çalışmalarında belirgindir.

Diyet Rehberi Öneri komitesi, ACC/AHA raporunu dikkate alarak yağ tüketim kısıtlamasını kaldırarak yıllardır kabul edilen tabu yıkılmış ve “az yağlı veya yağsız diyet” kavramı kaldırılmıştır(Dietary Guidelines Advisory Committee., 2015). Bu kavramın kaldırılması ailevi hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı, diyabetes mellitus ve periferik arter hastalığı gibi yüksek riskli hasta popülasyonlarında kolesterol yüksekliğinin önemini azaltan ya da kolesterol düşürücü tedavinin sağ-kalım üzerine kanıtlanmış etkilerini kabul etmeme anlamına gelmemektedir. Kolesterol düşürücü tedavinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi birçok çalışmada ispat edilmiş olması unutulmamalıdır.

KAYNAKÇA

Abeywardena, M.Y., Head, R.J. (2001). Long chain n-3 polyunsaturated fatty acids and blood vessel function. *Cardiovascular Research*, 52, 361-371.

Aboul-Enein B.H., Puddy W.C., & Keys A.B. (2020). (1904-2004): His early works and the legacy of the modern Mediterranean diet. *J Med Biogr.* 28(3), 139-147. doi: 10.1177/0967772017727696.

Astrup, A., & Walter, C.W., (2011). The role of reducing intakes of saturated fat in the prevention of cardiovascular disease: where does the evidence stand in 2010?. *The American journal of Clinical Nutrition*, 98, 684-688.

Auger, C. & Schini-Kerth V.B. (2016). Potential of Food and Natural Products to Promote Endothelial and Vascular Health. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 68(1), 11-8.

Ayhan, İ., Çam, S.A., & Arslan, S.O. (2020). Yağ asidi kompozisyon değişikliklerinin kalp damar hastalıkları açısından önemi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 11(4), 323-333.

Brenna, J.T., & Cunnane S.C.(2009). α -Linolenic acid supplementation and conversion to n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in humans. *International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids*, 80(2), 85-91

Demirci, M. (2019). *Gıda Kimyası* (1. Baskı). Bursa: Ekin Kitabevi

Dietary Guidelines Advisory Committee. (2015). Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. *Agricultural Research Service*, 2019-09.

Hooper, L., & George, D.S., (2012) Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database System Review*. 5, CD002137.

Lichtenstein A.H., Van Horn L. (1998). AHA science advisory: very low fat diets. *Circulation*, 98, 935-939.

Mann J. (1987). Complex carbohydrates: replacement energy for fat or useful in their own right?. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 45(5), 1202-1206.

Mensink, R.P., Katan, M.B., (1992). Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 12, 911-919.

Mozaffarian, D., & Walter, C.W. (2006). Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*, 354:1601-1613.

Oteng, A.B., Kersten, S. (2020). Mechanisms of Action of trans Fatty Acids. *Advances in Nutrition*, 11(3):697-708.

Parin, P., & Lauraence, S.S., Dominique A. (2005) Diets and Cardiovascular Disease An Evidence Base Assessment. *Journal of the American College of Cardiology*, 45, 1379-1387.

Pearson T.A., Blair S.N., & Daniels S.R., (2002). AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. *American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. Circulation*, 16;106(3), 388-91.

Rizos, E.C., & Bika, E. (2012). Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 308:1024-1033.

Samur, G. (2006). *Kalp Damar Hastalıklarında Beslenme*. Ankara: Sinem Matbaacılık.

Semma, M. (2002). Trans fatty acids: Properties, benefits and risks. *Journal of Health Science*, 48(1), 7-13.

Şahingöz, S.A., (2007). Omega-3 yağ asitlerinin insan sağlığına etkileri. *Gazi Üniversitesi endüstriyel Sanatlar Eğitim Fakültesi Dergisi*, 21, 1-13.

Uçar, E., Alim, N.E. (2020). Kardiyovasküler Hastalıklarda Diyet Posasının Rolü. *Türkiye Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 3(1), 1-10.

Wang, Q., & Gu, D. (2012). Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*, 221, 536-543.

Wen Y.T., & Gao Q. (2014). Effects of omega-3 fattyacid on major cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases*, 24, 470-475.

Gelişmekte Olan ve Gelişmiş Ülkelerde Sağlık Politikaları

Enes Ahmet GÜVEN

Gelişmekte Olan Ülkelerde Sağlık Politikaları

Gelişmişlik kavramının içeriğine bakacak olursak birçok yönden farklı tanımlama ve kriterlerle karşılaşırız. Bu ekonomik açıdan yapıldığında daha çok sanayileşme düzeyi ve milli geliri içermektedir.

İnsani Gelişme Göstergesi (*Human Development Index*), Dünya'daki ülkeler için yaşam uzunluğu, okur-yazar oranı, eğitim ve yaşam düzeyi doğrultusunda hazırlanan bir ölçümdür. İnsanların düzgün yaşaması, özellikle çocuk hakları için bir ölçüt teşkil eder. Bu araştırma sonucunda bir ülkenin gelişmiş, gelişmekte olan ya da gelişmemiş bir ülke olduğu; bunun yanı sıra ekonomisindeki etkinin yaşam niteliği ne düzeyde etkilediğini gösterir (UNDP İnsani Gelişme Raporu, 2022).

İnsani Gelişme Göstergesi ülkelerde başlıca şu gelişimleri göz önünde tutar:

- ❖ Uzun ve sağlıklı bir yaşam: Ölçümü ortalama yaşam süresi ile yapılır.
- ❖ Bilgi: Ölçümü okur-yazar oranı (2/3'ü) ve ilkökul, lise ve üniversite kayıtları yüzdesi (1/3'ü) ile yapılır.
- ❖ Yaşam düzeyi: Ölçümü kişi başına düşen gelir ve alım gücünün Amerikan Doları'ndan hesaplanmasıyla yapılır

Türkiye 2022 yılındaki değerlendirmeye göre “Çok Yüksek” skora sahip olup tüm ülkeler arasında 48. Sırada gösterilmiştir. İnsani Gelişme Göstergesi puanı 0.83'tür (UNDP İnsani Gelişme Raporu, 2022). Çoğu gelişmekte olan ülke diğer ülkelerdeki deneyimlerden de etkilenerek sağlık politikaları aracılığıyla daha iyi bir sağlık hizmeti sunma yolunda önemli adımlar atmaktadır. Gelişen demokrasi ortamı ve ekonomik büyüme sayesinde devletlerce sağlık sektörüne daha çok kaynak ayrıldığı söylenebilir. Sağlık politikaları geçtiğimiz yüzyılın ortalarından itibaren hayat kurtarıcı teknolojinin ve bilginin yayılmasında, zengin ve fakir ülkelerdeki doğumda beklenen yaşam süreleri arasındaki farkın kapatılmasında etkili olmuştur. Sağlık politikalarının aşması gereken önemli sorunlar devam etmektedir. Bunlar savaşlar, fakirlik, pandemiler, HIV/AIDS olarak sıralanabilir (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015).

Yönetim Yönünden Sağlık Politikaları

Gelişmekte olan ülkelerdeki politika yapıcılar sağlığı ve refahı artırmak için yeni bir eylem modeli aramaktadır. Sağlık alanında yöneticinin görevi, kanıta dayalı bilgilerle uyumlu ve düzgün geliştirilmiş politikalar çerçevesinde hareket etmektir. Sağlık sektöründe politika belirleme süreci giderek karmaşıklaşmaktadır. Sağlık çalışanları, politika belirleyiciler, planlayıcı ve kaynak ayırıcılar üç önemli sorunla baş etmek zorundadır. Bunlar sırasıyla çeşitlilik, karmaşıklık ve değişimdir. Gelişmekte olan ülkelerde farklı coğrafik bölgeler arasında büyük çeşitlilik mevcuttur. Ekolojik ve coğrafik faktörler sağlığın önemli belirleyicisi olmuştur. Sosyoekonomik ve kültürel belirleyiciler de bu çeşitliliğe ayrıca katkı sağlarlar.

Tablo 1. Gelişmekte Olan Ülkelerin Sağlık Sistemlerinde Görülen Sorunlar

	Birikmiş Sorunlar	Yeni Gelişenler
--	-------------------	-----------------

İnsan Faktörleri	Sık görülen enfeksiyonlar	Yeni görülen enfeksiyonlar
	Malnütrisyon	Sakatlıklar
	Üreme sağlığı problemleri	Kronik hastalıklar
	Kişilerin sağlık farkı	Politik baskılar
	Eşitsizlikler	Değişen talepler
Kurumsal Faktörler	Yetersiz kapsama	Artan harcamalar
	Düşük kaliteli hizmet	Yetersiz teşvik
	Paylaşımındaki verimsizlik	Madde güvencenin olmayışı
	Sevk zincirinde bozukluk	Hasta memnuniyetsizliği
	Kurumların yönetimindeki eksiklikler	Sistemin yönetimindeki eksiklikler

Tablo 1’de görüldüğü üzere karmaşıklık sağlık alanında baş edilmesi gereken bir diğer sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Gelişmiş ülkeler eski sorunlarını çözüp yeni sorunlarla yüzleşirken, gelişmekte olan ülkeler 3 önemli hastalık yüküyle uğraşmak zorundadır.

- ❖ Henüz tamamlanamamış bir görev olan bulaşıcı hastalıklar, malnütrisyon ve aile planlaması hizmetleri
- ❖ Kronik hastalıklar ve sakatlıkların artmaya başlaması
- ❖ Küreselleşmeyle ilişkili sağlık sorunları (AIDS, İnfluenza, SARS-COV gibi pandemiler, sigara ve diğer uyuşturucu türlerinin kullanımı, iklim değişikliğinin etkileri, zararlı yaşam stilleri)

Hastalık yükleriyle ilgili yapılan yeni çalışmalarda Afrika’da çocuklar için bulaşıcı hastalıkların, erişkinler için kronik hastalıkların en önemli sorun olduğu tespit edilmiştir. 2002-2020 mortalite projeksiyonlarının karşılaştırılmasına göre tüberkülozun mortalitesinde %5’lik bir düşüş yaşanacağı, AIDS’in mortalitesinin %3’lere çıkacağı, diyabet ve trafik kazası sebepli mortalite hızının her yıl %1 artarak alarm seviyesine geleceği öngörülmüştür (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015). Ekonomik ve sosyal değişikliklerin de sağlığa olan etkisi yadsınamaz. Örneğin İkinci Dünya Savaşının hemen sonrasında daha devletçi yaklaşımlar popülerken, 1980 ve 1990’larda bu durum değişmiş ve liberal akımlar ön plana çıkmış ve bunun sonucunda halk sağlığı alanındaki yatırımlar yavaşlamıştır.

Sağlık Reformları

Sağlık sektöründe reformların amacı hakkaniyeti ve verimi artırmaktır. Reformları 4 başlıkta inceleyelim;

1. Sistemik Düzey (Hizmete erişimi sağlamak, yeni finansal modeller geliştirmek, idare ve hizmet fonksiyonlarını ayırmak)
2. Programatik Düzey (Müdahale paketlerinin yarar/zarar dengesine göre belirlenmesi)
3. Organizasyonel Düzey (Kaliteyi artırma stratejileri, hizmet sağlayıcılarda tercih şansını arttırmak)
4. Yardımcı Düzey (Araştırmalara, gözlem ve değerlendirmelere olan güveni arttırmak, insan kaynaklarını ve teknolojik altyapıyı geliştirmeye teşvik etmek)

Sağlık hizmetlerinin planlanması ve yönetiminde yerelleşme, yapısal reformlar için bir ortak gelecek olarak gözükmemektedir. Özellikle çok büyük coğrafyaya yayılmış, nüfusu dağınık ülkelerde hükümetin merkezden etkili bir şekilde sağlık hizmetlerini yönetmesi çok zordur. Bu sistemle merkezdeki kurum ulusal hedefleri, performansla dayalı teşvikleri belirler ve bu hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını izler. Bu sistemin kazanımları ise hizmetlerin dağıtımında ve teknik verimlilikte iyileşme, yerel ihtiyaçlara özgü organizasyonel yeniliklerdir.

- Yerleşme sisteminin etkinliğini ölçmek için 3 önemli kriter şunlardır:
- 1) Merkezden periferik ne kadar yetki aktarılacağı
 - 2) Yerel yetkililerin artan yetkilerini nasıl kullanacağı
 - 3) Yapılan bu seçimlerin sağlık sistemine ne gibi etkileri olacağı

Politika Belirleyiciler İçin Araçlar

Gelişmekte olan ülkelerdeki politika belirleyiciler her zaman eldeki en iyi kanıt rehberliğinde hareket etmezler. Örneğin gelişmiş ülkelerdeki sağlık modellerini kopyalama yoluna giderler ve bunun için özel tedavi hizmetlerine ve büyük hastane inşaatlarına yatırım yaparlar. Ancak bütçe kısıtlamaları sebebiyle gelişmekte olan ülkeler sağlıkta önceliklerini belirleyip mümkün olan en az bütçeyle en etkili sağlık hizmetini vermelidirler.

- Sınırlı kaynakların doğru tahsisi için göz önünde bulundurulması gereken 4 süreç:
- 1) Müdahalelerin sağlık etkileri ve maliyeti
 - 2) Müdahalelerin kamu yararına olması (Yapılmazsa çok yüksek harcamalara yol açması)
 - 3) Hakkaniyeti sağlama ve insanların fakirleşmesini önleme
 - 4) Sağlık sisteminin yeni müdahaleler yapılmasına imkan vermesi

Hastalık Yükleri ve Öncelikleri Belirleme

Bu konuda sıklıkla DALY kullanılır. Kısaca kaybedilen sağlıklı yaşam yılı demektir. 2010 yılında yapılan bir çalışmaya göre kronik hastalıkların DALY içindeki yüzdesi 43'ten 54'e yükselmiştir (Murray et al, 2012). DALY'nin yararlı bir ölçüt olduğu kanıtlanmıştır ancak sadeleştirmek için üzerinde çalışılması gereken bir konudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu konuda düşük ve orta gelirli ülkelerin veri toplama setlerini geliştirerek kendi hastalık yüklerini doğru tahmin etmede daha başarılı olacaklarını öngörmektedir. Müdahalelerin kamu yararına olmasına örnek olarak da vektör kontrolü ve çevresel risklerin sürveyansı örnek olarak gösterilebilir. İnsanların yıkıcı sağlık harcamalarına maruz kalıp fakirleşmesi de müdahale gerektiren başka bir sorundur. 2000'li yılların başında Meksika'da üç milyon insanın bu durumdan muzdarip olduğu görülmüş ve hükümetin Seguro Popular (Popüler Sağlık Sigortası) isimli bir programı başlatmasına neden olmuştur. Programın 2012 yılında hedeflerine ulaştığı ve artık insanların finansal açıdan güvencede olduğu bildirilmiştir. Sosyoekonomik açıdan gelişmiş bölgelerde DALY'nin sakatlığa bağlı kaybedilen yaşam yılı komponenti baskın, özellikle Sahra Altı Afrika gibi çok düşük gelirli bölgelerde DALY'nin ölümlere bağlı kaybedilen yaşam yılı komponenti baskındır. Tüm dünyada son 30 yıl içerisinde DALY'nin YLL komponenti yani ölümlere bağlı kaybedilen yaşam yılı azalırken YLD komponenti yani sakatlığa bağlı kaybedilen yaşam yılı artmıştır. Ayrıca 1990-2010 yılları arasında DALY içerisindeki yükü artan hastalıklar; iskemik kalp hastalıkları, inmeler, sırt ve bel ağrıları, trafik kazalarına bağlı yaralanmalar, majör depresif bozukluklar, diyabet, boyun ağrıları ve akciğer kanseri olmuştur (Murray et al, 2012). Türkiye için yapılan ilk ve son çalışmanın raporu 2004 yılında yayınlandığı için ülkemizdeki hastalık yüklerindeki değişimini henüz ölçememekteyiz (Ünüvar, 2004).

Sağlık Sisteminde Performans Değerlendirmesi

2001 yılında DSÖ'nün düzenlediği bir toplantıda akademisyenler ve yetkililerle birlikte sağlıkta performans değerlendirmesinin nasıl olacağı geniş boyutlarda tartışılmıştır. DSÖ ulusal sağlık bilgi sistemlerini güçlendirilmesinin sağlığı ölçmeyi kolaylaştıracağını belirtmiştir. Bu konuda özellikle orta gelirli ülkelere örnek olarak da Meksika'da 2000-2006 yılları arasında yapılan değişikliklerden bahsetmiştir. Bu yıllar arasında bir takım sağlık koşulları ve hizmet kriterleri ülke genelinde sistematik olarak kaydedilmiş ve yıllık olarak değerlendirilmiştir. Toplam 14 müdahalenin değerlendirilmesi sonucu en fakir eyaletteki kapsama %54'lerde iken, başkentte %65 olarak bulunmuştur. Bu da basit sağlık müdahalelerinin diğer sağlık göstergelerinden çok daha etkili ve eşit bir şekilde sonuç verdiğini göstermiştir (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015).

Sağlık Hizmetlerinin Finansmanı

DSÖ 2005 yılında yayınladığı raporda sağlık hizmetlerinin finansmanının etkililiği ve sürdürülebilirliğinin korunması için 5 anahtar politikaya değinmiştir.

- 1) Düşük gelirli primlerini ödemesi için devlet desteğini arttırmak ve hedefi iyi belirlemek
- 2) Ödemelerdeki dalgalanmaya karşı insanları korumak
- 3) Kişilerin ödeme limitlerini doğru biçimde belirlemek
- 4) Eğer yerel düzenlemeler varsa onlara bu konuda teknik destek sağlamak
- 5) Resmi ödeme sistemini tesis etmek ve güçlendirmek

Çin 2003 ve 2010 yılları arasında sağlık sigortası kapsamında olan nüfusunu %30'dan %90'lara çıkarmıştır. Bunun bir sonucu olarak son 20 yılda kişi başına düşen sağlık harcaması miktarı da 65 yuandan 1500 yuana çıkmıştır (Oxford Textbook of Global Public Health, 2015).

Sağlıkta İnsan Gücü

Düşük gelirli ülkelerde sağlık alanında çalışan sayısı istenilenin oldukça altındadır. Eğitilmiş sağlık personelinin göç ederek daha gelişmiş ülkelere gitmesi de bu duruma olumsuz etki yapmaktadır. Örneğin DSÖ'nün 2010 yılında yayınladığı rapora göre Afrika kıtasında çoğunluğu hemşire olmak üzere 1 milyon sağlık personeli ihtiyacı vardır (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015).

Sonuçlar

Politika belirlemede hem kanıta dayalı bilgiler hem de sonuç odaklı yaklaşımların önemli bir yeri vardır. Dikkatli bir planlama ve başarılı bir yönetim sayesinde sınırlı kaynaklarla dahi önemli sonuçlar alınabilir. Düşük harcamalarla iyi sağlık politikası yürüten ülkeler aynı durumdaki diğer ülkelere de ilham kaynağı olabilir. Politika belirleyiciler henüz tamamlanmamış önemli sorunlara öncelik vermelidir. Örneğin veba halen birçok ülkede can kaybına yol açmaktadır. Hızlandırılmış bağışıklama programları, temiz gıda ve su sağlanması, çocuklarda sık görülen hastalıkların uygun tedavisinin sağlanması ve gebelikte ve doğumda uygun bakımın sağlanması gerekmektedir. Ayrıca gelişmekte olan ülkeler üzerinde daha zor görevler de bulunmaktadır. Yeniden görülen enfeksiyonlar, yeni virüslerin ortaya çıkmasıyla yaşanan pandemiler, AIDS'in sağlık sistemine getirdiği yük ve yeni oluşan kronik hastalıklar bunların başında gelmektedir. Bunlar daha zor ve pahalı yatırımları da beraberinde getirmektedir. Bununla birlikte gelişmekte olan ülkeler bu yüklerle başa çıkabilmek için sağlık sistemlerini güçlendirmeli ve oluşacak yeni sorunları zamanında tanımlamalıdır.

Gelişmiş Ülkelerde Sağlık Politikaları

Gelişmiş ülke tanımlamasına giren ülkeler OECD ülkeleri ve OECD'ye üye olmayan 6 Avrupa bölgesi ülke olarak tanımlanmıştır.

1)Batı Grubu: Avusturya, Belçika, Kıbrıs, Danimarka, Fransa, Almanya, Yunanistan, İzlanda, İrlanda, İtalya, Lüksemburg, Malta, Hollanda, Norveç, Portekiz, İspanya, İsveç, İsviçre, İngiltere, İsrail

2)Eski Komünist ülkeler: Bulgaristan, Çek Cumhuriyeti, Estonya, Macaristan, Litvanya, Letonya, Polonya, Romanya, Slovakya, Slovenya

3)Diğer OECD ülkeleri: Japonya, Güney Kore, Kanada, A.B.D, Avustralya, Yeni Zelanda

Başarılar ve Başarısızlıklar

5 yaş altı çocuk ölümleri ve erişkinlerin prematüre sayılan ölümlerinin engellenmesi ilk amaç olarak sayılabilir. 5 yaş altı çocuk ölümlerinde en iyi başarıyı %96 azaltımla Portekiz gerçekleştirmiştir. Batı Avrupa ülkelerinin medyan değeri %83 azaltım, eski komünist ülkelerin medyan %76, ABD'nin %74'tür (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015).

Bazı eski komünist ülkelerde özellikle erkeklerde beklenen yaşam süresinin azalması dikkat çekicidir. Özellikle Bulgaristan %30'luk artışla başı çekmektedir. Erken ölümlerin en çok azaldığı ülkeler ise Güney Kore ve Avusturalya olarak gözükmektedir. Kadınlarda doğuştan beklenen yaşam süresi sadece Litvanya ve Letonya'da azalmış gözükmektedir (Salomon, 2012). Özellikle eski komünist ülkelerde erkeklerde doğumda beklenen yaşam süresinin gerilemesinin sebebi olarak Soviyet rejimi sırasında Shemashko Sistemi olarak bilinen halk sağlığı uygulamalarının oldukça iyi çalışması ve sistemden çıkan ülkelerin kendi politikalarını oluşturmakta gecikmeleri söylenebilir (Salomon et all, 2012).

2010 Global Hastalık Yüğü Çalışmasına göre Batı Avrupa'da kardiyovasküler hastalıkların DALY'e etkisi Orta Avrupa'ya göre 2 kat fazla olarak gözükmektedir. Yine bu çalışmaya göre ölümlere en çok etki eden risk faktörleri (Salomon et all, 2012)

- 1) Fizyolojik risk faktörleri (yüksek kan basıncı, kolesterol, kan glikoz düzeyi)
- 2) Diyet ve Fiziksel aktivite (Yağ, tuz, sebze-meyve tüketimi)
- 3) Alkol
- 4) Sigara

1990-2010 yılları arasında bu risk faktörlerinin azalmadığı söylenebilir.

Halk Sağlığı Başarılarını Gösteren Çalışmalar

10.000 araç başına düşen trafik kazasına bağlı ölüm ve yaralanmalar geçtiğimiz yüzyılın ortalarından itibaren düşüş göstermiştir. Bunda 1970 yılında ilk kez uygulanmaya başlanan emniyet kemeri takma zorunluluğu, 1976 yılında başlayan araç içi alkol solunum testi, 1989 yılından itibaren yapılan ve medyanın da aracılık ettiği güvenli sürüş kampanyaları etkili olmuştur. Bu büyük başarılarla rağmen trafik kazalarına bağlı yaralanmalar gelişmiş ülkelerin hastalık yükü sıralamasında halen 8. sırada yer almaktadır. Trafik kazalarına bağlı yaralanmaların önlenmesi alınan önlemlerin sonuçlarının kısa sürede görülmesi sebebiyle yürütülen politikaların nasıl sağlık etkisine dönüştüğünün anlaşılması açısından iyi bir alandır. Müdahale çalışmalarının yakından izlendiği Avusturalya'da 1960'larda 10.000 kayıtlı araç başına yıllık 9 ölüm meydana gelirken günümüzde bu 9 kat azalarak 1 seviyesine gelmiştir. Halen bazı ülkelerde 10.000 kayıtlı araç başına 0.6'dan az iken (İsveç, İsviçre, İzlanda, Finlandiya, Malta) bazı ülkelerde (Letonya, Romanya, Güney Kore) 3.0'ın üzerindedir (Oxford Textbook of Global Public Health, 2015).

Trafik kazalarından ölümler Dünya genelinde her ne kadar azalsa da halen sekizinci en sık ölüm sebebidir. 2030 yılı için yapılan ölüm sebepleri projeksiyonunda trafik kazalarının rölatif artış göstererek beşinci sıraya çıkacağı öngörülmüştür (WHO Global Status Report on Road Safety, 2018). Yani sorun önemini ve güncelliğini önümüzdeki yıllarda da koruyacaktır. Önlenebilir olması sebebiyle de halk sağlığının önem verdiği alanlardan biri olmaya devam edecektir. Alınması gereken acil kontrol önlemleri de oldukça çok bileşenlidir. Sürücü davranışları (alkollü araç kullanma ve hız limitlerini aşma) araçların ve yolların yeniden dizayn edilmesi gibi.

Tütün kullanımı ve akciğer kanseri arasındaki ilişki ilk kez 1950'de yayınlanmış. Çalışmada sözü edilen 37 ülkeden A.B.D ve İsviçre hariç tüm ülkeler 2010 yılından itibaren tütünle mücadele başlatmışlardır. Bu mücadele aslında son 60 yıldır verilmekte olduğu için tütünle mücadele konusunda şu an yapılanlar daha önce denenmiş ve en üst düzeyde politik desteği de almışlardır (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015). Avusturalya'da 1987'de ilk kez tütün şirketlerinden ek vergi alınması için yasa çıkarılmış ve bu toplanan fon sağlığın geliştirilmesi programlarında kullanılmış. 2008'de Dünya Sağlık Örgütü raporunda sigaraya karşı yapılabilecek en

iyi 6 eylemi MPOWER sloganıyla özetlemiştir. Bu sloganın açılımı aşağıda verilmiştir (WHO Global Tobacco Epidemic Report, 2015).

- 1-Monitoring (Tütün kullanımını ve önleme programlarını izleme)
- 2-Protect (İnsanları tütün kullanımına karşı koru)
- 3-Offer (Bırakmak isteyenlere yardım et)
- 4-Warn (Tütün kullanımının içerdiği zararlar konusunda insanları uyar)
- 5-Enforce (Tütün reklam ve promosyonlarına yasak getir)
- 6-Raise (Tütün sektöründeki vergileri arttır)

Tüm dünyada tütün kullanım prevalansı 2007 yılında %23 iken 2013 yılında %21'e düşmüş gözükmektedir. Tüm dünyada erkeklerde tütün kullanım prevalansı kadınlara göre daha fazladır. Uygulanan politikalar neticesinde bir paket sigaraya erişim Ukrayna, Brezilya, Pakistan, Türkiye gibi ülkelerde zorlaşırken; Çin, Hindistan, Endonezya gibi özellikle nüfusu kalabalık ülkelerde kolaylaşmış gözükmektedir (WHO Global Tobacco Epidemic Report, 2015).

Gelişmiş ülkelerin dolaşım sistemi hastalıklarına bağlı kaybedilmiş yaşam yılları 1990'dan 2010'a kadar gerileme göstermiştir. Dolaşım sistemi hastalıklarında üç temel risk faktörünü tanımlayacak olursak yüksek kan basıncı, yüksek kan kolesterol düzeyi ve sigara kullanımınıdır. Sigara kullanımı hariç diğer risk faktörlerinin azaltılmasında anti hipertansif ilaçlar ve kan kolesterol seviyesini düşüren ilaçların kullanıma girmesi ve sağlık yaşam stillerinin özendirilmesi etkili olmuştur. 1960'larda yapılan çalışmalarda yerel yemek kültürlerinin kardiyovasküler risklerle doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Akdeniz ülkeleri ve Japonya gibi ülkelerin kültürü riski azaltırken özellikle Avrupa'nın kuzeyinde riskin oldukça arttığı gösterilmiştir (WHO Global Status Report On Noncommunicable Diseases, 2014).

Halk Sağlığı Alanında Gözlenen Başarısızlıklar

Gelişmiş ülkelerin hemen hepsinin başarısız olduğu bir konu obezite prevalansının artması olarak göze çarpmaktadır. DSÖ'ye göre 2000 yılından bu yana tüm yaş gruplarında obezite prevalansı artmıştır. Halen en yüksek prevalansın Kuzey Amerika kıtasında olduğu söylenmektedir (WHO World Health Statistics, 2022). Nüfus ve sağlık araştırmalarından elde edilen verilerin analizine göre 2010–2019 gösterileri sırasında düşük ve orta gelirli ülkelerde obezitenin eğitim düzeyi ve ekonomik durumla ilişkisi gösterilmiştir. 15-49 yaş arası obezite prevalansı genel olarak daha fazla geliri olan ve daha eğitimsiz gruplarda yüksek olma eğilimindeydi (WHO World Health Statistics, 2022).

Endüstrileşme çağının başında noktasal kirlenmeler bölgesel olarak sağlığı etkilemiştir. Aradan yıllar geçtikçe endüstrileşmenin yayılmasıyla birlikte oluşan kümülatif etki büyük ölçekte doğaya zarar vermeye başlamıştır. İnsan kaynaklı iklim değişikliği çevreyi ve ekolojik dengeyi bütünsel olarak etkilemektedir. Bu etkiler ozon tabakasının incelmeye, toprak kayıpları, yeraltı sularının kirlenmesi, nitrojen-fosfor döngüsünün bozulması ve biyoçeşitliliğin azalması olarak sayılabilir (Oxford Textbook of Global Public Health, 2015).

Dünya Sağlık Assamblesi'nin 2008 yılındaki toplantısındaki rapora göre bu etkilerin sonuçları maddeler halinde bakacak olursak şu şekilde listelenebilir (McMichael AJ, 2008).

- ❖ Gıda üretiminin sendeye uğraması
- ❖ Sel ve fırtınalarda artış
- ❖ Su kıtlığı
- ❖ Aşırı sıcaklar
- ❖ Vektörel hastalıkların dağılımında değişiklikler

Gelişmiş ülkelerdeki hükümetler ve halk sağlığı profesyonellerinin iklim değişikliği sorunu konusunda yapması gerekenler de 3 başlıkta toplanmıştır

1) Altı yılda bir yapılan Hükümetler Arası İklim Değişikliği Paneline (IPCC) Halk Sağlığı uzmanlarının katılımını sağlamak

2) Hem sağlık hem iklim değişikliği konusunda etkili olacak stratejileri benimsemek (Örneğin Ulaşım politikaları insanları fiziksel aktiviteye yönlendirip aynı zamanda karbon emisyonuna da iyi gelebilir.)

3) Bütün değişikliklerde sağlık sistemini öncü ve örnek olarak sunmak

2015 yılında yayınlanan Küresel İklim Değişikliği Raporuna göre nüfusunun 4 katı oranında karbon emisyonuna sahip A.B.D kirletici ülkelerin başını çekmektedir. OECD ülkeleri arasındaki performansa baktığımızda başta Danimarka ve İsveç olmak üzere sadece Kuzey Avrupa ülkelerinin bu konu hakkındaki performansı tatmin edici gözükmektedir. Türkiye en kötü skorlu ülkeler arasında yer almaktadır (CDP Global Climate Change Report 2015, & Climate Action Network The Climate Change Performance Index,2015).

Halk Sağlığı İçin Diğer Belirleyiciler

Toplumun genel sağlık düzeyini etkileyen 5 temel unsur vardır (Oxford Textbook Of Global Public Health, 2015).

Bilimin Seviyesi

Genel olarak bilimsel kapasitenin artırılması sağlık düzeyine olumlu yansımaktadır. Özellikle sağlık alanında ulusal araştırmaların artırılmasıyla sorunların erken tespiti sayesinde ise sağlığa ayrıca olumlu katkı sağlar.

Gelir Seviyesi

Diğer her koşul eşitken bile sadece gelirin yüksek olması sağlığın önemli bir belirleyicisidir. Geliri yüksek olan ülkelerde yollar ve araçlar daha güvenli olacaktır. Gıda maddelerine erişim kolaylaşacak ve insanlar tek tip beslenme yerine daha geniş bir beslenme spektrumuna sahip olacaktır. Bu da hem malnütrisyonu hem obeziteyi önlemeye katkı sağlayacaktır. Ancak sadece gelirin yüksek olması diğer faktörleri ekarte ettirmez. Örneğin Bulgaristan ve Macaristan kişi başına düşen milli gelirlerini son yıllarda iki katına çıkarmış olsalar bile doğumdan beklenen yaşam süresi azalma göstermiştir. Bir diğer örnek olarak A.B.D kişi başına gelirden 3.sırada olsa bile ortalama yaşam beklentisinde gelişmiş ülkeler içinde son sıralardadır.

Değerler

Geleneksel değerler ve dini değerlerin yaşam tarzı üzerindeki etkisi sağlığa direkt ve doğrudan etkide bulunur. Örneğin Asya ülkelerinde beslenme tarzına bağlı olarak obezite görülmemesi veya müslüman ülkelerde alkol kullanımına bağlı sorunların çok daha az gözükmesi olağandır.

Şirketlerin Gücü

Tütün ve yiyecek endüstrisi insanların sağlıksız davranışlarını destekler niteliktedir. Bu yüzden şirketlerin herhangi bir politika belirleyici aktivite içinde olmaları yasaklanmalıdır. Aksi halde sağlıksız kamu politikaları yoluyla halk sağlıksız ürün kullanımına teşvik edilebilir.

Politik Ekonomik Görüşler

Özellikle iki zıt akım olan sosyalist görüş ve liberal görüş arasındaki farklılıklar halk sağlığı politikalarına ve sağlığa etki edebilmektedir. Sağlıkta sosyal eşitliğin halk sağlığının temel ilkelerinden birisi olduğunu düşünecek olursak sosyalist görüşlerin halk sağlığı politikalarını daha çok destekleyen tarafta olacağı düşünülebilir. Örneğin kamunun sağlık alanındaki yatırımları liberal ekonomilerde daha olumsuz karşılanmaktadır. Bir başka farklılık da iki görüş arasındaki özgürlük

kavramıdır. Liberal görüş bazı zorlayıcı yasaların karşısında durabilir. Örneğin sigara içme yasağı uygulaması çoğunlukla liberal görüşün tepkisini çeker. Bu da bazı reformların yapılmasını güçleştirebilir.

Sonuçlar

Bu bölümde 37 gelişmiş ülkenin sağlık değişkenleri incelenmiştir. İncelenen ülkelerin kültürleri, ekonomik ve politik tarihleri arasında farklılıklar mevcuttur. Son 40 yıl içerisinde gelişmiş ülkelerin 5 yaş altı çocuk ölümlerini azaltma konusunda oldukça başarılı oldukları söylenebilir. Belirli konularda başarılarına rağmen gelişmiş ülkelerin de halk sağlığı alanında bazı sorunları devam etmektedir. Bunların başlıcaları artan obezite prevalansı ve iklim değişikliğiyle yetersiz mücadele olarak görülmektedir. Orta ve uzak gelecekte iklim değişikliğinin geniş ölçekli zararlı etkileri izlenecektir. Bu etkilerle yüzleşmenin bir sonucu olarak ekonomik sosyal ve halk sağlığı alanlarında yenilenme kaçınılmaz olarak devam edecektir.

Türkiye'nin Politikaları ve Sağlık Sonuçları

Sağlık hizmetlerinde reformlara iki farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlardan ilki Uluslararası Para Fonu (IMF) ve Dünya Bankasının desteklediği piyasa modeli iken, diğeri DSÖ ve UNICEF gibi kuruluşların desteklediği sosyal modeldir. Piyasa modeli ile; hizmet sunumu ve finansmanın ayrılması, özel sektörün hizmet sunumu, kullanıcıların ödeme yapması gibi konular hedeflenmektedir. Sosyal model ile; kamu hizmeti sunumu, hükümet finansmanı, toplumsal katılım gibi ögeler hedeflenmektedir (Günaydın, 2012)

2003 yılında açıklanan Sağlıkta Dönüşüm programının ilkeleri aşağıda sıralanmıştır (Başol& Işık 2015).		
-İnsan		merkezlilik
-Sürdürülebilirlik		
-Süreklilik	kalite	gelişimi
-Katılımcılık		
-Uzlaşmacılık		
-Gönüllülük		
-Güçler		ayrılığı
-Desantralizasyon		
-Hizmette rekabet		

Bu ilkeler göz önüne alındığında Türkiye'nin 2003 yılı itibariyle "Piyasa Modeli" yönünde adımlar attığı ortadadır. Sağlıkta Dönüşüm Programı çerçevesinde yapılanlar ise şöyle özetlenebilir (Başol & Işık, 2015)

1. Performansa dayalı ek ödeme sistemi getirilmiştir. Böylece sağlık kurumları birim hizmet başına belirli ödeme almışlardır. Rekabeti arttırmak için getirilen sistem muayene ve benzeri işlemlerde artışla sonuçlanmış ve sonuç olarak sağlık harcamalarının artışına sebep olmuştur.
2. Aile hekimliği sistemine geçilmesiyle birlikte sevk şartı kaldırılmış böylece hastanelerin poliklinik hizmeti verilmesinin önü açılmıştır. Bu da birinci basamak sağlık hizmetlerinin atlanarak ilk başvuru yerlerinin hastaneler olmasına sebep olmuştur
3. Referans fiyat uygulaması ve ilaç geri ödemelerindeki düzenlemeler ile SGK'nın ilaç başına yaptığı ödeme miktarı azaltılmıştır. Ancak bunun olumsuz bir sonucu bazı önemli ilaçların ödeme kapsamından çıkarılması olmuştur.
4. Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kurularak tüm kurumlar tek çatı altında toplanmış ve tek tip prim ödemesine geçilmiştir. Bu durumun en olumlu yanı tüm kamu

hastanelerinin tek çatı altında toplanması ve herkese hizmet vermeye başlaması olmuştur.

Türkiye’de son 20 yılda sağlıkta finansman konusundaki değişimlere bakacak olursak toplam sağlık harcamasının GSYİH içindeki payının %5,2’den %3,9 a indiğini görmekteyiz. Cari sağlık harcamasının GSYİH içindeki payında Türkiye karşılaştırılan ülkeler içinde son sırada yer almaktadır. Kamunun sağlık harcamalarındaki payı OECD ortalamasının üzerindedir. Kişi başına düşen cari sağlık harcamasında Türkiye 2019 yılı verilerine göre OECD ülkeleri arasında halen sondan üçüncü sıradadır (Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı, 2020).

Cepten yapılan sağlık harcamalarında (reel) kişi başına düşen miktarın yıllar içerisinde ılımlı bir artış trendi gösterdiği görülmektedir. Tüm sağlık harcamalarının içinde cepten yapılan sağlık harcaması giderek azalmaktadır. Hanehalkı nihai tüketim harcamaları içinde cepten yapılan sağlık harcamaları oranının uluslararası karşılaştırılmasına bakıldığında ise Türkiye yine sondan ikinci sıradadır. Bu da ülkemizde hane halkının harcamalarında sağlığa ayrılan payın az olduğuna dikkat çekmektedir (Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı, 2020).

Sağlık sektöründe çalışan sayısının yetersizliği de gelişmekte olan ülkelerin aşması gereken konulardan biridir. Türkiye’de çalışan toplam hekim sayısı son 20 yılda %90 civarında artmış gözükmemektedir. Çalışan toplam ebe-hemşire sayısı da son 20 yılda yaklaşık %200’den fazla artmıştır. Türkiye’de 100.000 kişiye düşen hekim sayısı 205 iken, OECD ülkeleri ortalaması 356, AB ülkeleri ortalaması 389’dur. Bu konuda hedeflenen refah seviyesindeki ülkelere göre oldukça geride olduğumuz ortadadır. 100.000 kişiye düşen ebe-hemşire sayısına baktığımızda Türkiye’de 342 iken, Dünya ortalaması 286, OECD ortalaması 919’dur (Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı, 2020).

Türkiye’de doğuştan beklenen yaşam süresi son 15 yıl içerisinde 72,5’den 78,6’ya yükselmiştir. Kadınlarda 81,3 erkeklerde 75,9’dır. Dünya ortalamasının 72,8 olduğu göz önüne alındığında Türkiye’nin genel ortalamadan daha iyi olduğu söylenebilir. Hedef ise OECD ortalaması olan 81,0’ı yakalamak olmalıdır. Bir diğer önemli sağlık göstergesi olan bebek ölüm hızında Türkiye 1000 canlı doğumda 8,5 ile Dünya ortalaması olan 27,4’e göre çok daha iyi durumdadır. Ancak Avrupa ve üst gelir grubu ülkelerin 1000 canlı doğumda 3 ile 5 bebek ölümü yaşadığı düşünülürse hedeflenmesi gereken düzeyler daha net görülmüş olur. Anne ölüm oranı 100.000 canlı doğum için 13,1 olarak hesaplanmıştır. OECD ortalaması olan 100.000 canlı doğum için 8,5’i yakalamamız için halihazırda devam eden uygulamalara ek olarak başta halkın eğitimi seviyesini arttırmak üzere bir takım önlemler alınması elzemdir (Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı, 2020).

Türkiye’nin AIDS, tüberküloz, kızamık gibi bulaşıcı hastalıkların insidansında diğer ülkelere kıyasla daha iyi durumda olduğu görülmektedir. Tütün kullanımı prevalansında ise diğer OECD ülkelerine kıyasla daha kötü durumda olduğu görülmektedir. Türkiye 2019 yılı verilerine göre her gün tütün kullanan kişi prevalansında %28 ile 35 OECD ülkesi içerisinde 2. sıradadır. Ancak DSÖ uygulanan doğru kamu politikaları sebebiyle Türkiye’yi tütün kullanımının önlenmesi açısından başarılı ülkeler arasında saymaktadır (Sağlık Bakanlığı İstatistik Yıllığı, 2020).

Bütün bu politikalarla ilgili durumları maddeler halinde özetlemek gerekirse:

1) Türkiye Dünya Sağlık Örgütü’nün önerdiğinin aksine sağlık reformları konusunda piyasa modelini benimsemektedir.

2) Sağlık politikalarına yön vermede çok önemli bir unsur olan hastalık yükünü belirleme konusunda son 18 yıldır somut bir adım atılmadığı görülmektedir. Öncelikleri belirlemek adına bu konuda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

3) Sağlık finansmanı hususunda toplam sağlık harcamalarındaki artış trendi dikkat çekmektedir. Bu durum bazı kesimler tarafından iyi olarak yansıtılırken, yapılan harcamaların sürdürülebilir bir çizgide olması ve hangi hizmetlere harcandığı önem taşımaktadır. Türkiye’de artış gösteren kısım tedavi harcamaları kısmıdır (TEPAV, 2012) Sağlık harcamalarında halk sağlığı

programlarına ayrılan pay %5,2 ile oldukça düşük seviyededir (TÜİK, 2021) Bu durumda sağlığı koruma ve geliştirmeye ayrılan payın artması sağlanmalı ve tedavi harcamalarında sürdürülebilir bir çizgide kalınmasına özen gösterilmelidir.

4) Sağlıkta insan gücü hususunda Türkiye’de hem niceliksel bir sıkıntı hem de bölgeler arası dağılım bozukluğu vardır. Gelişmiş ülkelerin oldukça altında olan kişi başına düşen yardımcı sağlık personeli sayısı sebebiyle hizmetlerin kalitesi ve çalışanların iş motivasyonu etkilenmektedir. Bu durumda önceliğin yardımcı sağlık personeli istihdamına verilmesi gerektiği açıktır.

5) Doğuşta beklenen yaşam süresi, bebek ölüm hızı, 5 yaş altı çocuk ölüm hızı gibi sağlık göstergeleri Türkiye’den beklenene göre daha iyi durumdadır. Son 20 yıla baktığımızda gelişme gösterildiği açıktır.

6) Türkiye trafik kazalarına bağlı ölüm ve yaralanmalar hususunda gerekli yasal düzenlemelere sahip bir ülkedir (WHO Global Safety On Road, 2018). Ancak yılda 10.000 araç başına 2.7 ölüm gerçekleştiği görülmektedir. Bu oran gelişmiş ülkelerde 1’in altındadır. Son yıllarda yol güvenliği konusunda yaşanan gelişmeler bir umut ışığı olsa da emniyet kemeri takma, araç sürerken cep telefonu kullanmama gibi güvenli sürüş ilkelerini sağlamanın Türkiye için henüz başarılammış bir hedef olduğu görülmektedir.

7) Tütün kullanımını engelleme hususunda DSÖ tarafından başarılı ülkeler arasında gösterilse de Türkiye’de tütün kullanma prevalansı halen Dünya ortalamasından yüksektir. Türkiye bu konuda OECD ülkeleri içerisinde prevalansı en yüksek ülkeler içerisinde yer almaktadır. Tütün mamullerine erişimin zorlaşması ve kullanılacak alanların kısıtlanması konusundaki politikalarda başarılı olursa da tütün kullanımı halen önlenememektedir. Bu durumun nedenleri araştırılmalı ve alınacak yeni önlemler bunlara yönelik olmalıdır.

8) Son yılların en önemli sorunlarından biri olan artan obezite prevalansı Türkiye için de çözülememiş sorunlar arasındadır. Ulusal düzeyde yapılan çalışmalar ve uluslararası raporlardaki verilere göre Türkiye’nin Dünyanın genelinden daha kötü durumda olduğu görülmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2015). Bu konuda toplumların demografik ve sosyokültürel yapısının da etkili olduğu unutulmamalıdır. Her ne kadar Sağlık Bakanlığı konu hakkında resmi bir program yürütüyor olsa da fiziksel aktivitenin yaşam tarzı haline getirilmesi ve obezitenin önlenmesi ilerleyen yıllarda Türkiye için önemi daha da artan bir halk sağlığı sorunu olacak gibi gözükmektedir.

KAYNAKÇA

Detels R, Gulliford M, Karim QA, Tan CC, Editors. Oxford Textbook Of Global Public Health. Oxford Textbook; 2015.

Birleşmiş Milletler Kalkınma Programı (UNDP) 2022. İnsani Gelişme Raporu (02/12/2022 tarihinde <https://www.undp.org/tr/turkiye/publications/2022-insani-gelisme-raporu> adresinden ulaşılmıştır).

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, Ezzati M, Shibuya K, Salomon JA, Abdalla S, Aboyans V. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2197-223.

Salomon JA, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, Murray CJ. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2144-62.

Unüvar N. 2004. "Türkiye hastalık yükü çalışması" (02/12/2022 tarihinde <https://ekutuphane.saglik.gov.tr/Yayin/166> adresinden ulaşılmıştır)

Başol E, Abdülkadir İŞ. Türkiye’de Sağlık Politikalarında Güncel Gelişmeler: Sağlıkta Dönüşüm Programından Günümüze Bazı Değerlendirme Ve Öneriler. *International Anatolia Academic Online Journal Social Sciences Journal*. 2015;2(2):1-26.

Günaydin D. Sağlık Hizmetlerinde Küresel Reform Yaklaşımları. *InJournal of Social Policy Conferences* 2012 Jan 25 (No. 60, pp. 323-365).

WHO. 2018. Global Status Report On Road Safety 2018. (02/12/2022 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565684> adresinden ulaşılmıştır).

CDP. 2015. Global Climate Change Report (02/12/2022 tarihinde <https://www.cdp.net/en/research/global-reports/global-climate-change-report-2015> adresinden erişilmiştir).

Climate Action Network 2015 The Climate Change Performance Index (02/12/2022 tarihinde <https://www.cac.int/sites/default/files/10407.pdf> adresinden ulaşılmıştır.)

WHO. 2014. Global Status Report On Noncommunicable Diseases (02/12/2022 tarihinde <https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114> adresinden erişilmiştir).

WHO. 2015. Global Tobacco Epidemic Report (02/12/2022 tarihinde <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509121> adresinden erişilmiştir).

WHO. 2022. World Health Statistics 2022. (02/12/2022 tarihinde <https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics> adresinden ulaşılmıştır)

T.C Sağlık Bakanlığı. 2020. Sağlık İstatistiği Yıllığı 2020 (02/12/2022 tarihinde <https://www.saglik.gov.tr/TR,89801/saglik-istatistikleri-yilligi-2020-yayinlanmistir.html> adresinden erişilmiştir.)

Osteoporotik Omurga Kompresif Kırıklarının Tedavisinde Perkütan Yöntemler

Engin YÜCEL

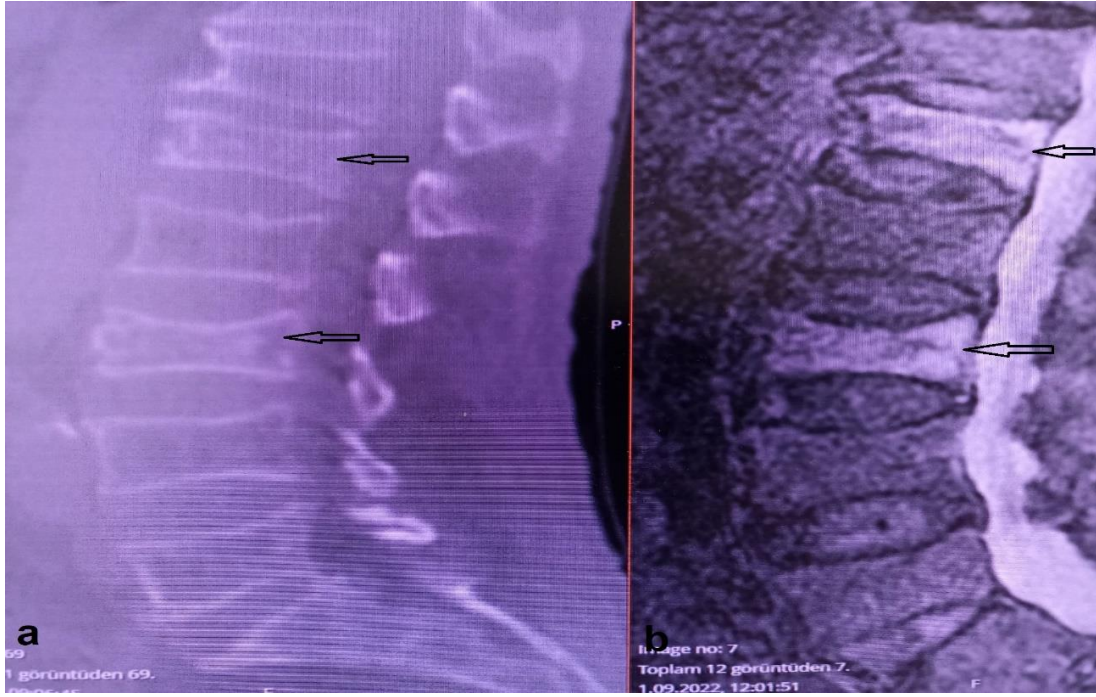
Giriş

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma, kemik mineralizasyonunda bozulma ve sonuç olarak iskelet kırılabilirliğinin artması olarak tanımlanabilir. Osteoporoz, artan sayıda osteoporotik vertebra kırıklarına katkıda bulunan bir halk sağlığı sorunudur (1). Başlıca, menapoz sonrası beyaz ırktaki kadınlarda görülür ve menapoz öncesi nadirdir (2). Osteoporoz, Dünya Sağlık Örgütü tarafından şu şekilde tanımlanır. Kemik mineral yoğunluğunda (BMD) 2,5'ten fazla standart sapma azalması (T skoru $\leq -2,5$). BMD, femur kemiği boynundan çift x-ışını absorpsiyonu ile ölçülür.

Normal omurga yaşlanması, çeşitli kompensasyon mekanizmaları ile dengelenir. Lomber lordoz, sagittal düzlemde tüm omurganın yükünü çeker. Osteoporotik bir omurgada kırıklar yüklenmenin en çok olduğu bu bölgede olur. Yaşlı hastaların geriatrik takibinde düşme ve kırılma riski değerlendirilmelidir. Kırık risk değerlendirme aracı (FRAX- Fracture Risk Assessment Toll score) kullanılabilir. Bu skorlamada, yaş, etnik köken, menopoz yaşı, kırık öyküsü, vücut kitle indeksi, görme sorunları, nöromusküler hastalık, belirli ilaç tedavileri, alkol alımı ve tütün bulunur. Bu skorlama osteoporotik hastanın, 10 yıl içinde kırık geçirme riskini ortaya koyarak, osteoporozla yönelik ilaç tedavisi gerekliliğini belirleyebilir (3).

Semptomlar ve Tanı

Omurga kırıklarında en yaygın belirti (%85) dorsal bölgede ağrıdır. Nörolojik belirtiler nadir olsa da gözden kaçırılmamalıdır. Tanıda en önemli sorular şunlardır. Kırık yeni mi yoksa kronik mi? Bu bir osteoporotik kırık mı yoksa başka bir tümör metastazına bağlı bir kırık mı? Birden fazla seviye hasar görmüş mü? Konvansiyonel radyografi ile değerlendirilen hastanın, ayakta olması ve ön-arka, yan grafiğin tüm omurga kolonunu içine alacak şekilde çekilmesi önemlidir. Osteoporotik kırık ilk defa Genant tarafından kama, bikonkav ve çökme şeklinde, derecesi de hafif-orta-şiddetli olarak tanımlanmıştır (4). Günümüzde Bilgisayarlı Tomografi (BT) kolay erişilebilmesi nedeniyle ilk uygulanan tetkik olmuştur. Omurgadaki pedikül kırıklarını, spinal kanala kemik kırığı basısını göstermeye, dolayısıyla tedavi prosedürünün planlamasını sağlar. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) kırığın süresi hakkında bilgi verir. MRG, T2, STIR sekansta, omurga korpusundaki hiperintensite kırığın yeni (ilk 3 ay içinde) olduğu konusunda şekil 1a ve 1b de olduğu gibi bilgi verir ve hastanın kifoplasti veya vertebroplasti için uygun bir hasta olduğunu gösterir.



Şekil 1a. Bilgisayarlı tomografide L1 ve L3 osteoporotik çökme kırıkları

Şekil 1b. Manyetik rezonans görüntüleme T2 STIR sekansda L1 ve L3 vertebraındaki hiperintensite

Tedavi

Konservatif tedavi kifotik açılanmanın 20 dereceden, çökme yüzdesinin de %25'den az olduğu hastalarda uygulanabilir (1). Bu tedavi 3 ay süre ile korse kullanımı ve hareketsiz kalma şeklindedir. Analjezik tedavi ve osteoporoz tedavisi ile desteklenmelidir. Ancak korse kullanımı yaşlı hastalar tarafından çok da tolere edilemez. Bu nedenle kırığın takibi ağrının kötüye gitmesinin sorgulanması ve periyodik olarak görüntüleme yapılmasını gerektirir.

Perkütan vertebral sementoplasti yöntemleri, başlangıçta vertebral angiomlar için kullanılmış, sonrasında osteoporotik vertebra kırıklarına uyarlanmıştır. Sementoplasti, skopi eşliğinde pedikülden bir kanül ile girilerek, direkt vertebra korpusuna polimetilmetakrilat (PMMA) verilmesi veya vertebra korpusunun bir balon yardımıyla yükseltilmesi sonrası PMMA şeklinde yapılabilir. Direkt PMMA verilmesine vertebroplasti, balon ile vertebrada kavite oluşturulması ve vertebra korpus yüksekliğini artırılması sonrası PMMA verilmesine şekil 2a ve 2b de olduğu gibi balon kifoplasti yöntemi denilir. Bu tekniklerin en önemli avantajı, birkaç seviyeli omurga kırıklarına müdahale edilebilmesi, PMMA'nın ısı ve omurgayı polimerize etme etkisi ile omurga korpusunda ağrıya duyarlı nöral yapıyı nekrotize ederek ağrıyı azaltması, hastanın işlem sonrası bel desteği olmadan mobilize olabilmesidir. Kontrendike durumlar ise hastada nörolojik defisit olması ve radyolojik incelemede korpus arka duvarının bütünlüğünün bozulup spinal kanal içerisine kemik bası olmasıdır. İşlem sırasında PMMA sızıntısı riski yüksektir ancak genelde asemptomatiktir. Genellikle PMMA'nın fazla akışkan olması nedeniyle olur, sement hazırlama süresine uyulması ve kontrollü sement verme ile sızıntı riski azaltılabilir. Sinir köküne PMMA teması riski % 3, pulmoner emboli riski % 1'dir (1). Balon kifoplasti (vertebra korpusunda geçici balon şişirilmesi ve korpus yüksekliğinin yeniden kazanılması) veya vertebra korpus stentleri (kalıcı, aka septoplasti), vertebra korpusunda kavitasyon oluşturur. Sonrasında korpusa şekil 3 de olduğu gibi kontrollü PMMA uygulanır (7). Balon kifoplasti ile vertebra korpusunda kavite olduğundan daha fazla PMMA kullanılır bu da işlem sonrası komşu vertebralarda kırık oluşturma riskini vertebroplastiden daha fazla artırır. Konvansiyonel vidalama yöntemleri (vida içinden sement verilebilen vidalar tercih edilebilir), omurganın patlama(burst) kırıklarında, sinir dokusunun dekomprese edilmesi gerektiğinde, anterior yaklaşım (ya da kombine yaklaşım) gerekliliğinde uygulanmalıdır.

Sementoplasti yöntemleri, kırık omurgayı ve/veya vida takılan omurgayı güçlendirmek amaçlı kombine olarak kullanılabilir (8).

Sementoplasti, ilk 6 ayda konservatif tedaviden daha hızlı ağrı kontrolü sağlar (5). Chen ve arkadaşları, tek taraflı vertebroplasti yönteminin daha kısa sürmesi, daha az PMMA kullanılması ve iki taraflı girişim ile klinik sonuçlar arasında fark olmadığını öne sürmüşlerdir (6).

Osteoporotik omurga kırıklarının tedavisi şu şekilde özetlenebilir:

• deformite şiddetli değilse ($< 25^\circ$ vertebral kifoz ve $< \%25$ yükseklik kaybı) ve ağrı orta düzeyde ise sırt desteği immobilizasyonu ve analjezikler ile konservatif tedavi uygundur.

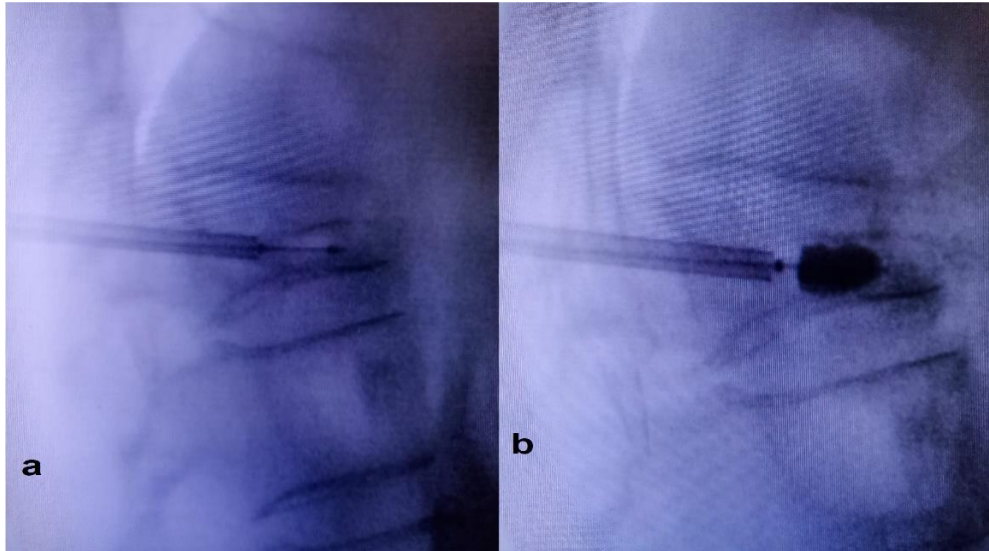
• T2 STIR hiperintensiteli, belirgin ağrılı, minimal deforme omurga veya osteonekroz belirtileri olan eski osteoporotik omurga kırığı = vertebroplasti;

• ilerleyici radyolojik deformite ve kötüleşen semptomlar = vertebral stabilizasyon (Pedikül vidaları, koronal ve sagittal redüksiyon için mükemmel stabilite sağlar. Ancak osteoporoz ile vida tutuşu arasında doğrudan bir ilişki vardır) (9)

• patlama kırığı = anterior destekle posterior stabilizasyon (anterior veya posterior yaklaşımla sementoplasti);

• nörolojik defisit varlığı = sinir dekompresyonu, posterior stabilizasyon ve anterior destek (posterior yoldan veya anterior yaklaşımla sementoplasti).

Sementoplasti işleminden sonraki en büyük sorun komşu omurgada kırık oluşmasıdır. Balon kifoplastiden sonra bu riskin $\%10-38$ olduğu tahmin edilmektedir (10). Komşu omurga kırıklarının patofizyolojisi tam olarak tanımlanmamıştır. Kısmen vertebral çökme miktarı ve kifoz deformitesinin derecesi ile ilgilidir, fakat aynı zamanda çimento sızıntılarının varlığı veya aşırı miktarda çimento enjekte edilmesiyle de ilişkilidir. Takahashi ve ark. (10), balon kifoplasti yaptıktan sonra komşu vertebral cisim kırığını öngörmek için bir skor geliştirmişlerdir. Torasik veya torakolomber kırık, eski bir kırık varlığı, başlangıçtaki kifoz deformitesi $> 25^\circ$ ve deformite redüksiyonu $> 10^\circ$ durumlarında risk artar. Vertebral end plate çökmesi, yukarıdaki diskteki basıncı değiştirir ve artan sıkıştırma kuvvetleri, artan kırık riskinden sorumludur.



Şekil 2a. Kanül yardımıyla, transpediküler yaklaşımla osteoporotik kırık omurga gövdesine ulaşılması

Şekil 2b. Balon yardımıyla kırık omurga içerisinde kavite oluşturulması ve omurga yüksekliğinin artırılması



Şekil 3. Balon kifoplasti yöntemiyle omurga korpuslarına PMMA uygulanma sonrası bilgisayarlı tomografi görüntüsü

Sonuç

En iyi tedaviyi seçmek, hastanın tedavi öncesi kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ile sağlanır. Tedaviye başlamadan önce potansiyel komplikasyonları tahmin etmek hayati önem taşır. Son olarak, osteoporozun farmasötik tedavisi, özellikle yeni kırıkları önlemek için önemli bir unsurdur.

KAYNAKÇA

Prost S., Pesenti S., Fuentes S., Tropiano P., Blondel B. (2021). Treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Orthop Traumatol Surg Res.* Feb;107(1S):102779, Doi: 10.1016/j.otsr.2020.102779

Greenberg M. S., (2001), *Handbook of Neurosurgery (Fifth Edition)*, New York, Thieme International

Briot K., Roux C., Thomas T., Blain H., Buchon D., Chapurlat R., et al. (2018), 2018 update of French recommendations on the management of postmenopausal osteoporosis. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2018;85:519–30. Doi: 10.1016/j.jbspin.2018.02.009

Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:984–96.

Yang W., Song J., Liang M., Cui H., Chen H., Yang J. (2019) Functional outcomes and new vertebral fractures in percutaneous vertebroplasty and conservative treatment of acute symptomatic osteoporotic vertebral compression fractures. *WorldNeurosurg* 2019;131:346–52. Doi: 10.1016/j.wneu.2019.07.153

Chen Y. C., Zhang L., Li E. N., Ding L. X., Zhang G. A., Hou Y., et al. (2019) Unilateral versus bilateral percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures in elderly patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e14317. Doi: 10.1097/MD.00000000000014317.

Zhiyong C., Yun T., Hui F., Zhongwei Y., Zhaorui L. (2019) Unilateral versus bilateral balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of overlapping meta-analyses. *Pain Phys* 2019;22:15–28.

Fuentes S., Blondel B., Metellus P., Adetchessi T., Gaudart J., Dufour H. (2009) Open kyphoplasty for management of severe osteoporotic spinal fractures. *Neurosurgery* 2009;64:350–4 [discussion 354-5]. Doi: 10.1227/01.NEU.0000337066.59130.61.

Charles Y.P., Pelletier H., Hydier P., Schuller S., Garnon J., Sauleau E.A., et al. (2015) Pullout characteristics of percutaneous pedicle screws with different cement augmentation methods in elderly spines: an in vitro biomechanical study. *Orthop Traumatol Surg Res*, 101, pp. 369-374 Doi: 10.1016/j.otsr.2015.01.005

Takahashi S., Hoshino M., Yasuda H., Hori Y., Ohyama S., Terai H., et al. (2019) Development of a scoring system for predicting adjacent vertebral fracture after balloon kyphoplasty *Spine J*, 19, pp. 1194-1201. Doi: 10.1016/j.spinee.2019.02.013

Açık Kalp Ameliyatlarında Nörolojik Değişiklikler: Nöromonitörizasyon

Ertay Boran¹
Tuğba AŞKIN²
Mertay BORAN³
Süheyla Ünver⁴
Ümit KARADENİZ⁵
Özcan ERDEMLİ⁶

Giriş

Başarılı bir kalp cerrahisi sonrası oluşabilecek nörolojik hasar yaşam kalitesini düşürebilir. Nörolojik hasar perioperatif mortalitenin de major nedenlerinden biridir. Tanı amaçlı çalışmalar içerisinde serebral kan akımının değerlendirilmesi önemli yer tutmaktadır. Serebral perfüzyon basıncının optimal düzeyde tutulması kardiyopulmoner baypas'ın temel noktalarından biridir. Kalp cerrahisinde sürekli değişen hemodinami ve ekstrakorporeal dolaşım nedeniyle beyin kan akımında önemli değişimler olur (Demirci vd., 2007: 97-100).

Koroner arter baypas cerrahisi sırasındaki nörolojik hasarın, hipoperfüzyon veya emboliye sekonder, rejyonel veya global seviyelerde yetersiz serebral kan akımı sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Perfüzyon sırasında serebral kan akımını regüle eden faktörlerin anlaşılması, nörolojik disfonksiyon sonucu perioperatif dönemde gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmada büyük önem taşımaktadır (Newman vd., 2001: 395-400; Harvey; 2018:21-39; Show vd., 1989: 633-40;). Elektroensefalografi (EEG) beyin aktivitesindeki değişikliklerin tespitine olanak verir. Transkranyal doppler, beyin kan akışı değişikliklerini ölçer ve embolinin saptanmasına izin verir. Bispektral indeks (BIS) serebral kortikal sinaptik supresyonun büyüklüğünü ölçer ve hipnotik etkiyi tahmin etmek için kullanılır (Karadeniz vd., 2008, 107-108). Bu monitörizasyon yöntemlerinin ameliyatın spesifik evrelerinde duyarlılıkları farklıdır ve birbirine üstünlükleri olduğu gibi dezavantajları da vardır. Bu nedenle son zamanda mükemmel tek bir monitörizasyon arayışı yerine multimodal nörolojik monitörizasyon yöntemleri araştırma konusu olmuştur (Edmonds vd., 1996:16-22; Thudium vd., 2018:28-33).

Biz de nörolojik hasarın erken tanısının multimodal nöromonitörizasyonla mümkün olmasından yola çıkarak bu nörolojik monitörizasyon sistemlerinin operasyonun değişik dönemlerinde birbirine üstünlüklerini karşılaştırmayı planladık. Bu çalışmada koroner arter baypas cerrahisinin tüm dönemlerinde, Elektroensefalografi ve Bispektral indeks ilişkisini Transkranyal dopplerle serebral perfüzyon takibi altında araştırdık ve perioperatif nörolojik olayları tanımlamayı hedefledik.

Yöntem

¹ Dr Öğr Üyesi, Düzce Üniversitesi Tı Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon, Orcid:0000-0002-8850-2229

² Başasistan, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

³ Dr Öğr Üyesi, Düzce Üniversitesi Tı Fakültesi, Göğüs Cerrahisi

⁴ Prof Dr, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

⁵ Prof Dr, Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

⁶ Prof Dr, Bilkent Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon

Hastanemiz Eğitim Planlama Koordinatörlüğünden alınan izinle hastanemizde elektif koroner arter baypas cerrahisi geçirecek ASA (American Society of Anesthesiologists) I-II grubu yaşları 30-65 arasında değişen 22 hasta çalışmaya dahil edildi.

Aktif nörolojik hastalığı, aktif veya geçirilmiş serebrovasküler olayı, kafa travması öyküsü, depresyon, demans, psikiyatrik hastalığı, geçirilmiş kalp cerrahisi durumu, sol ventikül ejeksiyon fraksiyonu % 40 veya daha düşük, ilave kapak hastalığı, kontrolsüz hipertansiyon varlığı, periferik damar hastalığı, diabetes mellitus (Tip I veya II) varlığı, beyin damarlarının herhangi birinde Doppler veya diğer yöntemlerle gösterilmiş aterosklerotik darlık veya plak varlığı, karotis dopplerle saptanmış darlık veya plak varlığı, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin >1,5 mg/dl), karaciğer fonksiyon bozukluğu (SGOT >40 ıu/l, SGPT >40 ıu/l), hematolojik disfonksiyonu (derin anemi, htc<30), belirgin metabolik ve endokrin bozukluğu, temporal kemik penceresi kapalı olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar.

Bütün hastalar operasyondan bir gün önce değerlendirildi. Operasyon, uygulanacak anestezi tekniği ve yapılan çalışma konusunda bilgilendirildi ve hasta onayları alındı.

Ameliyat sabahına kadar hastaların kullandığı kalp ilaçları verilmeye devam edildi. Premedikasyonda; cerrahiden önceki gece ağızdan 5-10 mg diazepam tablet ve cerrahiden 30 dakika önce kas içine (İM) 0,1 mg/kg morfin HCL ampul kullanıldı. Operasyon odasına alınan hastalara indüksiyon öncesi rutin monitorizasyon (elektrokardiyografi(EKG), puls oksimetre, invaziv arterial kan basıncı) uygulandı. İki adet periferik venöz damar yolu açıldı. Her hasta rutin kalp cerrahisi anestezi monitörizasyonu yanında EEG ve BİS ile monitörize edildi. Her hastada TCD ile kan akımı hızı ölçümü yapılırken eş zamanlı EEG ve BİS kaydı alındı.

BİS ve EEG monitorizasyonu için alın, şakak ve kulak arkası derisi alkollü bir tampon ile temizlenerek kurutuldu.

EEG monitorizasyonunda iki-kanallı EEG (Inc. S/5 monitor EEG module, Datex- Ohmeda Madison, WI, USA) frontotemporal scalp bölgesine yerleştirilen elektrotlardan kayıt edildi. Bu amaçla dört elektrot tan (Aspect Zipprep) ikisi bilateral temporal alana (At1 ve At2) ve Fpz referans ve Fp1 toprak olarak kullanıldı. % 95 spectral edge frekansı (SEF), frekans (MF) ve amplitud (ampl) parametreleri sürekli takip edildi.

Bispectral monitörizasyonu için BİS modülü (BIS, Inc. S/5 monitor module, Datex-Ohmeda Madison, WI, USA) ve BİS sensörü (BİStm Quatro, Aspect Medical Systems, Inc., Newton, MA USA) kullanıldı. BİS sensörünün 1 numaralı elektrodu hastanın alınına, burun köprüsünün yaklaşık 5 cm üstünde orta noktaya, serbest olan 3 numaralı elektrodu ise sağ temporal bölgeye saç çizgisi ile göz köşesinin orta noktasına, 4 numaralı elektrodu kaşın hemen üstüne, 2 numaralı elektrodu da 1 ile 4 numaralı elektrod arasına yerleştirildi. Elektrotlar yerleştirildikten sonra üzerlerine 5-10 saniye bası uygulanarak kafa derisiyle temasları sağlandı.

Orta serebral arter akım hızı ölçümleri 2 MHz dalga-boylu prob ile HP Sonos 1000 doppler ultrason sistemi (HP Sonos 1000-Hewlett Packard) kullanılarak yapıldı. Ölçümler hastanın sol temporal pencere bölgesinde, zigomatik ark üzerinde en uygun görüntünün elde edildiği noktadan yapıldı. Görüntü kalitesini sağlamak için prop ile saçlı deri arasına jel uygulandı. İlk ölçümde orta serebral arterin tanınması ve uygun görüntü noktasının tespiti yapıldı. Sonraki ölçümler o hasta için hep aynı derinlik (50-55 mm) ve aynı damar segmenti üzerinden yapıldı.

Elde edilen uygun Doppler akım eğrilerinden maksimum hız (Vmax), minimum hız (Vmin), ortalama hız (Vort) ölçüldü. Maksimum-minimum hız oranları (Vmax/Vmin), pulsatile indeksi (PI) ve resistivite indeksi (RI) cihazın yazılımı tarafından hesaplandı. Serebral kan akım hızı ölçümleri ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. KPB döneminde hematokritin serebral kan akımını etkileyen önemli bir parametre olması sebebiyle bütün hastalar için standardize edildi ve bu dönemlerde ölçüm zamanları arasında hematokrit değerleri % 20-28 arasında tutuldu. PaCO2

seviyeleri ise alfa-stat pH yöntemi kullanılarak perfüzyon perfüzyon harici ölçümlerdeki gibi tutuldu.

Tüm hastalara aynı anestezi tekniği uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 10 µg/kg fentanil (Fentanil Abbot), 0,1 mg/kg midazolam (Dormicum, Roche), 0,1 mg/kg pankuronyum bromid (Pavulon, Organon–Teknika) kullanıldı. İdame; 0,15- 0,30 µg/kg/dk fentanil, 0,2-0,4 mg/kg/dk midazolam infüzyonu ve ihtiyaç duyuldukça 0,03 mg/kg pankuronyum bromid ile sağlandı. İnspire edilen oksijen konsantrasyonu (FiO₂) 0,50 olarak ayarlandı, 6-8 ml/kg tidal volüm ve 8-12 frekans ile normokapnik ventilasyon (PaCO₂= 35-45 mmHg) sağlandı. Arterial kan gazı örnekleme ve arterial basınç monitorizasyonu amaçlı radial arter kanülasyonu uygulandı. Santral venöz basınç monitorizasyonu amaçlı internal juguler ven kanüle edildi. Ameliyat sırasında hastalarda EKG, kalp hızı, arterial kan basıncı, end tidal CO₂ (ETCO₂), periferik oksijen saturasyonu, rektal ve nazofaringeal ısı, idrar çıkışı devamlı monitorize edildi.. Kan gazı çalışma boyunca ölçüm dönemlerimizle eş zamanlı olarak takip edildi. Kan gazlarında PCO₂ normokapnik (PCO₂= 35-40) düzeylerde tutuldu.

Tüm hastalara standart kardiyopulmoner baypas (KPB) tekniği uygulandı. KPB'a girmeden önce 300-400 U/kg heparin ile active coagulation time (ACT) değeri 450 saniye üzerinde olacak şekilde antikoagülasyon sağlandı. 30 dakika ara ile alınan kan örneklerinde ACT ölçülerek heparinizasyon takip edildi.

KPB'da Medos Hilite 7000 membran oksijenatörü ve dolaşım hatları kullanıldı. Döner pompa(Jostra) ile 1,6-2.4 lt/m²/dk akım debisi sağlanırken, nonpulsatil perfüzyon basıncı 40-80 mmHg'da tutuldu. Yeterli anestezi derinliğine rağmen hipertansif (sistolik arter basıncı>130mmHg) seyreden hastalarda gerekli hallerde nitrogliserin ve/veya sodyum nitroprusid infüzyonu kullanıldı. KPB sırasında ısı 30-32 derecede tutuldu. 2,5 mg/kg mannitol, oksijenatörün havasını çıkaracak kadar (yaklaşık 1500 ml) ringer laktat, 0,5 mg/kg heparin ile oksijenatörün priming solüsyonu oluşturuldu. Aortik kros klemp sırasında ventilasyona ara verildi. Hiperpotasemik, hipotermik kardiyak arrest amacıyla kullanılan kardiyopleji sıvısı litrede 16 mEq potasyum içerecek şekilde, hazır plegisol sıvısının içine 1 ampul bikarbonat ilave edilerek hazırlandı. Kristalloid kardiyoplejiden sonraki her 20 dakikada bir verilen kan kardiyoplejisi ise; söz edilen kristalloid kardiyopleji solüsyonundan 100 cc, 300 cc pompadan alınan prime solüsyonu ile karışmış kan ve litrede 12,5 mEq potasyum içerecek şekilde hazırlanan karışımdan oluşturuldu. Hematokrit % 20-28 olacak şekilde hemodilüsyon sağlandı. Hastalar, rektal ısıları 36°C'nin üzerine ulaştığında KPB'dan çıkarıldı.

EEG, BİS ve TCD ölçümleri ameliyatın 10 farklı zamanında yapıldı: 1: indüksiyon öncesi, 2: indüksiyon sonrası cerrahi kesiden önce, 3: sternotomiden sonra, 4: left internal mammarian arter(LİMA) çıkarılma evresinde, 5: total baypasta soğuma döneminde 34 C°'ye ulaşıldığında, 6: total baypasta soğuma döneminde 33 C°'ye ulaşıldığında, 7: total baypasta soğuma döneminde 32 C°'ye ulaşıldığında, 8: total baypasta ısınma döneminde 33 C°'ye ulaşıldığında, total baypas bitiminde, 9: kros-klemp açıldıktan sonra, 10: cerrahinin sonunda. Bu dönem kross-klemp yerleştirilmesi ile başlar ve cross-klambin alınması ile sonlanır. Ölçüm zamanlarında ısı (nazofaringeal ve rektal) ve hemodinamik verilerden kalp hızı, kan basıncı (sistolik arter basıncı (SAB), diastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB)) not edildi, arterial kan gazı örneği alındı. Arterial kan gazı örneğinden Ph, PCO₂, PO₂, oksijen saturasyonu (SO₂), Htc ve Hb not edildi.

Klinik değerlendirme (genel nörolojik muayene, ekstübasyona kadar geçen süre, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) kalış süresi) ve postoperatif komplikasyonlar değerlendirildi ve kaydedildi.

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum–maksimum) şeklinde gösterildi. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve tekrarlayan ölçümlerin ikili karşılaştırmalarında Bonferroni Düzeltmesi yapıldı. Ölçümlerin zamana göre

değişimlerinin farklılıklarını değerlendirmede tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası istatistik farkı belirlemede parametrik testlerden Oneway Anova testi kullanıldı. Ölçümlerin çoklu karşılaştırılmasında Post hot testi kullanıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 22 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri (yaş, cins, vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi, ASA, ameliyat ile ilgili kros klemp, perfüzyon süresi, ameliyat süresi) tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri:

	n	Ortalama \pm SS	Değer aralığı
Yaş (yıl)	22	54,5 \pm 5,5	45-64
Ağırlık (kg)	22	77,9 \pm 9,2	59-94
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	22	1,8 \pm 0,11	1,59-2,10
ASA I II III	22	-	-
Cinsiyet Erkek	22		-
Kros klemp süresi (dk)	22	55,9 \pm 14,7	24-86
Perfüzyon süresi (dk)	22	88,9 \pm 26,7	45-142
Ameliyat süresi (saat)	22	242,3 \pm 37,4	170-300

Kısaltmalar: SS- Standart sapma

Çalışmaya dahil edilen 22 hastadan 19’u sigara içmekteydi, hastaların 5’inde ek hastalık yoktu, 1 hastada hiperlipidemi, 16 hastada hipertansiyon mevcuttu.

Ameliyat sırasında hematokrit değerleri sadece pompaya girişte anlamlı olarak düştü (indüksiyonda ortalama(ort.) htc=44,6, pompaya girişte ort. htc=24,2) ($p<0,05$). Bunun dışında bir önceki değerine göre anlamlı değişim olmadı. PCO₂ bir önceki ölçümlere göre hiç bir dönemde anlamlı fark göstermedi. Ph değerleri tüm ölçüm dönemlerinde 7,35-7,45 arası tutuldu ve bir önceki ölçümlere göre hiç bir dönemde anlamlı fark göstermedi.

Ortalama arter basıncının (OAB) ölçüm zamanlarına göre değişimi karşılaştırıldı. OAB’i indüksiyon sonrası anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). Sternotomi ve LİMA dönemlerinde OAB’da görülen artış anlamlı değildi. KBP döneminde yapılan 5.ci ölçümdeki azalma bir önceki ölçüme göre anlamlıydı ($p<0,05$). KPİ dönemindeki ölçümlerde anlamlı fark yoktu. Son ölçümde, cerrahi bitiminde görülen artış bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi

Orta serebral arter’den ölçülen maksimum hız ölçümleri, ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. İndüksiyondan itibaren 2. ölçümlerde anlamlı olarak azaldı. 3. ve 4. ölçümlerde azalma devam etti ama bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi. KPİ’ye girildiğinde (5. ölçüm) azalma devam etti ve anlamlıydı. KPİ’daki 6.,7.,8. ölçümlerde değişim anlamlı değildi. Total baypas bitiminde (9. ölçüm) maksimum hız anlamlı olarak arttı. Cerrahi bitiminde (10. ölçüm) bu artış bir önceki ölçüme göre anlamlı olmasa da devam etti ve KPİ öncesi ölçülen değerlerin üzerine çıktı.

Orta serebral arter’den ölçülen ortalama hız değişimi ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. İndüksiyondan itibaren sadece 2. ölçümlerde anlamlı olarak azaldı ($p<0,05$). 3. ve 4. ölçümlerde azalma devam etti ama bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi. 5. ölçümde bir öncekine göre görülen artış anlamlı değildi. KPİ’daki 6.,7.,8. ölçümlerde değişim anlamlı değildi. 9. ölçümlerde görülen artış anlamlı idi ($p<0,05$)

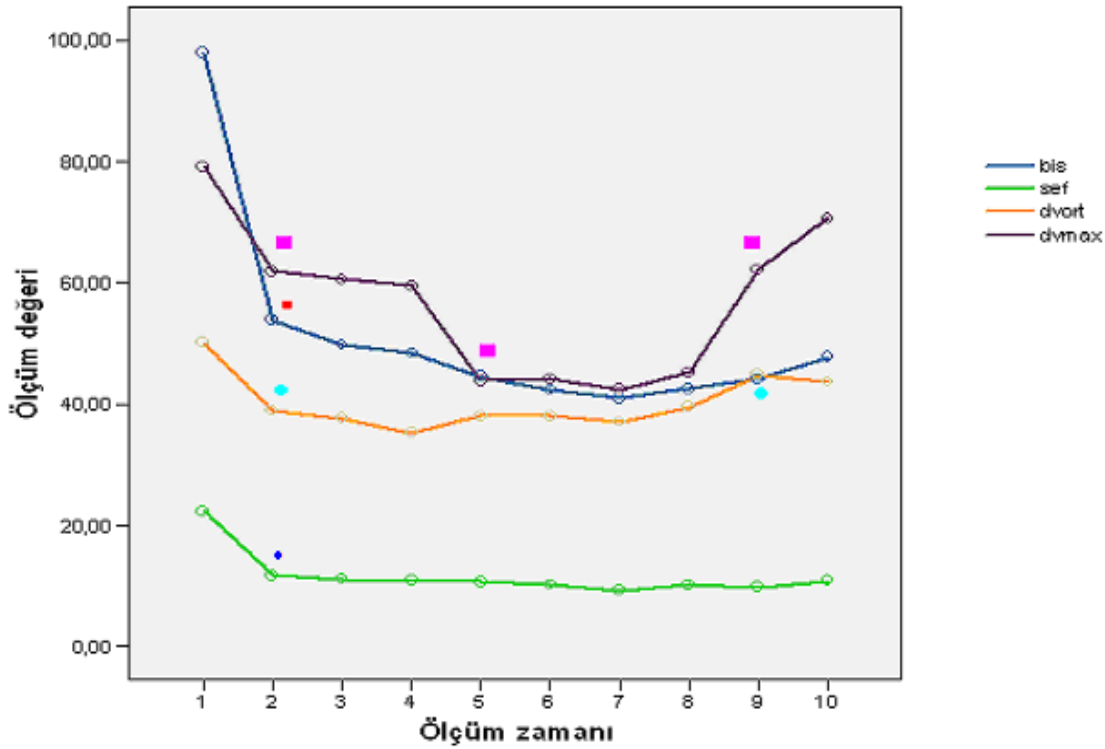
Orta serebral arterin TCD Vmax değişimi ve OAB ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. Tüm evrelerde iki parametre uyumlu değişim gösterdi

Pulsatilite indeksin (PI) ve Rezistivite indeksin (RI) değişimi ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. Tüm evrelerde iki parametre uyumlu değişim gösterdi

EEG- SEF değişimi ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. İndüksiyondan itibaren sadece 2. ölçümlerde anlamlı olarak azaldı. 3.,4.,5.,6.,7. ölçümlerde azalma devam etti ama bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi. 8., 9. ve 10. ölçümde görülen artış anlamlı değildi

BİS değişimi ölçüm zamanlarına göre karşılaştırıldı. İndüksiyondan itibaren sadece 2. ölçümlerde anlamlı olarak azaldı. 3.,4.,5.,6.,7. ölçümlerde azalma devam etti ama bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi. 8.,9.,10. ölçümlerde görülen artış bir öncekine göre anlamlı değildi.

TCD verileri ile EEG-SEF ve BİS değerlerinin karşılaştırmalı tablosunda indüksiyon sonrası dört ölçüm parametresinde anlamlı düşme görüldü ($p<0,05$). KPB'a girişte TCD Vmax değerinde anlamlı düşme ($p<0,05$) görülürken EEG-SEF ve BİS ölçümlerinde görülen düşme istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total KPB'tan çıkış döneminde Vmax ve Vort değerlerinde anlamlı artış görülürken EEG-SEF ve BİS değerlerinde görülen artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 1).



Grafik 1: EEG, BİS ve Transkraniyal doppler(TCD) ortalama(dvort) ve TCD maksimum hız(dvmax) ölçüm zamanlarına göre karşılaştırılması: 1: indüksiyon öncesi, 2: indüksiyon sonrası cerrahi kesiden önce, 3:sternotomiden sonra, 4:left internal mammarian arter(LİMA)çıkarılma evresinde, 5:total baypasta soğuma döneminde 34 C°ye ulaşıldığında, 6:total baypasta soğuma döneminde 33 C°ye ulaşıldığında, 7:total baypasta soğuma döneminde 32 C°ye ulaşıldığında, 8:total baypasta ısınma döneminde 33C° ye ulaşıldığında, total

baypas bitiminde, 9:keros-klemp açıldıktan sonra, 10:cerrahinin sonunda. (■): $p<0,05$ = Bir önceki ölçüme göre anlamlı

(■) $p<0,05$, *dvmax*; (▪) $p<0,05$, *BİS*; (●) $p<0,05$, *dvort*; (•) $p<0,05$, *SEF*

CABG'den sonra tüm nöromonitörizasyon ölçüm değerleri başlangıç değerlerine geri döndü ve değerler birbiri ile uyumlu idi. Ameliyat sonrası hiçbir hastada nörolojik defisit görülmedi.

Tartışma

Mortalite ve morbiditedeki genel düşmeye rağmen kardiyopulmoner baypas (KPB) ile ilgili nörolojik hasar derecesi hala yüksekliğini korumaktadır. Kalp cerrahisi sonrası nörolojik hasar postoperatif morbiditenin önemli nedenidir.

Kalp cerrahisi ile ilgili beyin hasarının muhtemel üç ana sebebi vardır: a) hipo- veya hiperperfüzyon, b) embolizasyon ve/veya c) sistemik inflamatuvar cevap. Bu sebeplerden ilk ikisi nörofizyolojik monitörizasyonla tespit edilebilir. Serebral kan akımının, oksijenasyonun ve nöral fonksiyonun monitörizasyonu, nörofizyolojik imbalans veya embolik oluşumun hızlı tespiti ve tedavisine olanak sağlamaktadır (Newman vd., 2001: 396-401; Scolletta vd.,2015: 3-4).

Serebral perfüzyon basıncının optimal düzeyde tutulması kardiyopulmoner baypas'ın temel noktalarından biridir. Kalp cerrahisinde sürekli değişen hemodinami ve ekstrakorporeal dolaşım nedeniyle beyin kan akımında önemli değişimler olur. Beyin otoregülasyon ile stabilize sağlamaya çalışsa da bölgesel kan akımını belirli seviyelerde tutmak ihtiyacı zorunludur. Ameliyata bağlı geniş yelpazedeki risklerin yanında ekstrakranial veya intrakranial aterosklerotik hastalıkların tek başına veya beraber varlığı gibi hastaya bağlı spesifik faktörler kardiyovasküler cerrahi sonrası gelişen beyin hasarında önemli etkiye sahiptir (Murkin, 2004: 13-14). Tanı amaçlı çalışmalar içerisinde serebral kan akımının değerlendirilmesi önemli yer tutmaktadır.

Günümüzde kalp ameliyatlarının çoğu miyokard ve beyni korumak için hipotermik KPB kullanılarak yapılmaktadır. Bununla beraber hipotermik KPB geçiren hastalarda baypastan önce, baypasın ısınma döneminde ve baypastan sonra normotermik perfüzyonun devam ettiği dönemler mevcuttur. Normotermik perfüzyon döneminde serebral metabolizma, serebral kan akımı ve bunları etkileyen faktörlerde önemli değişiklikler meydana gelmekte, oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki denge bozulmakta, postoperatif nörolojik hasar riski artmaktadır (Boran, 2007: 7-12, Karadeniz vd., 2005: 139-145).

Kalp cerrahisi sırasında serebral fonksiyonların, serebral kan akımının sürekli monitörizasyonu nörolojik hasarın saptanmasına ve bunu önlemeye yönelik tedavinin yapılabilmesine olanak sağlar. Nörolojik hasarı önlemek amacıyla kardiyovasküler cerrahi sırasında birçok nörofizyolojik monitörizasyon tekniği kullanılmıştır (Murkin, 2004: 13-14; Kowalczyk, 2016:171-173).

Santral sinir sisteminin (SSS) monitörizasyonunda kullanılacak yöntemler; elektroensefalografi (EEG)-(BİS, Entropi), işitsel uyarılmış potansiyeller (EP), near infrared spektroskopi (NIRS), transkranyal doppler ultrasonografi (TCD), juguler bulb oksimetri, transkranyal serebral oksimetri, intakranial basıncın monitörizasyonu sayılabilir (Edmonds, 1996:15-20; Lewis 2018:2313-14).

Koroner arter baypas cerrahisi sonrası nörolojik komplikasyon insidansı büyük ölçüde peroperatif ve postoperatif teşhis yöntemlerin yeterliliğine bağlıdır. Koroner arter baypas cerrahisi sonucunda sık görülen nörolojik hasarın erken nörolojik monitörizasyonla tespit olanağı mevcuttur.

EEG, serebral korteks hücrelerinin oluşturduğu elektriksel potansiyellerin bir kayıdır. EEG serebral oksijenasyon veya perfüzyondaki değişimlere çok hassastır. Anestezik ajanlarının hipnotik etkilerinin monitörizasyonunda da önemli role sahiptir. EEG değişmiş sinaptik fonksiyonun tespitinde sensitifken, patolojiyi belirlemede spesifik değildir. Bu engeli aşmak için ek

monitörizasyon gereklidir. Bu amaçla cerrahi monitörizasyona uygun TCD kullanılabilecek yöntemlerden biridir. TCD serebrovasküler hastalıkların tanısallık değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. TCD'nin serebral perfüzyon hakkında devamlı bilgi verdiğinin keşfedilmesinden bu yana kardiopulmoner bypass sırasında serebral perfüzyonun monitörizasyonunda kullanılmaktadır. TCD beyin kan akımı hakkında bilgi verirken aynı zamanda emboli tespitine de olanak verir. BİS anestezinin hipnotik komponentinin monitörizasyonunda kullanıldığı gibi ağır serebral iskemi başlangıcını teyit etmede de yardımcı olabilir (Boran, 2007: 5-57; Karadeniz, 2008:107-113).

Biz bu çalışmada farklı nörolojik monitörizasyon sistemlerinin beyin kan akımı değişikliği ile ilişkilerini ve koroner arter baypas cerrahisi sırasında spesifik evrelerde birbirine göre üstünlüklerini karşılaştırmayı amaçladık. Tanı amaçlı çalışmalar içerisinde serebral kan akımının değerlendirilmesi önemli yer tutmaktadır. Bu nedenle TCD ile ölçülen beyin kan akımı referans alınarak EEG ve BİS monitörizasyonlarındaki verileri birbirleriyle karşılaştırmayı planladık.

TCD değerlendirmelerinde serebral hipoperfüzyon, orta serebral arter kan akımında insizyon öncesi bazal değerlerin % 20'den azına gelmesi, serebral hiperperfüzyon ise % 200'den fazla artışı olarak kabul edilmektedir (Murkin, 2004:13-14, Karadeniz, 2005:139-145). İskemiye düşündürülen serebral kortikal sinaptik süpresyon EEG değerlendirmelerinde amplitüd veya spectral edge frequency (SEF) değerinde insizyon öncesi bazal değerlerin % 50'den fazla azalma olması durumu ve BİS değerlendirmelerinde rakamsal değerlerin 20'nin altına düşmesi olarak kabul edilmektedir (Murkin, 2004:13-149; Karadeniz, 2008: 107-113). Biz hiçbir olgumuzda bu düzeyde değişiklik gözlemedik.

TCD'in serebral kan akım tayininde uygun bir yöntem olup olmadığı TCD'nin kullanıma girdiği ilk yıllardan beri sorular gelmiş ve cevabı, diğer serebral kan akımı tayin metotlarıyla kıyaslanarak aranmıştır. XENON113 klirens metodu ile TCD'nin kıyaslandığı çalışmada orta serebral arter (OSA)'den yapılan hız ölçümlerinin serebral kan akımını gösteren direkt bir parametre olmadığı ancak hızdaki değişikliklerin kan akımındaki değişikliklere paralel olduğu belirtilmiştir (Trivedi vd., 1997: 173-174). Termodilüsyon tekniği ile TCD tekniğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ise kalp cerrahisinde serebral kan akımındaki değişikliklerin bir göstergesi olarak OSA kan akım hızının kullanılabileceği gösterilmiştir (Linden vd., 1991: 101-102).

Çalışmamızda serebral kan akımına etki edebilecek parametreleri standardize ettik. Tüm hastalara aynı anestezi tekniği ve ajanları kullanılırken benzer cerrahi teknik uygulandı. Tüm hastalarda pH ve CO₂ standardizasyonunu sağladık. PaCO₂ değerleri bütün cerrahi periyotlar boyunca 34-38 mmHg arasında tutuldu. KPB döneminde hastaların hematokrit ortalamaları anlamlı olarak değişmedi. Ayrıca hipotermisinin etkisini standardize etmek için KPB döneminde her üç monitörizasyon ölçümleri aynı ısılarda yapıldı.

Kullandığımız anestezi ajanlarının serebral kan akımına etkileri minimal düzeydedir. Yapılan çalışmalar pankuronyumun serebral kan akımına, EEG ve BİS'e etkisinin olmadığı yönündedir (Boran 2007;52-54). Fentanil ise serebral kan akımı ve serebral metabolizma hızını, EEG ve BİS değerlerini orta derecede azaltmaktadır (Boran, 2007;53). Midazolam da serebral kan akımını ve serebral metabolizma hızında, EEG ve BİS değerlerinde azalmaya neden olur. Ve bu etki fentanilden daha fazladır (Boran, 2007;53-55). Tüm hastalarda serebral akım hızları, EEG ve BİS değerleri induksiyon sonrası anlamlı düzeyde azaldı.

Çalışmamızda serebral kan akım hızlarından Maksimum hız ile Ortalama arter basıncı'nın değişimleri karşılaştırıldığında induksiyondan itibaren ameliyatın sonuna kadar iki ölçüm dönemi hariç paralel şekilde değişim gözlemlendi. Fark görülen dönemler total bybasa girildikten sonra (5. dönem) ve kros klemp açıldıktan (9.dönem) sonraki dönemlerdi.

Biz serebral vasküler hız parametreleri (Maksimum hız) ile sistolik arter basıncı (SAB) ve ortalama arter basıncı (OAB) arasındaki birbirine yakın değişime bakarak CO₂ sabit tutulduğunda ve hasta ısısı ve hematokrit değişmezken, serebral vasküler kan akım hızının dolayısıyla serebral kan

akımın büyük ölçüde OAB'na bağlı değiştiğini düşündük. Benzer sonuçlar A. Demirci ve arkadaşlarının (Demirci, 2007: 100-101) çalışmasında da bulunmuştur. Bu çalışmada kalp cerrahisinde OSA kan akım hızı ve hemodinami arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlar K.Orihashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da rapor edilmiştir. Bu çalışmada açık kalp cerrahisi geçiren 28 hastada sistolik kan basıncı ve santral retinal arterden ölçülen Maksimum hız'ın birbiri ile anlamlı şekilde korele olduğu gösterilmiştir (Orihashi, 1997:1086-87). Bu konuda yapılan çalışmalarda fikir birliği yoktur. Vander Linden'in, nörolept anestezi altında koroner arter baypas greft ameliyatı yapılan 18 vakalık çalışmasında KPB sırasında OSA kan akım hızları ile OAB arasında ilişki bulunamamıştır ve akımların ısı ile korele değiştiği bulunmuş. Bu çalışmada entübasyon sonrası, KPB girişinde ve ısınma döneminde akım hızları atılmış, KPB girişi öncesi ve hipotermi ile akım hızları azalmış (Linden, 1990: 14-15). Chow G. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serebral kan akımı ile pompa akımı arasında yakın ilişki bulunmuştur (Chow, 1997:122-123). Bizim çalışmamızda da serebral kan akımı KPB döneminde pompa akımı ile korele bulundu. KPB döneminde OAB, Maksimum hız ve Ortalama hızda azalma görüldü.

TCD ölçüm parametrelerinden olan Pulsatilité indeksi (Pİ) damar trasesi boyunca olan 'net' akım direncini verir. Hem sistol sırasında hem de diyastol sırasında oluşan vasküler direncin bir ortalaması şeklinde düşünülebilir. Rezistivite indeksi (Rİ) ise kan akımının oluşturduğu anlık direnci verir. Ölçümün yapıldığı damar segmentinde, damardan o anda geçen kan akımının oluşturduğu direnci yansıtmaktadır (Demirci, 2007: 97-100). Bizim çalışmamızda bu iki parametrede görülen değişimler birbiri ile benzer idi ve KPB döneminde (pompa akımı dönemi) anlamlı düşme gösterdiler.

KPB başlangıcı ani hemodilüsyonla birlikte dir. Akım non-pulsatildir. OAB ve vücut ısısında düşmeye sebep olur. KPB'ye girilmesi ile birlikte EEG'de yavaşlama gözlenir. Hipotermi, EEG üzerinde dramatik etkiye sahiptir. Bizim çalışmamızda KPB döneminde hafif hipotermi uygulandı, farklı ısılardaki ölçümler kayıt edildi. İndüksiyon sonrası SEF değerinde görülen süpresyon anlamlı idi. KPB döneminde bu azalma devam etti, ısının azalması ile SEF'te düşme görüle de bu düşme bir önceki ölçüme göre anlamlı değildi. KPB'ın ısınma döneminde ve perfüzyon çıkışında anlamlı olmasa da artış devam etti. Bu artış klinik çalışmalar ile korele idi (Boran, 2007:53). Hafif hipotermi hakim frekansta azalma ve amplitüdde değişiklik olmaması ile karakterizedir (Karadeniz, 2008:107-113). Nazofaringeal ısı 28 C°'ye yaklaştıkça tüm frekans bantlarında spektral güç büyük oranda kaybolduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur (Boran, 2007: 53-54). Bizim vakalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasını hasta sayısının azlığına bağladık.

Cerrahi sırasındaki kalp hızı ve OAB değişikliklerin BİS ile korelasyon göstermesi beklenmemektedir Birkaç farklı çalışmada ise BİS ve ısı arasında sabit bir bağlantı bulunamamış, bu çalışmalardaki bu sonuç çalışmalardaki hasta sayısının azlığı ve anestezi ilaçlarının standart biçimde verilmemiş olması ile açıklanmıştır (Miles, 2009:15-19).

Bizim çalışmamızda BİS değerlerinde görülen değişim EEG ile paraleldi . İndüksiyon sonrası BİS değerinde görülen süpresyon anlamlı idi. KPB döneminde bu azalma devam etti, ısının azalması ile BİS'te düşme görüle de bu anlamlı değildi. KPB'ın ısınma döneminde ve perfüzyon çıkışında anlamlı olmasa da artış devam etti. Bu artış klinik çalışmalar ile korele idi (Boran, 2007: 53-55). Hipotermik KPB sırasında ısının BIS değerlerini etkilediği bulunması yanında orta hipotermiminin BİS üzerinde herhangi bir etkisi gösterilemediği çalışmalar da var (Miles, 2009:15-19).

Çalışmamızda ameliyat dönemleri boyunca EEG ve BİS değişimlerini karşılaştırdık. Tüm ameliyat dönemlerinde EEG ve BİS değişimleri korele bulundu. Bu durum BİS'in, anestezi ve sedatif ilaçların beyin üzerindeki hipnotik etkilerini ölçmek için geliştirilen işlenmiş bir EEG parametresi olması ile uyumluluk içindedir.

Çalışmamızda ameliyat dönemleri boyunca EEG ve BİS yüzde değişimlerini serebral kan akımı ölçümleri ile karşılaştırdık. Karşılaştırma TCD verilerinden Ortalama hız ve Maksimum hız ile

yapıldı. Ameliyat dönemleri boyunca dört parametredeki (SEF, BİS, TCD ortalama hız ve maksimum hız) değişimler iki dönem hariç korele bulundu. Perfüzyona giriş döneminde (5. ölçüm) ve KPB'ın ısınma ve parsiyel perfüzyondan çıktığı (9. ölçüm) dönemler geçişinde TCD verileri EEG ve BIS verileri ile korele değildi.

Çalışmamızda pompaya giriş ve ısınma dönemlerinde EEG ve BİS verilerinin TCD verilerinden farklı değişim gösterdiğini gördük. TCD verilerin beyin kan akımı değişikliklerini yansıttığını gösterirken EEG ve BİS verileri bu geçiş dönemindeki değişiklikleri göstermede yetersiz kaldığını görmekteyiz. Kalp cerrahisinde en uygun multimodal nöromonitörizasyonu araştıran diğer çalışmalarda bir çok yöntem karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların birinde TCD, santral retinal arteriyel renkli Doppler (CRAD) ve near infrared spektroskopisi (NIRS) karşılaştırılmış ve CRAD ile TCD verileri korele bulunmuştur (Kochi, 2002: 53-54). TCD, serebral oksimetri ve çok kanallı EEG'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada CABG'de ciddi beyin hasarını saptamada bu multimodal nöromonitörizasyonun % 59 uyumsuzluk ve üç yöntemin de uyumlu olduğu % 2'lik bir oran bildirilmiştir (Harvey, 2018: 21-46). Kalp cerrahisinde multimodal nöromonitörizasyonda TCD, BİS ve NIRS'in karşılaştırıldığı çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmaların tümünde kalp cerrahisindeki nöromonitörizasyon yöntemlerinin belirli dönemlere göre avantaj ve dezavantajları gösterilmiştir (Edmonds, 1996: 15-23; Kowalczyk, 2016: 171-173; Thudium 2021: 68-73). Kalp cerrahisinde multimodal nöromonitörizasyon çalışmaları arasında TCD, BİS, EEG yöntemlerini karşılaştıran çalışmaların literatürde nadir olması nedeniyle biz bu yöntemleri incelemeyi düşündük.

Sonuç olarak; EEG ve BİS değişimleri sadece anestezi indüksiyonu sonrasında anlamlı düşme gösterirken operasyonun tümündeki, KPB'a girme ve KPB'tan çıkma dönemlerinde anlamlı bir değişiklik göstermedi. Oysa TCD parametrelerinden maksimum hız (V-max), rezistivite indeksi (Rİ) ile pulsatilite indeksi (Pİ) KPB'a girişte anlamlı bir düşme ve total KPB'tan çıkış döneminde anlamlı bir yükselme gözlemlendi. TCD ölçümlerinden olan minimum hız (V-min) pompa girişinde pulsatilite akımının değişip pompa akımına geçilmesi nedeniyle yükseldi ve TCD ortalama hız değerlerini değiştirdi. Ancak V-max, Pİ, Rİ verilerinin, OSA kan akımının KPB'da ciddi olarak değiştiğini, bu akım değişikliğinin EEG ve BİS ile görülmediğini ortaya koydu. Rİ ve Pİ'nin OAB ile uyumlu değişim gösterirken EEG ve BIS'in bu değişim sırasında sabit değerler göstermesinden yola çıkarak Rİ ve Pİ'nin serebral otonöregülasyon hakkında fikir verebileceğini düşünüyoruz. TCD ölçümleri ile ortalama arter basıncı (OAB) arasındaki birbirine yakın değişime bakarak serebral vasküler kan akım hızının dolayısıyla serebral kan akımının büyük ölçüde OAB'na bağlı değiştiğini düşünüyoruz. Serebral vasküler hız parametrelerinden Maksimum hızın OAB ile uyumlu değişim gösterdiği sonucuna vardık. Koroner arter baypas cerrahisinde nörolojik monitörizasyonda EEG ve BİS monitörizasyonun serebral kan akımındaki değişikliği cerrahinin belirli evrelerde yansıtmakta yetersiz kaldığını gördük.

Transkrainal Doppler ile beraber EEG ve BİS'le yapılan nöromonitörizasyonun koroner arter baypas cerrahisinde multimodal nöromonitörizasyonda ve perioperative nörolojik hadiseleri belirlemedeki önemine yönelik geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Boran, E. (2007). Koroner arter baypas cerrahisinde EEG ve BİS monitörizasyonun beyin kan akım hızı takibi ile karşılaştırılması (Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi). Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Chow, G., Roberts, I. G., Fallon, P., Onoe, M., Lloyd-Thomas, A., Elliott, M. J., ... & Kirkham, F. J. (1997). The relation between arterial oxygen tension and cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. In *Cerebral Protection in Cerebrovascular and Aortic Surgery* (pp. 119-123). Steinkopff.

Demirci, A., Ünver, S., Karadeniz, Ü., Çetintaş, Y., Kazancı, D., & Erdemli, Ö. (2007). Middle cerebral arterial blood flow velocity and hemodynamics in heart surgery. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 15(2), 97-101

Edmonds Jr, H. L., Rodriguez, R. A., Audenaert, S. M., Austin III, E. H., Pollock Jr, S. B., & Ganzel, B. L. (1996). The role of neuromonitoring in cardiovascular surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 10(1), 15-23.

Harvey, R. E. (2018). Neurological outcomes and neuromonitoring in cardiac surgery. *International Anesthesiology Clinics*, 56(4), 21-46.

Karadeniz, Ü., Erdemli, Ö., Özatik, M. A., Yamak, B., Demirci, A., Küçüker, Ş. A., ... & Taşdemir, O. (2005). Assessment of cerebral blood flow with transcranial Doppler in right brachial artery perfusion patients. *The Annals of thoracic surgery*, 79(1), 139-146.

Karadeniz, Ü., Erdemli, O., Yamak, B., Genel, N., Tutun, U., Aksoyek, A., & Katircioglu, S. F. (2008). On-Pump Beating Heart Versus Hypothermic Arrested Heart Valve Replacement Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, 23(2), 107-113.

Karadeniz, Ü., Erdemli, O., Yamak, B., Genel, N., Tutun, U., Aksoyek, A., & Katircioglu, S. F. (2008). On-Pump Beating Heart Versus Hypothermic Arrested Heart Valve Replacement Surgery. *Journal of Cardiac Surgery*, 23(2), 107-113.

Kochi, K., Orihashi, K., & Sueda, T. (2002). Comparative study of noninvasive cerebrovascular monitoring methods in cardiac surgery. *Hiroshima journal of medical sciences*, 51(2), 49-54.

Kowalczyk, A. K., Bachar, B. J., & Liu, H. (2016). Neuromonitoring during adult cardiac surgery. *Journal of biomedical research*, 30(3), 171-173.

Lewis, C., Parulkar, S. D., Bebawy, J., Sherwani, S., & Hogue, C. W. (2018). Cerebral neuromonitoring during cardiac surgery: a critical appraisal with an emphasis on near-infrared spectroscopy. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 32(5), 2313-2322.

Linden, J. A., Ahn, H., Ekroth, R., & Tydén, H. (1990). Middle cerebral artery flow velocity during coronary surgery; influence of clinical variables. *Journal of Clinical Anesthesia*, 2(1), 7-15.

Linden, J., Wesslén, Ö., Ekroth, R., Tyden, H., & Von Ahn, H. (1991). Transcranial Doppler-estimated versus thermodilution-estimated cerebral blood flow during cardiac operations: influence of temperature and arterial carbon dioxide tension. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 102(1), 95-102

Meng, L., Hou, W., Chui, J., Han, R., & Gelb, A. W. (2015). Cardiac output and cerebral blood flow: the integrated regulation of brain perfusion in adult humans. *Anesthesiology*, 123(5), 1198-1208.

Murkin, J. M. (2004, March). Perioperative detection of brain oxygenation and clinical outcomes in cardiac surgery. In *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* (Vol. 8, No.

1, pp. 13-14). 708 Glen Cove Avenue, Glen Head, NY 11545, USA: Westminster Publications, Inc..

Myles, P. S. (2009). Bispectral Index Monitoring in Ischemic–Hypoxic Brain Injury. *The journal of extra-corporeal technology*, 41(1), P15-19

Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., ... & Blumenthal, J. A. (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *New England Journal of Medicine*, 344(6), 395-402

Orihashi, K., Matsuura, Y., Sueda, T., Shikata, H., Morita, S., Hirai, S., ... & Okada, K. (1997). Flow velocity of central retinal artery and retrobulbar vessels during cardiovascular operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 114(6), 1081-1087

Thudium, M., Heinze, I., Ellerkmann, R. K., & Hilbert, T. (2018, January). Cerebral Function and Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Plea for a Multimodal Monitoring Approach. In *The Heart Surgery Forum* (Vol. 21, No. 1, pp. E028-E035).

Thudium, M., Kornilov, E., Hilbert, T., Coburn, M., & Gestrich, C. (2021). Extended neuromonitoring in aortic arch surgery. *Der Anaesthetist*, 70(1), 68-73..

Trivedi, U. H., Patel, R. L., Turtle, M. R., Venn, G. E., & Chambers, D. J. (1997). Relative changes in cerebral blood flow during cardiac operations using xenon-133 clearance versus transcranial Doppler sonography. *The Annals of thoracic surgery*, 63(1), 167-174.

Shaw, P. J., Bates, D., Cartledge, N. E., French, J. M., Heaviside, D., Julian, D. G., & Shaw, D. A. (1989). An analysis of factors predisposing to neurological injury in patients undergoing coronary bypass operations. *QJM: An International Journal of Medicine*, 72(1), 633-646.

Scolletta, S., Taccone, F. S., & Donadello, K. (2015). Brain injury after cardiac surgery. *Minerva Anestesiol*, 81(6), 662-77.

Kastamonu Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirus Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Enis Fuat TÜFEKÇİ¹
Büşra ÇALIŞIR²
Melike YAŞAR DUMAN³
Çetin KILINÇ⁴

GİRİŞ

Sitomegalovirus (CMV), *Herpesviridae* ailesinin *Betaherpesvirinae* alt ailesinde bulunan ikozahedral simetrik ve zarflı bir DNA virusudur. Virusun sadece bir serotipi bulunur ve insanlar tek doğal konaklarıdır (Louten, 2016: 235-236). Virus kişiden kişiye idrar, tükürük, kan, gözyaşı, meni, genital sekresyonlar, anne sütü, doku ve organ nakli yoluyla bulaşabilir (Centers for Disease Control and Prevention, 2020a: 4).

CMV enfeksiyonu sağlıklı erişkinlerde genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte bazı hastalarda ateş, lenfadenopati ve makülopapüler döküntüler ile seyreden mononükleoz sendromuna neden olabilir. Bunun yanısıra immunsuprese hastalarda retinit, pnömoni ve ensefalite neden olabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, seronegatif annelerin gebelik döneminde özellikle primer CMV enfeksiyonu geçirmeleri yenidoğanda sitomegalik inklüzyon hastalığı ile sonuçlanabilmektedir. Bu tür bebeklerde sarılık, sağırılık, hepatosplenomegali, peteşi, simetrik intrakraniyal kalsifikasyonlar, mikrosefali ve mental retardasyon bulgularına rastlanabilir (Centers for Disease Control and Prevention, 2020b: 2).

Virus, anneden fetusa gebelik sırasında geçirilen primer enfeksiyon, farklı bir CMV suşu ile reenfeksiyon veya latent virusun (genelde tükürük bezlerinde latent kalır) reaktivasyonu sonucu geçebilir. Primer enfeksiyon sonucunda virusun fetusa geçme riski ilk iki trimester için %30-40, üçüncü trimester için %40-70 aralığında bildirilmektedir. Bununla birlikte annede ortaya çıkan reenfeksiyon ve reaktivasyon olgularında virusun fetusa bulaş riski %3 olarak rapor edilmektedir. Özellikle ilk trimesterde geçirilen primer enfeksiyon sonucunda yukarıda bahsedilen anomalilerin görülme riski yüksek olmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020b: 1).

CMV enfeksiyonlarının tanısında serum örneğinde virusa özgül antikorlar araştırılır. Tek başına anti-CMV IgM seropozitifliği primer enfeksiyonu, tek başına anti-CMV IgG seropozitifliği ise geçirilmiş enfeksiyonu ve kazanılmış bağışıklığı gösterir. Anti-CMV IgM, reaktivasyonlarda pozitifleşebilir. Bundan dolayı anti-CMV IgM ve IgG birlikte pozitif saptandığı durumlarda primer ya da sekonder enfeksiyonun ayırımı için anti-CMV IgG avidite testi yapılır. Yüksek avidite eski enfeksiyonu, düşük avidite ise son üç ay içindeki geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir (Ross vd., 2011: 2).

Bir toplumun CMV seroprevalansının belirlenmesi, o toplumdaki gebeler için CMV tarama stratejilerinin geliştirilmesine yol gösterici olabilir (Özcan Dağ vd., 2014: 17); (Akpınar ve Akpınar,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kastamonu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji A.D., Orcid: 0000-0001-5051-2694

² Uzman. Dr, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Orcid: 0000-0001-6257-5422

³ Uzman. Dr, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Orcid: 0000-0001-8913-2314

⁴ Uzman. Dr, Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Orcid: 0000-0003-4958-2622

2017: 14); (Gonca vd., 2021: 501). Literatürde Kastamonu yöresinde CMV seroprevalansına ilişkin bir veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada Ocak 2018-Ağustos 2022 tarihleri arasında Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne (Kastamonu EAH) başvuran gebelerde CMV seroprevalansının belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Çalışma Grubu

Çalışma grubunu Ocak 2018-Ağustos 2022 tarihleri arasında Kastamonu EAH'ne başvuran 15-44 yaş arası gebeler oluşturmuştur. Bu hastaların CMV'ye özgü IgG ve IgM tipi antikor değerleri retrospektif olarak incelenmiştir. Tekrarlayan olgularda ilk gebeliğe ait serolojik sonuçlar değerlendirmeye alınmıştır.

Serolojik Testler

Kastamonu EAH Mikrobiyoloji Seroloji/ELISA laboratuvarına gelen serum numunelerinden anti-CMV IgM, anti-CMV IgG, anti-CMV IgG avidite testleri Abbott Architect i2000SR cihazında (Abbott Laboratories, Chicago, IL, ABD) kemiluminesans mikropartikül immün assay yöntemi ile çalışılmış ve sonuçlar üretici firmanın önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir. Anti-CMV IgM için $<0,85$ indeks negatif, $0,85 - 0,99$ indeks sınırdaki değer, $\geq 1,0$ indeks pozitif; anti-CMV IgG için $<6,0$ AU/mL negatif, $\geq 6,0$ AU/mL pozitif; anti-CMV IgG avidite için ise <50 düşük avidite, $50-59,9$ sınırdaki değer, ≥ 60 yüksek avidite olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Gebeler 15-24, 25-34 ve 35-44 olmak üzere üç yaş grubuna ayrılmıştır. Yaş grupları arasında CMV seropozitifliğinin dağılımı Windows tabanlı SPSS 23.0 (IBM Inc., Armonk, NY, ABD) yazılımında Pearson ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmada 4946 gebenin anti-CMV IgM, 1487 gebenin anti-CMV IgG değerleri retrospektif olarak incelenmiştir. Anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG testleri çalışılan gebelerin yaş ortalaması sırasıyla $27,7\pm 5,5$ ve $27,7\pm 5,6$ olarak hesaplanmıştır. Anti-CMV IgM testi çalışılan gebelerin %2,6'sı ($n=127$) pozitif, %1,2'si ($n=58$) sınırdaki değer, %96,2'si ($n=4761$) negatif tespit edilmiştir. Anti-CMV IgG testi çalışılan gebelerin %96,2'si ($n=1431$) pozitif, %3,8'sinde ($n=56$) negatif tespit edilmiştir (Tablo 1). Anti-CMV IgM seropozitif 127 gebeden 37'sinin IgG avidite test sonuçlarına ulaşılabilmiş ve bir gebede düşük avidite, iki gebede sınırdaki değer, 34 gebede ise yüksek avidite indeksi belirlenmiştir.

Tablo 1. Kastamonu yöresindeki gebelerde anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG seroprevalansı

Test	Pozitif [n (%)]	Sınır değer [n (%)]	Negatif [n (%)]	Toplam [n]
IgM	127 (%2,6)	58 (%1,2)	4761 (%96,2)	4946
IgG	1431 (%96,2)	-	56 (%3,8)	1487

Anti-CMV IgG çalışılan gebelerin %31,1'i ($n=463$) 15-24, %55,8'i ($n=830$) 25-34 ve %13,1'i ($n=194$) 35-44 yaş grubunda bulunmuştur. Anti-CMV IgM çalışılan gebelerin ise %30,8'i ($n=1521$) 15-24, %56,5'i ($n=2795$) 25-34 ve %12,7'si ($n=630$) 35-44 yaş grubunda bulunmuştur. En yüksek anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG seropozitifliği sırasıyla %3,0 ve %97,4 oranları ile 35-44 yaş

grubunda saptanmıştır. Ancak yaş grupları arasında CMV seropozitiflik oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P>0,05$) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Tablo 2. Kastamonu yöresindeki gebelerde anti-CMV IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu (yaş)	Gebe sayısı (n)	Pozitif [n (%)]	P değeri
15-24	463	446 (%96,3)	
25-34	830	796 (%95,9)	0,60
35-44	194	189 (%97,4)	

Tablo 3. Kastamonu yöresindeki gebelerde anti-CMV IgM seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş grubu (yaş)	Gebe sayısı (n)	Pozitif [n (%)]	P değeri
15-24	1521	44 (%2,9)	
25-34	2795	64 (%2,3)	0,36
35-44	630	19 (%3,0)	

TARTIŞMA

Çoğu insan için CMV enfeksiyonu ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaz. Ancak virus teratojenik özellikte olduğu için özellikle primer CMV enfeksiyonuna duyarlı gebeler risk grubunda bulunmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention, 2020a: 1). Çoğu merkezde gebelik kontrolü için gelen hastalara CMV'ye yönelik bir tarama testi uygulanmaktadır. Ancak bu tarama yurdumuzda ve çoğu ülkede rutin olarak gerçekleştirilmemektedir. Gebelerde rutin CMV taramasının gerekliliğine karar verme konusunda bölgesel seropozitiflik oranlarının ortaya konması önem arz etmektedir. Bundan dolayı sunulan çalışmada Kastamonu yöresindeki gebelerde CMV seroprevalansı belirlenmiştir.

Bir metaanaliz çalışmasında global CMV IgG seropozitifliği genel popülasyonda %83, doğurganlık çağındaki kadın popülasyonunda %86 olarak rapor edilmiştir. Dahası, doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV seropozitiflik oranı en yüksek Doğu Akdeniz ülkelerinden (%92), en düşük Avrupa ülkelerinden (%70) bildirilmiştir. Ülkeler arası CMV seropozitiflik oranı irdelendiğinde ise en yüksek seroprevalans oranı Türkiye'den (%97), en düşük İrlanda'dan (%44) rapor edilmiştir (Zuhair vd., 2019: 3).

Gebelerdeki CMV seroprevalansı ile ilgili Türkiye'nin çeşitli illerinde son on yılda (2012-2022) yapılmış çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir. Buna göre yurdumuzda anti-CMV IgG seropozitifliği %76,1-%100 (ortalama %95,8±6,0), anti-CMV IgM seropozitifliği ise %0,1-%3,2 (ortalama %1,1±%0,9) aralığında bildirilmiştir. Mevcut çalışmada ise anti-CMV IgG seropozitiflik oranı %96,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada elde edilen IgG seropozitiflik oranı yurdumuzda yapılmış diğer çalışmaların sonuçları ile büyük benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte çalışmamızda anti-CMV IgM seropozitiflik oranı %2,6 olarak tespit edilmiştir. Bu oran ise yurdumuzdaki diğer çalışmaların sonuçlarından yüksek bulunmuştur. Çetinkaya vd. (2019: 126), aynı ülke içinde farklı bölgelerde hatta aynı bölgede hastaneye başvuran hastaların sosyokültürel yapısına göre farklı sonuçların elde edilebileceğini bildirmektedir. Kastamonu'da seropozitiflik oranının yüksek bulunması CMV enfeksiyonu için risk faktörlerinden biri olan sosyoekonomik düzey ile ilişkilendirilebilir.

Tüfekçi, Enis Fuat; Çalışır, Büşra; Yaşar Duman, Melike & Kılınc, Çetin; Kastamonu Yöresindeki Gebelerde Sitomegalovirus Seroprevalansının Değerlendirilmesi

Tablo 4. Gebelerdeki CMV seroprevalansı ile ilgili Türkiye'nin çeşitli illerinde son on yılda (2012-2022) yapılmış çalışmalar

Araştırmacı	IgG (%)	IgM (%)	Periyot	İl	Yöntem
Akpınar ve Akpınar (2017: 12-13)	93,4	0,7	Ocak 2013-Aralık 2013	Isparta	Makro-ELISA
Alaşam vd. (2020: 21)	98,7	2,7	Haziran 2018-Haziran 2019	İstanbul	CMIA
Altunal vd. (2018: 236)	99,5	0,2	Ocak 2014-Ocak 2015	Esenler/İstanbul	Mikro-ELISA
Aynioğlu vd. (2015: 322)	91,5	2,0	Ocak 2012-Ocak 2014	Zonguldak	CMIA
Bakacak vd. (2014: 327)	99,3	3,2	Ocak 2012-Aralık 2013	Kahramanmaraş	Mikro-ELISA
Çetinkol vd. (2016: 65)	88,0	0,2	Ocak 2013-Nisan 2013	Ordu	CMIA
Çubuk vd. (2020: 213)	99,0	0,7	2018-2019	Sivas	EIA
Gonca vd. (2021: 497-498)	100,0	0,3	Ocak 2018-Aralık 2018	Erdemli/Mersin	ELFA
Gülseren vd. (2019: 156)	100,0	0,2	Ocak 2016-Ocak 2019	Konya	ELFA
Gürbüz ve Baran (2021: 301-302)	99,0	1,3	Eylül 2015-Eylül 2017	Van	ELISA
Güzel (2020: 327)	94,1	0,9	Ocak 2013-Ocak 2018	Maltepe/İstanbul	CMIA*
Kahraman ve Savcı (2022: 203)	99,7	1,1	2016-2021	Çorum	ECLIA
Kale vd. (2020: 117)	99,0	2,3	Ocak 2017-Kasım 2019	Ümraniye/İstanbul	ELISA
Kasap vd. (2017: 33)	90,4	0,3	Haziran 2014-Şubat 2015	Muğla	-
Kılınc vd. (2015: 73)	99,3	0,7	Mart 2013-Mart 2014	Amasya	CMIA
Kiriş Satılmış vd. (2014: 92)	99,8	0,1	Ocak 2012-Aralık 2012	Sorgun/Yozgat	ELFA
Kulaksız vd. (2021: 863-866)	76,1	1	Ocak 2014-Aralık 2018	Trabzon	ELISA
Madendağ vd. (2018: 8)	98,2	0,2	Ocak 2017-Ocak 2018	Kayseri	ELISA
Mutlu vd. (2021: 190)	98,7	1,1	Ocak 2017-Aralık 2019	Karabük	ELISA
Numan vd. (2015: 204)	99,5	0,5	Eylül 2013-Ocak 2015	Üsküdar/İstanbul	ELISA
Obut vd. (2019: 3)	99,2	0,7	Eylül 2016-Haziran 2018	Diyarbakır	EIA
Özcan Dağ vd. (2014: 18)	83,1	-	Mayıs 2012-Mayıs 2014	Kırıkkale	ELISA
Parlak vd. (2015: 80)	100,0	2,6	Haziran 2012-Aralık 2013	Van	ELISA
Peker vd. (2022: 58)	94,2	1,4	Ocak 2016-Aralık 2019	İzmir	CMIA
Şimşek vd. (2016: 3)	96,0	2,3	Ocak 2012-Ocak 2015	Afyon	EIA
Mevcut çalışma	96,2	2,5	Ocak 2018-Ağustos 2022	Kastamonu	CMIA

CMIA*: Carbonylmetal immün assay yöntemi, CMIA: Kemiluminesans mikropartikül immün assay yöntemi, ECLIA: Elektrokemiluminesans immün assay, ELFA: Enzyme linked fluorescent assay, ELISA: Enzyme linked immunosorbent assay, EIA: enzim immün assay, -: Belirtilmedi.

Artan yaş ile birlikte bireyin virusa maruz kalma olasılığının artması, yaş ile anti-CMV IgG düzeyi arasında pozitif yönlü bir korelasyonu ortaya çıkarabilmektedir (Gülseren vd., 2019: 156). Bunun yanısıra, Şentürk vd. (2015: 23-24) ve Alaçam vd. (2020: 21) artan yaş ile birlikte CMV IgG seropozitiflik oranının arttığını ancak bu artışın anlamlı bir fark yaratmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da anti-CMV IgM ve anti-CMV IgG seropozitiflik oranları en yüksek 35-44 yaş grubunda saptanmış ancak 15-25, 26-34 ve 35-44 yaş grupları arasında seropozitiflik oranları açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P>0,05$).

SONUÇ

Kastamonu EAH, Kastamonu yöresinin merkez hastanedir. Bu nedenle mevcut çalışma Kastamonu yöresindeki CMV seroprevalansını yansıtmaktadır. Yöremizde CMV seropozitifliği yüksek oranda bulunduğu için doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde CMV'ye yönelik tarama testlerinin rutin olarak uygulanmasını önermekteyiz. İlave olarak bireylerin konjenital CMV enfeksiyonunun riskleri ve enfeksiyondan korunma yöntemleri hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Akpınar, O., & Akpınar, H. (2017). Gebe kadınlarda rubella ve sitomegalovirus seroprevalansının ELISA yöntemi ile araştırılması. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(1), 11-15. doi: 10.5505/bsbd.2017.98159
- Alaçam, S., Bakır, A., Karatas, A., Yolburun, B., Uzunkaya, Ö., Aktaş, F., & Canberk, M. (2020). Investigation of seroprevalence of Toxoplasma, Rubella and Cytomegalovirus in pregnant population in Istanbul. *Journal of Anatolian Medical Research*, 5(3), 19-24.
- Altunal, L. N., Esen, A. B., Karagöz, G., & Yaşar, K. K. (2018). Seroprevalence of Toxoplasma gondii, Rubella, and Cytomegalovirus among pregnant refugees and Turkish women: A retrospective comparative study. *Southern Clinics of Istanbul Eurasia*, 29(4), 235-239. doi: 10.14744/scie.2018.66375
- Aynioğlu, A., Aynioğlu, O., & Altunok, E. S. (2015). Seroprevalence of Toxoplasma gondii, rubella and Cytomegalovirus among pregnant females in north-western Turkey. *Acta Clinica Belgica*, 70(5), 321-324. doi 10.1179/2295333715Y.0000000021
- Bakacak, M., Bostancı, M. S., Köstü, B., Ercan, Ö., Serin, S., Avcı, F., & Bakacak, Z. (2014). Gebelerde Toxoplasma gondii, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 41(2), 326-31. doi: 10.5798/diclemedj.0921.2014.02.0425
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (August 18, 2020a). Clinical overview. Erişim tarihi: 07.09.2022, <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/overview.html>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (August 18, 2020b). Congenital CMV infection. Erişim tarihi: 07.09.2022, <https://www.cdc.gov/cmV/clinical/congenital-cmv.html>
- Çetinkol, Y., Çalgın, M. K., & Yıldırım, A. A. (2016). Ordu ilinde hamilelik döneminde önemli viral patojenlerin araştırılması. *ODÜ Tıp Dergisi*, 3(2), 64-67.
- Çetinkaya, R.A. (2019). Gebelerde sitomegalovirus seroprevalansı ve Türkiye'nin dünyadaki seroepidemiolojik durumu; bir meta-analiz araştırması. *FLORA*, 24(2), 119-130. doi: 10.5578/flora.67722
- Çubuk, F., Hasbek, M., Kafa, A. H. T., & Çelik, C. (2020). Hastanemize başvuran gebelerde toksoplazma, rubella virus ve sitomegalovirus enfeksiyonları için serolojik göstergelerin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 50(4), 211-217. doi:10.5222/TMCD.2020.211
- Gonca, S., Serin, M. S., Halepliler, S., & Ertürk, S. E. (2021). Gebelerde rubella ve cytomegalovirus seropozitifliği, Mersin 2018. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(3), 495-503. doi: 10.26559/mersinsbd.983424
- Gülseren, Y. D., Taşbent, F. E., & Özdemir, M. (2019). Gebelerde sitomegalovirus ile rubella seroprevalansının ve yaşa bağlı dağılımının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(3), 154-161. doi:10.5222/TMCD.2019.154
- Gürbüz, E., & Baran, A. I. (2021). Hastanemize başvuran gebe hastalarda rubella, cytomegalovirus, toxoplasma gondii seroprevalansı, ölü doğum ve erken doğum oranları, IgG pozitif hastalarda IgG avidite karşılaştırılması. *Van Tıp Dergisi*, 28(2), 300-306. doi: 10.5505/vtd.2021.54036
- Güzel, M. (2020). Prevalence of serum antibodies to toxoplasma, rubella, cytomegalovirus among pregnant women. *Düzce Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 10(3), 326-330. doi: 10.33631/duzcesbd.655225

Kahraman, H., & Savcı, Ü. (2022). Rubella, cytomegalovirus and toxoplasmosis seroprevalence in pregnant in Çorum province. *Anatolian Current Medical Journal*, 4(2), 202-205. doi: 10.38053/acmj.1062754

Kale, İ., Bayık, R., Uluutku, G. B., & Ergin, B. (2020). Is routine TORCH screening necessary for pregnancy follow-up?. *Türk Kadın Sağlığı ve Neonatoloji Dergisi*, 2(4), 115-121. doi: 10.46969/ezh.732840

Kasap, B., Öner, G., Küçük, M., Öztürk Turhan, N., Akın, M.N., Arıkan, S., & Dirgen Çaylak, S. (2017). Muğla'daki gebelerin toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve hepatit prevalansının değerlendirilmesi. *Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dergisi*, 27(1), 31-36. doi:10.5222/terh.2017.031

Kılınc, Ç., Güçkan, R., Aydın, O., İdil, Ö., Özkan, B., Arslan, M., & Taşkömür, A. T. (2015). Amasya bölgesindeki gebelerde toksoplazma ve sitomegalovirus seroprevalansı. *European Journal of Health Science*, 1(2), 72-75.

Kiriş Satılmış, Ö., Yapça, Ö. E., Yapça, D., & Çatma, T. (2014). Sorgun Devlet Hastanesine başvuran gebelerde rubella, sitomegalovirus ve toksoplazma antikorlarının seroprevalansı. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi (IKSST)*, 6(2), 90-96. doi:10.5222/iksst.2014.090

Kulaksız, D., Erin, R., Baki Erin, K., & Bayoğlu Tekin, Y. (2021). Gebelerde toxoplazma, rubella, sitomegalovirus taraması: yapalım mı?. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 10(4), 861-868.

Louten, J. (2016). Herpesviruses. J. Louten (Ed.), *Essential human virology*. Baskı Yeri: Academic Press.

Madendağ, Y., Erarslan Şahin, M., Çöl Madendağ, İ., Şahin, E., Açmaz, G., & Müderris İİ. (2018). Hastanemize başvuran gebelerde toksoplazma, sitomegalovirus ve rubella seroprevalansının araştırılması. *Perinatoloji Dergisi*, 26(1), 7-10. doi:10.2399/prn.18.0261004

Mutlu, S., Satılmış, Ş., & Çalışkan, Ş. (2021). Üçüncü basamak bir üniversitesi hastanesine başvuran türk ve mülteci gebelerin toxoplazma gondii, rubella ve sitomegalovirus seropozitifliklerinin karşılaştırılması. *Ege Klinikleri Tıp Dergisi*, 59(2), 1 - 5.

Numan, O., Vural, F., Aka, N., Alpay, M., & Coskun, A. D. (2015). TORCH seroprevalence among patients attending obstetric care clinic of Haydarpasa training and research hospital affiliated to association of Istanbul Northern Anatolia Public Hospitals. *Northern clinics of Istanbul*, 2(3), 203–209. doi: 10.14744/nci.2015.55376

Obut, M., Doğan, Y., Bademkiran, M. H., Akgöl, S., Kahveci, B., Peker, N., Uzundere, O., Kaçar, C.K., Özbek, E., & Gül, T. (2019). Diyarbakır ilindeki gebe kadınlarda toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus seroprevalansı. *Dicle Tıp Dergisi*, 46(2), 189-194. doi: 10.5798/dicletip.539888

Özcan Dağ, Z., Gül, S., Işık, Y., Şimşek, Y., Tulmaç, Ö. B., Pek, E., & Apan, T. Z. (2014). Kırıkkale ilinde gebelerde toksoplazma, rubella ve sitomegalovirus seropozitiflik oranları. *Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi*, 47(2), 16-19.

Parlak, M., Çim, N., Nalça Erdin, B., Güven, A., Bayram, Y., & Yıldızhan, R. (2015). Seroprevalence of toxoplazma, rubella, and cytomegalovirus among pregnant women in Van. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 12(2), 79–82. doi: 10.4274/tjod.35902

Peker, B. O., Müderris, T., Yurtsever, S. G., & Kaya, S. (2022). İzmir ilinde gebelerde sitomegalovirus (CMV) IgG ve IgM antikorlarının seroprevalansı: CMV IgG avidite testlerinin analizi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 52(1), 56-62. doi:10.54453/TMCD.2022.05902

Ross, S. A., Novak, Z., Pati, S., & Boppana, S. B. (2011). Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infectious disorders drug targets*, 11(5), 466–474. doi: 10.2174/187152611797636703

Şimşek, M., Keşli, R., Demir, C., Çetinkaya, Ö., & Arıöz, D. T. (2016). Afyon Kocatepe Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesinde takip edilen gebelerde toksoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes simpleks virus tip 2 seroprevalansının incelenmesi. *Ortadoğu Medical Journal/Ortadoğu Tıp Dergisi*, 8(1), 1-6.

Zuhair, M., Smit, G., Wallis, G., Jabbar, F., Smith, C., Devleeschauwer, B., & Griffiths, P. (2019). Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in medical virology*, 29(3), e2034. doi: 10.1002/rmv.2034

Panik Bozukluk

Esra DEMİRYÜREK

Giriş

Panik bozukluk (PB); aniden başlayan, yoğun korku veya kaygıya neden olan, genellikle kısa süren, bazen saatlerce sürebilen, kontrolün yitirileceği, aklını yitireceği gibi bilişsel semptomlar ile çarpıntı, titreme, terleme, boğuluyor gibi hissetme, baş dönmesi, uyuşma hissi gibi fiziksel semptomların eşlik ettiği ataklarla seyreden bir bozukluktur. Ataklara en az bir ay boyunca gelecekte atak geçirme kaygısı ya da atakların sonuçlarıyla ilgili endişe (örn. tıbbi kaygılar) ya da ataklardan kaynaklanan önemli bir davranış değişikliği (örn. fobik kaçınma ya da tekrarlayan tıbbi değerlendirme arayışı) eşlik eder.1

Epidemiyoloji

Panik bozukluğun genel nüfusta yaşam boyunca yaygınlık oranı %1-4'tür (Sadock & Ruiz 2015). Avrupa'da yapılan 13 çalışmayı kapsayan sistematik derleme araştırmasında panik bozukluğun 12 aylık yaygınlık oranı %1.8 bildirilmiştir (Goodwin & ark 2005).

Patogenez

Panik bozukluğun patogenezi strese biyolojik yatkınlık modeli ile açıklanabilir (Stresli koşullarla birlikte, genetik veya biyolojik bir yatkınlığın zihinsel ve fiziksel bozuklukların gelişmesinde rol oynadığı teorisi)(Finlay, Jones & Brown 1981)

Genetik:

Yapılan aile çalışmalarında panik bozukluğu hastalarının akrabalarında panik bozukluk görülme oranının %5.7-17.3 olduğu bildirilmiştir (Na & ark. 2011). Panik bozukluğu olan hastaların birinci derece akrabalarında, majör depresyonu olan hastaların akrabalarına ve sağlıklı kontrollerin akrabalarına göre panik bozukluğu görülme oranı daha yüksektir (Goldstein 1994). Ayrıca, yapılan ikiz çalışmaları panik bozukluğun ailesel kümelenmesinde genetik faktörlerin büyük ölçüde sorumlu olduğunu doğrulamıştır (Schumacher & ark.2011). 1000'den fazla ikiz çiftinin analizlerinin yapılması sonucunda, genetik faktörlerin panik bozukluğunda varyansın %30-46'sını açıkladığı tahmin edilmiştir (Fyer & ark. 2006). Monozigot ikizlerde konkordans %24-73 oranındadır. Dizigot ikizlerde ise bu oran %0-17 bulunmuştur (Smoller & Tsuang 1998)

Nörobiyoloji:

Panik bozukluğu için önerilen nöroanatomik model, amigdala veya hipotalamusta aşırı uyarılabilir olan ve kişiyi provoke edilmemiş panik semptomlarına duyarlı hale getiren belirli alanlara odaklanır (Gorman & ark. 2000). Dorsomedial hipotalamus/perifornik (DMH/PeF) bölgesinin, strese karşı davranışsal, otonomik, solunumsal ve endokrinolojik tepkilerin hızlı mobilizasyonunu koordine ettiği varsayılmaktadır (Johnson & ark 2008).

Ek olarak, bilişsel araştırmacılar, katastrofik düşüncelerin aynı sinirsel mekanizmalar yoluyla bu duyarlılığa katkıda bulunabileceğini öne sürdüler. Bu modelde, amigdala, duyusal bilgileri ve depolanmış deneyimleri bütünleştiren ve daha sonra locus coeruleus, hipotalamus ve diğer

bölgelere çıkış yoluyla bir panik tepkisi oluşturan bir ara istasyon görevi görür (Roy-Byrne, Craske & Stein 2006)

Nörotransmitter odaklı çalışmalar, büyük ölçüde GABA-benzodiazepin reseptörü ve serotonin reseptör sistemlerindeki değişikliklerin panik bozukluğun patofizyolojisinde rol oynadığını göstermektedir.

Psikososyal Faktörler:

Yapılan çalışmalarda panik bozukluğu hastalarında, kayıp öyküsü, fiziksel tehdit ve hastalıklar gibi stres verici yaşam olaylarının daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (Klauke & ark 2010). Çalışmalar, fiziksel veya cinsel istismar öyküsü gibi çocukluk çağı travmalarının yetişkinlik yıllarında panik bozukluğu riskini artırdığını göstermiştir (Kessler, Davis & Kendler 1997). Ayrıca, çocuklukta sigara içilmesi, yetişkinlikte panik bozukluğunun başlama riskini artırıyor gibi görünmektedir (Cosci & ark 2010). Kaygılı mizaç yapısı(zayıf stres direnci ve stres etkenlerine karşı artmış tepkisellik ile ilişki bir kişilik özelliği) ve anksiyete duyarlılığının (yani, bedensel duyumlarla ilişkin katastrofik yanlış yorumlamalar) panik bozukluğu gelişimi için risk faktörleri olduğu bildirilmiştir(Hettema & ark.(2006)Ek olarak, tanıdık olmayan insanlarla veya durumlarla karşılaşıldığında görülen davranışsal inhibisyon, korku sergilemeye yönelik mizaç eğilimi veya geri çekilme davranışı panik bozukluğunun gelişimi ile ilişkili olabilir. Veriler, davranış inhibisyonu olan çocuklarda mevcut nöroanatomi değişikliklerin panik bozukluk ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (Schwartz & ark). Davranışsal inhibisyon, bağımlılık-bağımsızlık çatışmaları, bağlanma stilleri, ebeveynlerin aşırı kontrolcü olması, ayrılık anksiyetesi, travmatik yaşam olayları, yetersiz savunma mekanizmaları psikodinamik açıdan panik bozukluğu oluşma nedenlerindedir (Vuksić-Mihaljević & ark.1998).

Klinik Özellikler ve Tanı Ölçütleri

Panik bozukluğu, tekrarlayan, beklenmedik panik ataklarla giden bir hastalıktır. Panik bozuklukta, ataklardan en az birinden sonra, bir ay veya daha uzun süre ile gelecekteki ataklar veya bunların sonuçları hakkında endişe duyma (örn. Tıbbi kaygılar) veya ataklardan kaynaklanan önemli davranış değişiklikleri (örn. fobik kaçınma ya da tekrarlayan tıbbi değerlendirme arayışları) görülür.

Panik Atak:

Panik ataklar yoğun kaygı ile birlikte çarpıntı, nefes darlığı, titreme, terleme gibi fiziksel belirtilerin görüldüğü ve kontrolünü yitireceği korkusu, aklını yitirme korkusu gibi bilişsel semptomların olduğu akut anksiyete ataklarıdır. Hastalar bu atakları, kalp krizi geçirdikleri, felç oldukları, kontrolünü yitirdikleri veya delirdikleri, ölüm belirtisi olarak yorumlamaktadırlar. Bu katastrofik yanlış yorumlamalar da mevcut kaygı düzeyini artırmaktadır. DSM-V de panik atak, sakin veya endişeli bir durumda ortaya çıkan ani yoğun korku veya rahatsızlık dalgası olarak tanımlanmıştır. Semptomlar tipik olarak dakikalar içinde zirveye ulaşır ve bir saat içinde çözülür. Panik ataklar bazen stresör sonrası görülse de genellikle ilk panik atak beklenmediktir. Beklenmedik ifadesi, ataklar öncesinde bilinen bir tetikleyici durumun olmaması anlamında kullanılmaktadır. Beklenmedik panik atakların olması panik bozukluk tanısının konulmasında engel değildir, ancak tanı için bazı atakların tetiklenmemiş veya beklenmedik olması gerekir. Panik atağı tanısı için atak esnasında, toplam 13 bedensel veya bilişsel belirtilerden en az 4 adet belirtinin yoğun korku duygusu veya içsel bir sıkıntıya eşlik etmesi gerekmektedir.

Tablo 2.1. DSM-V Panik Atak tanı kriterleri

Bir panik atağı, dakikalar içinde doruğa ulaşan ve o sırada aşağıdaki belirtilerden dördünün (ya da daha çoğunun) ortaya çıktığı, birden yoğun bir korku ya da yoğun bir içsel sıkıntının bastırıldığı bir durumdur.

Not: Böyle bir durum, kişinin dingin ya da kaygılı olduğu bir durumda birden bastırabilir.

1. Çarpıntı, kalbin küt küt atması ya da kalp hızında artma olması
2. Terleme
3. Titreme ya da sarsılma
4. Soluğun daraldığı ya da boğuluyor gibi olma duyumu
5. Soluğun tıkanıdığı duyumu
6. Göğüste ağrı ya da sıkıntı hissi
7. Bulantı ya da karın ağrısı
8. Baş dönmesi, ayakta duramama, sersemlik ya da bayılacak gibi olma
9. Titreme, üşüme, ürperme ya da ateş basması duyumu
10. Uyuşmalar (duyumsuzluk ya da karıncalanma duyuları)
11. Gerçekdışılık (“Derealizasyon”, gerçekdışı olma duyumu) ya da kendine yabancılaşma (“depersonalizasyon”, kendinden kopma duyumu)
12. Denetimi yitirme ya da “çıldırma” korkusu
13. Ölüm korkusu

Not: Kültüre özgü belirtiler (örn. kulak çınlaması, boyun ağrısı, baş ağrısı, denetim dışı çılgılık atma ya da ağlama) görülebilir. Bu belirtiler, gereken dört belirtiden biri olarak sayılmamalıdır

Panik bozukluğunda sıklıkla agorafobik kaçınma, madde kullanımı, tıbbi hizmetlerden artan yararlanma ve düşük yaşam kalitesi görülmektedir.

Agorafobi

Panik bozukluğu olan kişilerde agorafobi (bir panik atağının yaşanması ya da panik atağı benzeri belirtilerin ortaya çıkması durumunda, yardım sağlanamayabileceği ya da kaçınmanın zor olabileceği ortamlarda ya da durumlarda bulunmaktan korkma) gelişebilir.¹

Agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluğunun yaşam boyu yaygınlık oranının yüzde 1,1 olduğu bildirilmiştir. Agorafobisiz panik bozukluğunun yaşam boyu yaygınlık oranı yüzde 3,7 olarak bildirilmiştir (Kessler & ark 2006).

Agorafobinin eşlik ettiği panik bozukluklarında prognoz daha kötü seyretmektedir. Bir izlem çalışmasında agorafobinin eşlik etmediği panik bozukluğu bireylerinde sekizinci yılda tam remisyona düzeyi %70 ve üstü iken, agorafobi ile olan panik bozukluğu bireylerinde bu oran %35-40 düzeyindedir (Yonkers & ark.2003)

Agorafobi DSM-V ile birlikte panik bozukluktan ayrı bir hastalık olarak ele alınmıştır. Agorafobinin varlığı, kaçınma davranışlarına bağlı yaşam sınırlamaları nedeniyle işlevsellikte bozulmaya güçlü bir şekilde katkıda bulunur.

Madde Kullanımı

Panik bozukluğu olan kişiler, bozukluğun semptomlarını kontrol altına almak amacıyla alkol veya sedatif kullanımına yönelebilirler. Madde kullanımı (örn. alkol, sedatifler) kısa süreli bir anksiyolitik etki sunabilirken, kan seviyeleri düşükçe anksiyetenin ve panik semptomlarının

alevlenmesine yol açabilir. Zamanla, alkol kullanımı ilerleyici bir anksiyojenik etkiye sahip olabilir ve daha sonra panik bozukluğunun seyrinin kötüleşmesine yol açabilir.

Suisid Girişimleri

Panik bozukluğu olan bireylerin, genel nüfusa kıyasla daha yüksek intihar girişimi olasılığı olduğu görülmektedir. Ayrıca panik bozukluğunun varlığı ile gelecekteki intihar düşüncesi ve intihar girişimi riskinin artması ilişkilidir. Anksiyete ve duygudurum bozukluklarının birlikte ortaya çıktığı bireylerin, yalnızca duygudurum bozuklukları olanlara göre intihar girişimi olasılığının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Sareen & ark.2005)

Tıbbi Hizmetlerden Yararlanma

Panik bozukluğu olan bireylerin psikiyatri başvurularından ziyade genel tıbbi başvuruları daha fazladır. Devam eden panik bozukluğu semptomları olan kişiler genellikle genel tıbbi muayeneden sonra tatmin olmazlar ve tekrar tekrar tıbbi yardım ararlar. Bunun sonucunda da tekrarlayan tıbbi değerlendirmeler ve testler, acil servis başvuruları, çoklu ilaç kullanımları görülür. Yaygın olarak yapılan test örnekleri arasında açıklanamayan göğüs ağrısı için kardiyolojik testler, açıklanamayan nefes darlığı için solunum fonksiyon testleri, açıklanamayan karın ağrısı için endoskopi ve açıklanamayan baş dönmesi için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taraması yer alır (Simon & VonKorff 1991).

Yaşam Kalitesi

Panik bozukluğu kişilerin ve ailelerin yaşam kalitesini azaltır ve ailesel, sosyal ve mesleki işlevselliği azaltır.

Prognoz

Panik bozukluğu tipik olarak kronik, tekrarlayan bir hastalıktır. Birçok kişi tedavi ile semptomlarda iyileşme gösterir, ancak çok azı kalıcı tam remisyon gösterir. Nüks yaygındır.

Majör depresyon, agorafobi veya bir kişilik bozukluğunun varlığı gibi eşlik eden bozukluklar, panik bozukluğu olan kişilerde daha kötü bir sonucun habercisidir. Kadın cinsiyet, yaşam stres faktörlerinin olmaması, düşük başlangıç atak sıklığı ve eşik altı panik semptomları remisyon oranını arttırır (Katon & ark. 1995)

Komorbid Durumlar ve Ayırıcı Tanı

Panik bozukluğa %91 oranında başka bir ruhsal bozukluk eşlik eder. Komorbiditenin olması hastalığın seyrini, şiddetini, tedaviye yanıtını ve bireylerin işlevselliğini etkilemektedir. Özellikle agorafobi, sosyal fobi, özgül fobi, yaygın anksiyete bozukluğu, hipokondriyazis, majör depresyon, alkol kullanım bozuklukları gibi psikiyatrik hastalıklarla görülebilmektedir. Panik bozukluk diğer tıbbi bozukluklarla da önemli ölçüde birlikte görülebilmektedir. Mitral kapak prolapsusu, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, irritable barsak sendromu, hipertiroidizm, kalp ritim bozuklukları bunlardan birkaçıdır.

Fiziksel hastalıklardan; Aritmi, mitral kapak prolapsusu, paroksizmal atriyal taşikardi, feokromasitoma, tiroid fonksiyon bozuklukları, koroner arter hastalıkları, kardiyomiyopatiler, pulmoner emboli, astım, hipoglisemi, hiperparatiroidi panik atak benzeri semptomlar ile görülebileceği için ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. İlaç entoksikasyonları (amfetamin, amil nitrit, antikolinergik ilaçlar), madde intoksikasyonları (kokain, marihuana, nikotin, kafein), ilaç kesilmeleri (antihipertansifler, opioidler, sedatif hipnotikler), alkol kesilmesi durumlarında, elektrolit dengesizliklerinde de panik benzeri belirtiler görülebilmektedir

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), Özgül fobi, sosyal fobi, travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), obsesif-kompulsif bozuklukta (OKB) da panik ataklar ortaya çıkabilmektedir. Panik

bozukluğu, başka sebeplere bağlı panik ataklar ve anksiyeteden, öncelikle semptomların seyri, tetikleyici faktörlerin varlığı ve önceki tıbbi ve psikiyatrik öykünün gözden geçirilmesi ile ayırt edilir.

Tedavi:

Tedavinin ana hedefleri, atak sıklığını, beklenti kaygısını ve fobik kaçınmayı en aza indirmek ve böylece işlevselliği iyileştirmektir.

Farmakoloji Tedavi:

Farmakolojik tedavide ilk sıra ajanlar olarak, tipik olarak bir seçici serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) tercih edilir. Serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörleri, trisiklik antidepressanlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi diğer ilaçlar panik bozukluğunda etkinlik göstermişlerdir ve SSRI'lara yetersiz yanıt veren hastalar için tercih edilebilir. SSRI'ların diğer antidepressanlara göre ilk tercih olmasının sebebi, nispeten iyi huylu yan etki profillerine ve aşırı dozda daha güvenli olmalarıdır. Panik bozukluğunda herhangi bir özel SSRI'nın diğer herhangi bir SSRI'ye karşı daha etkin olduğuna dair bir kanıt yoktur. İlaç seçiminde, yan etki profilindeki farklılıklar, ilaç etkileşimleri eğilimi, yarılanma ömrü ve daha ucuz, jenerik preparatların mevcudiyeti rehberlik eder. Panik bozukluğu olan bireyler antidepressanların aşırı uyarılma etkilerine daha duyarlı olduğundan, SSRI dozu depresyondan daha düşük dozlarda başlanmalıdır. Panik bozukluğu için SSRI'ların terapötik dozları, yaklaşık olarak depresyon tedavisi ile aynıdır. Bir SSRI için klinik olarak anlamlı etkinin başlama süresi hastaya göre değişir, ancak ortalama olarak yaklaşık dört haftadır. SSRI tedavisi ile panik atakların sıklığı, beklenti anksiyetesi, fobik kaçınmalarda düzelme sağlanır.

SSRI tedavisinin etkilerini bekleyemeyecek kadar sıkıntı yaşayan kişilerde veya SSRI başlangıcında semptomlarında kötüleşme olan kişilerde, ilaç etkili olana kadar destek sağlamak için benzodiazepin, gabapentin, mirtazapin 10-12 hafta süre ile eklenebilir.

Panik bozuklukta 8 ay ile 2 yıl arası tedavi süresi önerilmektedir. Ancak belirtilerin tekrarlama riskini en aza indirmek için, hastalık belirtileri yatıştıktan en az 12 ay tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Bilişsel Davranışçı Terapi (BDT):

Bilişsel davranışçı terapi (BDT), panik bozukluk için tedavi cevabında kısa ve uzun dönemde iyi yanıt veren bir tedavi yaklaşımıdır. Panik bozukluğunda antidepressan tedavisi ile BDT arasında etkililik açısından güçlü farklılıklar olduğuna dair hiçbir kanıt yoktur. (Mitte, 2005) .BDT panik bozukluk belirtilerini, bedensel duyumları hatalı yorumlamayı, katastrofik inançları, beklenti anksiyetesi ve kaçınma davranışlarını düzeltmeyi hedef alan bir tedavi yöntemidir. Seanslar yapılandırılmış olup, sayısı 10-20 arasında değişmektedir. Seanslarda, anksiyete ile başa çıkmada uygun nefes alma ve gevşeme teknikleri, bedensel belirtileri hatalı yorumlamaya yönelik bilişsel olarak yeniden yapılandırma, panik ataklara ve anksiyete yönelik otomatik düşünceler hakkında bilgilendirme, hastalardan buna yönelik otomatik düşüncelerini fark etmelerine yönelik ödevler verme, kaçınma davranışlarına yönelik adım adım maruziyet oluşturma uygulanır. Tedavide ister farmakolojik tedavi ister psikoterapi seçilsin; mutlaka panik atak hakkında bilgilendirme ve meydana geliş mekanizmaları hakkında mutlaka psikoeğitim verilmelidir.

KAYNAKÇA

Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2013.

Cosci F, Knuts IJ, Abrams K, et al. (2010) Cigarette smoking and panic: a critical review of the literature. J Clin Psychiatry 71:606.

Finlay-Jones R & Brown GW. (1981) Types of stressful life event and the onset of anxiety and depressive disorders. Psychol Med 11:803.

Fyer AJ, Hamilton SP, Durner M, Haghghi F, Heiman GA, Costa R, et al. (2006) A third-pass genome scan in panic disorder: evidence for multiple susceptibility loci. Biol Psychiatry. 60(4):388- 401.

Goldstein RB, Weissman MM, Adams PB, et al. (1994) Psychiatric disorders in relatives of probands with panic disorder and/or major depression. Arch Gen Psychiatry 51:383.

Goodwin RD, Faravelli C, Rosi S, et al. (2005) The epidemiology of panic disorder and agoraphobia in Europe. Eur Neuropsychopharmacol 15:435.

Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM. & Coplan JD. (2000) Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. Am J Psychiatry 157:493.

Hettema JM, Neale MC, Myers JM, et al. (2006) A population-based twin study of the relationship between neuroticism and internalizing disorders. Am J Psychiatry 163:857.

Johnson PL, Truitt WA, Fitz SD, et al. (2008) Neural pathways underlying lactate-induced panic. Neuropsychopharmacology 33:2093.

Katon W, Hollifield M, Chapman T, et al. (1995) Infrequent panic attacks: psychiatric comorbidity, personality characteristics and functional disability. J Psychiatr Res 29:121.

Kessler RC, Davis CG. & Kendler KS (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. Psychol Med 27:1101.

Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. (2006) The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry 63:415.

Klauke B, Deckert J, Reif A, et al. (2010) Life events in panic disorder-an update on "candidate stressors". Depress Anxiety 27:716.

Mitte K. (2005) A meta-analysis of the efficacy of psycho- and pharmacotherapy in panic disorder with and without agoraphobia. J Affect Disord 88:27.

Na HR, Kang EH, Lee JH & Yu BH. (2011) The genetic basis of panic disorder. J Korean Med Sci. 26(6):701-10.

Roy-Byrne PP, Craske MG & Stein MB. (2006) Panic disorder. Lancet 368:1023.

Sadock BJS, V.S. & Ruiz, P. (2015) Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry. Philadelphia: Wolters Kluver

Sareen J, Cox BJ, Afifi TO, et al. (2005) Anxiety disorders and risk for suicidal ideation and suicide attempts: a population-based longitudinal study of adults. Arch Gen Psychiatry 62:1249.

Schumacher J, Kristensen AS, Wendland JR, Nöthen MM, Mors O & McMahon FJ. (2011) The genetics of panic disorder. J Med Genet. 48(6):361-8.

Schwartz CE, Kunwar PS, Hirshfeld-Becker DR, et al. (2015) Behavioral inhibition in childhood predicts smaller hippocampal volume in adolescent offspring of parents with panic disorder. Transl Psychiatry 5: e605.

Simon GE, VonKorff M. (1991) Somatization and psychiatric disorder in the NIMH Epidemiologic Catchment Area study. Am J Psychiatry 148:1494.

Smoller JW & Tsuang MT. (1998) Panic and phobic anxiety: defining phenotypes for genetic studies. Am J Psychiatry. 155(9):1152-62

Stein M, Goin M, Pollack M, et al. (2009) Practice Guideline for the treatment of patients with panic disorder: Second edition. Am J Psychiatry 166 (2):1.

Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR & Keller MB. (2003) Chronicity, relapse, and illness--course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety*. 17(3):173-9.

Yonkers KA, Bruce SE, Dyck IR & Keller MB. (2003) Chronicity, relapse, and illness--course of panic disorder, social phobia, and generalized anxiety disorder: findings in men and women from 8 years of follow-up. *Depress Anxiety*. 17(3):173-9.

İnme Geçiren Bireye Bakım Verenlerde Stres Düzeyi ile Yaşam Doyumu Arasındaki İlişki

Fatma ÖZKAN TUNCAY¹

GİRİŞ

Nörolojik sistemi ilgilendiren hastalıkların çoğu yaşam boyu sürmekte ve neden olduğu fiziksel ve psikolojik semptomlar nedeni ile hasta ile birlikte bakım vericilere de yük getirmektedir. Nörolojik hastalıklar arasında inme yaygın olarak görülmektedir. İnmeden sonra hayatta kalan bireylerin büyük çoğunluğu orta/ciddi düzey yetersizlikler deneyimlemekte ve bir başkasının bakımına gereksinim duymaktadırlar. Bu durum hastaların uzun süreli bakım ve izlem gereksinimini artırmaktadır (Tuncay ve Fertelli, 2019:697). Sağlık sorunu olan bireylerin bakımlarının yakınları tarafından karşılanması; hastaların kendilerini fiziksel ve psikolojik olarak daha iyi hissetmeleri ile birlikte, bakım vericilerin günlük temel ihtiyaçlarını sürdürme ve yaşamsal faaliyetlerini yerine getirme düzeylerini olumsuz anlamda etkileyebilmektedir (Jensen vd., 2017:135; Söğüt ve Dündar, 2017:37). Bakım verenler bakım verme sürecinde hastalarının günlük yaşamlarına bağımsız devam etmeleri için yardımcı olma, fiziksel, duyuşsal, sosyal ve maddi yönlerden destek olma, evde ile ilgili süreçleri yönetme, hastanın tedavisinin sürdürülmesinde sağlık ekibi ile hasta arasındaki iletişimi sağlama gibi çok farklı sorumluluklar üstlenmektedirler. Tüm bu rolleri üstlenmek bakım verenlerin kendi günlük yaşam aktivitelerini ve sağlık gereksinimlerini erteleme ya da önemsememe davranışlarına neden olmakta ve çoğu zaman yaşam şeklini zorlaştırmakta ve bakım vericide stres yaşanmasına sebep olabilmektedir (Özcan Yüce ve Taşçı, 2020:159; Gök Uğur ve Çatıker, 2019:61)

Bakım verici stresi, hasta bakımını sürdürmeye ilişkin sorumluluklar ile bakım verenin gerçek gücü ve yetenekleri arasındaki uyumsuzluk nedeniyle aile içinde yaşanan sıkıntılar ve baskılar şeklinde ifade edilmektedir. Bakım verenler beklenmedik olaylarla karşı karşıya kalma, akut gelişen durumları kontrol edememe ve yolunda gitmeyen durumlarla ilişkili bakım stresi yaşamaktadırlar. Bakım verenler için başlıca stres kaynakları bakım verme sürecinin başlamasıyla birlikte bakım kaynaklı iş yükünün artması, aile içi rollerde değişim, sosyal yaşam alışkanlıklarının azalması, ekonomik durumun bozulması ve psikolojik sorunların artması şeklinde sıralanmaktadır. Ayrıca bakım verdiği hastanın sağlık durumundaki değişimler ve hastanın hastalığa uyum düzeyi bakım vericinin stres düzeyini etkilemektedir (Özcan Yüce ve Taşçı, 2020:160; Tuncay ve Fertelli, 2019:698).

Uzun süreli bakım verme sonucunda bakım vericilerin daha yüksek düzeyde stres hormonu salgıladığı, diyabet, hipertansiyon gibi stres faktörüne bağlı gelişen kronik hastalıklar riskinin arttığı belirtilmektedir (Kaya ve Karaca Sivrikaya, 2019:16) Bakım verme sürecinde yaşanan uzun süreli stres ve bakım vermenin sorumlulukları birleşince; bakım vericide fiziksel, sosyal, psikolojik ve maddi yönden etkilenimler yaşanmaktadır (Teixeira vd., 2019:2) Kronik hastalığı olan bireylere bakım veren aile üyelerinde yetersizlik, çaresizlik duyguların stres düzeyini yükselttiği ve bu durum sonrası bakım verenlerin endişe, kaygı, korku çelişkili duygular yaşamalarına ve sosyallikten uzaklaşmalarına sebep olduğu bildirilmektedir. Stres yaşantısı ile birlikte psikolojik uyumu azalan

¹Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, SBF Hemşirelik Bölümü, Orcid: 0000-0001-8059-1821

bakım verenlerde sıklıkla; yaşanan bu durumlar bireyin yaşam doyumunu etkilemektedir (Şentürk vd., 2018:36; Gök Uğur ve Çatıker, 2019:61; Rafiq ve Sadiq, 2019:107).

Yaşam doyumunu, yaşamın bir bütün olarak bireysel bilişsel değerlendirmesidir ve insanlar arasında iyi olma ve olumlu işleyişin en köklü göstergelerinden biridir. Yaşam doyumunu kavramı, bir kişinin yaşam sürecine ilişkin beklentileri ve elinde olanların karşılaştırılmasıyla elde edilen durum ya da sonuç olarak tanımlanmaktadır. Yaşam doyumunu, ruh sağlığının önemli bir göstergesidir ve geniş bir olumlu kişisel, psikolojik, davranışsal, sosyal, kişilerarası ve içsel sonuçlar yelpazesi ile ilişkilidir. Bu doğrultuda kavram olarak yaşam doyumunun sağlığın tüm boyutları ile devamlılığını sürdürmek için bir bütün olarak ele alınması ve incelenmesi gerektiği tartışılmaktadır (Avşaroğlu ve Okutan, 2018:62; Tuncay ve Fertelli, 2018:184; Proctor vd., 2017:1).

Bakım verenlerin bakım verme eylemine ilişkin tüm yaşam alanlarında karşılaştıkları sorunların belirlenmesi, artan bakım yükü ile ilişkili stres düzeylerinin belirlenmesi ve yaşanan bu sorunların azaltılmasına ilişkin hemşirelik girişimlerin planlanması kronik hastalığı olan bireylerin ve bakım vericilerinin yaşam kalitelerinin artırılmasında önemli bir boyuttur (Özcan Yüce ve Taşçı, 2020:160). İnme gibi nörolojik sistemi ilgilendiren hastalık durumlarında da, hemşirelerin bakım verme rolünü üstlenen bireyleri bütüncü olarak ele alması ve bu bireylerde bakım vermeye yönelik algılanan stres düzeyi ve yaşam doyumunu arasındaki ilişkinin irdelenmesi hem bakım vericileri hem de hastaları olumlu anlamda etkileyecek ve bakım vericinin iyilik halinin sürdürülmesinin önemini açığa çıkaracaktır (Tuncay ve Fertelli, 2019:698). Bu gerçekten yola çıkılarak araştırmada; inme geçiren bireye bakım verenlerde stres ve yaşam doyumunu düzeylerinin incelenmesi ve bu iki değişken arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Araştırmanın tipi

Araştırma evrenini, bir üniversite hastanesi nöroloji kliniğinde 1 Mart 2022-1 Haziran 2022 tarihleri arasında inme tanısı ile yatan hastanın bakımını üstlenen bakım vericiler oluşturmuştur. Çalışmada örneklem hesaplama yöntemine gidilmeden; klinikte belirtilen tarihlerde inme tanısı ile yatan hastaların; 18 yaş ve üzerinde, okur yazar olan, işitme ve görme problemi olmayan, bilişsel anlamda herhangi bir bozukluğu bulunmayan, araştırma hakkında bilgilendirme yapıldıktan sonra çalışmaya katılmak için istekli olan primer bakım vericileri örnekleme dahil edilmiştir. Primer bakım verici; hasta ile beraber yaşayan ve hasta bakımında en fazla yer alan kişi olarak tanımlanmıştır (Tuncay ve Fertelli, 2019:698).

Verilerin toplanması

Araştırmanın verileri Hasta ve Bakım Verici Bilgi Formu, Bakım Veren Stres Ölçeği, Yaşam Doyum Ölçeği ve Modifiye Barthel İndeksi ile toplanmıştır:

Hasta ve Bakım Verici Bilgi Formu: Form, araştırmacılar tarafından, ilgili literatür incelenerek hazırlanmıştır (Tuncay ve Fertelli, 2019:698; Gök Uğur ve Çatıker, 2019:116). Formda hasta ve bakım vericilerin sosyodemografik özellikleri ve bakım verme ile ilişkili verileri sorgulamaya yönelik 11 soru yer almaktadır.

Bakım Veren Stres Ölçeği (BVSÖ): Robinson tarafından 1983 yılında bakım verenlerin bakım yükünü ölçmek için geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe geçerlilik- güvenirlik çalışması Uğur (2006) tarafından yapılmıştır. Bakım Veren Stres Ölçeği (BVSÖ), ailelerin bakım verme konusunda yaşadığı kaygıları hızla tespit etmek için kullanılabilen bir ölçüm aracıdır. Ölçeğin ana konuları arasında; iş durumu, mali durum, fiziksel durum, sosyal durum ve zaman yer almakta ve ölçek 13 maddeden oluşmaktadır. Puan aralığı 0 ve 13 arasında değişen ölçekte 7 veya daha fazla maddeye verilen olumlu cevaplar (7 puan ve üzeri), stresin bakım verici tarafından yüksek

algılandığını dolayısıyla bakım yükünün yüksek olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0,85 bulunmuştur.

Yaşam Doyum Ölçeği (YDÖ): Deiner ve arkadaşları tarafından geliştirilen ölçeğin ülkemiz için geçerlilik-güvenirlilik çalışması Karataş (1980) tarafından yapılmıştır. Ölçekten alınan 7 puan ve altı düşük, 13 puan ve üstü yüksek, 8-12 arasında kalan puanlar ise orta düzeyde bir yaşam doyumu olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach's Alpha değeri 0,78 olarak belirlenmiştir.

Modifiye Barthel İndeksi (MBİ): Mahoney ve Barthel (1965) tarafından geliştirilen Barthel İndeksi, Shah ve arkadaşları (1989) tarafından modifiye edilmiştir. Modifiye Barthel İndeksi (MBİ), bireylerin günlük yaşam aktivitelerindeki bağımsızlık düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır. İndeks puanları 0-100 arasında değişmekte, 60 puan sınır olarak kabul edilmekte ve 60'ın üzerindeki puanlar bağımsız olarak işlev yapabilmeyi açıklamaktadır. Ölçeğin ülkemiz için geçerlik ve güvenilirlik çalışması Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada ölçeğin Cronbach alfa değeri 0.88 olarak belirlenmiştir.

Araştırmanın uygulanması

Veriler araştırmacı tarafından hasta bakım vericileri ile yüz yüze görüşme yöntemi ile toplanmıştır. Çalışmanın amacı ve önemi hakkında hasta ve yakınlarına bilgi verildikten ve onamları alındıktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden bakım verici ile klinikte görüşme için düzenlenen bir görüşme odasında ilgili form ve ölçekler uygulanmıştır. Modifiye Barthel İndeksi, araştırmacı tarafından, çalışmaya katılan bireye ve/veya bakım veren bireye sorularak doldurulmuştur. Her bir görüşme yaklaşık 20-25 dakika sürmüştür.

İstatistiksel analiz

Araştırmanın verilerinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Ölçek ortalamalarının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Z testi ile test edilmiştir. Anket ortalamaları demografik verilere göre test edilirken; iki kategorili karşılaştırmalarda bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla kategorili karşılaştırmalarda One-Way ANOVA testi ve Kruskal-Wallis T testi uygulanmıştır. Uygulama aşamasında yapılacak tüm analizlerde güven seviyesi %95 olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Yaş ortalaması 47.75 ± 12.97 olan bireylerin %69.8'i kadın, %88.7'si evli, %64.2'si ilköğretim mezunudur. Bakım vericilerin yarıdan fazlası (%52.8) hastanın çocuğudur ve 14 ay ve üzeri süredir (%56.6) hastanın bakım gereksinimlerini karşılamaktadır. Katılımcıların %47.2'si kendi ifadeleri ile sağlık durumlarını iyi olarak algılamaktadırlar. Bakım vericilerin %41.5'i MBİ'ne göre ileri derecede bağımlı olan hastaların bakımlarını sürdürmektedirler.

Bakım verici stres ölçeği ve yaşam doyumu ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişkinin verildiği Tablo 1'de, bakım vericilerin stres düzeylerinin orta, yaşam doyumu düzeylerin yüksek olduğu ve iki değişken arasında negatif yönde orta düzey ilişki olduğu belirlenmiştir. Sürekli hasta bakımını sürdürmek bakım vericinin kendine zaman ayırmasını engellemekte ve bu durum mutsuzluk, anksiyete, stress gibi psikolojik sorunlar yaşanmasına ve yaşam doyumunun olumsuz etkilenmesine sebep olmaktadır (Tuncay ve Fertelli, 2019:701, Kalınkara ve Kalaycı, 2017:38).

Tablo 1. Bakım Vereninin Stres Ölçeği ve Yaşam Doyumu Ölçeği puan ortalamaları arasındaki ilişki

BVSÖ	YDÖ
------	-----

Bakım Veren Stres Ölçeği (6.50±2.73)	-	-.682*
Yaşam Doyumu Ölçeği (14.97±5.53)	-.682*	-

*P<0.001

Hastaların tanımlayıcı özelliklerine göre Bakım Veren Stres Ölçeği ve Yaşam Doyumu Ölçeği puan ortalamalarının dağılımı Tablo 2’de yer almaktadır. Tabloda sağlığını kötü olarak algılayan ve MBI’ne göre tamamen bağımlı hastaya bakım veren bakım vericilerin bakım verici stres düzeylerinin anlamlı düzeyde yüksek, bakım verme süresi 14 ay ve üzeri olan bakım vericilerin ise stres düzeyinin anlamlı düzeyde düşük olduğu (p<0.05) görülmektedir. Bununla birlikte anne-babasının bakımını sürdüren ve MBI’ne göre tamamen bağımlı hastaya bakım veren bakım vericilerin yaşam doyum düzeylerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu (p<0.05) belirlenmiştir. Çalışmada cinsiyet, yaş, eğitim durumu gibi sosyodemografik değişkenler ile bakım verici stres ve yaşam doyum düzeyi arasında anlamlı ilişki elde edilmemiştir. Bu sonuçlar Gök Uğur ve Çatıker (2019)’in sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Tablo 2. Bakım vericilerin tanımlayıcı özelliklerine göre Bakım Veren Stresi Ölçeği (BVSÖ) ve Yaşam Doyumu Ölçeği (YDÖ) puan ortalamalarının dağılımı

Tanımlayıcı özellikler	n (%)	BVSÖ x±sd	YDÖ x±sd
Cinsiyet			
Kadın	74 (69.8)	6.66±2.73	14.32±5.60
Erkek	32 (30.2)	6.12±2.75	16.46±5.15
		t:0.927, p:0.356	t:1.852, p:0.067
Yaş grubu (yaş ortalaması: 47.75±12.97)			
<40 yaş	34 (32.1)	6.70±2.80	15.41±5.15
40-50 yaş	36 (34.0)	6.16±3.13	14.72±6.27
>50 yaş	36 (34.0)	6.63±2.25	14.80±5.20
		F:0.405, p: 0.668	F:0.158, p: 0.854
Eğitim durumu			
Okuryazar değil	12 (11.3)	6.16±2.79	13.33±5.88
İlköğretim	68 (64.2)	6.60±2.68	14.97±5.68
Lise ve üzeri	26 (25.4)	6.38±2.92	15.70±4.99
		KW:0.594, p:0.743	KW:1.910, p:0.385
Bakım verenin hastaya yakınlığı			
Anne-baba	14 (13.2)	6.71±2.64	16.64±5.41
Eşi	36 (34.0)	6.05±2.69	16.50±5.95
Çocukları	56 (52.8)	6.73±2.79	13.57±4.97
		KW:1.826, p:0.401	KW:7.507, p:0.023
Bakım verme süresi			
0-5 ay	32 (30.2)	7.06±3.34	14.96±5.64
6-12 ay	14 (13.2)	7.57±2.20	13.00±4.78
13 ay ve üzeri	60 (56.6)	5.95±2.37	15.43±5.62
		KW:6.876, p:0.032	KW:2.419, p:0.298
Bakım verenin sağlığını algılama şekli			
İyi	50 (47.2)	6.00±2.80	16.10±5.58
Orta	46 (43.4)	6.80±2.15	14.08±5.12
Kötü	10 (9.4)	7.60±2.24	13.40±6.53

		KW:6.604, p:0.037	KW:4.596, p:0.100
Bakım verenin bakım konusunda bilgi alma durumu			
Evet	68 (64.2)	6.30±2.70	15.57±5.69
Hayır	38 (35.8)	6.84±2.79	13.89±5.14
		t:0.962, p:0.338	t:1.507, p:0.135
Bakım verdiği hastanın MBI'ye göre bağımsızlık düzeyi			
Tamamen bağımlı (0-20 puan)	20 (18.9)	8.15±2.52	12.31±5.10
İleri derecede bağımlı (21-61 puan)	44 (41.5)	6,10±1,97	14.25±4.90
Orta derece bağımlı (62-90 puan)	25 (24.5)	5.30±2.54	18.03±4.03
Hafif derece bağımlı (91-99 puan)	16 (15.1)	4.37±1.70	18.18±5.77
		KW: 34.226, p: 0.000	KW: 23.632, p: 0.000

SONUÇ

Bu çalışmada, inme tanısı olan hastanın bakımını sürdüren bakım vericilerin stres düzeyleri orta, yaşam doyumu düzeyleri yüksek bulunmuş ve iki değişkenin bazı tanımlayıcı özelliklerden etkilendiği belirlenmiştir. Ayrıca bakım verenin stres düzeyi ve yaşam doyumu arasında negatif yönde orta düzey ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu bağlamda, inme gibi tüm kronik nörolojik hastalık sahibi bireyin bakımını üstlenen bakım vericilerin bakım vermeye yönelik yaşadıkları sorunlara yönelik değerlendirmeler yapılması ve etkilenen yaşam alanlarına yönelik iyileştirici planlamalar yapılması önerilebilir.

KAYNAKÇA

- Avşaroğlu, S. ve Okutan, H. (2018). Zihin engelli çocuğu olan ailelerin yaşam doyumları, iyimserlik ve psikolojik belirti düzeylerinin incelenmesi, *Manas Sosyal Araştırmalar Dergisi*, 7(1), 59-76.
- Diener, E, Emmons, R.A., Larsen, R.J., Griffin, S. (1985) The satisfaction with life scale. *J Pers Assess*, 1985;49:71-5. 26.
- Gök Uğur, H. ve Çatıker, A. (2019). Evde bakım hastalarının bakım vericilerindeki stres düzeyi ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi, *EGE HFD.*, 35 (3):115-122. doi.org/10.20518/tjph.326797
- Jensen, M. P., Liljenquist, K. S., Bocell, F., Gammaitoni, A. R., Aron, C. R., Galer, B. S., ve Amtmann, D. (2017). Life impact of caregiving for severe childhood epilepsy: Results of expert panels and caregiver focus groups, *Epilepsy & Behavior*, 74, 135-143. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.06.012
- Kalınkara, V. ve Kalaycı, I. (2017). Yaşlıya evde bakım hizmeti veren bireylerde yaşam doymu, bakım yükü ve tükenmişlik. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*, 10(2), 19-39.
- Karataş, S. (1990) Yaşlılarda yaşam doymu etkileyen etmenler. (Yayınlanmamış Doktora Tezi). Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Kaya, E ve Karaca Sivrikaya (2019). Hastasına evde bakım verenlerde stres düzeyi ve stresle başa çıkmada sosyal desteğin etkisi. (Yayımlanmamış Yüksek Lisans Tezi). Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir.
- Küçükdeveci, A.A., Yavuzer, G., Tennant, A., Süldür, N., Sonel, B., Arasil, T. (2000). Adaptation of The Modified Barthel Index for use in physical medicine and rehabilitation in Turkey. *Scandinavian J Rehabil Med.*, 32, 87-92
- Mahoney, F.I. ve Barthel, D.W. (1965). Functional evaluation: the Barthel index. *Maryland stat medicine of journal. Maryland State Med J.*, 14, 56-61.23.
- Özcan Yüce, U. ve Taşcı, S., (2020). Bakım verici stresi ve reiki enerji terapisi, *Türkiye Klinikleri Journal of Nursing Sciences*, 12(1), 158-161. DOI: 10.5336/nurses.2019-71077
- Proctor, C., Linley, P. A., Maltby, J. (2017). Life satisfaction. *Encyclopedia of adolescence*, 1-12. DOI: 10.1007/978-1-4419-1695-2_125
- Rafiq, M. Ve Sadiq, R. (2019). Caregivers stress and quality of life among female family members of poly drug abusers. *RMJ* 2019; 44(1), 106-8
- Robinson, B. (1983). Validation of a caregiver strain index. *J Gerontol.* 38:344-348. https://doi.org/10.1093/geronj/38.3.34421.
- Sögüt, Ç., ve Dündar, P. E., (2017). Evaluation of caregivers' burden of the patients receiving home health service in Manisa, *Türk J Public Health*, 15(1), 37-46. doi.org/10.20518/tjph.326797
- Şentürk, S., Bıçak, D. ve Akça, D., (2018). Kanserli hasta yakınlarının yaşadıkları sorunlar ve hemşirelik yaklaşımı. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 5(1), 35-39. doi: 10.5455/sad.13-1517408238
- Teixeira, R.J., Remondes-Costa, S., Graça Pereira, M. ve Brandão, T., (2019). The impact of informal cancer caregiving: A literature review on psychophysiological studies, *European Journal Of Cancer Care*, 28(4), e13042. doi.org/10.1111/ecc.13042
- Tuncay, F. Ö. ve Fertelli, T. K., (2019). Effects of the caregiver burden perceived by caregivers of patients with neurological disorders on caregiver wellbeing and caregiver stress, *Perspectives in Psychiatric Care*, 55(4), 697-702. doi: 10.1111/ppc.12405

Tuncay, F. Ö. ve Fertelli, T., (2018). Yaşlılarda bilişsel işlevlerin günlük yaşam aktiviteleri ve yaşam doyumu ile ilişkisi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 32(3), 183-190. doi: 10.5505/deutfd.2018.82712.

Uğur, O. ve Fadıloğlu, C. (2010). Caregiver Strain Index validity and reliability in Turkish society. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(6):1669-1675.

Arbutinin Antioksidan ve Antiinflamatuvar Özellikleri ve Fizyolojik Etkileri

Ferhat ŞİRİNYILDIZ¹
Gökhan CESUR²

Giriş

Arbutin, çeşitli bitki familyalarında bulunabilen doğal bir maddedir, yani Ericaceae (ayı üzümü, çilek ağacı, huckleberry ve funda), Saxifragaceae, Asteraceae, Rosaceae, Lamiaceae ve Apiaceae gibi familyalardaki bitkilerde ve bunların yaprak, meyve gibi kısımlarında bol miktarda bulunur. Bu bitkilerin özellikle yaprakları geleneksel olarak yüzlerce/binlerce yıldır Çin ve Amerika kıtalarının yerlileri tarafından özellikle yara iyileşmesi ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisi için halk ilaçları olarak kullanılmaktadır (Tang & Chen, 2015; Spanos & Wrolstad, 1992). Ayrıca bitkisel diyet takviyelerinde, reçetesiz satılan ilaçlarda veya cilt aydınlatma tedavilerinde dermal temas yoluyla tüketilebilir. Kimyasal olarak bir hidrokinon glikozittir. Şekil 1'de gösterildiği gibi iki Arbutin izoformu vardır, biri α -Arbutin (4 hidroksifenil-glukopiranosid) ve diğeri β -Arbutin (4-hidroksifenil-glukopiranosid)'dir (He & ark., 2021). Yapılan incelemelere göre göre, Arbutin ve türevleri son on yılda bildirilen en az 120 bilimsel makaleye konu olmuştur. Ulusal Çevre Sağlığı Bilimleri Enstitüsü (NIEHS), Arbutin'i in vitro ve in vivo metabolizma ve imha ve genotoksisite araştırmaları için aday göstermiştir. Bitki özlerinin yerini artık kimyasal ve biyoteknolojik olarak üretilmiş Arbutin ve türevleri almaya başlamıştır (Gallo & ark., 2013). Arbutinin sahip olduğu anti-mikrobiyal, anti oksidan ve antiinflamatuvar aktiviteler nedeniyle, dünya çapında kozmetik ve sağlık endüstrilerinde de yaygın olarak kullanılmaktadır ve ayrıca gıda endüstrisi ile de ilgilidir (Migas & Krauze-Baranowska, 2015; Xu & Zhao, 2015; Carmen & Tamas, 2009).

Arbutinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Profili

Arbutin, mide asitleri tarafından biyoaktif hidrokinon formuna ve inaktif glikoza dönüştürüldükten sonra gastrointestinal sistemden emilir. Çalışma gruplarından yüksek miktarda Arbutin içeren besin maddesi (yani kahve, çay, ekmek, Bosc armutları, buğday tohumu) almalarının istendiği erkek ve dişiler üzerinde klinik deneyler yapılmıştır. Sonuçlar, Arbutin açısından zengin bir diyetin tüketilmesinden sonra yüksek seviyelerde plazma hidrokinon olduğunu göstermiştir. Arbutin açısından zengin besinlerin alımından sonra hidrokinonun idrarla atılım seviyeleri de artmıştır (Hiramoto & ark., 2002). Dişi Wistar sıçanlarda yapılan prelinik değerlendirmeler, Arbutinin sulu bir Arbutin solüsyonunun uygulanmasından 16 ve 30 saat sonra değişmeden atıldığını göstermiştir. Arbutin (500 mg/kg) ile aşırı sıvı yüklenmiş dişi sıçanlarda oral tedavi, dozlamanın ikinci saatinde işenen idrarda dört kat ve birinci günde toplam %61 artışla sonuçlanmıştır. İdrar örneklerinde hidrokinon serbest halde bulunmamıştır. Arbutin alımı, safra fistülü olan ve beş gün boyunca kısıtlı bir diyet verilen sıçanların jejunum ve ileumunda artmıştır. Her iki sıçan grubuna sodyum taurokolat uygulandıktan sonra hem ileumda hem de jejunumda arbutin absorpsiyonu azalmıştır. Sonuç olarak Arbutin, biyoyararlanımını artırmak için çeşitli araştırmacılar tarafından nanozomlar, mikroküreler, koloidal süspansiyon gibi çeşitli formülasyonlarda formüle edilmiştir (Bostanudin & ark., 2021). Genel olarak, bu çalışmada, gelecekteki araştırmalardaki potansiyel uygulamalar için daha iyi bir perspektif sağlamak üzere

¹ Arş. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.

² Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.

bitkisel ilaç Arbutin araştırmasının son farmakolojik aktiviteleri hakkındaki bilgiler ele alınmaktadır. Baranowska, 2015; Xu & Zhao, 2015; Carmen & Tamas, 2009). Yapılan çalışmalar göz önünde tutulduğunda Arbutinin farmakolojik açıdan önemi giderek artmaktadır.

Arbutinin Antioksidan Özellikleri

Kardiyovasküler hastalıklar, her yıl diğer tüm nedenlerden daha fazla insanın kardiyovasküler hastalıklardan ölmesiyle dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Kardiyomiyopatiler, konjestif kalp yetmezliği ve ateroskleroz dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların birincil nedeni, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif strestir (Mortensen, 2003). Kardiyotoksiteden sorumlu birincil serbest radikallerden biri, reaktif oksijen türleri olarak tanımlanmıştır. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit anyonu (O_2^-), reaktif hidroksil radikalleri (OH^-) ve peroksil radikalleri sık rastlanan reaktif oksijen türevlerine örnekleridir (Pryor & ark., 2006). Sivasangari ve diğerleri, çalışmalarında, Arbutinin denemelerde profilaktik kardiyopreventif etkiye sahip olduğunu gösterildiğini ele almıştır. Reaktif oksijen türlerinin oluşumu, H9c2 hücrelerine izoprotenol verildiğinde önemli ölçüde artmıştır, ancak izoprotenol kaynaklı reaktif oksijen stresinin oluşumu, H9c2 hücrelerine Arbutin sağlandığında önemli ölçüde azalmıştır. Arbutin ön tedavisi, H9c2 hücrelerinde mitokondriyal membran potansiyelinde izoprotenol kaynaklı değişiklikleri önemli ölçüde arttırmıştır ve hücre hattında apoptoz azalmıştır (Sivasangari & ark., 2021).

Bang ve arkadaşları Arbutinin aktif formu hidroklinin oluşturmak için cilt mikroflorası tarafından hidrolize edilip edilemeyeceğini araştırmıştır. Arbutinin hidrolitik kapasitesini değerlendirmek için *Staphylococcus epidermidis* ve *Staphylococcus aureus* kullanılmıştır. 0.16 ila 4.51 nmol/dak/mg arasında değişen aktivite ile her iki suş tarafından hidrolize edilmiştir. Hidrolize hidroklinon, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil radikal süpürme aktivitesi ve tirozinaz inhibisyonu açısından Arbutinden daha iyi performans göstermiştir. Bu veriler, normal cilt mikroflorasının, hidroklinonun antioksidan aktivitesi nedeniyle Arbutinin cilt aydınlatma etkisini artırabileceğini göstermiştir (Bang & ark., 2008).

Oksidatif stres, yaşlanma ve yaşa bağlı çeşitli kemik patolojik bozuklukları ile ilişkilidir. Osteoblastlarda ve osteoklastlarda apoptozu tetikleyerek kemiğin yeniden şekillenmesini değiştirir. Bunun sonucunda osteoporoz, romatoid artrit, artrit, eklem ağrısı gibi çeşitli kemik bozuklukları gelişebilir (Vladana Domazetovic & ark., 2017). Uygun yük taşıma özelliklerini sağlamak için en sık kullanılan tedavi olan metalik protezlerin implantasyonu ile artan oksidatif stres seviyeleri ortaya çıkar. Bu nedenle, kemik hücrelerini, inflamasyonu şiddetlendiren ve osteointegrasyondan kaçınmak için implant reddiyle sonuçlanabilecek oksidatif stresten korumak faydalıdır. Hücreler, reaktif oksijen türlerinin zararlı etkileriyle, her yerde bulunan transkripsiyon faktörlerinin forkhead box O (FoxO) ailesinin aktivasyonu yoluyla serbest radikal temizleyici enzimlerin yukarı regülasyonu dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerle doğal olarak savaşmaktadır (Storz, 2011). En yaratıcı araştırma tekniklerinden biri, oksidatif dengeyi ve hücresel dengeyi eski haline getirmek için serbest radikallerin zararlı etkilerini hafifletmek için bitki kaynaklı antioksidan bileşiklerin kullanılmasına odaklanmıştır. Bonifacio ve arkadaşları çalışmalarında Arbutinin insan osteoblastları üzerindeki antioksidan etkileri hakkında hiçbir şeyin bilinmediğini ele almışlardır; bu nedenle çalışmada, Arbutinin osteoblast benzeri hücreler (Saos-2) ve periosteumdan türetilmiş progenitor hücreler (PDPC'ler) üzerindeki in vitro koruyucu etkisini araştırılmıştır. Şaşırtıcı bir şekilde Arbutin, kemik hücrelerini oksidatif strese karşı koruyarak hücre canlılığını ve farklılaşmasını korumuştur (Bonifacio & ark., 2020).

Ayrıca, Arbutin içeren bir antioksidan kaplama, bu umut verici sonuçlara dayalı olarak titanyum üzerinde elektro-sentezlenmiştir. Arbutinin etkili konsantrasyonunu yerinde serbest bırakmak için ilk kez poliakrilat bazlı bir yöntem oluşturulmuştur. Yeni kaplama, hücrelerle in vitro olarak test edilen optimal bir sistem üretmek için fizyokimyasal ve morfolojik açıdan değerlendirilmiştir. Morfo-fonksiyonel analizler, Arbutin yüklü kaplamanın, oksidatif stres altında

bile periosteumdan türetilen progenitör hücrelerin ve farklılaşma belirteçlerinin ekspresyonunu teşvik ederek oldukça canlı ve uyumlu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular, in vitro antioksidan aktivitedeki kaplamaların güçlü bir DPPH radikali süpürme etkisi gösterdiğini doğrulamıştır. Birlikte ele alındığında, bulguları, ortopedik titanyum implantlar için doğal biyoaktif kaplamaların gelecekteki gelişimi için heyecan verici olanaklar sunduğu ortadadır (Bhalla & ark., 2022). Arbutinin sahip olduğu antioksidan etkiler yalnızca hücre bazlı değildir, çeşitli organ ve sistemler üzerinde olumlu etkiler göstermekte ve olumlu sonuçlar sağlamaktadır.

Arbutinin Antiinflamatuvar Özellikleri

Zhang ve arkadaşları çalışmalarında Arbutinin tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-6 ve östrojen reseptör yolu düzeylerini düşürerek inflamasyonu azaltma yeteneğine sahip olduğunu ele almıştır (Zhang & ark., 2019). Araştırma, Arbutinin, inhibe edici östrojen reseptör yolu yoluyla lipopolisakkarit kaynaklı kalp hasarı olan sıçanlarda oksidatif stres kaynaklı inflamasyonu ve otofajiyi azaltabileceğini göstermiştir. Nötrofiller, insan vücudundaki en önemli fagositik hücrelerdir ve inflamasyon sırasında ilk savunma hattı olarak görev yaparlar. Matsuda ve arkadaşları araştırmalarında, Arbutin ve prednizolon veya deksametazonun birleşik etkisinin, Tip-IV alerjik reaksiyonun neden olduğu bağışıklık iltihabı üzerinde sinerjistik bir etki gösterdiğini araştırmıştır. Arbutin, prednizolon veya deksametazon ile kombine edildiğinde tek başına prednizolona kıyasla şişmeyi önemli ölçüde azaltmıştır (Matsuda & ark., 1990). Lee ve arkadaşları Arbutinin, lipopolisakkaritler tarafından uyarılan murin mikroglial hücre hatlarında nitrik oksit oluşumunu ve siklooksijenaz (COX-2) ve nitroz oksit sentetaz ekspresyonunu azalttığını ele almışlardır. Arbutin'in etki tarzının, interlökin-1b, Tümör nekrotik faktör- α ve MCP-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin baskılanmasının yanı sıra hücre yapışma kabiliyetini ve adezyon moleküllerinin üretimini azalttığı da gösterilmiştir (Lee & Kim, 2012). Arbutin sahip olduğu antioksidan etkilerin yanında yüksek antiinflamatuvar özellikler sayesinde çoklu sistemler üzerinde etki göstermektedir.

Arbutinin Kardiyoprotektif Etkileri

Miyokard enfarktüsü, herhangi bir kalp bölgesine giden koroner kan beslemesindeki dengesizlikten kaynaklanan ve kardiyak doku ölümüyle (miyokardiyal nekroz) sonuçlanan miyokard nekrozunun erken bir durumudur. Miyokard enfarktüsünün ana sonuçları, membran lipitlerinin peroksidasyonu, plazma membran bütünlüğünün kaybı ve hiperlipidemidir (Gürgün & ark., 2008). Sivasangari ve ark. araştırmalarında Arbutinin (25 mg/kg, 50 mg/kg) izoprotenol kaynaklı miyokard enfarktüsü üzerindeki kalbi koruyucu etkisini göstermişlerdir (Sivasangari & ark., 2021). İzoprotenol, oksidatif metabolizması nedeniyle koroner hipotansiyon, aşırı serbest radikal üretimi ve enerji kaybının yanı sıra hipoksi, kalsiyum yüklenmesi ve elektron taşıma zinciri yolunun bozulması ile miyokard hasarına neden olur. Ayrıca lipidler kalp dokusunda birikerek lipoproteinlerin, düşük yoğunluklu lipidlerin (LDL) miktarlarını artırır. Başlangıçta intihar torbaları olarak adlandırılan lizozomla başlayan apoptotik yolak, bazı hidrolitik enzimleri depolar ve üretimle aktive olur (Mohanty & ark., 2004). Membran peroksidasyonunun inhibisyonu, hidrolitik enzim sızıntısının önlenmesiyle sonuçlanabilir. Ravichandran ve arkadaşları araştırmalarında, Arbutin ile tedavi edilen sıçanların β -glukosidaz, β -glukuronidaz, α - ve β -galaktosidaz, katepsin-B ve ayrıca katepsin-D gibi hidrolaz enzimlerinin aktivitesinde azalmaya neden olduğu sonucuna varmışlardır. DNA hasarı, normal kollajen seviyeleri, lipid değişikliklerini önledi ve miyokardiyal hücrelerin normal membran akışkanlığını ve fonksiyonlarını sürdürmüştür. cARB, HSL (triasilgliserol lipaz) aktivitesini ve dolayısıyla depolanmış trigliseritlerin hidrolizini azaltabilen cAMP'ye bağlı protein kinazın katalitik aktivitesinin seçici bir inhibitörüdür. Arbutin ayrıca tüm aterojenik kolesterollerin (TC, LDL-C ve VLDL-C) seviyelerini düşürürken anti-aterojenik kolesterol (HDL-C) seviyelerini yükseltmiştir. Arbutin, kalp hastalığında azaldığı düşünülen Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz (α -KGDH) gibi mitokondriyal solunum zinciri enzimlerinin aktivitesini korumuştur. Bir antioksidan olarak arbutin, lizozomal membranların lipid

peroksidasyonunu inhibe ederek lizozomal enzimlerin azalmasına neden olmuştur (Ravichandran, Puvanakrishnan & Joseph, 1991).

Arbutinin Yara İyileştirme Etkileri

Matris Metalloproteinaz proteinleri (MMP'ler), akut ve kronik yaralarda bulunan kalsiyuma bağımlı çinko içeren enzimlerdir. MMP'ler normal bireylerde genellikle düşük seviyelerde bulunur. MMP'ler, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri ve monositler, lenfositler ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler tarafından doku yeniden yapılanması sırasında hızla eksprese edilir ve aktive edilir (Yan & Boyd, 2007). Polouliakh ve arkadaşları çalışmalarında, Arbutinin insan dermal fibroblastları üzerine uygulanmasının, oksidatif stres yolunu inhibe ederek reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu en aza indirdiğini, insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörü (IGF-1R) yolunu aktive ettiğini ve Matrix Metalloproteinaz proteinlerini down regüle ederek yara iyileşmesini desteklediğini ortaya çıkarmışlardır (Polouliakh & ark., 2020).

Arbutinin Antikarsinojen Etkisi

Kamei ve arkadaşları insan kolon karsinomu-15 (HCT-15) hücrelerini çeşitli konsantrasyonlarda Arbutin (2.5, 12.5 ve 50g/ml [9.2, 45.9, 180M]) ile dört gün boyunca yüzde 5 CO₂ inkübatöründe inkübe etmişlerdir ve sonuçlar hücre döngüsünün S ve M fazlarını bloke ederek insan kolon karsinomu HCT-15 hücrelerinin büyümesinin inhibisyonu ile yavaşlatıldığını göstermiştir (Kamei & ark., 1998). Arbutinin antikanser etkinliğini araştırmak için bazı in vitro deneyler yapılmıştır ve sonuçlar, maddenin hücre dışı düzenlenmiş kinazı (ERK) baskıladığını ve p21 protein ekspresyonunu artırdığını göstermiştir. Sonuç olarak, TCCSUP insan mesane hücresi büyümesi azalmıştır (Li & ark., 2011). Arbutin ayrıca radyo-koruyucu özelliklere sahip olduğunu ve böylece kanser gelişiminin korunmasına yardımcı olduğunu bildirmiştir (Benković & ark., 2021).

Apoptozis, hücre büzülmesine, kromatin yoğunlaşmasına ve nükleozomlar arası DNA kırılmasına neden olan karmaşık bir kendi kendine hücre programlı ölümdür. Jiang ve arkadaşları, Arbutinin ve onun asetillenmiş formunun melanogenez üzerindeki genel etkisini ve B16 murin melanom hücreleri üzerindeki proapoptotik etkileri incelemek için prelinik çalışmalar yürütmüştür. Sonuçlar, hem Arbutinin hem de onun asetillenmiş formunun, melanom hücrelerinde hücre apoptozuna, hücre canlılığının azalmasına, G-1 hücre döngüsü faz durmasına ve mitokondriyal bozulmaya neden olduğunu ortaya koymuştur (Jiang & ark., 2018). Tüm bu özellikler bir arada düşünüldüğünde Arbutinin sahip olduğu antioksidan özelliklerin kanserli dokuların oluşumunda ve gelişiminde bariyer rolü oynadığı açıktır. Özellikle doğal içerikte bir madde olması ve yan etkilere sahip olmaması büyük önem taşımaktadır.

Arbutinin Anti-diyabetik ve Anti-hiperlipidemik Etkisi

Diyabet, insülin yetersizliği, insüline azalmış organ yanıtı veya her ikisinin neden olduğu kronik bir hastalıktır ve hasta sağlığı, yaşam kalitesi, ölüm oranları ve sağlık hizmeti üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Bhandari & ark., 2008). Karbonhidratlar insan beslenmesinin temelidir. Pankreatik amilaz ve bağırsak-glukosidaz adı verilen enzimler karbonhidratları parçalar ve glikoz ve fruktozun emilmesine yardımcı olur. Yemekten sonra karbonhidrat emiliminin engellenmesi diyabetik hastalarda kan şekerini düşürmeye yönelik tedavi tekniklerinden biridir (Kim, Wang & Rhee, 2004). Yousefi ve arkadaşları Pyrus bioisieriana Buhse yaprak ekstresini (PbBLE) incelemiştir. Fitokimyasal bileşeni Arbutinin, a-amilaz ve a-glukosidaz tozu ile in vitro enzimatik karbonhidrat sindirimi ile in vivo hipoglisemik ve hipolipidemik etkilere sahip olduğunu gösterilmiştir (Yousefi & ark., 2013). İnce bağırsaktan glikoz emilimindeki azalma, diyabetik bireylerde insülin direncinin üstesinden gelmek için başarılı bir strateji gibi görünmektedir. Ayrıca, Madar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar, bağırsak glukozidaz inhibitörü akarbozun, erkek

streptozotosin ile indüklenen diyabetik sıçanlarda şeker ve nişasta sindirimini zaman sürecini yavaşlattığını göstermiştir (Madar, 1989).

Çok çeşitli bitkilerde ve karşılaştırılabilir insan yapımı materyallerde bulunan ve glikosidaz tarafından üretilen fenolik glikozitlerin, bağırsak glikoz taşıma sistemi için bir afiniteye sahip olduğu ve bağırsaktan glikoz emilim oranını azalttığı ortaya çıkmıştır. Her bir glikozitin bağırsak glikoz taşınması için farklı bir afinitesi olduğundan, glikoz emilimi üzerinde yeterli bir inhibitör etkiye sahip olan glikozitler, postprandial hiperglisemiden kaçınmak için faydalı olacaktır. Taki ve arkadaşlarının farelerde postprandiyal glikoz azalması üzerine yapılan in-vivo araştırmalar, biyolojik olarak aktif olan hidrokinon ve Arbutin formlarının iyi etkilere sahip olduğunu ve diyabet tedavisinde adjuvan olarak kullanılabileceğini ortaya çıkartmıştır (Taki & ark., 1997).

Diyabetik nöropati yaygın bir hastalıktır ve periferik sinir disfonksiyonunun diğer nedenlerinin dışlandığı diabetes mellitus'tan uzun süredir muzdarip olan hastada periferik sinir disfonksiyonunun belirti ve semptomları olarak tanımlanır (Sadikot & ark., 2004). Lina ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada diyabetik nöropati için Arbutin potansiyelini incelemişlerdir. Arbutinin, HK-2 hücrelerinde hiperglisemi kaynaklı hücre apoptozu ve otofajideki işlevleri gözlenmiştir. Sonuçlar, Arbutinin hiperglisemi kaynaklı hücre apoptoz otofajisini hafiflettiğini ve HK-2 hücrelerinde ilgili protein seviyelerini JNK ve mTOR yollarıyla düzenlediğini ortaya çıkarmıştır (Sun & ark., 2005).

Günümüz dünyanın en önemli tehlikelerinden bir tanesi haline gelen diyabet ve hiperlipideminin hem nedenleri hem de sonuçları arasında oksidatif hasar ve inflamasyon yer almaktadır. Bu nedenle Arbutin diğer oksidatif hasar ve inflamasyon süreçlerinde olduğu gibi diyabet ve hiperlipidemi süreçlerinde de etkili rol oynamaktadır.

Arbutinin Anti-nosiseptif, Analjezik ve Antipiretik Etkileri

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), çoğunlukla inflamasyonu, pireksiyi ve hafif ila orta şiddette ağrıyı tedavi etmek için kullanılan olağan ağrı kesicilerdir. Bununla birlikte, terapötik kullanımları, mide ülserleri, gastrointestinal kanama, kardiyovasküler anormallikler ve böbrek fonksiyon bozukluğu sorunları dahil olmak üzere ilişkili yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (Wallace, Keenan & Granger, 1990). Hidrokinon veya benzen-1,4-diol, Arbutin'in β -glukosidaz enzimi ile hidrolize edilmesiyle şekillendirilebilir. Anti-inflamatuvar ve anti-tirozinaz özelliklere sahiptir ve mideye zararlı değildir (Taha & ark., 2012). Antiinflamatuvar etkisine, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) inhibisyonu veya nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör mediatörlerin salınması aracılık etmektedir. Amirhossein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, farelerde hidrokinon türevlerinin anti-nosiseptif etkisini tail-flick yöntemini kullanarak değerlendirmişlerdir. Bu bileşiklerin, opioid reseptör blokajı yoluyla anti-nosiseptif bir etkiye sahip olduğu kabul edilmiştir (Amirhossein & ark., 2012). Bu çalışma, anti-nosiseptif, antiinflamatuvar, antipiretik özellikleri keşfetti. 10mg/kg, 20mg/kg ve 40mg/kg'da, sentetik Arbutin özellikle tonik visseral kimyasal olarak indüklenen nosisepsiyonu azalttığını göstermiştir. Bulgular, salınan hidrokinon bileşiklerinin analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkilere ve daha düşük gastrik ülserojenik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu, COX-2 enziminin tercihen inhibe edilmesine atfedilebilir. Ayrıca Fawad ve arkadaşları, hidrokinon türevlerinin siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerine yüksek bağlanma afinitesine sahip olduğunu gösteren in vitro araştırmalar yürütmüştür (Fawad & ark., 2018).

Arbutinin Nootropik, Anti-depresan, Anksiyolitik Etkileri

Dünya sağlık örgütü verilerine göre (2017), depresyon dünyada 300 milyondan fazla insanı etkileyen en yaygın hastalıktır ve bipolar bozukluk en yaygın ikinci hastalıktır (WHO, 2017). Starchenko ve arkadaşları Ericaceae familyasından çiçekli bir bitki olan *Calluna vulgaris* leaf Hull. bitki özütünün anti-anksiyete, nootropik, anti-depresan, antiinflamatuvar ve antibakteriyel etkilerini

araştırmışlardır. Sonuçlar, ekstraktın antiinflamatuvar etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Kan plazması incelemesi, deney grubunda daha az lökosit, monosit, nötrofil ve fagosit olduğunu ortaya çıkarmıştır. Ayrıca ekstrakt, *Pseudomonas aeruginosa* gelişimini engellediği için antimikrobiyal etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, anti-depresan, pozitif sonuçlar veren zorunlu yüzme testi kullanılarak da test edilmiştir (Starchenko & ark., 2020).

Arbutinin Anti-Parkinson Etkisi

Parkinson hastalığı beynin substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kademeli olarak kaybı motor bozukluğu sonucu ortaya çıkar. Dadgar ve arkadaşları, Parkinson hastalığının 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ile indüklenen deneysel hayvan modelinde Arbutin uygulamasının davranış bozukluğu oksidatif ve nitrozatif stres üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (Dadgar & ark., 2018). Daha önce oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun Parkinson hastalığının gelişmesinde kilit rol oynadığı öne sürülmüştür. MPTP zehirlenmesine büyük olasılıkla, DNA'yı oksitleyerek, lipidleri peroksitleyerek ve protein karbonilleri oluşturarak makromoleküllere zarar verebilen peroksinitrit gibi reaktif nitrojen türleri neden olmuştur. Farelerde Parkinson hastalığı oluşturmak için MPTP dozları (20 mg/kg; i.p.) 2 saatlik aralıklarla uygulanmıştır. Arbutin (50mg/kg, i.p.) MPTP enjeksiyonlarından bir hafta önce uygulanmış ve lezyondan yedi gün sonra ardışık olarak sürdürülmüştür. Davranış bozukluklarını değerlendirmek için ön pençe adım uzunluğu, hareket testi ve asılı tel testi kullanılmıştır. Arbutin tedavisi, PD fare beyinlerindeki FRAPS seviyelerini artırarak ve dopaminerjik nöronları oksidasyon veya yaralanmadan koruyarak, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MPTP ile indüklenen PD modelinde motor yetenekleri geliştirmiştir (Przedborski & ark., 2004).

Arbutinin İdrar Yolu Enfeksiyonlarını Tedavi Edici Etkisi

İdrar yolu enfeksiyonları (İYE), çoğunlukla sağlıklı kadınları etkileyen ve altta yatan anatomik veya fonksiyonel anormallikler veya kalıcı komorbiditeler ile ilişkili olmayan bakteriyel enfeksiyonlardır. Alt İYE sık idrara çıkma (polilakiüri), adet sırasında sadece az miktarda idrarın çıkmasıyla rahatsızlık (dizüri), aciliyet ve idrarda kan (hematüri) ile karakterizedir. Üst İYE'leri olan hastalarda ateş ve yanlarda rahatsızlık olabilir (Grabe & ark., 2015). Arbutin hemen glikoz taşıyıcıları tarafından emilir ve daha sonra aglikon (hidrokinon olarak da bilinir) ve glikoz üretmek için karaciğerde hidrolize edilir. Bazı hidrokinonlar gastrointestinal kanaldan emilir. Karaciğerde hidrokinon, glukuronik asit ve sülfitle konjuge edilerek suda çözünür hale gelir. Hidrokinon glukuronid ve sülfid daha sonra pH'ı 8 ve üzerinde olan idrarda elimine edilir. Kompleks kendiliğinden ayrışarak antibakteriyel etkiye sahip serbest hidrokinon üretir (Frohne, 1970). Avorn ve arkadaşları bakteriüri ve piyüri olan 153 kadına 300 ml sakarinle tatlandırılmış kızılçık suyu veya günlük bir plasebo içeceği verildiği büyük, çift-kör bir araştırma yürütmüştür. Kızılçık suyu verilen bireyler, plasebolardan çok daha steril idrara çıkmıştır. Kızılçık, bu araştırmada yeni bakteri kolonizasyonuna karşı koruyucu bir etki göstermemiş, sadece kolonize durumdan kolonize olmayan duruma bir dönüşüm göstermiştir. Bununla birlikte, Kızılçık, mikropları klinik olarak önemli bir dereceye kadar azaltmış veya ortadan kaldırmıştır; bu, açık sistitin önlenmesine yönelik önemli bir adımdır (Avorn, Monmaem & Gurwitz, 1994). Bailey ve arkadaşları geçtikleri yıl en az altı İYE geçirmiş 12 kadını içeren daha küçük başka bir araştırma yürütmüş ve 12 hafta boyunca günde 400 mg kızılçık özü alan kadınların hiçbirinde İYE gelişmediğini bulmuştur. Aralarından sekiz kadın, iki yıl sonra hiçbir enfeksiyonun meydana gelmediği sonucuna vardıldıktan sonra ekstreyi almaya devam etmiştir (Bailey & ark., 2007). Jepson ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı çalışmada, tekrarlayan İYE'leri olanlarda önleyici kızılçık kullanımının bir yıl sonra bu tür enfeksiyonların sıklığını önemli ölçüde azalttığını bulmuştur (Jepson, Williams & Craig, 2012). Afhsar ve arkadaşları çift kör, randomize ve kontrollü bir karşılaştırmalı etkililik denemesi yürütmüştür. 18 ila 75 yaş arasındaki kadınların İYE geçirdiğinden şüphelenilen en az iki semptom, dizüri, aciliyet, sıklık veya alt karın ağrısı değerlendirilmiş ve klinik araştırmaya alınmıştır. Katılımcılara art arda beş gün (müdahale)

için günlük Arbutin 105mg dozu veya günde bir kez fosfomisin 3g (kontrol) verilmiştir. Semptomları kötüleşen veya devam eden kadınlara antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Arbutin ile ilk tedavinin üstünlüğü, antibiyotik kürlerinin eş-birincil sonuç sayısına kıyasla ve Arbutin ile başlangıç tedavisinin, eş-birincil sonuç semptom yüküne kıyasla aşağılık olmadığı saptandıysa, sonuçlar iyi kabul edilmiştir (Afshar & ark., 2018).

Sonuç

Arbutin ve benzeri hidrokinolin türevleri üzerinde büyük çaba sarf edilmiştir ve bulgular, bu fitobileşenlerin olağanüstü terapötik davranışlara sahip olduğunu ortaya koymuştur. Arbutinin sahip olduğu antioksidan özelliği, serbest radikallerin üretimini engelleyen ve üretilen serbest radikalleri temizleyen, keskin bir şekilde gözlemlenen özelliklerden biridir. Ek olarak, diğer olumlu özelliklerin tanımlanabilmesi için Arbutin üzerinde testler yapılmıştır. Birçok çalışma, alfa-Arbutinin doğal türevlerine göre yaklaşık olarak on kat yüksek potansiyele sahip olduğu sonucuna ulaşılmasını sağlamıştır. Ayrıca, Arbutinin diğer farmakolojik eylemleri, birçok keşfin anahtarı olabilir. Proapoptotik etkisi de hücre hasarını önlemek için kullanılabilen ve çeşitli tedavilerde profilaktik olarak kullanılabilen yeni bir özelliktir. Bu nedenle, Arbutin daha fazla araştırma için daha iyi bir aday olacaktır. Etki mekanizmalarını, yapısal konformasyonlarını ve yapısal aktivite ilişkilerini anlamak için hesaplama araçları kullanılarak sitotoksik özellikleri test edilebilir. Bu parçanın çok sayıda eylemi bilinmesine rağmen, bu ilacın terapötik potansiyelinde araştırılması gereken birçok boşluk vardır. Bu nedenle ilerleyen çalışmalar Arbutin özelinde daha çok çalışma yapılarak göz ardında kalan etki ve özelliklerin ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır.

KAYNAKÇA

- Afshar, K., Fleischmann, N., Schmiemann, G., Bleidorn, J., Hummers-Pradier, E., Friede, T., ... & Gágyor, I. (2018). Reducing antibiotic use for uncomplicated urinary tract infection in general practice by treatment with uva-ursi (REGATTA)—a double-blind, randomized, controlled comparative effectiveness trial. *BMC complementary and alternative medicine*, 18(1), 1-8.
- Amirhossein, S., Mohammad, S., Alireza, M., Hamid, N., Kaveh, T., Massoud, A., ... & Alireza, F. (2011). Antinociceptive activity of some 1, 4-substituted piperidine derivatives using tail flick method in mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 5(3), 352-357.
- Avorn, J., Monmaem, M., & Gurwitz, J. H. (1994). Cranberry juice ingestion reduces bacteriuria and pyuria in older women. *Jama*, 271(10), 751-4.
- Bailey, D. T., Dalton, C., Daugherty, F. J., & Tempesta, M. S. (2007). Can a concentrated cranberry extract prevent recurrent urinary tract infections in women? A pilot study. *Phytomedicine*, 14(4), 237-241.
- Bang, S. H., Han, S. J., & Kim, D. H. (2008). Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *Journal of cosmetic dermatology*, 7(3), 189-193.
- Benković, V., Marčina, N., Knežević, A. H., Šikić, D., Rajevac, V., Milić, M., & Kopjar, N. (2021). Potential radioprotective properties of arbutin against ionising radiation on human leukocytes in vitro. *Mutation Research/ Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 872, 503413.
- Bhalla, M., Mittal, R., Kumar, M., & Kushwah, A. S. (2022). Pharmacological Aspects of a Bioactive Compound Arbutin: A Comprehensive Review. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 13(2), 2023.119
- Bhandari, M. R., Jong-Anurakkun, N., Hong, G., & Kawabata, J. (2008). α -Glucosidase and α -amylase inhibitory activities of Nepalese medicinal herb Pakhanbhed (*Bergenia ciliata*, Haw.). *Food Chemistry*, 106(1), 247-252.
- Bonifacio, M. A., Cerqueni, G., Cometa, S., Licini, C., Sabbatini, L., Mattioli-Belmonte, M., & De Giglio, E. (2020). Insights into Arbutin effects on bone cells: Towards the development of antioxidant titanium implants. *Antioxidants*, 9(7), 579.
- Bostanudin, M. F., Salam, A., Mahmood, A., Arafat, M., Kaharudin, A. N., Sahudin, S., ... & Azfaralariff, A. (2021). Formulation and In-Vitro Characterisation of Cross-Linked Amphiphilic Guar Gum Nanocarriers for Percutaneous Delivery of Arbutin. *Journal of pharmaceutical sciences*, 110(12), 3907-3918.
- Carmen, P. O. P., Vlase, L., & Tamas, M. (2009). Natural resources containing arbutin. Determination of arbutin in the leaves of *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch. acclimated in Romania. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 37(1), 129-132.
- Dadgar, M., Pouramir, M., Dastan, Z., Ghasemi-Kasman, M., Ashrafpour, M., Moghadamnia, A. A., ... & Pourghasem, M. (2018). Arbutin attenuates behavioral impairment and oxidative stress in an animal model of Parkinson's disease. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8(6), 533.
- Depression, W. H. O. (2017). Other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization, 24.
- Fawad, K., Islam, N. U., Subhan, F., Shahid, M., Ali, G., Rahman, F. U., ... & Ahmad, N. (2018). Novel hydroquinone derivatives alleviate algesia, inflammation and pyrexia in the absence of gastric ulcerogenicity. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 17(1), 53-63.

Frohne, D. (1970). Untersuchungen Zur Frage Der Harndesinfizierenden Wirkungen Von Bärentraubenblatt-Extrakten1. *Planta Medica*, 18(01), 1-25.

Gallo, F. R., Multari, G., Pagliuca, G., Panusa, A., Palazzino, G., Giambenedetti, M., ... & Nicoletti, M. (2013). Bearberry identification by a multidisciplinary study on commercial raw materials. *Natural Product Research*, 27(8), 735-742.

Grabe, M., Bjerklund-Johansen, T. E., Botto, H., Çek, M., Naber, K. G., Tenke, P., & Wagenlehner, F. (2015). Guidelines on urological infections. *European association of urology*, 182, 237-257.

Gürgün, C., Ildızlı, M., Yavuzgil, O., Sin, A., Apaydın, A., Çınar, C., & Kültürsay, H. (2008). The effects of short term statin treatment on left ventricular function and inflammatory markers in patients with chronic heart failure. *International journal of cardiology*, 123(2), 102-107.

He, J., Wei, M., Zhao, P., Xu, T., & Liu, C. (2021). Chitosan-coated magnetic nanoparticles used as substrate immobilization carrier for α -arbutin biosynthesis process. *Colloid and Interface Science Communications*, 42, 100391.

Hiramoto, K., Kida, T., & Kikugawa, K. (2002). Increased urinary hydrogen peroxide levels caused by coffee drinking. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25(11), 1467-1471.

Jepson, R. G., Williams, G., & Craig, J. C. (2012). Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane database of systematic reviews*, (10).

Jiang, L., Wang, D., Zhang, Y., Li, J., Wu, Z., & Wang, Z. (2018). Investigation of the proapoptotic effects of arbutin and its acetylated derivative on murine melanoma cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 41(2), 1048-1054.

Kamei, H., Koide, T., Kojima, T., Hashimoto, Y., & Hasegawa, M. (1998). Inhibition of cell growth in culture by quinones. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 13(3), 185-188.

Kim, Y. M., Wang, M. H., & Rhee, H. I. (2004). A novel α -glucosidase inhibitor from pine bark. *Carbohydrate research*, 339(3), 715-717.

Lee, H. J., & Kim, K. W. (2012). Anti-inflammatory effects of arbutin in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *Inflammation Research*, 61(8), 817-825.

Li, H., Jeong, Y. M., Kim, S. Y., Kim, M. K., & Kim, D. S. (2011). Arbutin inhibits TCCSUP human bladder cancer cell proliferation via up-regulation of p21. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(4), 306-309.

Madar, Z. (1989). The effect of acarbose and miglitol (BAY-M-1099) on postprandial glucose levels following ingestion of various sources of starch by nondiabetic and streptozotocin-induced diabetic rats. *The Journal of nutrition*, 119(12), 2023-2029.

Matsuda, H., Nakata, H., Tanaka, T., & Kubo, M. (1990). Pharmacological study on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng. II. Combined effects of arbutin and prednisolone or dexamethazone on immuno-inflammation. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 110(1), 68-76.

Migas, P., & Krauze-Baranowska, M. (2015). The significance of arbutin and its derivatives in therapy and cosmetics. *Phytochemistry Letters*, 13, 35-40.

Mohanty, I., Arya, D. S., Dinda, A., Talwar, K. K., Joshi, S., & Gupta, S. K. (2004). Mechanisms of cardioprotective effect of *Withania somnifera* in experimentally induced myocardial infarction. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 94(4), 184-190.

Mortensen, S. A. (2003). Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of “Q-symbio”-A multinational trial. *Biofactors*, 18(1-4), 79-89.

Polouliakh, N., Ludwig, V., Meguro, A., Kawagoe, T., Heeb, O., & Mizuki, N. (2020). Alpha-arbutin promotes wound healing by lowering ROS and upregulating insulin/IGF-1 pathway in human dermal fibroblast. *Frontiers in physiology*, 11, 586843.

Pryor, W. A., Houk, K. N., Foote, C. S., Fukuto, J. M., Ignarro, L. J., Squadrito, G. L., & Davies, K. J. (2006). Free radical biology and medicine: it's a gas, man!. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291(3), R491-R511.

Przedborski, S., Tieu, K., Perier, C., & Vila, M. (2004). MPTP as a mitochondrial neurotoxic model of Parkinson's disease. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 36(4), 375-379.

Ravichandran, L. V., Puvanakrishnan, R., & Joseph, K. T. (1991). Influence of isoproterenol-induced myocardial infarction on certain glycohydrolases and cathepsins in rats. *Biochemical medicine and metabolic biology*, 45(1), 6-15.

Sadikot, S. M., Nigam, A., Das, S., Bajaj, S., Zargar, A. H., Prasannakumar, K. M., ... & Patra, P. (2004). The burden of diabetes and impaired glucose tolerance in India using the WHO 1999 criteria: prevalence of diabetes in India study (PODIS). *Diabetes research and clinical practice*, 66(3), 301-307.

Sivasangari, S., Asaikumar, L., & Vennila, L. (2021). Arbutin prevents alterations in mitochondrial and lysosomal enzymes in isoproterenol-induced myocardial infarction: An in vivo study. *Human & Experimental Toxicology*, 40(1), 100-112.

Spanos, G. A., & Wrolstad, R. E. (1992). Phenolics of apple, pear, and white grape juices and their changes with processing and storage. A review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 40(9), 1478-1487.

Starchenko, G., Hrytsyk, A., Raal, A., & Koshovyi, O. (2020). Phytochemical profile and pharmacological activities of water and hydroethanolic dry extracts of *Calluna vulgaris* (L.) *Hull. herb. Plants*, 9(6), 751.

Storz, P. (2011). Forkhead homeobox type O transcription factors in the responses to oxidative stress. *Antioxidants & redox signaling*, 14(4), 593-605.

Sun, F., Kawasaki, E., Akazawa, S., Hishikawa, Y., Sugahara, K., Kamihira, S., ... & Eguchi, K. (2005). Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats. *Diabetes research and clinical practice*, 67(2), 110-118.

Taha, M. M. E., Salga, M. S., Ali, H. M., Abdulla, M. A., Abdelwahab, S. I., & Hadi, A. H. A. (2012). Gastroprotective activities of *Turnera diffusa* Willd. ex Schult. revisited: Role of arbutin. *Journal of Ethnopharmacology*, 141(1), 273-281.

Takii, H., Matsumoto, K., Kometani, T., Okada, S., & Fushiki, T. (1997). Lowering effect of phenolic glycosides on the rise in postprandial glucose in mice. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 61(9), 1531-1535.

Tang, H. C., & Chen, Y. C. (2015). Identification of tyrosinase inhibitors from traditional Chinese medicines for the management of hyperpigmentation. *Springerplus*, 4(1), 1-18.

Vladana Domazetovic, V., Marcucci, G., Iantomasi, T., Brandi, M. L., & Vincenzini, M. T. (2017). Oxidative stress in bone remodeling: Role of antioxidants. *Clinical Cases Mineral Bone Metabolism*, 14, 209-216.

Wallace, J. L., Keenan, C. M., & Granger, D. N. (1990). Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 259(3), G462-G467.

Xu, W. H., Liang, Q., Zhang, Y. J., & Zhao, P. (2015). Naturally occurring arbutin derivatives and their bioactivities. *Chemistry & biodiversity*, 12(1), 54-81.

Yan, C., & Boyd, D. D. (2007). Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. *Journal of cellular physiology*, 211(1), 19-26.

Yousefi, F., Mahjoub, S., Pouramir, M., & Khadir, F. (2013). Hypoglycemic activity of *Pyrus brossieriana* Buhse leaf extract and arbutin: Inhibitory effects on alpha amylase and alpha glucosidase. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 4(4), 763.

Zhang, B., Zeng, M., Li, B., Wang, Y., Kan, Y., Wang, S., ... & Zheng, X. (2019). Inhibition of oxidative stress and autophagy by arbutin in lipopolysaccharide-induced myocardial injury. *Pharmacognosy Magazine*, 15(63), 507.

Tetrodotoksin: Denizden Gelen Tehlike

Gökhan CESUR¹
Ferhat ŞİRİNYILDIZ²

Giriş

Japonya'da fugu veya kirpi balığı, bilinen toksisite potansiyeline rağmen, uzun süredir kültüre yerleşmiş bir besin çeşididir. Tetrodotoksin (TTX), tüketicilere yönelik riskten esas olarak sorumlu olan, doğal olarak oluşan bir toksindir (Chan & David, 1987). Aslında, 20'den fazla kirpi balığı türünün toksini barındırdığı bulunmuştur (Hwang & ark., 2002). TTX hem suda çözünür hem de ısıya dayanıklıdır, bu nedenle pişirme toksisitesini ortadan kaldırmaz, aksine toksik etkiyi artırır. Sonuç olarak, balığın tehlikeli kısımlarının (özellikle karaciğer, yumurtalıklar ve deri) servis edilmeden önce çıkarılmasını sağlamak için özel olarak eğitilmiş şefler tarafından büyük özen gösterilmelidir, ancak insan zehirlenmeleri ve bazı ölümler kirpi balığı tüketimiyle ilişkilendirilmiştir (Saoudi & ark., 2007). Toksin ilk olarak 1909'da Dr. Yoshizumi Tahara tarafından küre balığının yumurtalıklarından keşfedilmiştir, ancak kirpi balıklarının insanlar için zehirli olduğu uzun zamandır bilinmektedir (Suehiro, 1994). TTX, çeşitli deniz canlılarında ve ayrıca bazı karasal türlerde bulunan çok güçlü bir nörotoksindir (Jang & Yotsu-Yamashita; Luo & ark., 2012). İnsanlar için siyanürden bin kat daha fazla toksik olduğu gerçeğine atıfta bulunularak toksisitesi sıklıkla vurgulanır. TTX'in bilinen bir panzehiri yoktur (Saoudi, Abdelmouleh & El Feki).

Kirpi balığının yanı sıra, TTX barındırdığı bilinen diğer türler şunları içerir: gastropodlar, semenderler, yengeçler, kurbağalar, deniz salyangozları, yıldız balıkları, mavi halkalı ahtapotlar, şerit solucanlar ve bakteriler. TTX ve analoglarının dağılımının organizmaya ve/veya dokuya özgü olduğu bilinmektedir. Kirpi balığındaki TTX'in kökenine dair bazı varsayımlar vardır. TTX içeren bir diyetle beslendiğinde kültürlenmiş toksik olmayan kirpi balığının toksik hale geldiği ve TTX içermeyen bir diyetle beslendiğinde toksik kirpi balığının toksik olmadığı gösterilmiştir. Kirpi balığındaki TTX kaynağının, hayvanın bağırsaklarında doğal olarak yaşayan endosimbiyotik bir bakteri olduğu da gösterilmiştir (Lee & ark., 2000). Bu, kirpi balığının başlangıçta TTX üreten bakterileri besin ağı yoluyla edinebileceği ve daha sonra bu bakterilerin balıkta kaldığı hipotezi ile açıklanabilir (Noguchi & Arakawa, 2008). Gerçekten de, *Pseudomonas* ve *Vibrio* cinslerinden bazıları dâhil olmak üzere, her yerde bulunan çeşitli bakteri türleri TTX üretir. Karasal hayvanlarda, örneğin semender ve kurbağada TTX'in kökeni endojendir çünkü bu hayvanlarda avcılara karşı savunmada rolü vardır (Do & ark., 1993).

TTX toksisitesinin mekanizması hayvan modellerinde araştırılmıştır (Hasan & ark., 2008; Zimmer, 2010): Yapılan çalışmalar TTX'in bir sodyum kanal blokörü olduğunu göstermektedir. Toksin, kurbanın uyarılabilir dokularının (kaslar ve sinirler) sodyum kanallarına bağlanır, kanallar yoluyla sodyum iyonlarının inhibisyonu bu dokuları etkili bir şekilde hareketsizleştirir. İnsanlarda TTX zehirlenmesinin semptomlarının alınımından sonra başlangıcı ve şiddeti doza bağlıdır (Islam & ark., 2011). İlk belirtiler arasında dil ve dudaklarda karıncalanma (paresteziler), ardından veya bunlarla birlikte baş ağrısı ve kusma yer alır ve bu durum kas güçsüzlüğü ve ataksiye ilerleyebilir. Şiddetli vakalarda solunum ve/veya kalp yetmezliği nedeniyle ölüm meydana gelebilir (How & ark., 2003). TTX intoksikasyonu için tek tedavi gözlem ve uygun destekleyici bakımdır.

¹ Prof. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziyojji A.D.

² Arş. Gör. Dr., Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziyojji A.D.

TTX yakın geçmişe kadar Japonya ve Asya ülkeleri ile sınırlı bir sorun olarak görülüyor iken şimdi sorun daha önce güvenli kabul edilen bölgeler için bir tehdit olarak ortaya çıkmaktadır. Toksinin "yayılmasının" dünya çapında artan su sıcaklıklarından kaynaklandığı düşünülmektedir (Danovaro & ark., 2009).

Tetrodotoksinin Biyokimyasal Özellikleri

TTX bir sodyum kanal blokeridir. TTX'in voltaj kapılı sodyum kanalına bağlanması, TTX üzerindeki pozitif yüklü guanidin grubu ile sodyum kanalının ağzındaki yan zincirlerdeki negatif yüklü karboksilat grupları arasındaki etkileşimden kaynaklanır (Moran, Picollo & Conti, 2003). TTX bağlanması, sodyum iyonlarının sodyum kanallarından difüzyonunu önler. Bu da, duyu kaybına yol açan sinir hücrelerinde aksiyon potansiyellerinin depolarizasyonunu ve yayılmasını önler. TTX'in insan veya memeli vücudundaki biyotransformasyonu henüz geniş çapta araştırılmamıştır. Kirpi balığı ve gri yan solungaçlı deniz salyangozu Pleurobranchaea maculata vücutlarında TTX ve/veya analoglarının dönüşümü hakkında bazı bilgiler mevcuttur. Wood ve arkadaşları, kalp dokusunda TTX yıkımının/transferinin en hızlı olduğunu, TTX'in ise gonadlardan nispeten yavaş bozduğunu/aktarımını göstermiştir (Wood & ark., 2012).

Kirpi balığı gövdesinde TTX, yutulduktan sonra ilk olarak karaciğere girer. Daha sonra erkekte esas olarak deriye ve dişide üreme organlarına aktarılır. Deniz kirpi balığından izole edilen TTX bağlayıcı proteinler, kirpi balığı gövdesinde TTX'in biyotransformasyonunda önemli bir role sahip olabilir (Yotsu-Yamashita & ark., 2001). TTX analoglarının biyosentez yapılıp yapılmadığı veya metabolitler olarak oluşturulup oluşturulmadığı veya etkilenen organizmalarda TTX sentezi için öncüler olarak işlev görüp görmediği henüz doğrulanmamıştır.

Tetrodotoksinin Klinik Tablosu

Fukuda ve Tani tarafından tanımlanan dört dereceli TTX zehirlenme klinik tablosu vardır (Fukuda & Tani, 1941).

Derece 1: Gastrointestinal semptomlarla birlikte veya bunlar olmadan perioral uyuşma ve parestezi (bir kişinin cildinde karıncalanma, gıdıklanma, karıncalanma, batma veya yanma hissi).

Derece 2: dilde uyuşma (yüz ve diğer bölgelerde uyuşma), erken motor felç ve koordinasyon bozukluğu, normal reflekslerle geveleyerek konuşma.

Derece 3: genelleştirilmiş sarkik felç (başka bir belirgin neden olmadan azalmış kas tonusu), solunum yetmezliği, afoni (tekrarlayan laringeal sinirin bozulmasına bağlı olarak ses üretememe) ve sabit/geniş göz bebekleri (bilinçli hasta).

Derece 4: şiddetli solunum yetmezliği ve hipoksi (oksijen yetersizliği), hipotansiyon (düşük kan basıncı), bradikardi (dinlenme kalp atış hızı dakikada 60 atışım altında), kardiyak aritmiler (düzensiz kalp atışı) ve bilinç kaybı meydana gelebilir.

Daha önce belirtildiği gibi, TTX zehirlenmesinin derecesi, alınan TTX miktarına, TTX alımından sonraki süreye, vücudun hidrasyon durumuna ve kurbanın zehirlenmeden önceki genel sağlık durumuna bağlıdır (Bentur & ark., 2008).

Tetrodotoksin Maruziyeti Sonrasında Geçen Süre

2008'de Bangladeş'te TTX zehirlenmesi salgını sırasında, semptomların başlangıcı, toplam vaka sayısının %66'sında kirpi balığı yendikten sonraki 30 dakika içinde, vakaların %24'ünde 31-60 dakika içinde, vakaların %7'sinde 61-90 dakika içinde ve %2'sinde 91-120 dakika içinde gözlenmiştir (Islam & ark., 2011). Zehirlenme semptomları, kontamine kirpi balığının yenilmesinden sonra 8-28 saat içinde kademeli olarak azalmıştır. 2005 ile 2008 yılları arasında İsrail'de meydana gelen TTX zehirlenmesi salgını sırasında, semptomların başlangıcı, yutulduktan sonraki 10-60 dakika içinde görülmüştür. Oysa Tayvan'da Nisan 2001'de gerçekleşen TTX

zehirlenmesi olayı sırasında, semptomların başlangıcı tipik olarak alımdan sonraki 6 saat içinde gerçekleşmiştir ve birkaç vakada 20 saate varan bir gecikme vardır (How & ark., 2003). Toksine maruz kalanlar herhangi bir yan etki olmaksızın iyileşmişlerdir ve alımdan 48-72 sonra taburcu edilmişlerdir. TTX, alımdan sonra 24 saatten daha kısa bir süre içinde kanda bulunabilir. Ancak alımdan 4 gün sonra idrarda bulunabilir (O'leary, Schneider & Isbister, 2004). Bu nedenle, klinik tanı için, yuttuktan sonraki 24 saat içinde etkilenen hastalardan idrar ve kan örneklerinin alınması önemlidir.

Tetrodotoksin Maruziyetinde Miktar

Nisan 2008'deki Bangladeş salgınlarının kurbanları "50–200 gr'dan az kirpi balığı tüketmişlerdir. Ölen kurbanlar 100 g'dan fazla TTX kontamine kirpi balığı tüketmişlerdir (Islam & ark., 2011). Nisan 2002'deki Bangladeş salgını sırasında, 37 kurban TTX zehirlenmesinden etkilenmiştir. Tüketilen kirpi balığı miktarı ile ölüm sayısı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Şaşırtıcı bir şekilde, sadece 51–100 gr balık tüketen 10 kurban arasında 4 ölüm görülmüş, ancak daha büyük porsiyonlarda (101–500 gr) balık tüketenlerde sadece 3 ölüm görülmüştür (Ahasan & ark., 2004).

Tetrodotoksine Maruz Kalanların Fiziksel Durumları

İdrar TTX seviyeleri ile kan TTX seviyeleri ve Bangladeş salgını sırasında bulunan zehirlenme semptomlarının şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Islam & ark., 2011). Bunun nedeni, idrar TTX düzeylerinin yalnızca alınan TTX miktarına değil, aynı zamanda kurbanın hidrasyon durumuna da bağlı olmasıdır. İdrarda TTX'i analiz ederken, hastalar arasındaki idrar çıkışlarındaki varyasyonların etkilerini ortadan kaldırmak için bir kreatinin ayarlaması yapmak gereklidir (Fong & ark., 2011).

Zimmer, kandaki TTX seviyeleri ile zehirlenme belirtileri arasında güçlü bir ilişki bulmuştur (Zimmer, 2010). Bu, kurbanların benzer hidrasyon durumlarından kaynaklanıyor olabilir. Nisan 2001'de Tayvan'da meydana gelen TTX zehirlenmesi epizodu sırasında, kurbanlardan 4'ünün idrar ve kan örnekleri, yutulduktan yaklaşık 10 saat sonra toplandı ve LC-MS ile analiz edilmiştir (Tsai & ark., 2006). Ölen bir kurbanın kan TTX seviyesinin 40,6 nM (12,96 ng/mL) ve hayatta kalanlarınkinin 4,5 ile 28,6 nM (1,44–9,13 ng/mL) arasında değiştiği tespit edilmiştir. Ölen kurbanın idrar TTX seviyesi 325 nM (103,71 ng/mL) iken hayatta kalan iki kişinin idrar TTX seviyesi daha düşük tespit edilmiştir (190 nM (60,63 ng/mL) ve 47 nM (15 ng/mL)). Bununla birlikte, hayatta kalanlardan birinin idrarında (344 nM (109,77 ng/mL)) daha yüksek TTX seviyesi bulunmuştur ve bu, ölen hastadan (325 nM (103,71 ng/mL)) daha yüksektir. Halbuki her ikisinin de neredeyse aynı miktarda balık tükettiği tespit edilmiştir (sırasıyla 100 ve 90). Bu, ölen kurbanın TTX'i yeterince hızlı şekilde atamayıp toksinin kanda daha yüksek seviyelere [40,6 nM (12,96 ng/mL)] ulaşmasına neden olarak tükettikten sadece 4 saat sonra ölüme yol açmış olabileceğini düşündürmektedir. Hayatta kalanların tümü, uzun vadeli etkiler olmaksızın iyileşmiştir. Bu, TTX zehirlenmesi ile ilgili hasta sonuçlarının bireysel değişkenliğini gösterir.

Tetrodotoksine Maruz Kalanların Sağlık Durumları

Bangladeş'teki TTX salgınında geniş bir yaş grubunda TTX zehirlenmesi gözlenmiştir (Islam & ark., 2011). Bu nedenle, tüm yaş grupları TTX toksini ile zehirlenmeye karşı hassastır. Diyabetik nöropati (sinir hasarı), üremi (böbrek yetmezliğine eşlik eden hastalık) ve NaK-adenozin-trifosfat eksikliğinden muzdarip kişilerde TTX zehirlenmesi, TTX zehirlenmesinin semptomlarını değiştirir (Leung, Fong & Tsoi, 2011). Diyabetik nöropati, diabetes mellitus ile ilişkili nörolojik bir hastalıktır. Ağrı lifleri, motor nöronlar ve otonom sinir sistemi dahil olmak üzere tüm periferik sinirleri etkiler; bu nedenle tüm organları etkileyebilir. Diyabetik nöropatisi olan bir hastada TTX zehirlenmesi ciddi sinerjistik etkilere yol açabilir. Nisan 2001'de Tayvan'daki TTX zehirlenmesi olayı sırasında, TTX zehirlenmesinden ölen kurbanlardan biri diyabetik nöropatiye sahiptir (How & ark., 2003).

Na⁺/K⁺-ATPase enzimi hücrelere potasyum pompalarken sodyumu hücrelerden dışarı pompalar. Na-K-adenozin-trifosfat eksikliğinden muzdarip kişilerde TTX zehirlenmesinin ciddi etkileri olabilir. Üremik sendrom (üremi), kronik böbrek hastalığının ve akut böbrek yetmezliğinin ciddi bir komplikasyonudur (Meyer & Hostetter, 2007). Böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle üremik hastaların vücudunda aşırı üre ve atık ürünler birikir. .Bu durum TTX zehirlenmesi semptomlarına benzer bir dizi semptomu yol açabilir; Mide bulantısı, kusma, bilinç bulanıklığı, bilinç kaybı, ajitasyon, psikoz, nöbetler ve koma gibi zihinsel durum değişiklikleri, küçük bir yaralanmayı takiben kendiliğinden veya çok kanama gibi anormal kanamalar, düzensiz kalp atışı gibi kalp sorunları, kalbi çevreleyen kesede iltihaplanma ve fazla sıvı ve kalp üzerinde artan basınç. Nakashima ve arkadaşları, kirpi balığı yedikten sonra dudaklarında uyuşma ve bacaklarda güçsüzlük olan Japonya'dan üremik bir hastada (52 yaşında bir kadın) hafif TTX zehirlenmesi bildirmiştir (Nakashima & ark., 2007). Semptomları şiddetli olmayan ve solunum desteği ihtiyacı olmayan hastanın 2 gün yatışına rağmen durumunda düzelme olmamıştır.

Bu nedenle hemodiyaliz (böbrekler böbrek yetmezliği durumundayken kandan kreatinin ve üre ve serbest su gibi atık ürünlerin vücut dışından uzaklaştırılması) hastanenin 3., 4. ve 5. günlerinde uygulanmıştır ve semptomlarda belirgin bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. Üreminin bir sonucu olarak, atılımının gecikmesi nedeniyle vücutta TTX birikmiştir. Bu, hemodiyalizin TTX zehirlenmesinin tedavisinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Nakashima & ark., 2007).

Tetrodotoksin Maruz Kalanların Klinik Sorunları

TTX zehirlenmesinin klinik belirtileri çeşitli salgınlar sırasında bildirilmiştir. Kanchanapongkul ve arkadaşları, 2008, 1994 ve 2006 yılları arasında Tayland'daki ChonBuri Hastanesine kabul edilen at nalı yengeci *Carcinoscorpius rotundicauda*'nın yumurtalarının yenmesinden kaynaklanan 280 TTX zehirlenmesi vakasını incelemiştir (Kanchanapongkul, 2008). 245 tıbbi kayıttan 100'ü zehirlenmenin 1. evresinde, 74'ü 2. evrede, 3'ü 3. evrede ve 68'i zehirlenmenin 4. Evresinde olarak tespit edilmiştir.

Nisan 2008'deki Bangladeş salgını sırasında, ölen kurbanların 7'sinde (5'i 15–30 dakika içinde ve 2'si kirpi balığı alımından 4 saat sonra) kan TTX düzeyi >9 ng/mL (28.20 nM) şeklinde bulunmuştur. Kan TTX seviyesinin 9,3 ile 10 ng/mL (29,14–31,34 nM) arasında olduğu yalnızca 3 kurban hayatta kalmıştır (Islam & ark., 2011). Bu, 9 ng/mL (28.20 nM) veya daha yüksek bir kan TTX seviyesinin insanlar için potansiyel olarak öldürücü olarak kabul edilebileceğini düşündürmektedir. Bangladeş salgınında, tüm kurbanlarda rutin hematolojik, biyokimyasal ve EKG testleri normal saptanmıştır.

İsrail salgınında, kurbanların neredeyse tamamında bu testler de normal çıkmıştır ancak bir kurbanda hiperkapni (çok fazla CO₂), bir kurbanda hipokalemi (Na⁺/K⁺ pompası tarafından tutulan kanda düşük potasyum seviyesi) ve iki kurbanda akut böbrek yetmezliği için bir belirteç enzim olan CPK (kreatin fosfokinaz) seviyeleri tespit edilmiştir. Bu salgında, kurbanlardan birinin nöbet geçirmesi muhtemeldir (nörolojik bir bozukluk; genellikle bir grup kasın ani ve istemsiz kasılması ve bilinç kaybıyla ilişkilendirilir) (Bentur & ark., 2008). Daha önce nöbetlerin TTX zehirlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Noguchi & Ebesu, 2001).

Tetrodotoksin Zehirlenmesinin Tedavisi

Şu anda TTX zehirlenmesi için herhangi bir panzehir bulunmamaktadır. Chew ve arkadaşları, TTX'i tedavi etmek için bir antikolinesteraz ilacı kullanmayı denemiştir (Chew & ark., 1984). Bangladeş'teki büyük TTX olayı sırasında, 21 kurbanda antikolinesterazlar, neostigmin ve atropin verildi, ancak durumlarını iyileştirdiği görülmemiştir (Islam & ark., 2011). Bunun nedeni, antikolinesterazların blokaj etkisini yalnızca motor uç plakalardaki nöromüsküler kavşakta tersine çevirmesidir. TTX ise motor nöronların ve kas zarlarının sodyum kanallarını bloke eder.

İsrail'deki TTX salgınının ciddi şekilde zehirlenen kurbanlarından birisine, intravenöz olarak 0,4 mg nalokson uygulanmıştır ve bu, şüpheli bir yanıt göstermiştir (Bentur & ark., 2008). Nalokson, merkezi sinir sistemindeki μ -opioid reseptörlerine yüksek afiniteye sahiptir ve merkezi sinir sistemi ve solunum sistemi depresyonunun tedavisinde kullanılır. Şu anda, TTX zehirlenmesi için tek tedavi, kurbanı TTX tamamen atılana kadar solunum desteği sağlamaktır. Akciğerlerin havalandırılmasını kolaylaştırmak için endotrakeal entübasyon sağlanabilir. Mekanik ventilasyon da sağlanabilir. İsrail'deki TTX zehirlenmesi salgını sırasında, hastalara solunum desteği verilmiş ve 4 gün içinde iyileşmiştir (Bentur & ark., 2008).

Tayland'daki TTX zehirlenmesi olayı sırasında, kurbanlar endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon ile tedavi edilmiştir. 245 kurbandan 239 hasta (%97,5) tamamen iyileşmiş, 5 hasta (%2) ölmüş ve 1 hasta (%0,4) anoksik beyin hasarı geçirmiştir (Kanchanapongkul, 2008). Erken evre TTX zehirlenmesi durumunda, TTX'in mide yoluyla emilmesini önlemek için adsorpsiyonuna yardımcı olmak için kurbanlara aktif kömür verilir (Clark & ark., 1999). TTX zehirlenmesinde şiddetini azaltmak için gastrik lavaj (bir tüpün ağızdan veya burundan mideye geçişi, ardından sırayla uygulama ve küçük hacimlerde sıvının çıkarılması) yapılabilir. Bu prosedür, TTX alımından sonraki 60 dakika içinde gerçekleştirilmelidir (Vale, 1997). Nisan 2002'deki Bangladeş salgınında, 37 hastaya solunum desteği ile birlikte gastrik lavaj ve neostigmin tedavisi verilmiştir (Ahasan & ark., 2004). TTX zehirlenmesi sırasında vücuttaki sıvı elektrolit dengesini korumak için intravenöz sıvılar da verilir. Kusma ve mide bulantısına karşı etkili bir antiemetik verilir. Hemodiyaliz TTX zehirlenmesinin tedavisi için de yararlı olabilir (Nakashima & ark., 2007). TTX'e karşı antikolar in vivo olarak başarıyla kullanılmıştır (Kaufman & ark., 1991). Xu ve arkadaşları TTX'e karşı bir antikor sentezlemişlerdir (Xu & ark., 2005). Bu antikor, TTX'in toksik etkisini hem in vitro hem de in vivo olarak nötralize edebilmiştir. Bununla birlikte, bu monoklonal antikorun in vivo etkinliğine ilişkin çalışmalar yayınlanmamıştır, ancak bu, gelecekte TTX zehirlenmesinin tedavisine yönelik yeni bir yaklaşım tipinin gelişiminin habercisi olabilir (Raybould & ark., 1992).

Sonuç

TTX'in düzenli olarak meydana geldiği alanlarda, klinik numunelerin, özellikle de zehirlenme şüphesi olan kurbanlardaki kan ve idrarın analizi için hızlı analitik yöntemlerin kullanılması önemlidir. LC-MS/MS metodolojileri, TTX ve analoglarının klinik örneklerini bu gibi durumlarda gereken hızda saptamak için özellikle uygundur. TTX'e karşı ticari olarak temin edilebilen bir panzehir hâlâ bulunmamakla birlikte, özellikle adrenal fonksiyonu bozulmuş olanlar için tıbbi tedavinin gidişatını belirleyebilir. Gelecekte, toksinin vivo etkilerini ortadan kaldırmak için bir panzehir geliştirilebileceği umudu vardır. Bu arada, kapsamlı insan risk analizi geliştirmek için vektör türlerinde TTX metabolik biyodönüşüm ürünlerinin yaygınlığı ve toksisitesi konusunda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

Ahasan, H. A., Mamun, A. A., Karim, S. R., Bakar, M. A., Gazi, E. A., & Bala, C. S. (2004). Paralytic complications of puffer fish (tetrodotoxin) poisoning. *Singapore Med J*, 45(2), 73-4.

Bentur, Y., Ashkar, J., Lurie, Y., Levy, Y., Azzam, Z. S., Litmanovich, M., ... & Eisenman, A. (2008). Lessepsian migration and tetrodotoxin poisoning due to *Lagocephalus sceleratus* in the eastern Mediterranean. *Toxicon*, 52(8), 964-968.

Chan, M. K., & David, D. P. (1987). Nine fatal cases of puffer fish poisoning in Sabah, Malaysia. *Med. J. Malaysia*, 42(3).

Chew, S. K., Chew, L. S., Wang, K. W., & Mah, P. K. (1984). Tan, BY. Anticholinesterase drugs in the treatment of tetrodotoxin poisoning. *Lancet*, 2, 108.

Clark, R. F., Williams, S. R., Nardt, S. P., & Manoguerra, A. S. (1999). A review of selected seafood poisonings. *Undersea & hyperbaric medicine*, 26(3), 175.

Danovaro, R., Fonda Umani, S., & Pusceddu, A. (2009). Climate change and the potential spreading of marine mucilage and microbial pathogens in the Mediterranean Sea. *PLoS One*, 4(9), e7006.

Do, H. K., Hamasaki, K., Ohwada, K., Simidu, U., Noguchi, T., Shida, Y., & Kogure, K. (1993). Presence of tetrodotoxin and tetrodotoxin-producing bacteria in freshwater sediments. *Applied and Environmental Microbiology*, 59(11), 3934-3937.

Fong, B. M. W., Tam, S., Tsui, S. H., & Leung, K. S. Y. (2011). Development and validation of a high-throughput double solid phase extraction–liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for the determination of tetrodotoxin in human urine and plasma. *Talanta*, 83(3), 1030-1036.

Fukuda, A., & Tani, A. (1941). Records of puffer poisonings report 3. *Nippon Igaku Oyobi Kenko Hoken*, 3528, 7-13.

Hasan, S., Nikkon, F., Pervin, F., Rahman, M. M., Khatun, S., Hossain, T., ... & Absar, N. (2008). Biochemical and histopathological effects of tetrodotoxin isolated from puffer fish *Tetraodon patoca* available in Bangladesh. *Res. J. Med. Med. Sci*, 3, 177-181.

How, C. K., Chern, C. H., Huang, Y. C., Wang, L. M., & Lee, C. H. (2003). Tetrodotoxin poisoning. *The American journal of emergency medicine*, 21(1), 51-54.

Hwang, D. F., Shiu, Y. C., Hwang, P. A., & Lu, Y. H. (2002). Tetrodotoxin in gastropods (snails) implicated in food poisoning in Northern Taiwan. *Journal of food Protection*, 65(8), 1341-1344.

Islam, Q. T., Razzak, M. A., Islam, M. A., Bari, M. I., Basher, A., Chowdhury, F. R., ... & Mebs, D. (2011). Puffer fish poisoning in Bangladesh: clinical and toxicological results from large outbreaks in 2008. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 105(2), 74-80.

Jang, J., & Yotsu-Yamashita, M. (2006). Distribution of tetrodotoxin, saxitoxin, and their analogs among tissues of the puffer fish *Fugu pardalis*. *Toxicon*, 48(8), 980-987.

Kanchanapongkul, J. (2008). Tetrodotoxin poisoning following ingestion of the toxic eggs of the horseshoe crab *Carcinoscorpius rotundicauda*, a case series from 1994 through 2006. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 39(2), 303.

Kanchanapongkul, J. (2008). Tetrodotoxin poisoning following ingestion of the toxic eggs of the horseshoe crab *Carcinoscorpius rotundicauda*, a case series from 1994 through 2006. *Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 39(2), 303.

Kaufman, B., Wright, D. C., Ballou, W. R., & Monheit, D. (1991). Protection against tetrodotoxin and saxitoxin intoxication by a cross-protective rabbit anti-tetrodotoxin antiserum. *Toxicon*, 29(6), 581-587.

Lee, M. J., Jeong, D. Y., Kim, W. S., Kim, H. D., Kim, C. H., Park, W. W., ... & Kim, D. S. (2000). A tetrodotoxin-producing *Vibrio* strain, LM-1, from the puffer fish *Fugu vermicularis radiatus*. *Applied and environmental microbiology*, 66(4), 1698-1701.

Leung, K. S. Y., Fong, B. M. W., & Tsoi, Y. K. (2011). Analytical challenges: determination of tetrodotoxin in human urine and plasma by LC-MS/MS. *Marine Drugs*, 9(11), 2291-2303.

Luo, X., Yu, R. C., Wang, X. J., & Zhou, M. J. (2012). Toxin composition and toxicity dynamics of marine gastropod *Nassarius* spp. collected from Lianyungang, China. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29(1), 117-127.

Meyer, T. W., & Hostetter, T. H. (2007). Uremia. *New England Journal of Medicine*, 357(13), 1316-1325.

Moran, O., Picollo, A., & Conti, F. (2003). Tonic and phasic guanidinium toxin-block of skeletal muscle Na channels expressed in mammalian cells. *Biophysical Journal*, 84(5), 2999-3006.

Nakashima, R., Nakata, Y., Kameoka, M., Hayashi, N., Watanabe, K., & Yagi, K. (2007). Case of tetrodotoxin intoxication in a uremic patient. *Chudoku Kenkyu: Chudoku Kenkyukai jun Kikanshi= The Japanese Journal of Toxicology*, 20(2), 141-145.

Noguchi, T., & Arakawa, O. (2008). Tetrodotoxin—distribution and accumulation in aquatic organisms, and cases of human intoxication. *Marine drugs*, 6(2), 220-242.

Noguchi, T., & Ebesu, J. S. (2001). Puffer poisoning: Epidemiology and treatment. *Journal of Toxicology: Toxin Reviews*, 20(1), 1-10.

O'leary, M. A., Schneider, J. J., & Isbister, G. K. (2004). Use of high performance liquid chromatography to measure tetrodotoxin in serum and urine of poisoned patients. *Toxicon*, 44(5), 549-553.

Raybould, T. J. G., Bignami, G. S., Inouye, L. K., Simpson, S. B., Byrnes, J. B., Grothaus, P. G., & Vann, D. C. (1992). A monoclonal antibody-based immunoassay for detecting tetrodotoxin in biological samples. *Journal of clinical laboratory analysis*, 6(2), 65-72.

Saoudi, M., Abdelmouleh, A., & El Feki, A. (2010). Tetrodotoxin: A potent marine toxin. *Toxin Reviews*, 29(2), 60-70.

Saoudi, M., Rabeh, F. B., Jammoussi, K., Abdelmouleh, A., Belbahri, L., & El Feki, A. (2007). Biochemical and physiological responses in Wistar rat after administration of puffer fish (*Lagocephalus lagocephalus*) flesh. *Journal of food agriculture and environment*, 5(2), 107.

Suchiro, M. (1994). Historical review on chemical and medical studies of globefish toxin before World War II. *Yakushigaku zasshi*, 29(3), 428-434.

Tsai, Y. H., Hwang, D. F., Cheng, C. A., Hwang, C. C., & Deng, J. F. (2006). Determination of tetrodotoxin in human urine and blood using C18 cartridge column, ultrafiltration and LC-MS. *Journal of Chromatography B*, 832(1), 75-80.

Vale, J. A. (1997). Position statement: gastric lavage. *American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 35(7), 711-719.

Wood, S. A., Casas, M., Taylor, D. I., McNabb, P., Salvitti, L., Ogilvie, S., & Cary, S. C. (2012). Depuration of tetrodotoxin and changes in bacterial communities in *Pleurobranchia maculata* adults and egg masses maintained in captivity. *Journal of Chemical Ecology*, 38(11), 1342-1350.

Xu, Q. H., Zhao, X. N., Wei, C. H., & Rong, K. T. (2005). Immunologic protection of anti-tetrodotoxin vaccines against lethal activities of oral tetrodotoxin challenge in mice. *International immunopharmacology*, 5(7-8), 1213-1224.

Yotsu-Yamashita, M., Sugimoto, A., Terakawa, T., Shoji, Y., Miyazawa, T., & Yasumoto, T. (2001). Purification, characterization, and cDNA cloning of a novel soluble saxitoxin and tetrodotoxin binding protein from plasma of the puffer fish, *Fugu pardalis*. *European Journal of Biochemistry*, 268(22), 5937-5946.

Zimmer, T. (2010). Effects of tetrodotoxin on the mammalian cardiovascular system. *Marine Drugs*, 8(3), 741-762.

Eleştirel Düşünme ve Karar Verme Sürecinin Hemşirelikte Sistemik Yaklaşımın Etkisi

Ferzan KALAYCI EMEK

1. DÜŞÜNME

Türk Dil Kurumu (TDK)'na göre düşünme; düşünmek işi, tefekkür olarak tanımlanmıştır. TDK'da felsefe bilimine göre düşünme; “duyum ve izlenimlerden, tasarımlardan ayrı olarak aklın bağımsız ve kendine özgü durumu ve karşılaştırmalar yapma, ayırma, birleştirme, bağlantıları ve biçimleri kavrama yetisi” olarak tanımlanmıştır (TDK 2022). Bu tanımlama doğrultusunda düşünme sürecinin 6 basamak bağlamında ilerlediği ifade edilmektedir (Higuchi & Donald, 2012).

- ❖ **Tanımlama;** Herhangi bir nesneyi ya da durumu tarif etme,
- ❖ **Seçme;** Birçok seçeneği bulunan durumlarda tercihte bulunma
- ❖ **Temsil Etme;** Elde edilen bilgileri farklı sembolik anlamlarla ya da şemalarla gösterme
- ❖ **Sonuç çıkarma;** Pozitif verilerden bir sonuca varılarak planlama sürecine geçme
- ❖ **Sentez;** Karmaşık olan bütünü bölümlere ayırma, bölümleri düzenleme,
- ❖ **Doğrulama;** Sonuçların doğruluğu, uygunluğu ve tutarlılığıdır.

1.1. Eleştirel Düşünmenin Tanımı

Eleştirel” kelimesi Yunanca "Kritikos " kelimesinden türetilmiş olup, değerlendirme, ayırt etme, yargılama anlamlarına gelmektedir. Latince' ye "Critucus" olarak aktarılmış ve zamanla farklı dillerde “yargılama sanatı” manasında kullanılmaya başlanmıştır (Altın & Saracaloğlu, 2018).

Eleştirel kelimesinin ilk defa Sokrates tarafından kullanıldığı düşünülmektedir. Sokrates eleştirel düşünmeyi “Herhangi bir şeyi iyi veya kötü yönleriyle değerlendirme sanatı” şeklinde tanımlamıştır

Türk Dil Kurumu'nda ise “Eleştiri özelliği taşıyan, tenkidî, eleştirisel” olarak geçmektedir. Eleştirel kelimesi, eleştiri sözcüğünden türemiştir. Türk Dil Kurumu Sözlüğü'ne göre eleştiri kelimesinin kullanım alanlarına göre farklı üç tanımı bulunmaktadır Genel anlamda, “Bir konuyu, bir insanı, bir eseri ele alıp onun doğru ve yanlış yönlerini belirleyip bunları göstermek amacıyla yapılan tenkit, inceleme işi”, edebiyat alanında; “Bir sanat veya edebiyat eserini her yönüyle ele alıp değerlendirerek anlaşılmasını sağlamak için yazılan bir yazı türü, kritik, tenkit”, felsefe alanında ise; “Özellikle bilginin temelde ne olduğunu ve doğruluğunu inceleme, yargılama, sınama” olarak tanımlanmıştır (TDK, 2022).

Günümüzde eleştirel düşünme, dünyanın her yerinde önemli olan bir kavram haline gelmiştir. Literatürde eleştirel düşünmenin farklı birçok tanımı bulunmaktadır. Carmel ve Yezierski'ye göre; esneklik, şüphecilik ve alternatif yaklaşımlardır. Semer'e göre eleştirel düşünme; bilinçli bir şekilde karar verme veya doğru yolla problem çözme şeklinde tanımlanmaktadır. Webster İnternet Sözlüğü incelediğinde eleştirel düşünme; “Doğru şekilde verilen ifadelerin, zihinsel anlamda değerlendirilebilmesi veya analiz edilmesi süreci; olaylar ve durumlar hakkında fikirlerin oluşturulması; tavsiye edilen nedenlerin incelenmesi; verilen ifadelerin anlamlarını düşünme süreci” olarak tanımlanmıştır (Koç Erdamar & Bangir Alpan, 2017). John Dewey'e göre eleştirel düşünme;

varsayılan bilgi biçiminin ya da herhangi bir inancın, bunları destekleyen nedenler ışığında aktif, dikkatli ve kalıcı bir şekilde değerlendirilmesidir (Sanders & Moulenbelt, 2011). Murawski'ye göre eleştirel düşünme, fikirlerin bilinçli olarak değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sonrasında fikirlerin iyileştirilmesi anlamına gelir (Murawski, 2014). Ennis'e göre ise; bireylerin neye inanacağına ya da yaşadığı durum konusunda ne yapacağına dair uygun kararlar alması gereken düşünceye dayalı bir süreçtir (Akgün & Çıtak, 2012). Eleştirel düşünmenin tanımlarına baktığımızda; bu tanımların ortak noktası, eleştirel düşünmenin zihinsel bir süreç olduğudur.

1.1.1. Eleştirel Düşünmenin Boyutları

En kapsamlı hali ile Paul ve arkadaşları, eleştirel düşünme becerilerini otuz beş madde olarak sıralamış, ardından her bir beceriye ilişkin ilkeleri ortaya koymuşlardır. Daha sonra eleştirel düşünme becerilerini “duyuşsal ve bilişsel stratejiler” olmak üzere iki temel yapıda gruplandırmışlardır. Bilişsel stratejileri ise kendi aralarında “makro ve mikro beceriler” olarak ayırmışlardır (Tablo 1). Bu stratejiler birbirlerinden bağımsızdır. Duyuşsal stratejiler bireyde bağımsız düşünebilme gücünü ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Bilişsel stratejilerde makro beceriler, düşünmeyi gerektiren farklı temel becerileri örgütleme süreci iken, mikro beceriler ise; bütünü göz ardı etmeden parçaları belirleme ve bütün içinde anlamlandırma becerilerini içerir (Yeşilyurt, 2021).

Tablo 1: Eleştirel Düşünmenin Boyutları

Duyuşsal Stratejiler:
Bağımsız düşünme,
Ben merkezli veya toplum merkezli iç görüşler geliştirme,
Tarafsız düşünmeyi hayata geçirme,
Duygu ve düşünce arasındaki ilişkiyi anlama,
Zihinsel alçak gönüllüğü ve yargıyı geciktirmeyi geliştirme,
Zihinsel cesareti geliştirme,
Zihinsel iyi niyeti ve dürüstlüğü geliştirme,
Zihinsel azmi geliştirme,
Düşünme becerisine güven duymayı geliştirmedir.
Bilişsel Stratejiler Makro Yetenekler:
Genellemeleri arılaştırma ve yalınlaştırarak anlamını bozmaktan kaçınma,
Benzer durumları karşılaştırma: iç görüşleri yeni bağlamlara transfer etme,
Bireyin bakış açısını geliştirme: inançları, görüşleri veya kuramları,
Yaratma ya da keşfetme,
Sorunları, sonuçları veya inançları açık hale getirme,
Sözcüklerin veya söz öbeklerinin açık hale getirme ve analiz etme,
Değerlendirme için ölçüt geliştirme,
Bilgi kaynaklarının güvenilirliğini değerlendirme,
Derinlemesine sorgulama,
Görüşleri, yorumları, inançları veya kuramları analiz etme ya da değerlendirme,

Çözümler üretme ya da çözümleri değerlendirme,

Eylemleri veya politikaları analiz etme ya da değerlendirme,

Eleştirel okuma ve dinleme

Disiplinler arası ilişki kurma,

Sokratik tartışmayı uygulama,

Diyalogsal düşünme,

Diyalektik uslamlamadır.

Bilişsel Stratejiler Mikro Beceriler:

Gerçek uygulama ile idealleri karşılaştırma ve birbirinden ayırt etme,

Düşünme hakkında kusursuz düşünme: eleştirel sözcük dağarcığı kullanma,

Önemli benzerliklere ve farklılıklara dikkat etme,

Sayıtları inceleme ve değerlendirme,

İlgili olmayan olgulardan ilgili olanları ayırt etme,

Akılcı çıkarımlar, kestirmeler veya yorumlar oluşturma,

Kanıtları ve iddia edilen olguları değerlendirme,

Çelişkileri fark etme,

Sonuçları keşfetmedir.

1.1.2. Eleştirel Düşünceyi Etkileyen Faktörler

Eleştirel düşünmeyi etkileyen faktörleri iki grupta toplamak mümkündür; Bunlar kalıtımla gelen zihinsel etmenler ve öğrenme sonucu oluşan çevresel etmenlerdir (Yıldırım & Taşçı, 2013; Slameto, 2018).

- ❖ **Kalıtımla gelen zihinsel etmenler;** Bireyin eleştirel düşünme becerisinin yüksek ya da düşük olmasında en önemli etkenler, doğuştan getirdikleri zeka gibi kalıtsal özelliklerdir. Eleştirel düşünme becerisine sahip olmak için belirli bir zeka düzeyi gereklidir.
- ❖ **Öğrenme sonucu oluşan çevresel etmenler;** Bireylerin eleştirel düşünme becerisini etkileyen diğer bir faktör çevredir. Doğuştan getirilen kalıtsal özelliklerin yanı sıra, ailenin yaklaşımı, sosyoekonomik düzeyi, yaşanılan çevre, bu çevrenin özellikleri, arkadaş grubu, okuldaki öğretmenlerin tutumu vb. birçok etmen bireyin eleştirel düşünme becerisinin gelişmesinde önemli rol oynayan faktörlerdir (Yıldırım & Taşçı, 2013; Slameto, 2018).

Raths ve arkadaşları; eleştirel düşünmenin bireysel, çevresel ve eğitimsel etmenlerden olumsuz yönde etkilendiğini belirtmektedirler. Bu etmenler:

- ❖ Eğiticinin, öğrencisini kendisine bağımlı kılacak şekilde davranması,
- ❖ Öğrencinin, çeşitli nedenler yüzünden genellikle katı tutumlu bir birey olarak yetiştirilmiş olması,
- ❖ Öğrencinin, yeterli zeka ya da zihin gücüne sahip olmadığını anlaması nedeniyle aşağılık duygusuna kapılmış olması,

- ❖ Bireyin genellikle, aceleci, atılgan davranışlar gösterme alışkanlığını geliştirmiş olması,
- ❖ Bireyin, çevreden gelen etmenler nedeniyle, yeterince kavram geliştirememiş olması,
- ❖ Başkalarının genellikle bireyin yerine düşünüp karar vermesidir (Bingöl, Görgeç & Özdelikara, 2012).

1.1.3. Eleştirel Düşünen Bireylerin Özellikleri

Eleştirel düşünme eğilimlerine sahip olan bireyler karşılaşmış oldukları durum ve olayların nedenlerini araştırır, bu nedenler hakkında bilgi edinir, problemin altında yatan gerçekleri araştırır, duydukları ya da okuduklarının gerçekliğini sorgular ve karşılaştıkları problemleri çözmek için çaba gösterirler.

Eleştirel düşünme üzerinde çalışma yapan bilim insanlarından biri de Facione' dir. Facione (1990)'a göre eleştirel düşünme bir süreçtir ve bu süreç içerisinde önemli olan altı unsur bulunmaktadır. Bunlar; analiz etme, yorumlama, açıklama, değerlendirme, çıkarımda bulunma ve kendini düzenlemedir (Yeşilyurt, 2021).

Analiz Etme: Bilgi, hüküm, inanç, görüşler ya da durumlar, kavramlar, tanımlar ve sorunları belirtmek ve bunlar arasındaki gerçek ilişkileri ortaya koymaktır.

Yorum Yapma: Yaşanan durumun, deneyimin, olayın, bilginin, kavramın, inancın, ölçüt ya da kuralın anlam ve önemini farkına varmak ve bunu anlamaktır.

Açıklama: Bir konu üzerinde akıl yürütme sürecini ve sonucunu belirlemek ve kanıtlarla ifade etmektir.

Değerlendirme: İddiaları, bilgileri ve tartışmaları ele alıp değerlendirmektir.

Çıkarımda Bulunma: Anlamlı sonuçlar çıkarmak amacıyla bileşenlerin tanımını yapmak, tahmin ve hipotezleri belirlemek, konu üzerinde yazılan diğer bilgileri dikkate almak; bilgilerden, kavramlardan ve görüşlerden hareketle bir sonuca ulaşmaktır.

Kendini Düzenleme: Kişinin bilişsel etkinliklerini denetlemesi ve varılan sonuçlara göre kişinin kendini düzeltmesidir.

1.1.4. Eleştirel Düşünme Modelleri

Eleştirel düşünme modelleri eleştirel düşünmenin her geçen gün önem kazanması sonucunda düşünürlerin ve bilim insanlarının konu üzerinde yoğunlaşma sonucunda eğitim alanında düşünme ve düşünme gücünü geliştirmek amacıyla oluşturulmuştur. Genel olarak düşünmenin boyutları modeli, Dreyfus ve Dreyfus'un beceri kazanma modeli, uygulama odaklı eğitimde eleştirel düşünme modeli, düşünme modeli ve Kotaha-Yohira ve Jaylor'un eleştirel düşünme modeli olmak üzere beşe ayrılmaktadır (Alkın Şahin & Tunca, 2015; Akgün & Uysal, 2012).

1.1.4.1 Düşünmenin Boyutları Modeli: "Association for Supervision and Curriculum Development-ASCD-1984" olarak adlandırılan ve Johnson Foundation tarafından organize edilen programla desteklenmiş; eğitimcilerin düşünce öğretimi nasıl yapabileceklerine dair araştırmalar ışığında geliştirilmiştir. Model genel olarak düşünmenin beş temel boyutu olduğunu öne sürmektedir: Bu boyutlar şu şekildedir (Yeşilyurt, 2021):

I. Bilişsel farkındalık boyutu; oldukça basit bir şekilde kişinin kendi düşünme sürecinin farkında olmasını ifade etmektedir. Ayrıca kişinin kendi düşüncelerini düzenlemesi, planlaması ve değerlendirmesini kapsamaktadır.

II. Yaratıcı ve eleştirel düşünme boyutu, yaratıcı ve eleştirel düşüncenin birlikte çalıştığı ve birbirlerini tamamladıkları görüşünü öne sürmektedir. Öğrenme-öğretme sürecinin yaratıcı ve

eleştirel düşünmeyi kuvvetlendirecek şekilde yapılandırılması ile düşüncelerin geliştirilebileceğini belirtmektedir.

III. Düşünme süreçleri boyutu; “düşünme süreçleri” olarak adlandırılan “zihinsel işlemler grubu”nu kapsamaktadır. Bu boyutta sözel anlatım, düzenleme, araştırma, karar verme, sorun çözme, anlama, ilke oluşturma ve kavram oluşumu süreci ele alınmaktadır. Bu süreçlerin yineleyici ve dinamik bir şekilde birbirlerini etkiledikleri öne sürülmektedir.

IV. Temel düşünme becerileri boyutu; düşünme sürecinde kullanılan temel becerileri kapsamaktadır. Boyuta göre temel düşünme becerilerinin tamamı bir bütün olarak öğretilmekte; becerilerin birbirlerinden ayrılması ve soyutlanması düşünme süreci açısından faydalı olmamaktadır.

V. İçerik/Konu alan bilgisi boyutu ise; konu bilgisi öğrenme süreci ile düşünme öğrenim sürecinin bir bütün olduğunu savunmaktadır.

1.1.4.2. Dreyfus ve Dreyfus’un Beceri Kazanma Modeli: Benner’in “acemilikten uzmanlığa teorisi”nden temel almaktadır. Benner’in teorisine göre uygulamalı bilimlerde bilgi gelişimi, uygulamadan pratik tecrübeye doğru, eldeki bilginin nasıl geliştirilebileceğine doğru ve bilimsel temellere dayandırılmış teorilere doğru olmalıdır. Bu yaklaşım Benner’in 1984’de hemşirelik teorisini tanımlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Benner’a göre profesyonel hemşirelik mesleğinde uzmanlığa ulaşılması için basamaklar halinde bir süreklilik mevcut olup bu basamaklar “acemilik, ilerlemeye başlama, yeterli hale gelme, ustalık/profesyonellik ve uzmanlık” şeklinde ilerlemektedir. Basamaklar arasındaki geçiş ve meslekte uzmanlaşma ise tecrübeye dayanmakta ve sezgisel karar vermeye odaklanmaktadır. Sezgisel karar vermede olasılıkların ve çözümün içgüdüsel olarak hissedilmesi gerekmektedir. Genel olarak varsayımlar edinilen tecrübeye ve sezgilere dayalı olarak meydana gelmekte; eleştirel süreci bu şekilde başlamaktadır. Varsayımların kanıtlanabilmesi için bilgiler toplanmakta ve toplanan bilgiler doğrultusunda varsayımlar değerlendirilmektedir. Bu süreçlerin gerçekleşmesinde akıl yürütme ve tümden gelim yolları kullanılmakta ve varsayımların doğruluğu kanıtlanana kadar süreç devam etmektedir (Duran, 2019).

1.1.4.3. Uygulama Odaklı Eğitimde Eleştirel Düşünme Modeli: Uygulama Odaklı Eğitimde Eleştirel Düşünme Modeli, Ford ve diğerleri tarafından geliştirilmiş; Grundy’nin uygulama odaklı ve Habermans’ın özgür bilişsel ilgi odaklı eğitim kavramından temel alınmıştır. Model genel olarak bir kişinin otonom davranmasına ve eleştirel düşünmenin gerçek davranış ve bilgi arasındaki köprüyü oluşturduğunu öne sürmektedir. Modelde üç temel kavram üstünde durulmaktadır. Bunlar şu şekildedir;

I. Bilgi, bireyin kapsamlı ve konuyla ilgili derinlemesine bilgiye sahip olması gerekliliğini ifade etmektedir.

II. Eleştirel düşünme, sağduyulu hareketle, otonom ve açık sözlü şekilde ortaya çıkmamış varsayımları ön plana çıkarmak için durumu detaylı şekilde incelemeyi ifade etmektedir.

III. Eylem/harekete geçme, öğrenci ve eğitici arasında otoriter ilişkinin değil; sosyal ve siyasal eşitliğe inanan ve özgür eylemlere imkan sağlayan bir ilişkinin olmasını ifade etmektedir. Bu ilişki ancak eğiticinin sorgulayıcılık gibi özelliklere sahip olması, yeni fikirlere açık olması, karşıt düşüncelerin ifade edilmesini teşvik etmesi ve farklılıklara karşı hoşgörülü olması ile sağlanabilmekte, eğiticinin “rol model” sahip olmasının önemini vurgulamaktadır (Yeşilyurt, 2021):

1.1.4.4. Düşünme Modeli: Sheffer ve Rubenfeld tarafından geliştirilen model “THINK” yani İngilizce düşünme kelimesinin baş harflerinden oluşmaktadır. Buna göre düşünme modelinin boyutları şu şekildedir (Tok & Sevinç, 2010);

I.Total recall (Tamamen hatırlama): Bu boyut tamamen hatırlayarak düşünmenin beyindeki geri getirme sistemini ve hafızayı kapsadığını belirtmektedir. Buna göre hem hayat tecrübelerinde hem de hemşirelikte öğrenilen bilgi hafızada saklanabilmektedir.

II.Habits (Alışkanlıklar): Alışkanlık tekrarlayıcı ve tümüyle istemsiz olmaya başlayan davranışlardır. Alışkanlık bireye hem engel olmakta hem de yardımcı olmaktadır. Hemşirelikte yardımcı alışkanlıklar kitaptaki bilgiye bakmadan hastaya doğru şekilde müdahale etmekte etkili olmakta; bilginin geçerliliğinin sürekliliği ve bilgilerin depolanmasını sağladığı için yenilenmediğinde zararlı olabilmektedir.

III.Inquiry (Sorgulama): En basit şekliyle düşüncenin sorgulanmasını ifade eden bu boyut, en iyi bilinen sonuçların elde edilmesi ve soruların çözümlenmesi için sorgulayıcı düşünmenin önemini vurgulamaktadır. Hemşireler sorgulama yöntemi işe ayrıntılı tarama yapmada, daha iyi veriye ulaşmada, sağlığı aramada ve eldeki bilgileri kullanarak kesin sonuçlara varma konusunda etkin olabilmektedir.

IV.New Ideas and Creativity (Yeni Fikirler ve Yaratıcılık): Yeni fikirler ve yaratıcılık hemşirelikteki bireysel bakımına oldukça benzemektedir. Bu boyuta göre düşünce bireysel bir nitelik taşımakta; bilgiden daha önce bulunmayan şeylerin yaratılmasında ya da bilgilerin birleştirilmesinde “düşünce” devreye girmektedir. Her bir hastanın durumu ve ihtiyacına göre hemşirenin uygun bakımı yapmasında bu boyut işlev görmektedir.

V. Knowing How You Think (Nasıl Düşündüğünü Bilme): Bu boyuta göre düşüncenin kendisi hakkında düşünmek “bilişsel” olmaya yönlendirmektedir. Her bir bireyin düşünce tarzı kendisine özgüdür. Bazılarının yaklaşımı yavaş olup yavaş düşünmekte, bazı bireyler hızlı düşünmekte, bazıları ise hatırlatıcıların yardımına ihtiyaç duymaktadır. Bir bireyin nasıl düşündüğü her zaman kendi algıları, deneyimleri, ruhsal ve fiziksel durumu, inançları ve değerlerinden etkilenmektedir. Bir bireyin nasıl düşündüğünü bilmesi, başarıyla beraber tüm yöntemleri kullanmada anahtar rol oynamaktadır.

1.1.4.5. Kotaka-Yohira ve Jaylor’un Eleştirel Düşünme Modeli: Model hemşirelerin faaliyetleri temel seviyede de yürüttüklerini ve karar vermede eleştirel düşünmenin önemli olduğunu vurgulamaktadır. Yani eleştirel düşünmenin bağımsız karar vermede önemli bir role sahip olduğu belirtilmekte ve eleştirel düşünmenin şu beş boyutu üstünde durulmaktadır: (Uyar & Güven, 2019).

I. Mesleki bilgi: Bu boyut hemşirelerin değişik durumlarda kullandıkları eleştirel düşünme süreçleri ve hemşirelikle ilgili mesleki bilginin edinilmesini ifade etmektedir.

II. Deneyim: Bu boyut hemşirelerin karar verme ve uygulama fırsatı bulmalarının eleştirel düşünme yeteneklerini geliştirmeleri için gerekli olduğunu belirlemekte, hemşirelerin klinik deneyimlerini vurgulamaktadır.

III. Eleştirel düşünme yeterliliği: Bu boyut, psikomotor süreçlerden çok bilişsel süreçlerin kullanıldığı becerileri ifade etmektedir. Genel olarak üçe ayrılan bu beceriler şu şekildedir:

i. Genel eleştirel düşünme becerileri: Tarih ve İngilizce gibi pratik ve uygulama gerektirmeyen disiplinler ve ortamlarda kullanılmaktadır.

ii. Klinik eleştirel düşünme becerileri: Doktor, hemşire ve diğer sağlık çalışanlarının klinik ortamda en iyi kararı verebilmesi için kullanılmaktadır.

iii. Özel eleştirel düşünme becerileri: Hemşirenin hemşirelik süreci içinde gerçekleştirdiği eylemleri ifade etmektedir. Hemşirelik sürecinde rasyonel planlama ve sistemik düşünme yöntemi üst düzeyde kullanılmaktadır. Hemşirelik süreci bileşenleri olan karar verme, problem çözme ve değerlendirme bu beceriler kullanılarak yapılmakta; bakım için yapısal ve sistemik bir çerçeve oluşturmaktadır.

IV. Eleştirel düşünme için gerekli tutumlar: Bu boyut, entegrasyon, tarafsızlık, sabır, disiplin, alçak gönüllülük, merak, yaratıcılık, azim, risk üstlenme, sorumluluk, dürüstlük, bağımsız düşünme ve güven gibi tutumların eleştirel düşünme için gerekli olduğunu belirtmektedir. Bu tutumlardan alçak gönüllülük ve entegrasyon bireysel bilgi veya bakış açılarının sınırlandırılmasında; riske girme

ve yaratıcılık yenilik ve alternatif getirmede; sorumluluk, güven ve bağımsızlık ise bireyin kendi kararını vermesinde rol oynamaktadır.

V. Eleştirel düşünme standartları: Bireyin kendi eleştirel düşünme becerilerini değerlendirmesi ve karşılaştırması için eleştirel düşünme standartları kullanılmaktadır. Bu standartlar; profesyonel ve entelektüel olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bunlardan profesyonel standartlar hemşirelik kararlarında profesyonel sorumluluğu ve değerlendirme ve etik kriterlerini kapsamakta; entelektüel standartlar ise derin bakabilme, sonlandırma, büyük düşünme, mantıklı olma, dürüstlük, ilgili olma, tutarlı olma, doğruluk, özel olma, kararlı olma, açık olma, sabır, entelektüel açık gönüllülük, entelektüel cesaret, entelektüel empati gibi standartları kapsamaktadır. Bu standartların doğru kullanımı kararların güvenilir ve doğru olması açısından oldukça önemlidir.

1.1.5. Eleştirel Düşünme Ölçme Araçları

Eleştirel düşünme becerilerini ölçmek amacıyla birçok farklı ölçek geliştirilmiştir. Norris ve Enis, eleştirel düşünme becerilerini ölçmek amacıyla geliştirilen testleri iki ana kategoride incelemiştir. Birinci kategoriyi, eleştirel düşünmenin belli bir boyutunu ya da bazı boyutlarını ölçmeye yönelik olarak hazırlanmış testler, ikinci kategoriyi ise, eleştirel düşünmenin pek çok boyutunu kapsayan çok yönlü testler oluşturmaktadır (Doğan, 2013).

1.1.5.1. Eleştirel Düşünmenin Birden Çok Yönünü Kapsayan Testler

Çok yönlü testlerin kolayca uygulanabilme ve kolay değerlendirilme gibi avantajları bulunmaktadır (Duran, 2019). Yaygın olarak kullanılan çok yönlü testler;

1.1.5.1.1. Watson-Glaser Eleştirel Akıl Yürütme Ölçeği; Bu ölçek, Goodwin Watson ve Edward Glaser tarafından geliştirilmiş, son düzenlemesi yine aynı kişiler tarafından yapılmıştır. Test, YM ve ZM adı altında iki paralel form halinde 1964 yılında yayımlanmıştır. Eleştirel düşünmenin bazı önemli boyutlarını ölçen 100 sorudan oluşan beş alt boyutlu bir testtir. Bunlar;

- ❖ Bir problemi tanımlama yeteneği,
- ❖ Problemin çözümü için uygun bilgiyi seçme yeteneği,
- ❖ Yapılandırılmış ve yapılandırılmamış varsayımları tanıma yeteneği,
- ❖ İlgili ve sonuca götürücü hipotezleri seçme ve formüle etme yeteneği,
- ❖ Geçerli sonuçlar çıkarma ve çıkarsamaların geçerliğini yargılama yeteneğidir.

1.1.5.1.2. Cornell Eleştirel Düşünme Testi; Robert Ennis ve Jason Millman tarafından geliştirilen bu testin, Level X versiyonu; tümevarım, güvenilirlik, gözlem, tümdengelim ve varsayımın tanımlanması boyutlarını içeren çoktan seçmeli bir ölçme aracı olarak geliştirilmiştir. Level Z versiyonu; tümevarım, güvenilirlik, tahmin, deneysel planlama, yanlışlar, tümdengelim, tanımlama ve varsayımın tanımlanması boyutlarını içeren çoktan seçmeli diğer bir ölçme aracıdır.

1.1.5.1.3. Ennis-Weir Eleştirel Düşünme Yazılı Testi; Ortaöğretim ve yükseköğretim düzeyi için tasarlanmıştır. Test özellikle belli bir programın etkisini sınamak için, ön testson test olarak tasarlanmış araştırmalar için uygun bir ölçme aracı olarak geliştirilmiştir. Amacı, kavramayı, varsayım ve gerçekleri görme, bir kişinin amacını açıklama, iyi gerekçeler önerme, diğer olasılıkları görebilme, kuşkulu, konuyla ilgisi olmayan durumlardan, aşırı genellemelerden kaçınma, duygusal dil kullanmaktan kaçınma şeklindeki bölümlerden oluşmaktadır.

1.1.5.1.4. California Eleştirel Düşünme Eğilim Ölçeği; Facione ve Facione tarafından geliştirilmiştir. Eleştirel düşünmenin özelliklerini değerlendirmeye yönelik çoktan seçmeli bir ölçektir.

1.1.5.1.5. New Jersey Akıl Yürütme Becerileri Testi; Virginia Shipman tarafından geliştirilmiştir. Temel eğitim 5. sınıf düzeyinden üniversite düzeyine kadar kullanılabilir. Test maddelerinin yaklaşık yarısı çıkarım becerilerini ölçmeye yöneliktir. Tümevarım, varsayımları tanımlama, iyi gerekçeleri bulma bölümlerini içermektedir (Doğan, 2013).

1.1.5.2. Eleştirel Düşünme Tek Yönünü Ele Alan Testler

1.1.5.2.1. Cornell Class Reasoning Test; Ennis, Gardiner, Morrow, Paulus ve Ringel tarafından geliştirilmiştir. 4-14. sınıflara yönelik, çoktan seçmeli, tümdengelimle yönelik bir testtir (Doğan, 2013).

1.1.5.2.2. Cornell Conditional Reasoning Test; Ennis, Gardiner, Guzzetta, Morrow, Paulus ve Ringel tarafından geliştirilmiştir. 4-14. sınıflara yönelik, çoktan seçmeli, durumsal akıl yürütmelere yönelik olarak geliştirilmiştir (Doğan, 2013).

1.1.6. Hemşirelik Eğitiminde Eleştirel Düşünme

Hemşirelikte eleştirel düşünme kavramından ilk kez 1987 yılında Amerikan Felsefe Birliği tarafından yürütülen Delphi Projesinde söz edilmiştir. İki yıl süren bu projede yer alan komite üyeleri psikoloji, felsefe, eğitim ve sosyoloji alanındaki çalışmaları inceleyerek, eleştirel düşünce kavramı ve içeriği konusunda fikir birliğine varmışlardır. 1990 yılında basılan proje sonuçları doğrultusunda eleştirel düşünce; “yorumlama, analiz, değerlendirme, anlamlandırma, amaçlı otokontrolle sahip bir şekilde karar verme ve bu kararın temellendiği kavramsal kriterlere dayanan bir düşünme” olarak tanımlanmıştır (Abbas, Aboshady & Kamel, 2019).

Hemşireler sağlıkta önemli değişim ve dönüşümü yaratabilecek güç ve potansiyele sahip sağlık insan gücüdür. Bireyin bulunduğu her ortamda sağlığı geliştirmek, korumak ve hastalıkları önlemeye yönelik hizmet sunmak ve hastalık halinde ise bireyin bakım ve tedavisinde uygulayıcı, eğitici, yönetici ve araştırmacı rolde aktif sorumluluklara sahip eleştirel düşünen bireyler olarak yetiştirilmesi gerekmektedir. Bu da ancak eleştirel düşünebilen ve bunu eğitimde kullanabilen eğitimcilerle mümkün olabilmektedir (Kaya & Şendir, 2021).

Hemşirelik eğitimi değerlendirilirken, bu eğitimin yapısına uygun olarak; müfredat içeriğinin niteliğine, nasıl düzenlendiğine ve öğrencilerin bilgileri nasıl işleyip değerlendireceklerine önem vermek gerekmektedir. Eğitim sonucunda öğrencilerde oluşan davranışların, eğitim hedefleri ışığında dikkatle değerlendirilmesi, topluma ulaştırılacak sağlık ve hemşirelik bakımının niteliği ile çok yakından ilişkilidir. Ancak, hemşirelik eğitimi, en gelişmiş olduğu düşünülen okullarda dahi istenilen düzeyde sürdürülememektedir. Bu konuyla ilgili veriler ve gözlemler hemşirelik hizmetlerinin topluma ulaştırılmasında ciddi sorunlar olduğunu düşündürmekte ve hemşirelik eğitiminin gözden geçirilmesi gerektiğini desteklemektedir. Dünya Sağlık Örgütü, herkese sağlık stratejileri doğrultusunda hemşirelik eğitiminin güçlendirilmesini, değişen sağlık bakım gereksinimlerini karşılamak için eğitim programlarının gözden geçirilmesini önermektedir (Akça & Taşçı, 2009). Amerika Birleşik Devletleri’nde, yetkili otoriteler, hemşirelik eğitiminde akreditasyon için eleştirel düşünmenin müfredatta olmasını şart koşmuştur (Senita, 2008). Ancak bu şartın yerine gelebilmesi için öğrencilerde eleştirel düşünmeyi geliştirebilmeleri için bu niteliklere ek olarak hemşire eğitimcilerinde bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlar;

- ❖ Analitik düşünebilme
- ❖ Açık fikirli, yaratıcı, dürüst ve alçak gönüllü olma
- ❖ Birden fazla duyuya hitap edebilme
- ❖ Demonstrasyon ve rol yeteneklerini kullanabilme
- ❖ Düzenli bilgileri sınıflandırma
- ❖ Bilgi ve fikirleri sentez ederek kavram haritasını oluşturup kullanabilme

- ❖ Teorikte anlatılan bilgileri uygulamayla bütünleştirme
- ❖ Problem çözme sürecini kullanabilmedir (Akça & Taşçı, 2009; Uyar & Güven, 2020).

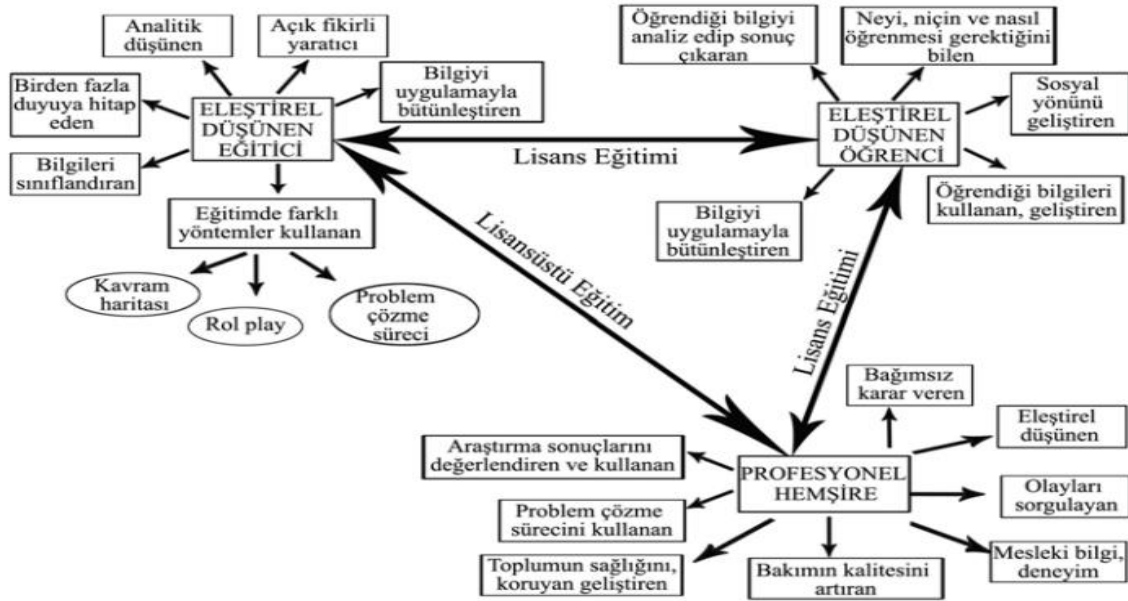
Yine aynı şekilde eğitimcilerin hemşirelik öğrencilerinin eğitiminde eleştirel düşünme, problem çözme ve klinik karar vermeyi geliştirebilmek için;

- ❖ Bilgisayar destekli eğitim,
- ❖ Soyut düşünmeyi geliştirme,
- ❖ Sunumda bütün duyuların kullanılması,
- ❖ Tartışmalı ve sorgulamalı eğitim,
- ❖ Eğitimde ana noktalara yoğunlaşmak,
- ❖ Eğitimde sanatsal etkinlikler kullanmak,
- ❖ Kritik olayların analiz edilmesi,
- ❖ Yansıtıcı teknikler kullanılması
- ❖ Vaka çalışmalarının yapılması,
- ❖ Teorinin gerçek olaylarla senaryolaştırılması,
- ❖ Her konu sonrası önemli noktaların sorularla özetlenmesi
- ❖ Afiş sunularının yapılması,
- ❖ Öğrenci sunularının yaptırılması,
- ❖ Öz değerlendirme ve akran değerlendirmesi yaptırılması
- ❖ Uygulama alanında kavram haritası ve problem çözme süreç yaklaşımlarının kullanılması önerilmektedir (Akça & Taşçı, 2009; Uyar & Güven, 2020).

1.1.7. Hemşirelik Uygulamalarında Eleştirel Düşünme

Hemşirelik uygulamalarında eleştirel düşünme; güvenli hemşirelik uygulamaları ile kaliteli bakım sunmak için problemleri sistematik ve mantıklı bir şekilde düşünme, akıl yürütme sürecini uygulama yeteneği olarak tanımlanabilir (Judith, Leslie, Karen & Mable, 2016).

Şekil 1: Hemşirelik Eğitiminde Eleştirel Düşünme Becerisinin Kullanımına İlişkin Kavram Haritası



Hemşirelik uygulamalarında eleştirel düşüncenin kullanımı, etkili uygulama ve etkisiz uygulamanın birbirinden ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca hemşirelerin klinikte karşılaştığı problemlere cevaplar aramasına ve alternatif fikirler üretmesine yardımcı olur. Sunulan bakımın kalitesi ile hemşirelerin kendilerine olan özgüven ve motivasyonları da artar. Aynı zamanda sistematik ve mantıklı akıl yürütme becerileri kullanılarak, hemşirelik uygulamalarında olası hataların önüne geçilebilir (Mahmoud & Mohamed, 2017). Diğer yandan hemşirelerin kendilerini gerçekleştirmelerine fırsat sunarak, profesyonel bir meslek olan hemşireliğin daha da güçlenmesini sağlar (Çıtak & Uysal, 2012).

Eleştirel yaklaşım doğrultusunda bakım sunulması hastaların klinikte kalış süresini azaltarak, hasta memnuniyetini arttırabilir. Aynı zamanda sağlıklı/hasta bireye bireyselleştirilmiş bakım sunulmasına yardımcı olur. İnsanların hastalık, yaş gibi bireysel farklılıkları tüm hastalara aynı girişimlerin uygulanmasını engeller. Çünkü her insan benzersizdir. Diğer yandan kültürel inançlar, bireylerin hastalığı nasıl tanımladıklarını, nasıl bir sağlık hizmeti beklediklerini ve aldıkları tedaviyi etkiler. Eleştirel düşünme hastanın ve ailesinin kültürel inançlarını ve farklılıklarını değerlendirmede hemşireye yardımcı olur. Hemşirelik bakımının kültürel olarak duyarlı ve ihtiyaçlara cevap verecek şekilde sunulması oldukça önemlidir (Özbudak & Koç, 2021). Yine Hemşirelik uygulamalarında eleştirel düşünme sadece hemşirelik açısından değil hasat ve ekip açısından da farklı yararlar sağlamaktadır.

2. KARAR VERME

Karar, “bir iş ya da sorun hakkında düşünülerek verilen kesin yargı”, karar verme ise “bir sorunu ya da durumu sonuca bağlamak” olarak tanımlanmıştır (TDK,2022). Karar vermede hem analitik hem sezgisel sürecin çıktısıdır ve kararın içeriği, karar vericinin bilgisine dayanır. Karar verme eylemi bir süreç bağlamında gerçekleşmektedir. Karar vermede izlenecek basamaklar Şekil 2’de yer almaktadır.



Şekil 2: Karar Verme Sürecinin Basamakları

2.1. Klinik Karar Verme

Klinik karar verme karmaşık bir süreç olup, bilgiyi sentez ederek ayırabilmeyi ve seçeneklerin içinden en iyiyi seçerek uygulamaya koymayı Klinik karar verme, sağlık bakım profesyonellerini ve hastaları içeren sosyal bir aktivitedir. Klinik karar verme hemşirelik açısından; hemşirelik bilgisinin çalıştırılması ve uygulamaya konmasını ifade eder (Yıldırım ve Taşçı, 2013). Bilgi ve karar verme arasındaki ilişki, hemşireliğin profesyonelleşmesinde en belirleyici unsurdur. Hemşirelik açısından klinik karar verme ise hemşirelik bilgisinin kullanılması ve uygulanmasını ifade etmektedir. Bu nedenle de; klinik olarak alınan kararlar, konuyla ilişkili ulaşılabilen en iyi kanıtı kullanmayı gerektirmektedir. Hemşirelerin klinik karar verme sürecinde, hangi kanıtı hangi hasta da kullanması gerektiği konusunda bilinçli olmaları, çalışma koşulları açısından kanıta dayalı uygulamaları takip etmeleri son derece önemlidir (Sucu, Dicle & Saka, 2012).

2.1.1. Klinik Karar Vermeyi Etkileyen Etmenler

Hemşireler, karar verme sürecini etkileyen hızlı, tempolu, çok yönlü karmaşık ortamlarda yoğun bilgi sürecini kullanarak klinik kararlar alırlar. Klinik karar verme sürecini genel ve özel şeklinde sınıflanabilen birçok etmen etkiler. (Özden, Özveren & Gülnar, 2018; Arslan, Demir & Khorshid, 2009).

Tablo 3. Klinik Karar Verme Sürecini Etkileyen Etmenler

Genel Etmenler	Özel Etmenler
Kurumsal/Toplumsal Kültürel Yapı,	Deneyim,
Evrensel/Mesleki Etik İlkeler	Bilgi
Mesleki/Ulusal Yasal Düzenlemeler	Eleştirel Düşünme Becerisi
	Bireysel Özellikler
	Görevin Karmaşıklığı ve Niteliği

2.1.2. Klinik Karar Verme Modelleri

Karar verme modellerinin geliştirilmesi, alınan karar türlerinin tanımlanmasını, gerekli bilgi ve kanıtların tanımlanmasını, bilgileri işlemek için kullanılan yöntemlerin eleştirel olarak gözden geçirilmesini ve tüm öğelerin klinik karar vermede nasıl birleştirildiğini anlamayı içermektedir (Sucu & ark., 2012).

Hemşirelikte karar vermede birçok kuramsal bakış açısı olmasına rağmen analitik (analytical) ve sezgisel (intuition) yaklaşım benimsenen ve sık kullanılan iki yaklaşımdır (Sucu & ark., 2012; Avcı & Başer, 2019).

2.1.2.1. Analitik Karar Verme Yaklaşımı

Analitik karar verme, ipucu özelliği taşıyan verilerin toplanması, hipotezin oluşturulması, sonuçların yorumlanması ve soruna ilişkin karar verilmesini sağlamaktadır. Sorun belirlendikten sonra olası çözümler üretilir (Sucu & ark., 2012). Bu yaklaşım, sağlık hizmetleri standartlarını yönlendirmek ve geliştirmek için ulusal / uluslararası onaylı bilimsel araştırma çalışmalarının sonuçlarını uygulayan yüksek kaliteli, hesap verebilir, kanıta dayalı uygulamanın teşvik edilmesiyle yakından ilişkilidir. Analitik karar verme yaklaşımında en çok karar analiz modeli ve bilgi işleme teorisi kullanılmaktadır.

2.1.2.1.1. Karar Analiz Modeli: Karar analiz modeli tıbbi tanıya karar vermede sık ve yaygın kullanılan bir yaklaşımdır. Sağlık alanında kullanılan karar analiz modeli, karar vericinin durumla ilgili veriyi toplaması, bilgiyi sentezlemesi ve doğru kararı vermesi gereken karmaşık durumlarda, maliyet analizi yapma, kalite ve politika geliştirmede yararlı bir araçtır.

Bu modelde, en iyi karara ulaşmak için, olası tüm alternatif kararların tanımlanması, tanımlanan alternatiflerin olasılıklarının belirlenmesi ve bunların arasından en iyi karara ulaşmak için olası kararların yararlılığının hesaplanması gerekir. Hemşirelik uygulamalarında karar analiz modeli kullanılması zordur. Bunun nedeni ise kararların ve bakım sonuçlarının sayısal olarak değerlendirilememesi, bütüncül hemşirelik yaklaşımına uygun olmaması ve bakım sonuçlarının er zaman stabil olmaması şeklinde açıklanmıştır (Sucu & ark., 2012).

2.1.2.1.2. Bilgi İşleme Teorisi: Bilimsel yaklaşım olarak hastanın durumunu belirlemede “hipotez-tümdengelim” yaklaşımı kullanılmıştır. Teori, bireye ilişkin eski ve yeni bilgiler arasındaki ilişkilerin ortaya konulmasına dayanmaktadır. Bilgi işleme teorisi dört analitik bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; ipucu özelliği taşıyan verileri elde etme, hipotez oluşturma bu verileri çözümlenme, hipotezi değerlendirme ve doğru karara ulaşmadır (Sucu ve ark., 2012). Bu modelde karar verme süreci, uzun ve kısa süreli bellek etkileşimini içermektedir. Kısa süreli bellek uyarılar ile elde edilen bilgiyi, uzun dönem bellek ise sembol/şema yapısında depolanan bilgi ve deneyimleri içermektedir. Kısa süreli belleğe gelen uyarılar, uzun süreli bellekte depolanan, gerçek deneyimlerle elde edilen ve daha önce test edilmiş deneysel bilginin tekrar hatırlanmasını sağlar. Örneğin; bacak yaralanması ile karşılaşan hemşire, var olan belirti-bulgular ile uzun süreli hafızasında sakladığı bacak yaralanması ile ilgili bilgilerini birleştirerek bireye tanı koymaktadır (Azak & Taşçı, 2009; Sucu & ark., 2012).

2.1.2.2. Sezgisel Karar Verme Yaklaşımı

Sezgisel yaklaşıma göre karar verme, bir durumun en önemli yönlerinin tanımlanması, benzerliklerin ve farklılıkların ayırt edilmesi, geçmiş bilgilere ve deneyime dayalı olarak durumun yorumlanmasıdır. Sezgisel karar verme yaklaşımının en önemli modeli örüntü tanıma modelidir (Sucu & ark., 2012).

2.1.2.2.1. Örüntü Tanıma Modeli: Örüntü varlık ile ilgili gözlenebilir ya da ölçülebilir bilgilerin tanımlanması şeklinde ifade edilebilir. Hemşirelikte örüntü tanıma, birey ile ilgili hemşirenin belleğinde saklanan/akılda tutulan temel ve uygulama bilgisi ile hastanın durumuna ilişkin ipucu özelliği taşıyan verilerin karşılaştırılması ile elde edilen özelliklerden en iyi eşleşenleri seçme, sınıflandırma ve karara varma sürecidir. Bu model, hemşirenin yeni karşılaştığı hasta ile ilgili ipucu özelliği taşıyan verileri, daha önce edindiği teorik ve uygulama bilgisiyile aynı ya da benzer hastalarda karşılaştırmasını ve seçtiği veriye dayalı karar verme sürecini içermektedir.

Hemşirelikte örüntü tanıma modeli ise hastanın örüntüsünü tanınmaya dayanmaktadır. Günümüzde, örüntü tanıma, uzman hemşirelerin performanslarını değerlendirmek için kullanılan temel modellerden biridir. Hemşirelikte örüntü tanıma modeli, tümevarımsal yaklaşım ile “uzman hemşirelerin durumu sezgisel kavraması” nı ifade etmektedir. Örüntü tanıma ve sezgi çok benzer kavramlar olmasına rağmen örüntü tanıma düşünme süreciyle bilinçli gerçekleşirken, sezgi otomatik olarak algısal gerçekleşmektedir. Hemşirelerin örüntü tanıma becerisi ise bilgisi ve deneyimi arttıkça gelişmektedir (Sucu & ark., 2012).

3. HEMŞİRELİK ALANINDA ELEŞTİREL DÜŞÜNMENİN KLİNİK KARAR VERMEYE ETKİSİ

Eleştirel düşünme, sağlık bakım profesyonellerinin klinik karar becerilerini artırarak hastalar hakkında daha iyi ve bağımsız kararlar almalarını sağlar. Karar verme sürecinde ise; eleştirel düşünme yeterliliği, eleştirel düşünme için gerekli olan tutumlar ve eleştirel düşünme standartları, mesleki temel bilgi ve deneyim önemlidir. Eleştirel düşünme becerisi profesyonel eğitim ve klinik deneyimden etkilenir (Çıtak ve Uysal, 2013). Vaka yönetiminde; bireylerin sorunlarını değerlendirip, elde ettiği kanıtlara dayalı karar verme ve uygulamalarının çıktılarını değerlendirmede eleştirel düşünme eğilim ve becerilerini kullanmak durumundadır. Hemşireler, mevcut ve potansiyel sağlık sorunlarına çözüm aramak, mesleki gelişim ve uygulamaları iyileştirmek, toplumun sağlık bakım kalitesini yükseltmek, olumlu davranışlar sergilemek ve etkin hizmetler vermek için eleştirel düşünme eğilimlerini ve becerilerini kullanmak durumundadırlar.

4.ELEŞTİREL DÜŞÜNME VE KARAR VERME SÜRECİNİN HEMŞİRELİKTEKİ SİSTEMATİK YAKLAŞIMA ETKİSİ

Hemşirenin hemşirelik sürecinin aşamalarını eleştirel düşünmenin öğeleri ile bütünleştirerek gerçekleştirmesi nitelikli bakım için önemlidir. Hemşirelik sürecindeki sistematik yaklaşımın eleştirel düşünme yoluyla uygulanması bakımda istenilen amaçlara optimum düzeyde ulaşmayı sağlar (Yıldırım ve Koç, 2013). Eleştirel düşünme ve karar verme hemşirelik sistematik yaklaşımın her bir aşamasının ayrılmaz bir parçasıdır. Bu süreçte hemşire, sağlıklı ya da hasta bireyin, ailenin ve toplumun bakım gereksinimlerine yönelik veri toplar, tanımlar, gerekli hemşirelik girişimlerini planlar, uygular, değerlendirir ve bunları gerçekleştirirken eleştirel düşünme becerisini kullanarak kararlar alır (Yıldırım ve Koç, 2013).

Hemşirelik süreci veri toplama, tanı koyma planlama uygulama ve değerlendirme olmak üzere 5 aşamadan meydana gelir (Kaya, 2017).

Veri toplama aşamasında hemşire mesleki bilgi, beceri, tutum ve deneyimini, eleştirel düşünme standart ve tutumlarını sentezleyerek sistemli biçimde veri toplar, kaydeder. Bu aşamada eleştirel düşünme tutumlarından azimli, dürüst, güvenilir olma ve yaratıcılık öne çıkar (Erkuş & Bahçecik, 2015; Kaya, 2017).

Tanısı koyma aşamasında hemşire mesleki bilgi ve deneyimini kullanarak topladığı verileri değerlendirir, derinlemesine çözümler, yorumlar, sentezler. Hemşirenin tanı veya tanıları doğru koyabilmesi için eleştirel düşünme tutumlarından dikkatli, azimli, dürüst olma öncelik taşır (Kaya, 2017).

Planlama aşaması, belirlenen hemşirelik tanısının değerlendirilmesini ve bakım önceliklerinin belirlenmesini gerektirir. Hemşire sağlık, sosyal, beşeri (hümaniter) ve hemşirelik bilimlerinden edindiği bilgi ve deneyimini kullanarak hemşirelik bakımı için en uygun girişimler hakkında kararlar alır. Bunları yaparken eleştirel düşünme tutumlarından azimli olma ve yaratıcılık öne çıkar (Karadağ & İskender, 2015; Kaya, 2017).

Uygulama aşaması, hemşirenin mesleki bilgi ve deneyimini kullanmasını gerektirir. Hemşirelik girişimlerinin uygulanması eleştirel düşünme tutumlarından bağımsız düşünme, sorumluluk, otorite, yaratıcılık ve disiplinin öne çıkmasını gerektirir. Öz-disiplin ve yaratıcılık hemşirelik girişimlerini gözden geçirmede, gerekli değişiklikleri yapmada ve uygulamaya karar verme hususunda hemşireye rehberlik eder (Kaya, 2017).

Değerlendirme aşaması eleştirel düşünmenin ve karar almanın en fazla kullanıldığı aşamadır. Hemşire bakımın sonuçlarını değerlendirirken deneyimlerini, eleştirel düşünme tutum ve standartlarının tümünü kullanır (Karadağ & İskender, 2015).

KAYNAKÇA

Abbas, H.F., Aboshady, R.N, Kamel A.D. (2019). *Critical Thinking In Nursing Clinical Practice*. Lap Lambert Academic Publishing.

Akça, N. K., & Taşçı, S. (2009). Hemşirelik eğitimi ve eleştirel düşünme. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 187-196.

Alkın-şahin, S. & Tunca, N. (2015). Felsefe ve Eleştirel Düşünme. *Trakya Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5 (2) <https://dergipark.org.tr/tr/pub/trkefd/issue/21482/230232>

Altın, M.,& Saracaloğlu, A. S. (2018). Yaratıcı, eleştirel ve yansıtıcı düşünme: benzerliklerfarklılıklar. *Uluslararası Güncel Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 4(1), 1-9.

Arslan, G. G., Demir, Y., & Khorshid, L. (2009). Hemşirelerde eleştirel düşünme eğilimini etkileyen etmenlerin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 12(1), 72-80.

Avcı, E. & Başer, M. (2019). Klinik Karar Verme Sürecinde Hemşirelerin Liderlik Özellikleri. *Erü Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 6 (2) <https://Dergipark.Org.Tr/Tr/Pub/Erusaglik/Issue/52034/566458>

Bingöl, G., Görgeç, Ö., & Özdelikara, A. (2012). Hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme eğilimleri ve bunu etkileyen faktörler. *Florence Nightingale Journal of Nursing*, 20(3), 219-226.

Çıtak, E. A., & Uysal, G. (2012). Kavram analizi: eleştirel düşünme. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 9(3), 3-9.

Doğan, N. (2013). Eleştirel düşünmenin ölçülmesi. *Cito Eğitim: Kuram ve Uygulama*, (22), 29-42.

Duran, V. (2019). Öğretmen adaylarının akıl yürütme stilleri, bilişsel çarpıtmaları ve eleştirel düşünme eğilimlerinin incelenmesi (Ondokuz Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi örneği). *Yayımlanmış Doktora tezi*. Gazi Üniversitesi.

Erkuş, B., & Bahçecik, N. (2015). Özel hastanelerde çalışan yönetici hemşirelerin ve hemşirelerin eleştirel düşünme düzeyi ve problem çözme becerileri. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 5(1), 1-9.

Higuchi, K. A. S., & Donald, J. G. (2012). Thinking processes used by nurses in clinical decision making. *Journal of Nursing Education*, 41(4), 145-153.

<https://sozluk.gov.tr/>

İskender, M. D., & Karadağ, A. (2015). Hemşirelik son sınıf öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeylerinin belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(1), 3-11.

Judith, M.W., Leslie S.T., & Karen, L.B. (2016). *Mable HS. Fundamentals of Nursing*. 3th ed. F. A. Davis Company.

Kaya, A., & Şendir, M (2021). Hemşirelik Eğitimi ve Uygulamalarında Eleştirel Düşünme Stratejileri ve Boyutları. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*, 4(3), 163-168.

Koç Erdamar, G.,& Bangir Alpan G. (2017). Eleştirel düşünme algısı: lise öğretmenleri üzerine bir araştırma. *Elektronik Sosyal Bilimler Dergisi*, 16(62), 719-732. Erişim: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/293211>

Mahmoud, A. S., & Mohamed, H. A. (2017). Critical thinking disposition among nurses working in puplic hospitals at port-said governorate. *International journal of nursing sciences*, 4(2), 128-134.

Murawski, L. M. (2014). Critical Thinking in the Classroom... and Beyond. *Journal of Learning in Higher Education*, 10(1), 25-30.

Özbudak, E., & Koç, Z. (2021). Hemşirelik Uygulamalarında Eleştirel Düşünmenin Önemi. *Sağlık ve Toplum*, 31(2), 38-48.

Özden, D., Özveren, H., & Gülnar, E. (2018). Hemşirelik öğrencilerinin klinik karar verme düzeyleri ve etkileyen faktörler. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 11(1), 41-47.

Sanders, M., & Moulenbelt, J. (2011). Defining critical thinking: How far have we come?. *Inquiry: Critical Thinking Across the Disciplines*, 26(1), 38-46.

Senita, J. (2008). The use of concept maps to evaluate critical thinking in the clinical setting. *Teaching and Learning in Nursing*, 3(1), 6-10.

Slameto, S. (2017). Critical thinking and its affecting factors. *Jurnal Penelitian Humaniora*, 18(2), 1-11.

Sucu, G., Dicle, A., & Saka, O. (2012). Hemşirelikte klinik karar verme, etkileyen etmenler ve karar verme modelleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 9(1), 52-60.

Tok, E., Sevinç, M. (2010). Düşünme becerileri eğitiminin eleştirel düşünme ve problem çözme becerilerine etkisi. *Pamukkale Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 27(27), 67-82.

Uyar, M. G., & Güven, Ş. D. (2019). Öğrenci Hemşirelerin Eleştirel Düşünme Eğilimleri Ve Otonomi Düzeyleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi (Master's thesis, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi)

Yeşilyurt, E. (2021). Eleştirel Düşünme Ve Öğretimi: Tüm Boyut Ve Ögelerine Kavramsal Bir Bakış. *Journal Of International Social Research*, 14(77).

Yıldırım, A. & Taşçı, S. (2013). Hemşirelikte Eleştirel Düşünmenin Klinik Karar Vermeye Etkisi. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 187-191 .
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd/issue/38430/452018>

İntıraaortik Balon Pompası ve Hemşirelik Bakımı

Alev KALKAN
Figen DİĞİN
Zeynep KIZILCIK ÖZKAN

Giriş

Koroner arter ve kalp yetmezliği hastalıkları, dünyada ve ülkemizde ilk sırada yer alan ölüm nedenlerindedir (TÜİK, 2019; WHO, 2020). İntıraaortik balon pompası (İABP), basit, uygun maliyetli, implante ve eksplante edilmesi kolay, yoğun bakım takibi gerektiren mekanik destek cihazıdır (Wernly & ark., 2019). İABP, yeni geliştirilen mekanik dolaşım destek cihazlarına kıyasla kısıtlı bir hemodinamik yararlı etkiye sahip olsa da, daha iyi bir güvenlik profiline, göreceli kullanım kolaylığına ve yararlı kardiyovasküler fizyolojik etkiye sahiptir (Khan & Siddiqui, 2021). Bu özellikleri sebebiyle İABP, kardiyojenik şok, düşük kalp debisi gibi kalbin pompalama fonksiyonu yetersiz kaldığı durumlarda en yaygın olarak kullanılan geçici mekanik destek cihazıdır (Bayoumi, 2015; Khan & Siddiqui, 2021; Pfluecke, Christoph & Kolschmann, 2014).

Hemşireler için İABP tedavisi uygulanan hastaların bakımı ve takibi çok önemlidir. İABP'nin anatomi, fizyolojisi ve hemodinamik etkilerinin bilinmesi uygulanacak hemşirelik bakımının ve takip edilecek parametrelerin kolaylaştırılmasını sağlar. Hemşirelerin İABP'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltması ve yaşanan sorunlarda uygun girişimlerin planlaması için yeterli bilgi ve beceriye sahip olmaları gerekir.

İntıraaortik balon pompasının tarihçesi

Kantrowitz 1952'de hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde arteriyel basınç nabzının geciktirilmesiyle koroner kan akışının arttırılmasını tanımlamıştır (Alkan, 2012; Krishna & Zacharowski, 2009). Deneylerinde koroner arter perfüzyonunu arttırmak için sistol esnasında vücuttaki kanı femoral arter yoluyla alıp diyastol esnasında da diğer femoral arterden verilerek yapay konturpulsasyon gerçekleştirmişlerdir. Mouloupoulos ve arkadaşları tarafından 1961'de İABP ile ilgili ön çalışmalarında karbondioksit gazı kullanmışlardır (Mouloupoulos, Topaz & Kolff, 1962). Modern İABP' nin ilk başarılı tedavisi 1967 yılında Kantrowitz ve arkadaşları tarafından akut miyokart infarktüsü sonrası sol ventrikül yetersizliği olan hastanın tedavisinde kullanılmıştır (Parissis & ark., 2016; Thomaz & ark., 2017).

Teknolojik ilerlemeler İABP boyutlarında küçülmeye ve İABP yerleştirilmesinin daha kolay gerçekleştirilmesine ve fırsat sağlamıştır. Geçmişe göre günümüzde komplikasyon oranlarında ciddi azalma görülmüştür (Lewis, 2005).

İntıraaortik balon pompasının mekanizması

İABP, femoral arter yoluyla perkütan olarak yerleştirilen, distal ucunda poliüretan balon takılı çift lümenli vasküler bir kateterdir. Kateterin iç lümen sistemik arter basıncını izlemek, dış lümeni ise balona gaz vermek için kullanılır. İABP, inen torasik aortta sol subklavyen arterin başlangıcının hemen altına yerleştirilir. Balon aort kapağına ne kadar yakınsa, diyastolik basınç yükselmesi ve koroner kan akımındaki artış o kadar büyük olur. Kateterin ucunda arteriyel kan basıncını izlemek için bir basınç sensörü bulunur. Bu sensörle, akciğer grafisinde, kateterin 2. ve 3. interkostal alanda olup olmadığı kontrol edilir. Kateter 34cc, 40cc, 50cc olmak üzere üç boyuttadır ve hastanın boyuna

göre seçilir. İABP şiştiğinde aortu tam olarak tıkayabilecek boyutta olan seçilmelidir (Alkan, 2012; Krishna & Zacharowski, 2009; Lewis, Ward, Courtney 2009; Parisis & ark., 2016; Thomaz & ark., 2017).

İntıraaortik balon pompasının fizyolojik ve hemodinamik etkileri

Yerleştirilen katater, önceden belirlenmiş bir zaman aralığında, belirli hacimde helyum gazının balona iletilmesi ve ardından gazın geri alınması prensibine göre çalışır (Parisis & ark., 2016). İABP katateri kalp döngüsü ile eşzamanlı olarak balonun şişirilmesi ve sönmesi ile çalışır. İABP şişirme ve söndürme için bir tetikleyici tanımlayacak şekilde programlanmıştır. Tetikleyici olarak en sık, elektrokardiyografi (EKG) ve sistemik arteriyel basınç dalga biçimi kullanılır. Balon, T dalgasının ortasına karşılık gelen diyastolün başlamasıyla şişer. Balon her zaman, R dalgasının tepe noktası olan sol ventrikül sistolünün başlangıcında söner. EKG'deki parazitler ve kardiyak aritmiler düzensiz balon şişirmesine neden olabilir. Balon, aort kapağı kapatıldıktan sonra şişmeye ve aort kapağı açılmadan hemen önce sönmeye ayarlanır.

İABP zamanlaması, kardiyak döngü ile ilgili olarak İABP'nin şişirilmesi ve söndürülmesi anlamına gelir. Kardiyak döngü, arteriyel basınç dalga formunun sürekli görüntülenmesiyle izlenir. İABP 1: 1, 1: 2 veya 1: 3 olarak zamanlanabilir, bu da balonun her kalp atımına destek oranını gösterir. 1:1 de her kalp atımına destek, 1:2 de her ikinci kalp atımına, 1:3 te her üçüncü kalp atımına destek olarak şiştiği ve söndüğü anlamına gelir (Alkan, 2012; Krishna & Zacharowski, 2009; Parisis, 2007).

İABP de dolmuş gazı olarak düşük yoğunluğu sebebiyle konsoldan balona hızlı gaz transferini kolaylaştırdığı ve balonun rüptüre olması durumunda kolaylıkla dolaşımdan emilebildiği için helyum gazı kullanılır (Alkan, 2012; Krishna & Zacharowski, 2009; 2011; Parisis, 2007).

Balon sistol sırasında sönerken vakum etkisiyle sol ventrikül ard yükünü azaltır, diastol sırasında şişen bir mekanizmayla kalbin ön yükünü azaltarak kardiyak outputu artırır, kalbin oksijen ihtiyacını azaltır ve diastol esnasında koroner kan akımını artırır, miyokardın oksijenasyonunu ve organ perfüzyonunu arttırmaktadır (Gür & ark., 2014; Pfluecke, Christoph & Kolschmann, 2014; Thomaz & ark., 2017).

Kardiyak fonksiyonların iyileşmesiyle birlikte santral venöz basınç ve pulmoner arter wedge basıncında da azalma olur. İABP tedavisine başlandıktan 1-2 saat sonra kardiyak fonksiyonlarda iyileşmeler kaydedilir ancak maksimum tedavi etkisi 24-48 saat sonra ortaya çıkar (Alkan, 2012).

İntıraaortik balon pompasının endikasyon ve kontrendikasyonları

İABP kontrapulsasyonu akut sol ventrikül yetersizliğinde, kardiyojenik şokta, valvüler hastalıklarda, tıbbi tedaviye rağmen devam eden inatçı göğüs ağrılarında, papiller kas rüptüründe, ventriküler septal defektlerde, mitral regurjitasyonda, ventriküler aritmiler, akut miyokard infarktüsü ve komplikasyonlarında (postinfarkt ventriküler septal defekt vb.) kullanılmaktadır. Ayrıca İABP, koruyucu tedavi amacıyla koroner anjiyografi esnasında ya da anestezi verilmesi durumunda, kardiyopulmoner bypasstan ayırmada, kardiyopulmoner revaskülarizasyonunda ve transplantasyonda köprü görevi üstlenmektedir (Goldich, 2011; Jannati & Attar, 2019; Krishna & Zacharowski, 2009; Parisis & ark., 2016; Turhan, 2009).

İABP kontrapulsasyonun aort yetersizliği, aort disseksiyonu, aort anevrizması, periferik vasküler hastalıklar, organik beyin sendromu, geri dönüşümsüz beyin hasarları, kontrolsüz sepsis, beyin kanamaları ile sonuçlanan travmalar, aktif kanama, opere aort-femoral ya da aortailiac bypass greftleri, kanama diyatezinde kontrendikedir (Jannati & Attar, 2019; Krishna & Zacharowski, 2009; Parisis & ark., 2016; Turhan, 2009).

İntıraaortik balon pompasının komplikasyonları

İABP'li hasta takibinde, hemşireler olası komplikasyonlara karşı dikkatli olmalıdır (Bayoumi, 2015). Hastanın tıbbi geçmişini sorgulayarak, hastayı komplikasyonların gelişmesine yatkın hale getiren faktörleri önceden belirlemek gereklidir. Kadın cinsiyet, önceden var olan periferik arter hastalığı, ileri yaş, diabetes mellitus, sigara içen, hipertansiyon ve obezitesi olan bireylerde komplikasyon görülme sıklığı daha fazladır (De Jong & ark., 2018; Parissis & ark., 2016).

İABP de en çok görülen komplikasyonlar, vasküler komplikasyonlardır. De Jong ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada vasküler komplikasyonların çoğu ekstremitte iskemisi, kanama ve mezenter arter iskemisi olarak bulunmuştur. Kılıfsız yerleştirme ve daha küçük boyutlu kateterler vasküler komplikasyon riskini en aza indirebilir (De Jong & ark., 2018).

Diğer komplikasyonlar kanama, tromboemboli, trombositopeni, enfeksiyon, giriş yerinde hematoma ve kanama, ekstremitte iskemisi, nabız yokluğu ve kompartman sendromu, aort diseksiyonu, balon kateterin yer değiştirmesi sonucu sol subklavyen arteri, renal ya da mezenter arter perfüzyonunu engellenmesine bağlı gelişen sorunlar, balonun yırtılması, balondan gaz kaybı, zamanlama sorunları, cihazın bozulması gibi cihazla ilgili yaşanan sorunlardır (Alkan, 2012; De Jong & ark., 2018; Jannati & Attar, 2019; Krishna & Zacharowski, 2009; Parissis & ark., 2016)

İABP'den ayırma kriterleri

Hasta hemodinamik açıdan stabil hale geldiğinde ya da inotropik desteğin kesildiği veya düşük dozda devam ettiği durumlarda İABP'den ayırma tartışılır.

İABP den ayırma frekans azaltma ve/veya balon hacmi azaltılarak yapılır. Frekans azaltmada hasta tolere ettiği düzeyde pompalama frekansı her atımdan üç atıma kadar (1:1'den 1:3'e) yavaşça azaltılır. Hacim azaltmada balonun helyum gazı ile şişme oranı azaltılarak pompa tedavisi sonlandırılabilir. Bu sırada hastanın hemodinamik durumu; pulmoner konjesyon, iskemi belirti ve bulguları açısından takip edilmelidir. Balon yüzeyinde trombüs oluşumunu önlemek için İABP minimal pompalama oranına ulaştığında kaldırılmalıdır (Goldich, 2011; Krishna & Zacharowski, 2009; McGlone & Sadle, 2019; Owen & Bowden, 2012).

İnteraortik balon pompası uygulanan hastalarda hemşirelik bakımı

İABP işlemi öncesinde hasta ve ailesine bilgi verilir, izinleri alınır. Gerekli malzemeler; İABP konsolu, İABP kateteri, basınç taransduseri ve kablosu, defibrilatör, acil arabası, steril önlük, eldiven, 2-0 ipek, EKG elektrotları, heparin, lidokain, sedatif ilaçlar, povidon iyot, flaster, steril gazlı bez, basınç torbası işlem öncesi hazır bulundurulur. Eğer işlem öncesi elektif entübasyon planlanıyorsa, hasta entübasyonu yapılır (Alkan, 2012). Tam kan sayımı, protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kontrolü yapılır. Hasta monitörize edilir, intravenöz kateterlerin çalıştığı kontrol edilir ve en az iki tane olması sağlanır. Radyal, femoral, posterior tibial ve dorsalis pedisten nabızlar değerlendirilir, iki taraf ekstremitte nabızları disekan aort anevrizması şüphesine karşın karşılaştırılır, alt ekstremiteden alınan nabızlar işaretlenir ve kapiller dolaşım kontrol edilir (Schub & Woten, 2018).

İşlem bölgesindeki tüyler tıraş edilir. Hastada pulmoner arter ya da santral venöz basınç kateteri varsa ölçülen değerler kaydedilir (Alkan, 2012). Basınç seti hazırlanır, İABP konsolu güç kaynağına bağlanır ve İABP konsolu açılarak ekrandan İABP basınç kaynağı seçilir. Konsol tetikleme modu seçilir ve İABP ayarları yapılır.

Hastanın supine pozisyonda ve girişim yapılan ekstremitenin düz tutulması sağlanır. Sedasyon kullanılmıyacaksa hasta ile iş birliği sağlanır. Hekim istemiyle hastaya analjezik ve/veya sedatifler uygulanır. Kateterin yerleştirilmesi esnasında hemşire hekime yardım ederken, aynı zamanda hastanın hemodinamisini de takip eder.

İABP tedavisi uygulanan hastalarda kardiyak yetersizlik, doku iskemisi, ventrikül yetmezliği, katater migrasyonuna bağlı olarak doku ve organ perfüzyonunda azalmalar meydana gelebilir. Bu

durumda hastada mental değişiklikler, kan basıncı değişiklikleri, kardiyak outputta değişiklikler, kardiyak disritmiler, oksijenizasyonda bozulmalar ortaya çıkar (Alkan, 2012).

İABP takılı hastanın hemşirelik bakım ve takibinde;

- ❖ Hastanın hayati bulguları stabil oluncaya kadar 15 dakikada bir takip edilmelidir (Alkan, 2012).
- ❖ Periferik perfüzyon değerlendirilmelidir. Distal nabızların varlığı ve dolgunluğu, kapiller dolum süresi, cilt rengi düzenli aralıklarla değerlendirilmeli, kataterin sol subklavian artere migrasyonu sebebiyle özellikle sol kol nabızların da kontrolü sağlanmalıdır (Lewis, 2005).
- ❖ Nabızların birinci saatte 15 dakikada bir, daha sonraki iki saatte 30 dakikada bir, üçüncü saatten itibaren İABP çıkarılıncaya kadar saatte bir takip edilip kaydedilmelidir. Ekstremitelerde nabızlar palpabl alınamıyorsa doppler ultrasonografi ile kontrol edilmelidir (Schub & Woten, 2018).
- ❖ Serebral perfüzyonun azalmasına ilişkin belirti ve bulgular, nörolojik durum değişiklikleri, mental aktivite, bilinç durumu saatlik takip edilmelidir (Lewis, 2005; Piper & Bowden, 2012).
- ❖ Kateterin renal artere migrasyonu, böbreklere olan kan akımını azaltarak böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Aldığı çıkardığı takibi titizlikle yapılmalıdır. Sıvı volüm azlığı/fazlalığı belirti bulguları takip edilmeli, elektrolit takibi-replasmanı dikkatli yapılmalıdır. Kilo takibi yapılmalıdır (Schub & Woten, 2018).
- ❖ Mezenter arter iskemisi veya İABP migrasyonu şüphesi açısından batında ağrı, şişlik için batın değerlendirmesi gerekir (Piper & Bowden, 2012).
- ❖ Hastaya hekimin istem yaptığı farmakolojik ajanları (vazopressör, diüretik vb.) uygulamalı ve ilaç yan etkilerini de izlemelidir (Lewis, 2005).
- ❖ Hastanın pozisyonuna bağlı gelişebilecek kateter komplikasyonlarının önlenmesi için hastanın yatak istirahatinde olması, yatak başının 30 derecen fazla kaldırılmaması ve İABP kateteri takılı olan ekstremitenin fleksiyona getirilmemesi gerekir (Lewis, 2005).
- ❖ Hasta pozisyonunun devamlılığı gerektiği için oral alabilen hastaların yeme-içme ve diğer günlük ihtiyaçları karşılanmalıdır. Hasta bacağına bükmemesi konusunda uyarılmalıdır (Schub & Woten, 2018).
- ❖ Hastalarda İABP yerleştirilmesi, invazif işlemler, hastanede yatmaya bağlı olarak enfeksiyon riski vardır. Hastada enfeksiyon belirti ve bulguları değerlendirilmelidir (Alkan, 2012).
- ❖ Hastada kateter ilişkili enfeksiyon gelişimini önlemek için kateter bakım protokollerine göre bakım ve değişim yapılmalı, işlemler esnasında cerrahi asepsiye dikkat edilmeli ve enfeksiyon belirti ve bulguları (vücut sıcaklığı, kızarıklık, laboratuvar sonuçları, vb.) takip edilmelidir (Schub & Woten, 2018).
- ❖ Katater pansumanı yatay olacak şekilde yapılmalıdır. Aseptik tekniğe sıkıca uyulmalıdır (Lewis, 2005). Hasta ziyaretçilerini el hijyeninin önemi hakkında bilgilendirilmesi gerekmektedir (Schub & Woten, 2018).
- ❖ Hastalara, İABP üzerinde trombus oluşmaması için antikoagülan verilebilir ve İABP ye bağlı mekanik trombosit yıkımı görülebilir. Bu yüzden kan örneği alınması ve hastaların sistemik kanama belirti bulguları yönünden takip edilmesi ve ACT (Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı), pt, aptt takibi gereklidir (Lewis, 2005).

- ❖ İABP ye bağlı mekanik eritrosit yıkımı görülebilir, düzenli kan sayımı takibi ve gerekli kan komponenti transfüzyonu gerçekleştirilmelidir.
- ❖ Girişim uygulanan bölgeler, trombositopeni sebebiyle kanama, hematoma açısından izlenmelidir.
- ❖ Hastanın invaziv girişimler, mevcut hastalıkları sebebiyle ağrısı olabilir, hekim istemine göre hastanın farmakolojik yöntemlerle ağrı kontrolü sağlanmalıdır (Schub & Woten, 2018). Opiatların solunum depresyonu riskine karşı hemşire uyanık olmalıdır (Piper & Bowden, 2012).
- ❖ Cilt bütünlüğünün korunması için 2 saatte bir hasta pozisyon değişikliği yapılmalı ve havalı yatak kullanılmalıdır (Piper & Bowden, 2012).
- ❖ Pulmoner komplikasyonlardan korunmak için solunum egzersizleri ve triflo kullanımı öğretilmeli uygulaması için teşvik edilmelidir.
- ❖ İABP tüplerinde kan olup olmadığı kontrol edilmelidir. Kan varsa balon rüptür olmuştur, pompa hemen kapatılıp, hekimle iletişime geçilir.
- ❖ Balon gaz sızıntısı açısından kontrol edilmeli, gaz sızması varsa pompa hemen kapatılmalı, hekimle iletişime geçilmelidir.
- ❖ İABP olan hastalar yoğun bakımda takip edilir. Yoğun bakımdaki gürültülü ortam, hastaya yapılan girişimler, pompanın sesi, pozisyon kısıtlılığı sebebiyle hastalarda uyku problemleri yaşanabilir. Hastaya ortam konforu sağlanarak uyumasına yardımcı olunmalıdır. Pompasının sesi kısılabilir, ışıklar azaltılabilir, farmakolojik ajanlar ile uyuması sağlanabilir (Alkan, 2012).
- ❖ Hastalar yapılan işlemler, yoğun bakımda olma, hareketsizlik, iyileşememe korkusu, dispne, gibi sebeplerle anksiyete ve korku yaşayabilirler. Farmakolojik ve non-farmakolojik girişimlerle hastanın anksiyetesi azaltılarak, dinlenmesi sağlanır. Hastanın ve ailesinin manevi açıdan desteklenmesi gerekmektedir (Piper & Bowden, 2012). Hasta ve ailesi İABP tedavisi ne kadar süreyle uygulanacağı konusunda bilgilendirilmelidir (Schub & Woten, 2018).

Sonuç

İABP tedavisi özellikle akut kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok geçiren hastalarda dolaşımı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. İABP tedavisi uygulanan hastaların tedavisi süresince bireyselleştirilmiş bütüncül hemşirelik bakımı uygulanması gerekmektedir. Hastalar için hayati öneme sahip İABP uygulamasının öncesi ve sonrasında iyi planlanan ve uygulanan hemşirelik bakımı, hastanın iyileşme sürecine önemli katkı sağlamaktadır.

KAYNAKÇA

- Alkan, H. (2012). İntıraaortik balon pompası ve hemşirelik bakımı. Türk Kardiyoloji Derneği Kardiovasküler Hemşirelik Dergisi, 3(3): 9-18.
- Bayoumi, M. (2015). Nursing care of patients during intraaortic balloon pumping. Journal of the Saudi Heart Association, 27(4), 318-319. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.05.230>
- De Jong, M. M, Lorusso, R, Al Awami, F, Matteuci, F, Parise, O, Lozekoot, P, Bonacchi, M, Maessen, J. G, Johnson, D. M, & Gelsomino, S. (2018). Vascular complications following intra-aortic balloon pump implantation: an updated review. Perfusion, 33(2), 96–104. <https://doi.org/10.1177/0267659117727825>.
- Goldich, G. (2011). Getting in sync with intra-aortic balloon pump therapy. Cardiac Insider, 41(11) 10 – 13.
- Gür, A., Eker, E., Akyol, A., Akdağ, S., Kolcu, Z., Odabaşı, D. & Uçar, H. (2014). Kliniğimizde açık kalp operasyonlarındaki intra aortik balon pompası kullanımı. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 11 (1), 10-14. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/hutfd/issue/49694/637158>.
- Harken, D. E. (1958). The surgical treatment of acquired valvular disease. Circulation, 18(1), 1–6. <https://doi.org/10.1161/01.cir.18.1.1>
- Jannati, M. & Attar A. (2019). Intra-aortic balloon pump postcardiac surgery: A literature review. J Res Med Sci, 24(6). https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_199_18
- Kantrowitz, A, Tjonneland, S, Freed, P. S., Phillips, S. J, Butner, A. N. & Sherman, J. L. (1968). Initial clinical experience with intraaortic balloon pumping in cardiogenic shock. JAMA. 203(2), 113-8.
- Khan, T. M., & Siddiqui, A. H. (2021). Intra-Aortic Balloon Pump. In Stat Pearls: Stat Pearls Publishing.
- Krishna, M. & Zacharowski, K. (2009). Principles of intra-aortic balloon pump counterpulsation. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain, 9(1), 24–28 , <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkn051>.
- Lewis, P. (2005). Understanding intraaortic balloon pumping. Nursing New Zealand (Wellington, N.Z.: 1995), 11(5), 16–17.
- Lewis, P. A., Ward, D. A. & Courtney, M. D. (2009). The intra-aortic balloon pump in heart failure management: implications for nursing practice. Australian Critical Care: Official Journal Of The Confederation Of Australian Critical Care Nurses, 22(3), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2009.06.005>.
- McGlone, P. & Sadle, P. (2019). Intra aortic balloon pump (IABP) in critical care. Academic Department of Critical Care. Queen Alexandra Hospital Portsmouth, 1-10.
- Moulopoulos, S. D., Topaz, S. & Kolff, W. J. (1962). Diastolic balloon pumping (with carbon dioxide) in the aorta- a mechanical assistance to the failing heart. American Heart Journal, 63, 669–675. doi: 10.1016/0002-8703(62)90012-1.
- Owen, R. & Bowden, T. (2012). The intra-aortic balloon pump: a nursing care study. British Journal of Cardiac Nursing, 7(5): 222-229.
- Parissis, H. (2007). Haemodynamic effects of the use of the intraaortic balloon pump. Hellenic Journal of Cardiology, 48, 346-351.

Parissis, H, Graham, V, Lampridis, S, Lau, M, Hooks, G. & Mhandu, P. C. (2016). İABP: history-evolution-pathophysiology-indications: what we need to know. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 11(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0513-0>

Pfluecke, C, Christoph, M. & Kolschmann, S. (2014). Intra-aortic balloon pump (İABP) counterpulsation improves cerebral perfusion in patients with decreased left ventricular function. *Perfusion*, 29(6), 511–516. doi: 10.1177/0267659114525218.

Rasaria, S. & Sawant, S. (2019). The role of nurses in patients with intra-aortic balloon pump: involvement, understanding, and management of the patient’s comfort. *Innovational Journal of Nursing and Healthcare*, 5(2), 16-19.

Schub, T. & Woten, M. (2018). Intra-aortic balloon pump: overview of patient management. *Nursing Practice & Skill*. 1-9.

Thomaz, P. G, Moura, L. A, Júnior, Muramoto, G, & Assad, R. S. (2017). Intra-aortic balloon pump in cardiogenic shock: state of the art. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 44(1), 102–106. <https://doi.org/10.1590/0100-69912017001006>

Turhan, S. (2009). Kardiyojenik şok; tanı ve tedavisi, intraaortik balon pompası endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*, 2(2), 60-66.

TÜİK (2020). Ölüm ve nedeni istatistikleri [Haber bülteni]. (16/11/2022 tarihinde <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2019-33710> adresinden ulaşılmıştır).

WHO (2020). WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019. [Haber bülteni]. (16/11/2022 tarihinde <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019> adresinden ulaşılmıştır).

Tiroid Nodüllerinde Sonografik Risk Değerlendirme Sınıflama Sistemleri ve Klinikteki Kullanımı

Gamze TÜRK

Tiroid nodülleri toplumun %50'sinden fazlasında saptanmakta ve genellikle insidental olarak tanı almaktadır (Gharib & ark., 2016). Ultrason (US) iyonize radyasyon içermeyen güvenilir ve maliyet-etkin bir görüntüleme yöntemi olup nodüllerin hem tanısında hem de yönetiminde önemli yer kaplamaktadır. US'nin daha sık kullanılır ve daha kolay ulaşılabilir hale gelmesiyle tiroid nodüllerinin tanı sıklığı da artış göstermiştir (Vaccarella & ark., 2015).

Tiroid US sırasında nodülün boyutları, ekojenitesi, iç yapısı (solid/ semisolid/ kistik), konturları (irregüler, lobüle, silik, keskin) değerlendirilir. Nodülün uzanımı ve içerdiği kaba kalsifikasyon varsa not edilir. Papiller karsinom açısından şüphe uyandıran punktat ekojeniteler (mikrokalsifikasyon) varlığı açısından dikkatle değerlendirilir.

US'nin birçok avantajı olmakla birlikte spesifitesi düşüktür ve doğruluğu uygulayıcıya bağlı değişebilmektedir (Choi & ark., 2010). Bu nedenle yıllar içerisinde tiroid nodüllerindeki maligniteleri tahmin edebilmek için farklı kurumlara ait farklı risk değerlendirme sınıflamaları ortaya atılmıştır. Bu sınıflamalardaki amaç risk taşıyan nodülleri saptayarak ince iğne biyopsisi ile ileri tetkikini sağlarken, benign nodülleri ayırabilmek ve gereksiz invaziv girişimlerden kaçınabilmektedir. Risk sınıflaması yapılırken genel olarak nodülün sonografik özellikleri baz alınarak gruplar oluşturulmakta ve sonrasında biyopsi gerekliliği için her grup için ayrı sınır (cut-off) boyut değeri belirlenmektedir.

Tiroid nodüllerindeki malignite risk sınıflamasına dair ilk TIRADS (thyroid imaging and reporting data system) 2009 yılında Horvath ve arkadaşları tarafından sunulmuş olup (Horvath & ark., 2009) takip eden yıllarda ATA (American Thyroid Association) (Haugen & ark., 2016), KSThR (Korean Society for Thyroid Radiology) (Shin & ark., 2016), ACR (American College of Radiology) (Tessler & ark., 2017) ve ETA (European Thyroid Association) (Russ & ark., 2017) kendi sonografik risk sınıflamalarını yayınlamışlardır. ACR TIRADS'ta nodülün özellikleri malignite potansiyeline göre 0-3 puanlanmakta ve sonuçta nodül başına bir skor elde edilmektedir. Bu skora göre nodül boyutu da göz önüne alınarak biyopsi gerekliliği ya da takip olarak karar verilmektedir. Buna karşın EU ve K-TIRADS paterne dayalı sınıflamalardır. K-TIRADS'ta sınıflamada solid yapı, ekojenite ve malignite için şüpheli özellikler (mikrokalsifikasyon varlığı, non-paralel uzanım (taller-than wide), spiküle ya da mikrolobule kontur varlığı) göz önüne alınmaktadır. EU-TIRADS ise oval olmayan şekil, irregüler kontur, mikrokalsifikasyon varlığı ve belirgin hipoekojeniteyi temel alarak risk sınıflaması yapmaktadır. Skor bazlı ve patern bazlı sistemlerin kendine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Skor bazlı sistemler klinik uygulamaya daha müsait olmakla birlikte skor bazlı sistemler ile daha objektif bir değerlendirme sağlanabilmektedir. Yapılan bir çalışmada skor bazlı sistemlerde spesifite daha yüksek bulunur iken, patern bazlı sistemlerde sensitivite daha yüksek bulunmuştur (Yoon & ark., 2019). Sonografik risk sınıflama sistemleri tablolarda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 1-4).

Literatürde yakın dönemde sonografik olarak artmış malignite riski taşıyan birkaç özellik tanımlanmıştır. "Non-paralel uzanım" ("taller-than-wide") bunlardan biri olup ilk olarak 2002'de Kim ve arkadaşları tarafından memedekine benzer şekilde tiroid dokusunda da malign nodüllerin birden fazla düzlemde büyümeye yatkın olduğu öne sürülmüştür (Kim & ark., 2002). Non-paralel

uzanımın diğer şüpheli özelliklere göre daha yüksek risk taşıdığı literatürde başka çalışmalarda da gösterilmiştir (Brito & ark., 2014; Campanella & ark., 2014; Grani & ark., 2020)

Tiroid nodüllerinin sonografik değerlendirilmesinde ekojenite tayini önemli yer kaplamaktadır. Tiroid nodülünün ekojenitesi komşu tiroid bezi ve anterior boyun kaslarına göre kıyaslanarak belirlenmektedir. Nodüldeki düşük ekojenitenin artmış malignite riski taşıdığı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir (Brito & ark., 2014; Campanella & ark., 2014, Kim & ark., 2002, Lee & ark., 2019, Na & ark., 2016). Heterojen iç yapıdaki nodüllerde malignite risk tayininde baskın ekojenite esas alınmaktadır.

Posteriorunda akustik gölge ya da kuyruklu yıldız artefaktı oluşturmayan punktat ekojen odaklara mikrokalsifikasyon adı verilmekte olup papiller kanserlerde izlenen psammom kalsifikasyonlarını işaret edebilmektedirler, bu nedenle özellikle diğer şüpheli özellikler de eşlik ediyor ise mikrokalsifikasyon varlığı malignite açısından yüksek risk taşımaktadır (Tessler & ark 2017, Malhi & ark., 2014)

Literatürde farklı risk değerlendirme sistemlerini karşılaştıran birçok çalışma ve meta-analiz mevcuttur. Kim ve arkadaşlarının en sık kullanılan dört risk sınıflama sistemini (ACR-TIRADS, ATA, K-TIRADS, and EU-TIRADS) karşılaştırdıkları 2020 tarihli metaanalizlerinde kategori 5 ve kategori 4/5'e göre karşılaştırdıklarında çalışmanın yapıldığı yer, kadın cinsiyeti ve malign nodül yüzdelerini heterojenite ile ilişkili bulmuşlardır. Bu metaanalizde risk sınıflamaları arasında kategori 5 ve kategori 4/5'in tanısal gücü açısından anlamlı fark saptanamamıştır (Kim & ark., 2020). Benzer şekilde Shen ve arkadaşları da Çin popülasyonunda sınıflama sistemlerinin tanısal doğrulukları arasında farklılık bulamamıştır (Shen & ark., 2019). ACR'in revizyonunun arkasından 2018'de Middleton ve arkadaşlarının yayınladığı sonuçlarında ACR ile daha düşük biyopsi endikasyonu konmakla birlikte bazı malign nodüllerin atlanabileceği, ancak takip US görüntüleme ile bu dezavantajın önüne geçilebileceği belirtilmiştir (Middleton & ark., 2018). ACR ve ATA kriterlerini karşılaştıran 1000 ve 1947 nodül içeren iki ayrı çalışmada iki sınıflama arasında tanısal doğruluk açısından anlamlı fark saptanamamış ancak ACR ile daha fazla hastanın US ile takibe yönlendirildiğini belirtilmiştir (Pandya & ark., 2020; Wu & ark., 2019).

Tiroid kanserleri diğer birçok kansere göre daha iyi seyretmekte olup agresif özellikler sergilememektedir. Bu nedenle günümüzde artık malignite yakalanmasından çok gereksiz biyopsilerin önüne geçilmesi daha önem kazanmıştır. Gereksiz ince iğne biyopsileri invaziv bir işlem olup hastaya getirdiği riskin yanı sıra hem hasta başı maliyeti arttırmakta, hem gereksiz iş yüküne neden olmaktadır. Yapılan bir meta-analizde (Saravana & ark., 2019) düşük riskli papiller tiroid kanser olgularında (T1a/b, N0, M0) tümör büyümesi (en büyük çaptaki ≥ 3 mm artış) % 4,4 olarak bildirilmiş olup klinik uygulamada artık takip US görüntüleme ("active surveillance") daha sık uygulanır hale gelmiştir (Zanocco, Hershman & Leung, 2019).

Yapılan çalışmaların farklı popülasyonlar üzerinde elde olunmuş olması, US yapan kişilerin klinik tecrübe ve eğitim açısından geniş bir heterojenite sunması, teknik desteğin klinik ortamlar arasında geniş farklılık göstermesi çalışmalarda bildirilen farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Hastalık prevalansı ve malignite gelişme sıklığı ülkeler ve hatta yerleşim birimleri arasında farklılık gösterebilmektedir. Bu durum tek bir risk sınıflamasının uluslararası olarak kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Sınıflama sistemi seçilirken çalışılan toplum, hastalık prevalansı ve cinsiyet dağılımı göz önüne alınmalıdır.

Tiroid nodüllerinin değerlendirilmesi ve risk değerlendirilmesi radyolojinin klinisyen ile en yakın olduğu durumlardan biri olup radyoloğun bu konuda bilinçli olması, hastayı ve klinisyeni doğru yönlendirmesi açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKÇA

Brito, J. P. Gionfriddo, M.R., Al Nofal, A., Boehmer, K.R., Leppin, A.L., Reading, C., et al. (2014). The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr;99(4):1253–63.

Campanella, P., Ianni, F., Rota, C.A., Corsello, S.M., Pontecorvi, A. (2014). Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic re- view and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* Apr;170(5):R203–11.

Choi, S.H., Kim, E., Kwak, J.Y., Kim, M.J., Son, E.J. (2010). Interobserver and intraobserver variations in ultrasound assessment of thyroid nodules. *Thyroid* 20:167–172

Gharib, H., Papini, E., Valcavi, R., Baskin, H.J., Crescenzi, A. et al. (2016). AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules - 2016 update. *Endocr Pract.* May;22:622–39.

Grani, G., Lamartina, L., Ramundo, V., Falcone, R., Lomonaco, C., Ciotti, L., et al. (2020). Taller-Than-Wide Shape: A New Definition Improves the Specificity of TIRADS Systems. *Eur Thyroid J Feb;9(2):85-91.*

Haugen, B.R., Alexander, E.K., Bible, K.C., Doherty, G.M., Mandel, S.J., Nikiforov, Y.E., et al. (2016) 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 26:1–133

Horvath, E., Majlis, S., Rossi, R., Franco, C., Niedmann, J.P., Castro, A., et al. (2009). An ultrasonogram reporting system for throid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.*;94(5):1748-51.

Kim, E.K., Park, C.S., Chung, W.Y., Oh, K.K., Kim, D.I., Lee, J.T., et al (2002). New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol.* 178(3):687– 91

Kim, P.H., Suh, C.H., Baek, J.H., Chung, S.R., Choi, Y.J., Lee, J.H. (2020). Diagnostic performance of four ultrasound risk stratification systems: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* Aug;30(8):1159-1168. doi: 10.1089/thy.2019.0812. Epub 2020 May 19.

Lee, J.Y., Na, D.G., Yoon, S.J., Gwon, H.Y., Paik, W., Kim, T., et al. (2019). Ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules based on the degree of hypoechogenicity and echotexture. *Eur Radiol.* 2020 Mar;30(3):1653-1663.

Malhi, H., Beland, M.D., Cen, S.Y., Allgood, E., Daley, K., Martin, S.E., et al. (2014). Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *Am J Roentgenol Dec;203(6):1310-6.*

Middleton, W.D., Teefey, S.A., Reading, C.C., Langer, J.E., Beland, M.D., Szabunio, M.M., et al (2018). Comparison of performance characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association Guidelines. *AJR Am J Roentgenol May;210(5):1148-1154.*

Na, D.G., Baek, J.H., Sung, J.Y., Kim, J.H., Kim, J.K., Choi, Y.J., et al (2016). Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 26:562–572

Pandya, A., Caoili, E.M., Jawad-Makki, F., Wasnik, A.P., Shankar, P.R., Bude, R., et al (2020). Retrospective Cohort Study of 1947 Thyroid Nodules: A Comparison of the 2017 American College of Radiology TI-RADS and the 2015 American Thyroid Association Classifications. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Apr;214(4):900-906.

Russ, G. Bonnema, S.J., Erdogan, M.F., Durante, C., Ngu, R., Leenhardt, L. (2017) European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* 2017 Sep;6(5):225-237.

Saravana-Bawan, B. Bajwa, A., Paterson, J., McMullen, T. (2019). Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery.* doi: 10.1016/j.surg.2019.03.040.

Shen, Y., Liu, M., He, J., Wu, S., Chen, M., Wan, Y., et al (2019). Comparison of different risk-stratification systems for the diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *Front Oncol.* May 14;9:378.

Shin, J.H., Baek, H.J., Chung, J., Ha, E.J., Kim, J.H., Lee, Y.H., et al (2016). Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol.* 17:370–395

Tessler, F.N., Middleton, W.D., Grant, E.G., Hoang, J.K., Berland, L.L., Teefey, S.A., et al (2017). ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS committee. *J Am Coll Radiol.* 14:587–595

Vaccarella, S., Dal Maso, L., Laversanne, M., Bray, F., Plummer, M., Franceschi, S. (2015). The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid.* 25:1127–1136.

Wu, X.L., Du, J.R., Wang, H., Jin, C.X., Sui, G.Q., Yang, D.Y., et al (2019). Comparison and preliminary discussion of the reasons for the differences in diagnostic performance and unnecessary FNA biopsies between the ACR TIRADS and 2015 ATA guidelines. *Endocrine.* 65(1):121-131.

Yoon, J.H. Lee, H.S., Kim, E.K., Moon, H.J., Park, V.Y., Kwak, J.Y. (2020). Pattern-based vs. score-based guidelines using ultrasound features have different strengths in risk stratification of thyroid nodules *Eur Radiol.* 30(7):3793-3802.

Zanocco, K.A., Hershman J.M., Leung A.M. (2019). Active Surveillance of Low-Risk Thyroid Cancer. *JAMA,* 321:2020-2021.

TABLOLAR

Tablo 1. 2015 ATA TIRADS sınıflaması

Kategori	US bulguları	Bx
Benign	Pür kistik	Yok
Çok düşük şüpheli	Süngerimsi nodül Diğer şüpheli kategorilerde tariflenen özellikleri taşımayan kısmen kistik nodüller	≥2 cm US takibi de yapılabilir
Düşük şüpheli	İzo/hiperekoik solid nodül Ekzentrik solid alanlar içeren kistik nodül (makrokalsifikasyon, irregüler kenar, tiroid dışı uzanım ya da non-paralel uzanım yok)	≥1.5 cm
Orta şüpheli	Düzensiz sınırlı hipoekoik solid nodül (makrokalsifikasyon, tiroid dışı uzanım ya da non-paralel uzanım yok)	≥1 cm
Yüksek şüpheli	Solid hipoekoik nodül ya da semisolid nodülün solid hipoekoik komponenti ve aşağıdakilerden biri ya da fazlası: irregüler kontur (infiltratif, mikrolobule), mikrokalsifikasyon, non-paralel uzanım, ekstrude yumuşak doku komponentinin eşlik ettiği çeper kalsifikasyonu, tiroid bezi dışına uzanım	≥1 cm

ATA-TIRADS: American Thyroid Association Thyroid Imaging and Reporting Data System; Bx: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; US: Ultrasonografi

Tablo 2. K-TIRADS sınıflaması

Kategori	US bulguları	Bx endikasyonu
K-TIRADS 1: nodül yok		
K-TIRADS 2: benign	Pür kistik, kuyruklu yıldız artefaktı, süngerimsi	Süngerimsi ise ≥2cm
K-TIRADS 3: düşük şüpheli	Semisolid,, izo/hiperekoik, şüpheli US bulgusu* yok	≥1,5 cm
K-TIRADS 4: orta şüpheli	Semisolid,, izo/hiperekoik, şüpheli US bulgusu* var	≥1 cm
K-TIRADS 5: yüksek şüpheli	Solid, hipoekoik, şüpheli US bulgusu* yok Solid,, hipoekoik, şüpheli US bulgusu* var	≥0,5 cm

*Mikrokalsifikasyon varlığı, non-paralel uzanım (taller-than-wide), spiküle/ mikrolobule kontur varlığı

K-TIRADS: Korean Thyroid Imaging and Reporting Data System; Bx: İnce iğne aspirasyon biyopsisi; US: Ultrasonografi

Tablo 3. 2017 ACR-TIRADS sınıflaması ve puanlama sistemi

İç yapısı	Ekojenite	Şekil	Kenar	Ekojen odak
Kistik, tama yakın kistik	0	Paralel	0	Yok/ kuyruklu yıldız artefaktı
Süngerimsi	0	Hiper/ izoekoik	1	Makrokalsifikasyon
Semisolid	1	Hipoekoik	2	Periferik
Solid ya da tama yakın solid	2	Belirgin hipoekoik	3	Punktat ekojen odak

Toplanan puana göre:

TR1	TR2	TR3	TR4	TR5
Benign	Şüpheli değil	Düşük şüpheli	Orta şüpheli	Yüksek şüpheli
Bx yok	Bx yok	≥1,5 cm: Takip ≥2,5 cm: Bx	≥1,0 cm: Takip ≥1,5 cm: Bx	≥0,5 cm: Takip ≥1,0 cm: Bx

ACR-TIRADS: American College of Radiology Thyroid Imaging and Reporting Data System; Bx: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

Tablo 4. EU-TIRADS sınıflaması

Kategori	US bulguları	Malignite riski %
EU-TIRADS 1: normal	Nodül yok	-
EU-TIRADS 2: benign	Pür kistik Pür süngerimsi	≅0
EU-TIRADS 3: düşük risk	Ovoid, düzgün sınırlı izo/hiperekoik Yüksek şüpheli bulgu yok	2-4
EU-TIRADS 4: orta risk	Ovoid, düzgün sınırlı hafif hipoekoik Yüksek şüpheli bulgu yok	6-17
EU-TIRADS 5: yüksek risk	Yüksek şüpheli bulgularda en az 1'i - irregüler şekil - düzensiz sınır - mikrokalsifikasyon - belirgin hipoekojenite (ve solid)	26-87

EU-TIRADS: European Thyroid Imaging and Reporting Data System; US: Ultrasonografi

Turunç Özü Ekstraktı ve Vücut Ağırlığı Kaybı İlişkisi

Betül DEMİR¹
Gökhan DEGE²

Giriş

Yaygın olarak turunç, acı portakal, bigarade veya Sevilla portakalı olarak bilinen *Citrus aurantium* L. (Rutaceae), Akdeniz ülkelerinde genellikle marmelat olarak tüketilmekte ve aroma verici olarak kullanılmaktadır (Rousef & Perez-Cacho, 2007). *Citrus aurantium* L. (Rutaceae), birden fazla terapötik potansiyele sahiptir. Geleneksel Çin tıbbında “Zhi shi” olarak da bilinir (Firenzuoli, Gori & Galapayi, 2005). Haiti’de soğuk algınlığı, ateş, karaciğer rahatsızlıkları, safra kesesi sorunları, romatizma, epilepsi, duygusal şok, içten ve dıştan morarma, cilt lekeleri ve sindirim sorunlarının tedavisinde ilaç olarak kullanıldığı bulunmuştur (Ouedrhiri & ark., 2015). Ayrıca antikanser, antianksiyete, antiobezite, antibakteriyel, antioksidan, pestisidal ve antidiyabetik aktiviteleri olduğu da bildirilmiştir. *C. aurantium* uçucu yağının, büyüme bölgelerine bağlı olarak belirgin farmakolojik etkiler ve kimyasal bileşimde büyük farklılıklar gösterdiği, ancak çoğunlukla limonen, linalool ve β -mirsen içerdiği bildirilmiştir. Fitokimyasal olarak, *C. aurantium*, bir alkaloid olan p-sinefrin ve flavonoidler gibi sağlık veren birçok ikincil metabolit açısından zengindir (Suntar & ark., 2018).

Turunç özü ekstratı

Yaygın olarak turunç (acı portakal) olarak bilinen *Citrus aurantium* L. (Rutaceae), genellikle gıda için bir tatlandırıcı ve asitleştirici madde olarak kullanılır (Karabıyıklı, Değirmenci & Karapınar, 2014). Uçucu yağ ve bileşenlerinin yanı sıra (Barceloux, 2008; Moraes & ark., 2009), *C. aurantium*'un meyveleri, çeşitli biyolojik etkilere sahip flavonoid tipi bileşiklerin kaynaklarıdır (Kang & ark., 2011; Liu & ark., 2008). *C. aurantium*'da bulunan flavonoidler, flavonlar, flavanonlar, flavonoller ve antosiyaninler (sadece kan portakallarında) dahil olmak üzere dört gruba ayrılabilir (Khan & ark., 2018; Khan, Nabavi & Habtemariam, 2018). En bol bulunan serbest flavanonlar hesperetin (4'-metoksi-3',5,7-trihidroksiflavanon) ve naringenin (4',5,7-trihidroksiflavanon)'dir. En yaygın olarak saptanan serbest flavonlar apigenin, luteolin ve diosmetindir (Lee & ark., 2015). Ayrıca, *C. aurantium*, kaempferol ve kuersetin gibi düşük miktarlarda flavonoller, esas olarak glikozidik formda içerebilir (Lim & ark., 2016).

C. aurantium'da bulunan ikincil metabolitlerin ikinci sınıfı limonoidlerdir. Limonoidler hem glikozidik hem de aglikonik formda bulunur. Limonoid aglikonlar suda çözünmez ve Narenciye meyvelerinin acı tadından sorumludur, limonoid glikozitler ise suda çözünür ve tatsızdır. Limonoidler arasında en önemlisi 1841'den beri narenciye bileşeni olarak bilinen limonindir (Zhao & ark., 2012). *C. aurantium*'da bulunan diğer bir bileşik sınıfı, en bol bulunan p-sinefrin olan feniletilamin alkaloidleridir. Olgunlaşmamış meyvelerin kabuğu, bitkinin en yüksek p-sinefrin düzeyine sahip olan kısmıdır (Rossato & ark., 2011).

Turunç özü ve vücut ağırlığı kaybı

¹ Diyetisyen, Gençlik Spor Bakanlığı

² Öğr. Gör. Dr., Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi

Sağlık veren ikincil metabolitlerin çokluğu nedeniyle, *C. aurantium* anksiyete (De Moraes Pultrini, Galindo & Costa, 2006), akciğer ve prostat kanserleri (8) ve gastrointestinal bozukluklar ve obezite (Fugh-Berma, Myers, 2004; Moraes & ark., 2009) gibi çeşitli rahatsızlıkların tedavisinde kullanılmaktadır.

C. aurantium'un antimikrobiyal, antioksidan, sitotoksik, anksiyolitik ve antidiyabetik etkilerinin yanında kilo kaybı ve spor performansı artırıcı etkisi de merak konusu olmuştur. *C. aurantium* ekstraktının obezite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sonuçlar p-Synephrine'in tek başına veya kombinasyon ürünleri (p-sinefrin ile birden çok bileşen içeren bir kombinasyon ürünü) halinde altı ila 12 hafta verildiğinde metabolik hızı ve enerji tüketimini arttırdığı ve kilo kaybını desteklediği göstermiştir (Stohs, Preuss & Shara, 2012).

Sinefrin alkaloidlerin adrenerjik agonistik özelliklerle enerji harcamasını arttırdığı ve gastrik motiliteyi azaltarak gıda alımını azalttığı düşünülmektedir (Pellati & ark., 2002; Stricker & Verbalis, 1991). Farelerin kullanıldığı hayvan denemelerinde, 10 günlük bir süre boyunca doz uygulaması ile sinefrin alkaloidleri tarafından gıda alımı önemli ölçüde azaltılmıştır (Astrup, 2000). İnsanlarda, *C. aurantium*'un plaseboya göre haftada 0.169 ila 0.516 kg arasında değişen kilo kaybı için pozitif sonuçlarını gösteren vaka çalışmaları da bulunmaktadır (Colker & ark., 1999; Kalman & ark., 2000).

Colker ve arkadaşları tarafından 20 kilolu yetişkinde yapılan çalışmada kilo kaybında ve bazal metabolizma hızında artış olduğunu, herhangi bir yan etki gözlenmediğini bildirilmişlerdir (Colker & ark., 1999). Paralel olarak Stohs ve arkadaşları da turunç özü ekstraktı ve obezite etkisini 40 bireyde incelemiş, yan etki gözlenmeksizin bazal metabolizma hızında artış olduğu sonucunu bulmuşlardır (Stohs, Preuss & Shara, 2011). Verpeut ve arkadaşları *C. Aurantium* ve *Rhodiola rosea* L. kombinasyonunun diyetle bağlı obezite üzerindeki etkisi araştırmış ve *C. aurantium* (1-10 mg/kg) veya *R. rosea*'nın (2-20 mg/kg) tek başına akut uygulamasının, normal ağırlıktaki hayvanlarda gıda alımını azaltmadığı; ancak, *C. Aurantium* (CA) (5,6 mg/kg) ve *R. rosea* kombinasyonunun (20 mg/kg), %10,5'lik bir beslenme baskılaması sağladığı sonucunu elde etmişlerdir. Ayrıca 13 hafta boyunca yüksek yağlı (%60) diyetle beslenen hayvanlarda *C. Aurantium*'un tek başına (5,6 mg/kg) veya *R. rosea* kombinasyonunun (20 mg/kg) 10 günlük uygulanması diğer uygulamalara kıyasla visceral yağ ağırlığında %30'luk bir düşüşe neden olmuştur (Verpeut, Walters & Bello, 2013).

Park ve arkadaşlarının 2019'da yaptığı çalışmada ise yüksek yağlı diyetle obez olması sağlanmış C57BL/6 farelerinde CA'nın sekiz haftalık uygulanmasının, AMPK yolunun (aktive edilmiş protein kinaz) aktivasyonu ile adipogenez ve termojenez düzenleyerek obeziteyi iyileştirdiği sonucu bulunmuştur (Park & ark., 2019). Ancak tüm bu verilere karşın p-sinefrinin kilo kaybına katkı sağlamasını destekleyen çalışmalar genellikle hayvanlar üzerinde yapılanlardır ve insan üzerinde etkisiz olabileceği düşünülmektedir. Farelerden, hamsterlardan ve köpeklerden alınan yağ hücrelerinin kullanıldığı hayvan çalışmaları, sinefrin ve oktopamin gibi beta-3 agonistlerinin güçlü lipolitik etkilere sahip olduğunu göstermiştir; bununla birlikte, insan yağ hücrelerinde zayıf uyarıcıdır (Fukh-Berman & Myers, 2004).

P-sinefrin, kalp krizi, felç, nöbetler ve ani ölüm dahil üzere kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından yasaklanan Herb Ephedra'daki ana kimyasal olan efedrine kimyasal olarak benzerdir (Rios-Hoyo & Gutierrez-Salmean, 2016; Stohs, Preuss & Sara, 2011). Calapai ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları bir çalışmada antiobezite etkisine ek olarak kardiyovasküler toksisiteyi de göstermiştir. Ancak kardiyovasküler etkiler, çok daha yüksek dozlarda p-sinefrin kullanan çalışmalarla doğrulanmamıştır (Calapai, 1999).

Turunç özü ekstresi ve obezite ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada tek başına (p-sinefrin) veya diğer bitkisel bileşenlerle kombinasyon halinde kalp hızında veya kan basıncında artış gibi önemli yan etkiler oluşturmadığı veya elektrokardiyografik verilerinde, serum kimyasında, kan hücreleri sayımlarında veya idrar tahlilinde değişiklik oluşturmadığı bildirilmiştir (Stohs, Preuss & Sara, 2011). Shara ve arkadaşlarının 2016'da yaptıkları çift kör, plasebo kontrollü çapraz bir çalışmada 18 sağlıklı deneğe (dokuz erkek ve dokuz kadın) verilen acı portakal özütünün (49 mg p-sinefrin)

kardiyovasküler (uyarıcı) etkilerini değerlendirmiştir. Çalışma sonuçlarında ise elektrokardiyogramlarda, kalp hızlarında, sistolik kan basıncında, kan kimyalarında veya kan hücresi sayımlarında, kontrol veya p-sinefrin ile tedavi edilen grupta herhangi bir zaman noktasında (30, 60, 90 dak, 2, 4, 6 ve 8 sa.) önemli bir değişiklik meydana gelmediği, p-sinefrinin kullanılan dozda uyarıcı görevi görmediği bulunmuştur (Shara, Stohs & Mukattash, 2016).

Ratamess ve arkadaşları (Ratamess, 2018) p-sinefrinin güvenliğini insanlarda, hayvanlarda ve in vitro olarak araştırılmış, p-sinefrin ve acı portakal özlerinin kardiyovasküler etkilerinin klinik olarak önemsiz olduğunu gösteren 30'dan fazla insan çalışması bildirmişlerdir.

Ancak Bent ve ark. (Bent, Padula & Neuhaus, 2004) ve Penzak ve ark. (Penzak & ark., 2001), acı portakalda bulunan özütlerin, fenilefrine (yaygın olarak burun dekonjestanı olarak kullanılan seçici bir alfa reseptör agonisti ve aynı zamanda neosinefrin olarak da bilinir) benzedikleri için öncelikle alfa-1 adrenerjik reseptörleri uyardığını ve vazokonstriksiyona ve kan basıncının artmasına neden olacağını bildirmiştir.

Yapılan bir çalışmada Citrus aurantium Linn varyantı amara Engl'nin çiçeklerinden izole edilen HE (homoeiodictyol) ve HG (hesperetin-7-O- β -D-glukopiranozid)'nin, inflamasyona ve AS (Ateroskleroz) ile ilişkili hastalıklara karşı yeni terapötik ajanlar olarak geliştirilebileceğini bildirmişlerdir (Shen & ark., 2020). Ancak turunç içeren ürünlerin miyokard enfarktüsü veya felç gibi daha ciddi sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen hiçbir çalışma yok gibi görünmektedir (Haas & ark., 2006).

Hem turunç özü hem de p-sinefrin için olumsuz etkiler olmaksızın kilo kaybı açısından faydalı bir etki gösterirken, aynı zamanda bir antioksidan ve doku koruyucu etki de sağlayan çalışmalarla C.aurantium'un antioksidan etkisi de dikkat çekmektedir (Arbo & ark., 2009).

Bir fare adrenal feokromositoma (PC12) hücre hattını içeren bir in vitro çalışmada, bir C. aurantium özütünün bu hücrelerde glutamat sitotoksitesine karşı koruma sağladığı, lipid peroksidasyonunu (MDA üretimi), reaktif oksijen tür üretimini ve hücre apoptozunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (Hosseini, Sadeknia & Rajabian, 2016).

Kore kaynaklı C. aurantium'un flavonoid tipi bileşikler olan nobiletin, naringin ve hesperidin'in anti-inflamatuar aktivitesi araştırıldığı bir çalışmada, lipopolisakarit- (LPS-) ile uyarılan RAW 264.7 makrofajlarda nükleer faktör-kappa B (NF-KB) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) sinyalini bloke ederek proinflamatuar mediatörlerin inhibisyonu değerlendirilmiştir (Kim & ark., 2012). Flavonoidlerin, anti-inflamatuar etkilerini açıklığa kavuşturarak COX-2 ve iNOS'un mRNA ve protein ekspresyonunu baskılama kapasitesine sahip olduğu bulunmuştur (Kang & ark., 2011). Apolimetoksi flavonoid bakımından zengin C. aurantium özütünün, AMPK ve Nrf2 ile ilgili sinyal regülasyonu yoluyla yapılan bir hayvan çalışmasında alkole bağlı karaciğer hasarı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Choi & ark., 2015).

Yan etkiler

Yan etkiler arasında nadiren göğüs ağrısı, taşikardi, anksiyete, nefes darlığı ve sol alt kadranda ağrı olduğu bildirilmiştir, ancak çoklu bitkisel içerik içeren diğer uyarıcılarla kombinasyonlar acı portakalın bu olumsuz etkilerdeki rolünü izole etmeyi zorlaştırmaktadır (Rupasingh & ark., 2016). Turunç özü ekstraktı ve p-sinefrinin güvenliği ile ilgili belirsizlik mevcuttur. C. aurantium yağ azaltıcı bir ajan olarak geleneksel ilaçlarda kullanılmıştır, ancak kardiyovasküler tehlikeler ve alkaloid toksisitesi gibi riskleri nedeniyle National Collegiate Athletic Association (NCAA) tarafından yasaklanmıştır (Arbo & ark., 2009). Buna karşın C. aurantium özütünün ve başlıca alkaloidi p-sinefrininin 15 günlük tedaviden sonra kardiyovasküler sistem üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Shara, Stohs & Smadi, 2018). Dünya Anti-Doping Ajansı (WADA) bu bileşiği yasaklamamaktadır ve 60 gün boyunca 98 mg'a kadar bir dozda acı portakal içeren efedra içermeyen zayıflama diyet takviyeleri herhangi bir yan etki göstermemiştir (Stohs, Preus & Shara, 2011; Rios-Hoyo & Gutierrez-Salmean, 2016).

Stohs ve arkadaşları (Stohs, 2017), p-sinefrin ve acı portakal özlerinin kardiyovasküler etkilerle sonuçlanmadığını gösteren yaklaşık 30 insan çalışması bildirmiştir.

Deshmukh ve arkadaşlarının 2017'de farelerde yaptıkları 90 günlük subkronik uygulama çalışmasında *C.aurantium* için etki gözlenmeyen değerin (NOEL) 300 mg/kg olduğu, yan etki gözlenmeyen değerin ise (NOAEL) 1000 mg/kg olduğu sonucu bulunmuştur. Sonuçlar turunç özü ektresinin yüksek düzeyde güvenli olduğunu göstermektedir (Deshmukh & ark., 2017). Bugüne kadar yapılan çalışmaların sonuçları, p-sinefrinin kafeinin kardiyovasküler etkilerini artırmadığını veya yaygın olarak kullanılan dozlarda kardiyovasküler etkiler oluşturmadığını göstermektedir (Stohs & Ratamess, 2017).

Besin ilaç etkileşimi açısından değerlendirecek olursak *Citrus aurantium*'un taze meyve suyunun, immünosupresan ilaç takrolimus (Lin & ark., 2011), antihipertansif ilaç felodipin (Malhotra & ark., 2001), antiretroviral ilaç indinavir (Penzak & ark., 2002), antitussif (öksürük tedavisi için) dekstrometorfan (Di Marco & ark., 2002) ve asetaminofen, kodein, siklosporin, diazepam ve eritromisin dahil olmak üzere CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar gibi önemli sayıda farmasötik ilaçla kombinasyon halinde kullanılmasında dikkatli olunması önerilmektedir. Rodrigues ve arkadaşlarının çalışması, ratlarda standart bir *C. aurantium* özütü ile bir antiaritmik ilaç olan amiodaron arasındaki bitki-ilaç etkileşimi olduğunu doğrulamıştır (Rodrigues, Alves & Falcao, 2013).

Sonuç

Turunç özü olarak bilinen *C.aurantium*'un bilinen antioksidan, antikanser, antidiyabetik, antibakteriyel, antianksiyete, antiobezite ve pestisidal aktiviteleri arasında en çok antiobezite etkisi yazarların ilgi odağı haline gelmiştir. Yapılan çalışmalar kilo kaybını destekleme ve spor performansını artırma konusunda kanıtlar sunmaktadır. Ancak yan etkileri ve kardiyovasküler etkileri konusunda belirsizler mevcuttur. Hem turunç özütünün hem de izole edilen bileşiklerinin insan üzerinde terapötik dozlarda istenmeyen etkilerinin olmadığı ve bu nedenle çeşitli diyet formülasyonlarında güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (Ratamess & ark., 2018; Sutar & ark., 2018). Elde edilen son verilere göre *C.aurantium* için etki gözlenmeyen değerin (NOEL) 300 mg/kg olduğu, yan etki gözlenmeyen değerin ise (NOAEL) 1000 mg/kg olduğu bildirilmiştir (Deshmukh & ark., 2017). Ek olarak, turunç içeren ürünlerin miyokard enfarktüsü veya felç gibi daha ciddi sonuçlar üzerindeki etkisini inceleyen hiçbir çalışma yok gibi görünmektedir (Haaz & ark., 2006). Üstelik fazla kilolu veya obez olan birçok kişi de hipertansiftir; bu nedenle, hipertansif popülasyonları kullanan güvenlik çalışmalarına, bununla birlikte, özellikle bitki-ilaç etkileşimleri ve uygun dozaj konusunda güvenliğini doğrulamak için daha uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

Arbo, M. D., Schmitt, G. C., Limberger, M. F., Charão, M. F., Moro, Â. M., Ribeiro, G. L., ... & Limberger, R. P. (2009). Subchronic toxicity of *Citrus aurantium* L.(Rutaceae) extract and p-synephrine in mice. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 114-117.

Astrup, A. (2000). Thermogenic drugs as a strategy for treatment of obesity. *Endocrine*, 13(2), 207-212.

Barceloux, D. G. (2008). "Citrus Oil and Limonene," in *Medical Toxicology of Natural Substances*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, USA, 635–643.

Bent, S., Padula, A., & Neuhaus, J. (2004). Safety and efficacy of *Citrus aurantium* for weight loss. *The American journal of cardiology*, 94(10), 1359-1361.

Calapai, G., Firenzuoli, F., Saitta, A., Squadrito, F., Arlotta, M. R., Costantino, G., & Inferrera, G. (1999). Antiobesity and cardiovascular toxic effects of *Citrus aurantium* extracts in the rat: a preliminary report. *Fitoterapia*, 70(6), 586-592.

Choi, B. K., Kim, T. W., Lee, D. R., Jung, W. H., Lim, J. H., Jung, J. Y., ... & Suh, J. W. (2015). A polymethoxy flavonoids-rich *Citrus aurantium* extract ameliorates ethanol-induced liver injury through modulation of AMPK and Nrf2-related signals in a binge drinking mouse model. *Phytotherapy Research*, 29(10), 1577-1584.

Colker, C. M., Kaiman, D. S., Torina, G. C., Perlis, T., & Street, C. (1999). Effects of *Citrus aurantium* extract, caffeine, and St. John's wort on body fat loss, lipid levels, and mood states in overweight healthy adults. *Current Therapeutic Research*, 60(3), 145-153.

De Moraes Pultrini, A., Galindo, L. A., & Costa, M. (2006). Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life sciences*, 78(15), 1720-1725.

Deshmukh, N. S., Stohs, S. J., Magar, C. C., Kale, A., & Sowmya, B. (2017). Bitter orange (*Citrus aurantium* L.) extract subchronic 90-day safety study in rats. *Toxicology reports*, 4, 598-613.

Di Marco, M. P., Edwards, D. J., Wainer, I. W., & Ducharme, M. P. (2002). The effect of grapefruit juice and seville orange juice on the pharmacokinetics of dextromethorphan: the role of gut CYP3A and P-glycoprotein. *Life sciences*, 71(10), 1149-1160.

Firenzuoli, F., Gori, L., & Galapai, C. (2005). Adverse reaction to an adrenergic herbal extract (*Citrus aurantium*). *Phytomedicine*, 12(3), 247-248.

Fugh-Berman, A., & Myers, A. (2004). *Citrus aurantium*, an ingredient of dietary supplements marketed for weight loss: current status of clinical and basic research. *Experimental biology and medicine*, 229(8), 698-704.

Haaz, S., Fontaine, K. R., Cutter, G., Limdi, N., Perumean-Chaney, S., & Allison, D. B. (2006). *Citrus aurantium* and synephrine alkaloids in the treatment of overweight and obesity: an update. *Obesity reviews*, 7(1), 79-88.

Hosseini, A., Sadeghnia, H. R., & Rajabian, A. (2016). Protective effects of peel and seed extracts of *Citrus aurantium* on glutamate-induced cytotoxicity in PC12 cell line. *Folia neuropathologica*, 54(3), 265-272.

Kalman, D. S., Colker, C. M., Shi, Q., & Swain, M. A. (2000). Effects of a weight-loss aid in healthy overweight adults: double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current therapeutic research*, 61(4), 199-205.

Kang, S. R., Park, K. I., Park, H. S., Lee, D. H., Kim, J. A., Nagappan, A., ... & Kim, G. S. (2011). Anti-inflammatory effect of flavonoids isolated from Korea *Citrus aurantium* L. on lipopolysaccharide-induced mouse macrophage RAW 264.7 cells by blocking of nuclear factor-

kappa B (NF- κ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathways. *Food Chemistry*, 129(4), 1721-1728.

Karabıyıklı, Ş., Değirmenci, H., & Karapınar, M. (2014). Inhibitory effect of sour orange (*Citrus aurantium*) juice on *Salmonella Typhimurium* and *Listeria monocytogenes*. *LWT-Food Science and Technology*, 55(2), 421-425.

Khan, H., Nabavi, S. M., & Habtemariam, S. (2018). Anti-diabetic potential of peptides: Future prospects as therapeutic agents. *Life sciences*, 193, 153-158.

Khan, H., Nabavi, S. M., Sureda, A., Mehterov, N., Gulei, D., Berindan-Neagoe, I., ... & Atanasov, A. G. (2018). Therapeutic potential of songorine, a diterpenoid alkaloid of the genus *Aconitum*. *European journal of medicinal chemistry*, 153, 29-33.

Kim, J. A., Park, H. S., Kang, S. R., Park, K. I., Lee, D. H., Nagappan, A., ... & Kim, G. S. (2012). Suppressive effect of flavonoids from Korean *Citrus aurantium* L. on the expression of inflammatory mediators in L6 skeletal muscle cells. *Phytotherapy Research*, 26(12), 1904-1912.

Lee, S. H., Yumnam, S., Hong, G. E., Raha, S., Venkatarama Gowda Saralamma, V., Lee, H. J., ... & Kim, G. S. (2015). Flavonoids of Korean *Citrus aurantium* L. induce apoptosis via intrinsic pathway in human hepatoblastoma HepG2 cells. *Phytotherapy research*, 29(12), 1940-1949.

Lim, S. W., Lee, D. R., Choi, B. K., Kim, H. S., Yang, S. H., Suh, J. W., & Kim, K. S. (2016). Protective effects of a polymethoxy flavonoids-rich *Citrus aurantium* peel extract on liver fibrosis induced by bile duct ligation in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 9(12), 1158-1164.

Lin, S. P., Wu, P. P., Hou, Y. C., Tsai, S. Y., Wang, M. J., Fang, S. H., & Chao, P. D. L. (2011). Different influences on tacrolimus pharmacokinetics by coadministrations of Zhi Ke and Zhi Shi in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011. Accessed 27 December 2021 at <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/751671/>.

Liu, L., Shan, S., Zhang, K., Ning, Z. Q., Lu, X. P., & Cheng, Y. Y. (2008). Naringenin and hesperetin, two flavonoids derived from *Citrus aurantium* up-regulate transcription of adiponectin. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(10), 1400-1403.

Malhotra, S., Bailey, D. G., Paine, M. F., & Watkins, P. B. (2001). Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 69(1), 14-23.

Moraes, T. M., Kushima, H., Moleiro, F. C., Santos, R. C., Rocha, L. R. M., Marques, M. O., ... & Hiruma-Lima, C. A. (2009). Effects of limonene and essential oil from *Citrus aurantium* on gastric mucosa: role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chemico-Biological Interactions*, 180(3), 499-505.

Ouedrhiri, W., Bouhdid, S., Balouiri, M., Lalami, A. E. O., Moja, S., Chahdi, F. O., & Greche, H. (2015). Chemical composition of *Citrus aurantium* L. leaves and zest essential oils, their antioxidant, antibacterial single and combined effects. *J. Chem. Pharm. Res*, 7(1), 78-84.

Park, J., Kim, H. L., Jung, Y., Ahn, K. S., Kwak, H. J., & Um, J. Y. (2019). Bitter orange (*Citrus aurantium* Linné) improves obesity by regulating adipogenesis and thermogenesis through AMPK activation. *Nutrients*, 11(9), 1988.

Park, K. I., Park, H. S., Kim, M. K., Hong, G. E., Nagappan, A., Lee, H. J., ... & Kim, G. S. (2014). Flavonoids identified from Korean *Citrus aurantium* L. inhibit Non-Small Cell Lung Cancer growth in vivo and in vitro. *Journal of Functional Foods*, 7, 287-297.

Pellati, F., Benvenuti, S., Melegari, M., & Firenzuoli, F. (2002). Determination of adrenergic agonists from extracts and herbal products of *Citrus aurantium* L. var. *amara* by LC. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29(6), 1113-1119.

Penzak, S. R., Acosta, E. P., Turner, M., Edwards, D. J., Hon, Y. Y., Desai, H. D., & Jann, M. W. (2002). Effect of Seville orange juice and grapefruit juice on indinavir pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(10), 1165-1170.

Penzak, S. R., Jann, M. W., Cold, J. A., Hon, Y. Y., Desai, H. D., & Gurley, B. J. (2001). Seville (sour) orange juice: synephrine content and cardiovascular effects in normotensive adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 41(10), 1059-1063.

Ratamess, N. A., Bush, J. A., Stohs, S. J., Ellis, N. L., Vought, I. T., O'Grady, E. A., ... & Faigenbaum, A. D. (2018). Acute cardiovascular effects of bitter orange extract (p-synephrine) consumed alone and in combination with caffeine in human subjects: A placebo-controlled, double-blind study. *Phytotherapy Research*, 32(1), 94-102.

Ríos-Hoyo, A., & Gutiérrez-Salmeán, G. (2016). New dietary supplements for obesity: What we currently know. *Current obesity reports*, 5(2), 262-270.

Rodrigues, M., Alves, G., & Falcão, A. (2013). Investigating herb–drug interactions: the effect of Citrus aurantium fruit extract on the pharmacokinetics of amiodarone in rats. *Food and chemical toxicology*, 60, 153-159.

Rossato, L. G., Costa, V. M., Limberger, R. P., de Lourdes Bastos, M., & Remião, F. (2011). Synephrine: from trace concentrations to massive consumption in weight-loss. *Food and chemical toxicology*, 49(1), 8-16.

Rousef P, Perez-Cacho R. (2007). Berger R.G., editor. Citrus flavor. Flavours and fragrances: chemistry, bioprocessing and sustainability, Springer Science & Business Media.

Rupasinghe, H. V., Sekhon-Loodu, S., Mantso, T., & Panayiotidis, M. I. (2016). Phytochemicals in regulating fatty acid β -oxidation: Potential underlying mechanisms and their involvement in obesity and weight loss. *Pharmacology & therapeutics*, 165, 153-163.

Shara, M., Stohs, S. J., & Mukattash, T. L. (2016). Cardiovascular safety of oral p-synephrine (bitter orange) in healthy subjects: a randomized placebo-controlled cross-over clinical trial. *Phytotherapy research*, 30(5), 842-847.

Shara, M., Stohs, S. J., & Smadi, M. M. (2018). Safety evaluation of p-synephrine following 15 days of oral administration to healthy subjects: A clinical study. *Phytotherapy Research*, 32(1), 125-131.

Shen, C. Y., Lin, J. J., Jiang, J. G., Wang, T. X., & Zhu, W. (2020). Potential roles of dietary flavonoids from Citrus aurantium L. var. amara Engl. in atherosclerosis development. *Food & function*, 11(1), 561-571.

Stohs, S. J. (2017). Safety, efficacy, and mechanistic studies regarding Citrus aurantium (bitter orange) extract and p-synephrine. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1463-1474.

Stohs, S. J., & Ratamess, N. A. (2017). Effects of p-synephrine in combination with caffeine: a review. *Nutrition and Dietary Supplements*, 9, 87-96.

Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M. (2011). A review of the receptor-binding properties of p-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011.

Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M. (2011). The safety of Citrus aurantium (bitter orange) and its primary protoalkaloid p-synephrine. *Phytotherapy Research*, 25(10), 1421-1428.

Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M. (2012). A review of the human clinical studies involving Citrus aurantium (bitter orange) extract and its primary protoalkaloid p-synephrine. *International journal of medical sciences*, 9(7), 527-538.

Stricker, E. M., & Verbalis, J. G. (1991). Caloric and noncaloric controls of food intake. *Brain research bulletin*, 27(3-4), 299-303.

Suntar, I., Khan, H., Patel, S., Celano, R., & Rastrelli, L. (2018). An overview on *Citrus aurantium* L.: Its functions as food ingredient and therapeutic agent. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

Verpeut, J. L., Walters, A. L., & Bello, N. T. (2013). *Citrus aurantium* and *Rhodiola rosea* in combination reduce visceral white adipose tissue and increase hypothalamic norepinephrine in a rat model of diet-induced obesity. *Nutrition research*, 33(6), 503-512.

Zhao, H. Y., Yang, L., Wei, J., Huang, M., & Jiang, J. G. (2012). Bioactivity evaluations of ingredients extracted from the flowers of *Citrus aurantium* L. var. *amara* Engl. *Food chemistry*, 135(4), 2175-2181.

Nutrigenetik ve Kişiselleştirilmiş Diyet

Gökhan DEGE¹
Betül DEMİR²

Giriş

Hastalıkların genetik temeline ve risk faktörlerine ilişkin artan bir anlayışla, genetiğin yakında sağlık hizmetlerinde devrim yaratacağı beklenmektedir. Bir hastanın genomunu bilmek, geleneksel "herkese uyan tek beden" yaklaşımının aksine, gelecekteki hastalık riskini daha doğru bir şekilde tahmin etmemizi ve kişiselleştirilmiş tedavi ve önleme stratejilerini reçete etmemizi sağlayacaktır. Ayrıca tedavinin kişiselleştirilmesine ek olarak hem çevre hem de yaşam tarzı göz önünde bulundurulsa da insanların genomlarının önemine vurgu yapılmaktadır (Loos, 2019). Yapılan çalışmalarda bireylerin genotiplerinin kilo verme, kiloyu koruma ve lipitler, insülin direnci ve kan basıncı gibi ilgili metabolik özelliklerdeki değişiklikler üzerindeki diyet müdahalelerini değiştirdiği gözlenmektedir (Lu, 2014).

Nutrigenetik/nutrigenomik sadece hastalıkların teşhisi ve hastalıkların tedavisinde değil, aynı zamanda hem temel hem de klinik araştırmalar yoluyla sağlık ve zindeliği teşvik etmede de önemli bir rol oynar ve hem kişiselleştirilmiş beslenmenin hem de hassas sağlık hizmetlerinin geleceği için kritik öneme sahiptir (Marcum, 2020). Ancak mevcut bulguların kişiselleştirilmiş diyet müdahalelerine dönüştürülmesi ve işlevsel hala getirilmesi karşılaşılabilecek zorlukların başında gelmektedir (Lu, 2014).

Nutrigenetik/nutrigenomik

Hem nutrigenetik hem de nutrigenomik, yalnızca kamu literatüründe değil, aynı zamanda profesyonel beslenme ve sağlık literatüründe de sıklıkla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Nutrigenetiğin temel amacı, özellikle tek nükleotid polimorfizmi (SNP) olarak genetik varyasyonun, bireyin diyet alımına verdiği yanıt üzerindeki etkisini, özellikle genetik varyasyonun bireyin metabolik durumunu nasıl etkilediği açısından araştırmaktır (Ordovas & Mooser, 2004). Örneğin, bir bireyin kafeine yanıtı, CYP1A2 genindeki genetik polimorfizm nedeniyle değişir (Cornelis, 2002). Özetle, nutrigenetik, bir bireyin genotip kompozisyonunun diyet alımına fenotipik yanıtı nasıl etkilediği ile ilgilidir.

Nutrigenomik'in kökleri İnsan Genom Projesi'nde ve özellikle postgenomik çağda ve yüksek verimli omik teknolojilerindedir. Nutrigenomiğin amacı ise, özellikle epigenomik (örneğin, histon metilasyonu), transkriptomik (örn., RNA transkripsiyonu), proteomik (örn., protein sentezi) ve metabolomik (örn., metabolit sentezi) yüksek verimli testler yoluyla diyet ve beslenmenin gen ekspresyonu üzerindeki etkisini araştırmaktır (Sales, Pellegrini & Goersch, 2014). Özetle nutrigenomik, besinlerin genom ve gen ekspresyonuna etkisi ile ilgilenirken; nutrigenetik ise genetik farklılıkların beslenme ile hastalık ilişkisi üzerindeki etkisini incelemektedir.

Nutrigenetik, tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) formundaki (i) spesifik genetik varyantların, diyet bileşenlerine verilen yanıtın modülasyonundaki rolünü ve sağlık durumu ve (ii) beslenme ile ilgili hastalıklara yatkınlık üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere bu tür etkileşimin

¹ Öğr. Gör. Dr. Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi

² Diyetisyen, Gençlik Spor Bakanlığı

etkilerini inceleyen bilim dalı olan beslenme genomu alanı olarak da tanımlanabilir (Ferguson & ark., 2016; Simopoulos, 2010). Böylece, nutrigenetiğin birincil amacı, yalnızca vücut ağırlığı kaybıyla sonuçlanmayan, aynı zamanda Tip 2 diyabet (T2DM), hipertansiyon, dislipidemiler ve kardiyovasküler hastalık (CVD) gibi metabolik bozuklukları önleyen etkili, kişiselleştirilmiş beslenme stratejileri tasarlamaktır.

Nutrigenetik, fenilketonüri gibi bazı nadir monogenik hastalıklarda onlarca yıldır kullanılmaktadır ve yaygın multifaktöriyel bozuklukları klinik tezahürlerinden on yıllar önce önlemek için bireyin genetik yapısına dayalı kişiselleştirilmiş diyet önerileri için bir temel sağlama potansiyeline sahiptir (Ordovas & Mooser, 2004).

Genomumuzdaki birkaç genin besinlerin metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Varyantları, yetişkinlerde hipokalorik diyetlere ve/veya fiziksel aktivite programlarına yanıt olarak vücut ağırlığı kaybı ile ilgili olan ana genler, lipid metabolizması ve adipogenezin düzenlenmesinde yer alır; diğerleri karbonhidrat metabolizması, enerji alımı ve harcaması ve sirkadiyen sistemle ilgilidir (Goni & ark., 2015). Ayrıca tat, koku alma ve doku ile ilgili genlerdeki varyantların, beslenme ile ilgili koşullara duyarlılığı etkileyen belirli gıdalar için algı ve tercihleri etkileyebileceği de gösterilmiştir (Pirecone & ark., 2019).

Gen-çevre etkileşimi

Genler, yüksek riskli genetik profile sahip bir kişi gen-çevre etkileşimi fenomeninde yüksek riskli çevresel faktörlere maruz kaldığında hastalıkların ortaya çıkmasını tetikleyebilir (Hunter, 2005). Obezite ve tip 2 diyabet gibi karmaşık metabolik hastalıkların giderek daha fazla genetik temeli ortaya çıkarılmıştır, ancak şimdiye kadar tanımlanan genetik varyantlar (Fuchsberger & ark., 2016; Locke & ark., 2015; Scott & ark., 2012; Speliotes & ark., 2010), hastalıkların kalıtsallığının yalnızca küçük bir bölümünü açıklayarak, sözde "eksik" kalıtsallığı akla getirmektedir (Manolio & ark., 2009). Örneğin, Antropometrik Özelliklerin Genetik Araştırması (GIANT) konsorsiyumu tarafından yapılan son GWAS, toplam 97 BMI ile ilişkili lokus tanımladı; bununla birlikte, bu lokuslar BMI varyasyonunun sadece %2.7'sini oluşturmaktadır (Locke & ark., 2015). Araştırmacıların daha önce tanımladığı gibi (Franks & Pare, 2016; Hruby & ark., 2016; Lu, 2014), gen-çevre etkileşiminin araştırılmasının önemi iyi bilinmektedir ve obezitenin eksik kalıtsallığı kısmen genetik varyasyonlar ile yaşam tarzı ve diyet faktörleri gibi çevresel faktörler arasındaki etkileşimlerden kaynaklanabilir. Ancak kardiyovasküler hastalıklarda gen-diyet etkileşimlerine ilişkin ön sonuçlar, mevcut deneysel tasarımların sınırlamaları nedeniyle çoğunlukla yetersizdir (Ordovas & Mooser, 2004).

Gen-hastalık ilişkisi

Epidemiyolojik çalışmalar, belirli diyetlerin ve yaşam tarzlarının, genetik olarak yüksek risk altındaki yetişkinler arasında obezite riskini vurguladığını tutarlı bir şekilde göstermiştir (Tablo 1). Örneğin, tekrarlanabilir kanıtlar, şekerle tatlandırılmış içeceklerin (Olsen & ark., 2016; Qi & ark., 2012), kızarmış gıda tüketiminin (Qi & ark., 2014), fiziksel aktivitenin ve hareketsiz yaşam tarzlarının (Tyrrell & ark., 2017; Qi & ark., 2012) obezite ile ilişkili genetik varyantlarla etkileşime girdiğini göstermiştir. Ayrıca kilo verme ve korunmanın belirlenmesinde gen-diyet etkileşimini desteklemek umut verici görünmektedir (Lu, 2014). Nutrigenetik ve nutrigenomik çalışmalar, nesiller arası etkileri olsa bile Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik bozuklukların önlenmesini iyileştirmek için önemli fırsatlar sunmaktadır (Franzago & ark., 2020)

Tablo 1. Genetik Olarak Yüksek Risk Altındaki Bireylerde Obezite Riskini Artırabilecek Olumsuz Yaşam Tarzı ve Diyet Faktörleri

Faktörler	Kaynaklar
------------------	------------------

Şekerle tatlandırılmış içeceklerin yüksek alımı	(11–12)
Kızarmış yiyeceklerin yüksek alımı	(13)
Yüksek doymuş yağ asitleri alımı	(16)
Hareketsiz bir yaşam tarzı (uzun süreli TV izleme ile belirtilir)	(14,15)
Uyku karakteristikleri	(17)
Fiziksel olarak hareketsiz yaşam tarzı	(14–15)

Genomik analiz

Çevrimiçi genomik şirketler doğrudan tüketicilere (DTC) genetik testler sunmaktadır ve çalışma modelleri basittir. Müşteriler tükürük örneği gönderir ve DNA ekstraksiyonu ve genomları boyunca binlerce genetik varyantın genotiplenmesi için birkaç yüz dolar ödemektedirler. Dört ila altı hafta sonra, sağlık hizmeti sağlayıcılarını veya genetik danışmanlar dahil edilmeden, müşteriler genetik yatkınlıkları hakkında onları bilgilendiren “kişiselleştirilmiş” bir rapor almaktadırlar. Raporlar, yaşamı değiştiren belirli hastalıklardan (örn. Parkinson hastalığı, fenilketonüri, çölyak hastalığı) genel görünüm, duyarlar ve davranış özelliklerine (örn. göz ve saç rengi, uyanma saati, tat tercihi) kadar değişmektedir. Ancak asıl soru, “kişiselleştirilmiş” tavsiyeler için yeterli bilimsel kanıt olup olmadığıdır (Loos, 2019).

Son on yılda, farklı şirketler tarafından yaklaşık 2 milyonun üzerinde doğrudan tüketiciye yönelik test satılmıştır. Bu testler herhangi bir tıbbi reçete olmadan internet üzerinden sipariş edilebilir ve genellikle klinik ve tıbbi cihaz/hizmetleri kapsayan daha katı olan mevzuat atlanarak “yaşam tarzı” genetik testi etiketi altında sunulur (Burke & Trinidad, 2016; Hurlimann & ark., 2017). Bu prosedürlerde, verilerin yorumlanmasının karmaşıklığı, sonuçların klinik önemine ilişkin şüpheler ve bilgilerin yönetimi dahil olmak üzere etik ve yasal konular yer almaktadır. Ayrıca, bir nutrigenetik testin kimin için ve ne ölçüde klinik olarak yararlı kabul edildiğinin belirlenmesi tartışmalı olabilir. Yukarıdakilere ek olarak, tüketici/hasta için potansiyel sonuçlarının anlamı ve kapsamı hakkında oluşan kafa karışıklığı ciddi bir şekilde sorgulanmıştır, çünkü bu tür testler gerçekçi olmayan umutlar üretebilir veya yanlış bir güvenlik duygusuna veya aşırı endişeye neden olabilir. Bu tartışma halen devam etse de nutrigenetik paneller için hem ön test hem de test sonrası genetik danışmanlığın verilmesi gerektiğinin altını çiziyoruz.

Nutrigenomik ve kişiselleştirilmiş diyet

Gelecekte, daha etkili hastalık önleme ve tedaviye dönüşmesi gereken kişiselleştirilmiş davranış değişiklikleri önermek için genomik temelli bilgi kullanılacaktır (Ordovas & Mooser, 2004). Spesifik genotipe bağlı olarak, farklı bireyler lipitleri, karbonhidratları ve folatı farklı şekillerde metabolize eder ve aynı diyetlere spesifik bir yanıt verir. Nutrigenetik testler, şu anda farklı koşullar altındaki hastalarda uygun bir diyetin seçilmesi için belirli durumlarda kullanılmaktadır (Marcum, 2020).

Beslenmeyi kişiselleştirmenin temel amacı, her bireyin kendi kişisel sağlığına ilişkin tahmine dayalı bilgilerle, hastalıkları önleyen ve sağlık potansiyelini en üst düzeye çıkaran diyetlere yönlendirilmesini sağlamaktır. Böyle bir hedefe ulaşmak için ihtiyaç duyulan bilim, metabolitlerin, proteinlerin, transkriptlerin, genlerin ve mikrobiyotanın moleküler izlerine dayanan yeni, doğru ve tahmine dayalı sağlık ölçümleri aracılığıyla genişleyecektir. Kişiselleştirilmiş beslenme ihtiyacı, insanların metabolik, fizyolojik ve genetik olarak farklı olduklarının ve bu nedenle gıda bileşenlerine farklı tepkiler verdiklerinin kabulünden kaynaklanmaktadır (Panagiotou & Nielsen, 2009). Bu farklılıklar sadece genetik değil aynı zamanda yaşa, mevcut yaşam tarzına ve şu andakinden daha önceki yaşam tarzına kadar uzanmaktadır (Zivkovic & ark., 2009).

Özellikle, spesifik genetik varyantlar, diyet bileşenlerine ve besin gereksinimlerine verilen yanıtı etkileyebilir ve bunun tersine, diyetin kendisi gen ekspresyonunu modüle edebilir (Franzago & ark., 2020). Beslenme ile ilgili genetik varyantlar arasından bir örnek verecek olursak, vücut ağırlığını ve vücut kompozisyonunu etkileyen FTO genindeki SNP'ler kilit bir rol oynar. Aslında, FTO rs9939609 AA genotipinin taşıyıcılarının, A risk alelini taşımayanlardan daha fazla obez olması daha olasıdır (Frayling & ark., 2007). Bu varyant, poligenetik obezite için en güçlü risk faktörlerinden biri olarak kabul edilir. Bununla birlikte, A risk aleli tarafından indüklenen obeziteye karşı artan duyarlılığın, fiziksel aktivite veya enerji alımındaki azalma ile değiştirilebileceği gösterilmiştir. Bu, birkaç bulaşıcı olmayan hastalıklara genetik duyarlılığın, pozitif yaşam tarzı değişiklikleri yoluyla nasıl modüle edilebileceğine dair bir örnek sunmaktadır (Hetherington & Cecil, 2010). Özetle, nutrigenomik, yeme (ve diğer yaşam tarzı) davranışlarında daha büyük, daha uygun ve sürekli değişiklikleri kolaylaştırabilecek kişiselleştirilmiş beslenme müdahalelerinin geliştirilmesinde uygulamalara sahip olabilir (Mathers, 2017). Diyet müdahalesi yoluyla epigenetik modifikasyonların tersine çevrilebilirliğinin, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerin neden olduğu bozulmaları önleyebilir (Franzago & ark., 2020).

Kișiselleştirilmiş diyetlerin ticarileştirilmesi

Kişisel sağlığa ulaşmak, tüm diyetlerin sadece ara sıra uygulanabilen değil, kişisel olmasını gerektirecektir (McCabe-Sellers & ark., 2009). Bazı genetik test şirketi müşterilerin genotip verilerine dayanarak, diğer şeylerin yanı sıra, daha kolay kilo vermelerine, vücutlarının egzersiz sırasında hangi besinleri tercih ettiğini ve hangi tür antrenmanın en etkili olduğunu belirlemelerine yardımcı olmak için "genetik olarak uyumlu diyetler" tasarlayabileceklerini iddia etmektedir. Gıda şirketleri, 30'a kadar gen polimorfizminin genetik analizine dayalı olarak bu tür bireyler için diyetler oluşturmuştur. Ancak bilim adamları, bu sonuçların çoğu için, araştırmaların bu tür cesur iddiaları destekleyecek kanıtları oluşturmadığından ve müşterilerin raporları yorumlamak için yeterli iç görüye sahip olmadığından dikkatli olmaları konusunda uyarılmaktadır (Guasch-Ferre, Dashti & Merino, 2008; Webborn & ark., 2015).

Her bireye bir günde tüm yiyecekleri dağıtan tüm diyet planları bireyin beslenme ihtiyacını karşılayabilir, ancak bu tür yaklaşımlar açık gıda pazarındaki çeşitliliğin geleneksel sevincini yok eder ve tek başına bu diyetlerin bu nedenle sürdürülebilir olması pek olası değildir. Her birey için diyet ihtiyaçlarını analiz etme yeteneğini birleştiren ve yine de kişisel seçimlere izin veren bilgiye dayalı gıda sistemlerine ihtiyaç vardır. Bireysel metabolik, performans ve hatta bilişsel ihtiyaçlara dayalı diyetler geliştirmek ilk adımdır ve bu amaca yönelik gıda ürünleri ve cihazları şimdiden ticari sektöre ulaşmaktadır (McCabe-Sellers & ark., 2009). Bu teknoloji, bireylerin yemek seçimleri yapmasına ve bu yemeği temel malzemelerden üretmesine olanak tanıyabilir. Bu bilgilere ek olarak gıda pazarı tüketicinin bireysel tercihleri tarafından yönlendirilmektedir. Diyetleri dengesiz olan bireylerin yine de diyetlerindeki besinleri duyuşal olarak çekici bulduğu, besin seçiminde çoğunlukla bu duyuşal etki ile seçim yaptıkları görülmektedir. Tat algısıyla ilgili genlerdeki yaygın polimorfizmler, popülasyonlar içinde ve popülasyonlar arasında gıda tercihleri ve beslenme alışkanlıklarındaki bazı bireysel farklılıklardan sorumlu olabilir (Garcia-Bailo & ark., 2009). Biyolojik açıdan bakıldığında, yalnızca tat alma duyusu doğuştan gelir (Chandrashekar & ark., 2006). Duyuşal tercihlerin dengesi - koku alma, doku ve ses - neredeyse tamamen öğrenilir (Beaucamp & Mennella, 2009). Yani belirli bir aromayı ne kadar çekici ya da itici bulursak bulalım, bu tercihi bizim kişisel olarak edindiğimiz anlamına gelmektedir (Crowhurst & ark., 2008). Tüm bu sebeplerle kişisel diyetleri tasarlamak için öncelikle insan davranışlarının çeşitliliğini, besinlerin tatlarını algılama biçimlerini de anlayarak işe başlamak gerekmektedir. Son olarak geline aşamada bir sonraki adım ise genetik sağlık ihtiyaçlarını duyuşal tercihlerle eş zamanlı olarak organoleptik temelli, kişiselleştirilmiş gıdalarla eşleştirmektir (Garcia-Bailo & ark., 2009).

Sonuç

Son dönemlerde hastalıkların teşhis ve tedavisinde yeni yollar aramaya yönelik çalışmalar bilim insanlarının ilgilerini nutrigenetik / nutrigenomik kavramları üzerine yoğunlaştırmıştır. Nutrigenomik gelişmekte olan genç bir bilim dalıdır (Mathers, 2017). Son dönemlere kadar elde edilen olumlu sonuçlar, hastalıklara genetik yatkınlığı, diyet tercihini belirleyen genetik varyantları ve metabolitleri, ayrıca fenotipleri ve ara metabolitleri dikkate alan hassas diyet müdahalelerini destekleme eğilimindedir (Heinza & Qi, 2017). Nutrigenomiklerin uzun vadeli hedefi, bireyin “bağırsak yapısını” oluşturan mikrobiyomunu da içeren kişiselleştirilmiş beslenme omik profilini elde etmek ve entegre etmektir (Dimitrov, 2011). Diyet müdahaleleri aracılığıyla epigenetik modifikasyonlar tersine çevrilebilir ve çevresel etkenlerin neden olduğu olumsuz sonuçlar önleyebilir gibi görünmektedir (Franzago & ark., 2020).

Beslenmeyi kişiselleştirmenin temel amacı, her bireyin kendi kişisel sağlığına ilişkin tahmine dayalı bilgilerle, hastalıkları önleyen ve sağlık potansiyelini en üst düzeye çıkaran diyetlere yönlendirilmesini sağlamaktır. Kişiselleştirilmiş diyetleri tasarlarken bireylerin tat algısının şekillenmesinde önemli yeri olan genlerdeki yaygın polimorfizmleri anlamak ne kadar önemliyse; sonradan öğrenilen ve çevresel etkenlerle oluşan davranışların da nasıl geliştiğini anlamak o kadar önemlidir. Genom analizi yapan şirketler ve gıda şirketleri tarafından tüketicilere doğrudan kullanabilecekleri kişiselleştirilmiş tavsiyeleri içeren raporlar ve diyetler sunulmaktadır. Bu şirketler önerdikleri diyetleri gen polimorfizmlerinin genetik analizi temeline dayandırmaktadır. Ancak bu iddiaları doğrulayacak yeterli bilimsel kanıt mevcut değildir ve tüketiciler bu raporları yaşamlarına entegre edecek iç görüye sahip olmayabilir. Her ne kadar genom modeller, mekanik beslenme araştırmalarını dönüştürmek için büyük bir potansiyele sahip olsalar da daha az araştırılmış genomik yapısal varyasyon türlerinin rollerini anlamak için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKÇA

Beauchamp, G. K., & Mennella, J. A. (2009). Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 48, S25-S30.

Burke, W., & Trinidad, S. B. (2016). The deceptive appeal of direct-to-consumer genetics. *Annals of internal medicine*, 164(8), 564-565.

Carlberg, C., Ulven, S. M., & Molnár, F. (2016). *Nutrigenomics*. Springer.

Casas-Agustench, P., Arnett, D. K., Smith, C. E., Lai, C. Q., Parnell, L. D., Borecki, I. B., ... & Ordovás, J. M. (2014). Saturated fat intake modulates the association between an obesity genetic risk score and body mass index in two US populations. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(12), 1954-1966.

Celis-Morales, C., Lyall, D. M., Guo, Y., Steell, L., Llanas, D., Ward, J., ... & Gill, J. M. (2017). Sleep characteristics modify the association of genetic predisposition with obesity and anthropometric measurements in 119,679 UK Biobank participants. *The American journal of clinical nutrition*, 105(4), 980-990.

Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N. J., & Zuker, C. S. (2006). The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, 444(7117), 288-294.

Cornelis, M. C. *Coffee intake*. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012; 108: 293–322. doi: 10.1016. B978-0-12-398397-8.00012-5.[Abstract][CrossRef][Google Scholar].

Crowhurst, R. N., Gleave, A. P., MacRae, E. A., Ampomah-Dwamena, C., Atkinson, R. G., Beuning, L. L., ... & Laing, W. A. (2008). Analysis of expressed sequence tags from Actinidia: applications of a cross species EST database for gene discovery in the areas of flavor, health, color and ripening. *BMC genomics*, 9(1), 1-26.

Dimitrov, D. V. (2011). The human gutome: nutrigenomics of the host–microbiome interactions. *Omic: a journal of integrative biology*, 15(7-8), 419-430.

Ferguson, L. R., De Caterina, R., Görman, U., Allayee, H., Kohlmeier, M., Prasad, C., ... & Martinez, J. A. (2016). Guide and position of the international society of nutrigenetics/nutrigenomics on personalised nutrition: part 1-fields of precision nutrition. *Lifestyle Genomics*, 9(1), 12-27.

Franks, P. W., & Paré, G. (2016). Putting the genome in context: gene-environment interactions in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 16(7), 1-14.

Franzago, M., Santurbano, D., Vitacolonna, E., & Stuppia, L. (2020). Genes and diet in the prevention of chronic diseases in future generations. *International journal of molecular sciences*, 21(7), 2633.

Frayling, T. M., Timpson, N. J., Weedon, M. N., Zeggini, E., Freathy, R. M., Lindgren, C. M., ... & McCarthy, M. I. (2007). A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*, 316(5826), 889-894.

Fuchsberger, C., Flannick, J., Teslovich, T. M., Mahajan, A., Agarwala, V., Gaulton, K. J., ... & Koistinen, H. A. (2016). The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*, 536(7614), 41-47.

Garcia-Bailo, B., Toguri, C., Eny, K. M., & El-Sohemy, A. (2009). Genetic variation in taste and its influence on food selection. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 13(1), 69-80.

Goni, L., Cuervo, M., Milagro, F. I., & Martínez, J. A. (2015). Future perspectives of personalized weight loss interventions based on nutrigenetic, epigenetic, and metagenomic data. *The Journal of nutrition*, 146(4), 905S-912S.

Guasch-Ferré, M., Dashti, H. S., & Merino, J. (2018). Nutritional genomics and direct-to-consumer genetic testing: an overview. *Advances in Nutrition*, 9(2), 128-135.

Heianza, Y., & Qi, L. (2017). Gene-diet interaction and precision nutrition in obesity. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 787.

Hetherington, M. M., & Cecil, J. E. (2010). Gene-environment interactions in obesity. *Frontiers in eating and weight regulation*, 63, 195-203.

Hruby, A., Manson, J. E., Qi, L., Malik, V. S., Rimm, E. B., Sun, Q., ... & Hu, F. B. (2016). Determinants and consequences of obesity. *American journal of public health*, 106(9), 1656-1662.

Hunter, D. J. (2005). Gene-environment interactions in human diseases. *Nature reviews genetics*, 6(4), 287-298.

Hurlimann, T., Robitaille, J., Vohl, M. C., & Godard, B. (2017). Ethical considerations in the implementation of nutrigenetics/nutrigenomics. *Personalized medicine*, 14(1), 75-83.

Locke, A. E., Kahali, B., Berndt, S. I., Justice, A. E., Pers, T. H., Day, F. R., ... & Lindström, J. (2015). Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*, 518(7538), 197-206.

Loos, R. J. (2019). From nutrigenomics to personalizing diets: are we ready for precision medicine?. *The American journal of clinical nutrition*, 109(1), 1-2.

Lu, Q. (2014). Gene-diet interaction and weight loss. *Current Opinion in Lipidology*, 25(1), 27-34.

Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorff, L. A., Hunter, D. J., ... & Visscher, P. M. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461(7265), 747-753.

Marcum, J. A. (2020). Nutrigenetics/nutrigenomics, personalized nutrition, and precision healthcare. *Current nutrition reports*, 9(4), 338-345.

Mathers, J. C. (2017). Nutrigenomics in the modern era. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 265-275.

McCabe-Sellers, B. J., Chenard, C. A., Lovera, D., Champagne, C. M., Bogle, M. L., & Kaput, J. (2009). Readiness of food composition databases and food component analysis systems for nutrigenomics. *Journal of food composition and analysis*, 22, S57-S62.

Olsen, N. J., Ängquist, L., Larsen, S. C., Linneberg, A., Skaaby, T., Husemoen, L. L. N., ... & Heitmann, B. L. (2016). Interactions between genetic variants associated with adiposity traits and soft drinks in relation to longitudinal changes in body weight and waist circumference. *The American journal of clinical nutrition*, 104(3), 816-826.

Ordovas, J. M., & Mooser, V. (2004). Nutrigenomics and nutrigenetics. *Current opinion in lipidology*, 15(2), 101-108.

Panagiotou, G., & Nielsen, J. (2009). Nutritional systems biology: definitions and approaches. *Annual review of nutrition*, 29, 329-339.

Precone, V., Beccari, T., Stuppia, L., Baglivo, M., Paolacci, S., Manara, E., ... & Bertelli, M. (2019). Taste, olfactory and texture related genes and food choices: Implications on health status. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 23(3), 1305-1321.

Qi, Q., Chu, A. Y., Kang, J. H., Huang, J., Rose, L. M., Jensen, M. K., ... & Qi, L. (2014). Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. *Bmj*, 348.

Qi, Q., Chu, A. Y., Kang, J. H., Jensen, M. K., Curhan, G. C., Pasquale, L. R., ... & Qi, L. (2012). Sugar-sweetened beverages and genetic risk of obesity. *New England Journal of Medicine*, 367(15), 1387-1396.

Qi, Q., Li, Y., Chomistek, A. K., Kang, J. H., Curhan, G. C., Pasquale, L. R., ... & Qi, L. (2012). Television watching, leisure time physical activity, and the genetic predisposition in relation to body mass index in women and men. *Circulation*, 126(15), 1821-1827.

Sales, N. M. R., Pelegrini, P. B., & Goersch, M. (2014). Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. *Journal of nutrition and metabolism*, 2014.

Saukko, P. M., Reed, M., Britten, N., & Hogarth, S. (2010). Negotiating the boundary between medicine and consumer culture: Online marketing of nutrigenetic tests. *Social science & medicine*, 70(5), 744-753.

Scott, R. A., Lagou, V., Welch, R. P., Wheeler, E., Montasser, M. E., Mägi, R., ... & Wilson, J. F. (2012). Large-scale association analyses identify new loci influencing glycemic traits and provide insight into the underlying biological pathways. *Nature genetics*, 44(9), 991-1005.

Simopoulos, A. P. (2010). Nutrigenetics/nutrigenomics. *Annual review of public health*, 31, 53-68.

Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., ... & Hui, J. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature genetics*, 42(11), 937-948.

Tyrrell, J., Wood, A. R., Ames, R. M., Yaghoobkar, H., Beaumont, R. N., Jones, S. E., ... & Frayling, T. M. (2017). Gene–obesogenic environment interactions in the UK Biobank study. *International journal of epidemiology*, 46(2), 559-575.

Webborn, N., Williams, A., McNamee, M., Bouchard, C., Pitsiladis, Y., Ahmetov, I., ... & Wang, G. (2015). Direct-to-consumer genetic testing for predicting sports performance and talent identification: consensus statement. *British journal of sports medicine*, 49(23), 1486-1491.

Zivkovic, A. M., Wiest, M. M., Nguyen, U., Nording, M. L., Watkins, S. M., & German, J. B. (2009). Assessing individual metabolic responsiveness to a lipid challenge using a targeted metabolomic approach. *Metabolomics*, 5(2), 209-218.

Adolesan Dönemi Beslenme

Gülfer AKÇA¹

Giriş

Toplam Dünya nüfusunun yaklaşık 1.2 milyarı adolesanlardan oluşmaktadır. (Ashok, 2018). Türkiye de var olan 10-19 yaş arası nüfus, toplam nüfusun yaklaşık %15,3'üdür (TÜİK, 2020). Gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere adolesan nüfus giderek artmaktadır. Adolesanların sağlıklı olmak için dengeli beslenmesi ve bunu alışkanlık haline getirmeleri durumunda erişkinlik döneminde ortaya çıkan beslenmeye bağlı hastalıkların azalacağı gerçeği göz ardı edilemez (United Nations System). Çocuk hekimleri tarafından yenidoğan ya da çocukluk çağı yaş grubu kadar yakından takip olmayan adolesanlara ulaşmak zor olabilmektedir. Hem fizyolojik hem de sosyal süreçleri içinde adolesanlar sağlık konusunda bağımsız olmayı isterler ve tavsiye almayı sevmezler.

Psikolojik değişimler nedeniyle çocuk aile bağımlılığını belirgin düzeyde azaltabilir, umursamaz tavır takınarak, daha çok arkadaşlarına yönelebilir. Yemek zamanında arkadaşlarıyla birlikte olmayı, fast food beslenmeyi veya vücut algularından dolayı hiç yememe ya da sağlıksız diyetler yapmayı tercih edebilirler. Bu sebeplerden dolayı uygulanması gereken antropometrik değerlendirmeler ve beslenme açısından uygun bilgilendirmeler çoğunlukla yapılamamaktadır.

Adolesan Dönemde Oluşan Değişikler ve Beslenme

Çocukluktan adolesan döneme geçişte hem hormonal hem psikolojik birçok değişken süreç yaşanırken önemli ölçüde antropometrik ölçümler değişir (Wood, Lane & Cheetham, 2019). Erişkinlikte erişecekleri vücut ağırlığının ve iskelet kitlesinin yarısına, boy uzunluğunun neredeyse dörtte birine bu dönemde ulaşırlar. Cinsiyete göre de deri altı yağ dokusu değişiklik göstermektedir. Kızların deri altı yağ dokusu yaklaşık %23 oranında artış gösterirken, erkeklerin yağ dokusu oranı %12 oranında azalmaktadır. Bu değişimlerin hepsi beslenme ile ilişkilidir. (Duan & ark., 2021)

Fiziksel değişimin yanı sıra biyolojik değişim de ön plandadır. Biyolojik değişim büyüme ve puberte olarak iki yönde gerçekleşir. Kilo artışı ile hızlı boy uzaması ve üreme özelliği kazanmasını sağlayan hormonal sistemdeki değişikliklerin varlığı bu dönemde önem kazanır (Khan, 2019). Tüm bunlarla birlikte sosyolojik ve psikolojik değişim-gelişim devam etmekte olup çocukluktan adolesanlığa, adolesanlıktan erişkinliğe doğru adım adım yol almaktadırlar.

Beslenme bu önemli dönemde yetersiz olursa büyüme olumsuz etkilenir. Kronik beslenme yetersizliği, nutrisyonel boy kısalığı isimleriyle de bilinen nutrisyonel büyüme geriliği yetersiz beslenme durumunda görülmesi kaçınılmazdır. Puberte yaşı gerileyebileceği gibi bu dönemin sürecini sağlıklı geçirmekte zorlaşacaktır (Norris & ark., 2022).

Adolesanların Beslenme İhtiyacına Etki Eden Faktörler

Adolesan dönemde yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, yaşam tarzı, pubertal gelişim aşaması ihtiyaç duyulan enerji ve besin ihtiyacını belirlemektedir. Aynı yaşa sahip adolesanların kalori gereksinimleri aynı olamayacağı gibi, aynı cinsiyete sahip iki ergenin pubertal matürasyonu da aynı hızda veya şekilde gerçekleşmez. İnfantil ve çocukluk çağında kiloya ve yaşa göre olan kalori ihtiyaçları bu dönemde uygulanabilirliğini yitirmektedir. Fiziksel aktivite de adolesanların

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Samsun Üniversitesi

beslenmesinde kalori ihtiyacında büyük önem arz eder. Yaşam tarzına bağlı olarak çok ağır spor yapmayı tercih edenlerden, aşırı sedanter yaşam tarzı olup hareketsiz kalan adolesanlar da çok farklı beslenme alışkanlıklarına sahiptirler.

Adolesanlarda Enerji/Nutrient İhtiyaçlarının Özellikleri

Büyümenin artışıyla beraber enerji ve yapı taşı protein ihtiyacı artmaktadır. Bununla birlikte tüm vitamin ve minerallere ihtiyaç da artar (Diab, 2018). Doku iskelet sisteminin büyümesi, doku sentezinin devamlılığı için gerekli B6, B12, D vitamini, folik asit; hücrelerin fonksiyonlarını gerçekleştirmek için A,C,E vitaminleri, tiamin, niasin, riboflavin beslenme ve/ve ya gıda takviyeleri ile karşılanmalıdır (Lassi & ark., 2017).

Adolesanların Genel Olarak Beslenme Özellikleri

Adolesan dönemle birlikte erkeklerin beslenmesinin daha zenginleştiği, kızların ise fakirleştiği görülmüştür (Das & ark., 2017). Ancak genel olarak bakıldığında hem erkeklerin hem kızların yetersiz, düzensiz ve dengesiz beslenmeleri nedeniyle birçok vitamin ve mineral alımları düşüktür. Bunların en başlıcası demir, çinko ve kalsiyumdur (Lassi & ark., 2017).

Beslenme şekli olarak birçok adolesan hem zamandan kazanmak hem de sosyal ortamlarda daha çok bulunmak için 'fast food' yiyecekler adı altında daha tuzlu ve yağlı yemeyi tercih ederler. Doymuş yağ oranı daha yüksek besinler tüketirler. Meyve sebze, süt ve süt ürünleri tüketimi bu yaş dönemlerinde oldukça azalır (Norris & ark., 2022).

Adolesanlarda Beslenme ile İlgili Sık Görülen Sağlık Sorunları

Beslenme ile ilgili bu yaş döneminde en sık görülen sorunlar büyüme geriliği, bodurluk, sıskalık, demir eksikliğine bağlı anemi başta olmak üzere anemiler, yeme bozuklukları, gürbüzlük, sağlıklı kilo verme ve kalsiyum eksikliğidir.

I) Kronik malnutrisyon

Çocukların yaklaşık yarısında görülen kronik malnutrisyon ('stunting' ya da bodurluk, 'underweight' ya da sıskalık) gelişmekte olan ülkelerin başlıca beslenme sorunudur (Prentice, 2020). Sıskalık kızlarda, bodurluk ise erkeklerde sıklıkla görülmektedir. Sadece vücut imajındaki sıkıntılar değil kronik malnutrisyonda öğrenme kapasiteleri de olumsuz yönde etkilenir. Konsantrasyon eksikliğinin başlıca nedeni olup öğrenme algılama kapasiteleri azalır, bu durumda okul performansları da etkilenecek düşer. Kronik beslenme yetersizliği sık enfeksiyonlara da yol açar. Bu çocukların mevcut enerji aktivitesi enerji azlığı nedeniyle oldukça düşüktür. Yetersiz büyüme gelişme, matürasyon sürecinde gecikme olarak karşımıza çıkmaktadır. İlerleyen zamanla bu durum kız cinsiyette obstetrik sorunların da habercisidir (Saha & ark., 2022).

'Lineer büyüme' adolesan dönemin özelliği olup ivmeyle hızlanır. Kronik malnutrisyonlu çocuklarda beslenme düzelse bile lineer büyüme tamamlanmış olmaz. Hedef boya ulaşmak için ihtiyaçları olan büyümeyi yakalayabilmelerinin ('catch-up growth') malnutrisyon süresi, ağırlığı ve menarş ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (Assefa, Belachew & Negash, 2015).

II) Adolesanlarda demir eksikliği

Adolesan dönemde demir eksikliğinde; kongnitif fonksiyonlarda azalma, kronik yorgunluk, çalışma kapasitesinde düşüklük, dikkat eksikliği ve enfeksiyonlara yatkınlık görülebilmektedir.

Demir eksikliği adolesan dönemde sanılandan daha fazla orandadır. İlk etapta hekimler tarafından yapılan kan sayımında hemoglobin düzeyi değerlendirilerek anemi tanısı konulsa da demir eksikliği anemisi son aşamasındadır. Çocuklarda anemi gelişmeden de demir eksikliği olabilir.

Bu durumda sadece hemoglobinin düzeyinin değerlendirilmesi demir eksikliğinin atlanmasına neden olabilir. Demir düzeyi açısından ilgili laboratuvar parametreleriyle değerlendirilmesi uygun olur. Demir eksikliği anemisinde ilk aşama demir depolarının yetersizliğidir. Normal hemoglobin düzeyine rağmen düşük serum ferritin düzeyi mevcuttur. Yetersiz demir alınmasına bağlı olarak günlük ihtiyaç olan demir; demir depolarından karşılanmaktadır. Bir sonraki aşama ise vücutta oluşan demir eksikliğidir. Depo demir bitmiş olup transferrin saturasyonu ile değerlendirilmesi uygun olur. En son aşamada ise hemoglobin düzeyi de düşer (De Andrade Cairo, 2014).

Doğumdan itibaren tüm zamanlarda total vücut demirinin pozitif dengede kalması demir metabolizması için elzemdir. Dolayısıyla ihtiyaçtan daha fazla demir alınması ile demir depolarının dolu kalması sağlanabilir. Demir kaynağı beslenme ile alınanlardır. Diyet ile alınan demirin yaklaşık onda biri emilir. Alınan besinlere göre de emilim oranı değişiklik gösterir. Hayvansal besinlerdeki demirin emilimi, bitkisel besinlerdekine göre daha iyidir. Ayrıca demir eksikliği varsa emilim oranı da daha yüksek olur (Killip, Bennett & Chambers, 2007).

Adolesanlarda Demir Dengesini Etkileyen Faktörler

Öncelikli olarak besinlerle alınan demirin miktarı ve vücut tarafından bioyararlanımı önemlidir. Diğer önemli durum ise çocuğun içinde bulunduğu büyüme hızıdır. Büyüme hızı arttığı durumlarda demir emilimi de artmaktadır. Hemoglobin sentezi ve kan hacmi büyüme döneminde artar. Özellikle erkeklerde kas kitlesi arttığı için myoglobin sentezi artar. Demir myoglobin yapısının içinde yer alır. Erkekler için geçici bir dönem büyüme için daha fazla demir ihtiyacı olur. Kızlarda ise menarş ile birlikte gerçekleşen kan kayıpları da demir dengesi üzerine etkilidir. Bu durum demir emilimini artıran ve demir dengesini olumsuz olarak etkileyen bir faktördür. Günlük 0.5-1 mg demir GIS, idrarla deri ile yetişkinler normal olarak kaybetmektedir. Ayrıca 0,5 mg/gün demiri adolesan kızlar günlük kaybetmektedirler, ortalama 40-50 ml/periodyk kan kaybı olarak değerlendirilebilir. Sıkça görülen menoraji ise demir eksikliği riskini adolesan kızlarda artırmaktadır (Powers & Buchanan, 2019). Vurgulamak gerekirse erkeklerde büyüme hızının azalmasıyla kansızlık sıklığı da azalmaktadır. Ancak kızlarda alınan diyete ve kanamalara bağlı olarak kansızlık yüksek oranlarda görülmeye devam etmektedir.

İntravasküler hemoliz nedeniyle demir eksikliği görülme sıklığı özellikle aktif spor yapanlarda ve klinik olarak belirti vermeyen A vitaminin eksikliğinde de görülebilmektedir (Michelazzo & ark., 2013).

Demir dengesi için alınan besin öğeleri, beslenme alışkanlıkları da önem taşımaktadır. Adolesanların çoğunun süt ve süt ürünlerini tüketmeyi sevmediklerini, vejetaryenlik eğilimi içinde olduklarını, 'fast food' tüketim sıklığının arttığını, atıştırmalıkları çok sık yediklerini bilinmektedir (Beal, Morris & Tumilowicz, 2019).

III) Adolesanlarda Kalsiyum Eksikliği

Osteoporoz kemik dokusunun bozukluğu ve kemik kütlelerinin azalması ile kemik kırıklarına yatkınlıkta artış olarak karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır (Kangalgil, Canbolat & Çakıroğlu, 2018). Belirgin derece kemiğin mineral yoğunluğunda azalma mevcuttur. Elli yaş sonrasında osteoporoz ortaya çıksa da önlemler adolesan dönemde uygulanmaya başlanmalıdır. Kemik kitlesinin edinilebilecek maximuma ulaştırılması adolesan dönemde mümkündür. Bu durumda etkili faktörler 1. Genetik yatkınlık (%60-80) 2. Çevresel faktörler (%20-40) dir. Genetik faktörler değiştirilemez çevresel faktörler ise düzeltilir. Esansiyel besin olan kalsiyum kemik sağlığı için çok önemlidir. Etkin spor, beslenme ve kalsiyum alımı bu durumda önem kazanır. Beslenmede kalsiyum alımı konusunda yapılan çalışmalarda adolesan kızların sadece dörtte birinin ihtiyaçları olan günlük kalsiyumu alabildikleri gösterilmiştir (Chaki, 2017). Sağlıklı görünen ve şikayeti olmayan adolesan kızların kemik mineral dansite içeriğinin %30 oranında azalmış olduğu görülmüştür. (Konak & Alp, 2019) İlk 20 yıl içinde kemik kitlesinin büyük çoğunluğu oluşur. Anne karnında başlayan bu süreçte adolesanlar kas kitlesinin yarısından fazlasına ulaşır. Otuz yaşına kadar

kademeli olarak kas kitlesi artsa da otuz yaşından sonra istemsiz kemik kayıpları başlar. Günlük yaklaşık 1300 mg kalsiyum alınması 11-24 yaş grubuna tavsiye edilmektedir. Genetik olarak oluşabilecek en yüksek kemik kitlesi için gerekli kalsiyum alımı ile beslenme ile alınan kalsiyum arasında fark mevcuttur. Bu durumda takviye olarak kalsiyum alımı çok önemlidir. Adolesan dönemde kalsiyum alımının az olması durumunda ileri yaşlarda özellikle osteoporozun belirginleştiği, ellili yaşlarda ise kemik kırıklarının görüldüğü bildirilmiştir (Harvey & ark., 2017).

Beslenme ile ilgili olarak adolesanların 'soft drink' (alkolsüz içecekler, meşrubat vb.) alışkanlıkları alınan günlük enerjinin %15 kadardır. Bu durum süt ayran tüketiminin azalmasına neden olur. Ayrıca bu tarz içecekler kafein de içerdiğinden idrarla kalsiyum atılımını da artırmaktadırlar. Sebze meyve tüketiminin de adolesanlarda azalması kemik sağlığını olumsuz etkilemektedir (Beal, Morris & Tumulowicz,2019).

IV) Adolesanlarda Çinko Eksikliği

Çinko hayati fonksiyonlarda gerekli bir mineral olup birçok enzim yapısında yer almaktadır. Normal büyüme gelişme, bağışıklık sistemi, DNA sentezi, dokuların iyileşmesi gibi birçok farklı alanda görev yapmaktadır. Çinko ihtiyacı çocuklar, adolesanlar ve gebelerde artmaktadır. Dengesiz, düzensiz veya yetersiz beslenme durumlarında kalori az alınıyorsa ya da kilo vermeye çalışan adolesan kızlar ile karşılaşıldığında çinko eksikliği de mutlaka akla getirilmelidir. Vejetaryanların yarısından fazlasında çinko eksikliği ortaya çıkar. Çinko absorpsiyonu bitkisel besinlerde düşüktür. Vejetaryanlık veya veganlığın giderek adolesanlar arasında arttığını düşünürsek çinkonun besin takviyesi olarak verilmesi önem taşımaktadır. Adolesan dönemde gebeliklerin çok fazla olduğu ülkemizde hem bebek hem anne sağlığı için mutlaka adolesan anneye çinko takviyesi verilmesinde fayda vardır (Müller, 2020).

Adolesan Ne Yapmalı? Nasıl Beslenmeli?

Kendi beslenmelerini yönetebilmeleri uygun besinleri zamanında tüketmelerinin bilincine varmaları tüm adolesanlarda olabildiğince sağlanmaya çalışılmalıdır. Bunun için obeziteden korunmalı, düzenli egzersiz yapmaya yönlendirilmelidir. Kahvaltının atlanmayacak bir öğün olduğu, yağlı şekerli yiyeceklerden, abur cuburdan uzak durulması gerektiği nedenleriyle anlatılmalıdır. Günde en az 8 bardak su içilmeli ve 'soft drink' olabildiğince az tüketilmelidir. Süt ve süt ürünleri sebze ve meyve tüketimine önem verilmelidir. 'Fast food' tüketimi de azami olmalıdır. Makarna, ekmekek gibi kompleks karbonhidratlar daha az tüketilmelidir.

Geleceğin yetişkinlerinin sağlıklı beslenmesi bu sayede olacaktır. Hekim olarak her muayene, her kontrol ya da başka bir nedenle değerlendirdiğimiz adolesanları bu konuda bilgilendirmeli, beslenme bilincini artırarak doğru tercihler yapmasını sağlamalıyız.

KAYNAKÇA

Ashok, K. (2018). Unit-1 Introduction to Adolescence. IGNOU Erişim Tarihi: 28.06.2020.[<http://egyankosh.ac.in/bitstream/123456789/43368/1/Unit-1.pdf>].

Assefa H, Belachew T, Negash L. Socio-demographic factors associated with underweight and stunting among adolescents in Ethiopia. *Pan Afr Med J.* 2015 Mar 17;20:252. doi: 10.11604/pamj.2015.20.252.3588. PMID: 26161175; PMCID: PMC4484194.

Beal T, Morris SS, Tumilowicz A. Global Patterns of Adolescent Fruit, Vegetable, Carbonated Soft Drink, and Fast-Food Consumption: A Meta-Analysis of Global School-Based Student Health Surveys. *Food Nutr Bull.* 2019 Dec;40(4):444-459. doi: 10.1177/0379572119848287. Epub 2019 Oct 16. PMID: 31617415

Chaki O. [Calcium and bone metabolism across women's life stages. Changes of biochemical markers of bone turnover in life cycle of women.]. *Clin Calcium.* 2017;27(5):623-633. . PMID: 28439050.

Das JK, Salam RA, Thornburg KL, Prentice AM, Campisi S, Lassi ZS, Koletzko B, Bhutta ZA. Nutrition in adolescents: physiology, metabolism, and nutritional needs. *Ann N Y Acad*

De Andrade Cairo RC, Rodrigues Silva L, Carneiro Bustani N, Ferreira Marques CD. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review. *Nutr Hosp.* 2014 Jun 1;29(6):1240-9. doi: 10.3305/nh.2014.29.6.7245. PMID: 24972460.

Diab L, Krebs NF. Vitamin Excess and Deficiency. *Pediatr Rev.* 2018 Apr;39(4):161-179. doi: 10.1542/pir.2016-0068. PMID: 29610425

Duan R, Qiao T, Chen Y, Chen M, Xue H, Zhou X, Yang M, Liu Y, Zhao L, Libuda L, Cheng G. The overall diet quality in childhood is prospectively associated with the timing of puberty. *Eur J Nutr.* 2021 Aug;60(5):2423-2434. doi: 10.1007/s00394-020-02425-8. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33140158; PMCID: PMC8275527.

Harvey NC, Biver E, Kaufman JM, Bauer J, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Coxam V, Cruz-Jentoft A, Czerwinski E, Dimai H, Fardellone P, Landi F, Reginster JY, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Rizzoli R, Cooper C. The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). *Osteoporos Int.* 2017 Feb;28(2):447-462. doi: 10.1007/s00198-016-3773-6. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27761590; PMCID: PMC5274536.

Lassi ZS, Moin A, Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review on evidence-based adolescent nutrition interventions. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 Apr;1393(1):34-50. doi: 10.1111/nyas.13335. PMID: 28436101.

Sci. 2017 Apr;1393(1):21-33. doi: 10.1111/nyas.13330. PMID: 28436102

Kangalgil M, Canbolat E, Çakıroğlu FP. Kadınlarda Osteoporoz Risk Faktörlerinin Görülme Durumuna Yönelik Bir İnceleme *Ankara Med J, Vol. 18, Num. 3, 2018*

Khan L. Puberty: Onset and Progression. *Pediatr Ann.* 2019 Apr 1;48(4):e141-e145. doi: 10.3928/19382359-20190322-01. PMID: 30986314.

Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician.* 2007 Mar 1;75(5):671-8. Erratum in: *Am Fam Physician.* 2008 Oct 15;78(8):914. PMID: 17375513.

Konak M, Alp H. Adölesanlarda Kemik Mineral Dansite Ölçüm Sonuçlarının Değerlendirilmesi. *J Contemp Med.* 2019; 9(3): 288-294.

Michelazzo FB, Oliveira JM, Stefanello J, Luzia LA, Rondó PH. The influence of vitamin A supplementation on iron status. *Nutrients*. 2013 Nov 7;5(11):4399-413. doi: 10.3390/nu5114399. PMID: 24212089; PMCID: PMC3847738.

Müller P. Vegan Diet in Young Children. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;93:103-110. doi: 10.1159/000503348. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31991425.

Norris SA, Frongillo EA, Black MM, Dong Y, Fall C, Lampl M, Liese AD, Naguib M, Prentice A, Rochat T, Stephensen CB, Tinago CB, Ward KA, Wrottesley SV, Patton GC. Nutrition in adolescent growth and development. *Lancet*. 2022 Jan 8;399(10320):172-184. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01590-7. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34856190.

Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2019 Jun;33(3):393-408. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.006. Epub 2019 Mar 29. PMID: 31030809.

Prentice AM. Growth Faltering: Underweight and Stunting. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2020;95:33-40. doi: 10.1159/000511514. Epub 2020 Nov 9. PMID: 33166956.

Türkiye İstatistik Kurumu, (2020)., Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi Sonuçları, 2019. 33705 Sayılı Haber Bülteni. Erişim Adresi: [<http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33705>]. Erişim Tarihi: 28.06.2020

Saha S, Pandya A, Raval D, Patil MS, Saxena D. Malnutrition in Devbhumi Dwarka: A Situation Analysis. *Cureus*. 2022 Aug 14;14(8):e27990. doi: 10.7759/cureus.27990. PMID: 36120252; PMCID: PMC9469685.

United Nations System Standing Committee on Nutrition “Full Report of the Meeting of the Working Group on the Nutrition of School – Age Children” 28 March 1998, Oslo, Norway.

Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Puberty: Normal physiology (brief overview). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jun;33(3):101265. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001. Epub 2019 Mar 30. PMID: 31000487

Leishmaniasiste Endoplazmik Retikulum Stresinin Önemi

Metin ÇALIŞKAN
Gülsen BAYRAK

Leishmaniasis

Leishmaniasis, farklı klinik belirtilere sahip birden fazla alt türün neden olduğu hücre içi bir paraziter enfeksiyon hastalığıdır. Dünya çapında her yıl 1.5 ila 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmakla beraber, 350 milyon kişi hastalığa yakalanma riski taşımaktadır. Klinik özellikler, *Leishmania* türüne ve konağın bağışıklık tepkisine bağlıdır. Kutanöz Leishmaniasis (KL), Mukokutanöz Leishmaniasis (MKL) ve Visseral Leishmaniasis (VL) olmak üzere 3 farklı klinik formu bulunmaktadır (Torres-Guerrero & ark., 2017). Dünya Sağlık örgütü verilerine göre parazit yükünü incelemek üzere seçilen 25 ülkeden 13'ü VL (Sudan, Güney Sudan, Bangladeş, Hindistan, Gürcistan, Çin, Kenya, Etiyopya, Nepal, Paraguay, Somali, İspanya ve Uganda) açısından yüksek olgu sayısına, 12'si ise KL (Suriye, İran, Afganistan, Pakistan, Kolombiya, Cezayir, Fas, Peru, Tunus, Suudi Arabistan, ve Türkiye) açısından yüksek oranda olgu sayısına sahip ülkeler olarak gösterilmişlerdir. Uç kıtanın subtropikal iklimin kesişme noktasında yer alan Türkiye KL açısından, en fazla olgu sayısına (olgu sayısı > 2500) sahip 12 ülke arasındadır (WHO 2010, WHO 2014). Türkiye'de her yıl yaklaşık 2.000 yerel KL vakası bildirilmektedir. Tedavisinde birçok ilaç kullanılmaktadır, ancak tek etkili tedavi mevcut beş değerlikli antimon bileşikleri (Sb⁵⁺) ile sağlanmaktadır (Torres-Guerrero & ark., 2017).

Phlebotomus cinsi enfekte dişi kum sinekleri, leishmaniasis parazitini insanlara veya diğer hayvan rezervuarlarına iletir. *Leishmania spp.*'lerin iki farklı morfolojik formu bulunmaktadır: Amastigot (insan ve diğer memelilerde) ve promastigot (vektörlerde). Promastigot formu, kum sineğinin bağırsaklarında hareketliliğe izin veren bir kamçıya sahiptir. Kum sineği memeli konakçıdan kan emdiğinde, promastigot formu deriye enjekte edilir ve memeli konakçının mononükleer hücreleri tarafından fagositize edilerek onu "Leishman Donovan" gövdesi olarak da bilinen amastigot formuna dönüştürür. Amastigotlar, konakçının retikulo endotelial sistemi içinde çoğalır ve gelişir; bu da, altta yatan konak ve parazit türlerinin faktörlerine bağlı olarak hastalığın asemptomatik veya semptomatik formlarına neden olur (PAHO 2019, CDC 2020).

Kutanöz leishmaniasis'te, kum sineği ısırığı ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre birkaç gün ile birkaç ay arasında değişir ve lezyonlar cilt ile sınırlıdır (Vargas-Martínez & ark., 2013). Vücudun açıkta kalan bölgelerinde eritemli bir papül olarak başlayan KL lezyonları daha sonra üzeri krutlu veya yumuşak nodül olarak devam eder. Krutlu bölgelerin üzeri kaldırıldığında Hulusi Behçet'in "Çivi belirtisi" olarak adlandırılan çiviye benzeyen çıkıntılar gözlenir (Gürel & ark., 2012).

Mukokutanöz leishmaniasis'te parazit, kum sineğinin ısırığı yerden ağız, burun ve kulakların mukoza zarlarına hareket eder ve bakterinin ikincil bir enfeksiyonu ile etkilenen bölgelerde doku ve kıkırdak hasarına neden olur. Lenfadenopati gerçekleştikten sonra ciltte lezyonlar belirir. Ciddi patolojik değişiklikler (üst dudak, burun ve alt göz kapağında doku harabiyeti vb.) meydana gelir (Reithinger & ark., 2007; Gontijo & De Carvalho, 2003; Desjeux, 2004)

Kalazar olarak bilinen VL'de parazit, retikuloendotelial sistemin iç organlarını enfekte eder ve enfeksiyon semptomsuz ilerleyerek şiddetli hale gelir. VL hastalığının esas belirtileri hepatomegali, pansitopeni, splenomegali, kilo kaybı, lenfomegali, yüksek ateş olarak belirtilmektedir (Pintado & ark., 2001). Gastrointestinal sistemi de içeren tüm organların retikuloendotelial

hücreleri enfekte olabilir. VL eğer tedavi edilmezse yüksek oranda hastayı öldürme potansiyeline sahiptir (di Martino & ark., 1992).

Hindistan'daki Bihar eyaleti hariç Leishmaniasis'in tüm klinik formları için tatmin edici klinik ve mikrobiyolojik sonuçlara sahip tek etkili tedavi, sodyum stiboglukonat (SSG; Pentostam) veya meglumin antimoniat (Glucantime) formundaki mevcut intravenöz pentavalan antimon bileşikleri ile sağlanır (Murray & ark., 2005) [Bihar eyaletinde antimoniallere karşı parazit direnci, 1980 ile 1997 arasında tedavi başarısızlığında %65'e varan dramatik bir artışa neden olmuş; ayrıca miltefosin ve lipozomal amfoterisin B'ye direnç geliştirme potansiyeli göstermiştir (Hirve & ark, 2016)]. Ülkemizde tedavi için ilk tercih olarak pentavalan antimon bileşikleri uygulanmaktadır. Tedavide özellikle endemik bölgelerde yapılan çalışmalarda oral miltefosin, çinko, rifampin, topikal paromomisin ve ketokonazol gibi farklı ilaçların denendiği ve farklı oranlarda tedaviye yanıt alındığı bildirilmektedir (Berman, 2003). Son yıllarda dirençli olguların artması, mevcut ilaçların yan etkilerinin olması ve toksik reaksiyonların gelişmesi nedeni ile anti-leishmanial etkinliği olan yeni ilaçlar ve yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (Ertabaklar & ark., 2019).

Endoplazmik Retikulum ve İşlevleri

Hücredeki en büyük organel olarak nitelendirilen Endoplazmik Retikulum (ER) başlıca protein sentezi, katlanması ve taşınması, lipit ve steroid sentezi, karbonhidrat metabolizması ve kalsiyum depolanması gibi birçok görevleri yerine getirmektedir (Schwarz & Blower, 2016). ER, nükleer zarftan ve düz tübüller ve pürüzlü tabakalar içeren periferik ER'den oluşmaktadır. ER, sürekli bir zar ile birbirine bağlı bir ağ olarak tanımlanırken, ER'yi oluşturan farklı yapılar, hücre içinde çok çeşitli ve özel işlevler yerine getirmektedir (Westrate & ark., 2015). Sayısız proteinin, benzersiz fiziksel yapıların ve hücre içi ortamda meydana gelen değişimlerin koordinasyonları ve bu değişimlere karşı oluşturulması gereken cevaplar çok fonksiyonlu bir organel yapısı gerektirmektedir.

ER'in en önemli fonksiyonlarından birisi integral membran proteinlerinin, salgı proteinlerinin (Reid & Nicchitta, 2015) ve bazı sitozolik proteinlerin sentezidir (Jan, Williams & Weissman, 2014). ER'de gerçekleşecek olan protein sentezi sitozolde başlamaktadır. Ribozomun mRNA dizisi üzerinden üretmeye başladığı ve sinyal dizisi içeren polipeptit, sinyal tanıma partikülü (SRP) tarafından tanınmakta ve translasyonu duraksatılmaktadır. Ribozom ve mRNA, SRP tarafından ER membranında bulunan SRP reseptörüne yönlendirilmekte ardından ER membranında bulunan translokon kanalı yoluyla ER membranı ve lümenine translasyon kaldığı yerden devam etmektedir (Gilmore, Blobel & Walter, 1982, Deshaies & ark., 1991). Sentezi sona eren proteinler taşınacakları yere ve görevlerine göre şaperonlar ve katlama enzimleri tarafından N-bağlı glikosilasyon, disülfit bağı oluşumu ve oligomerizasyon gibi katlanma ve modifikasyonlardan geçmektedir (Braakman & Hebert, 2013).

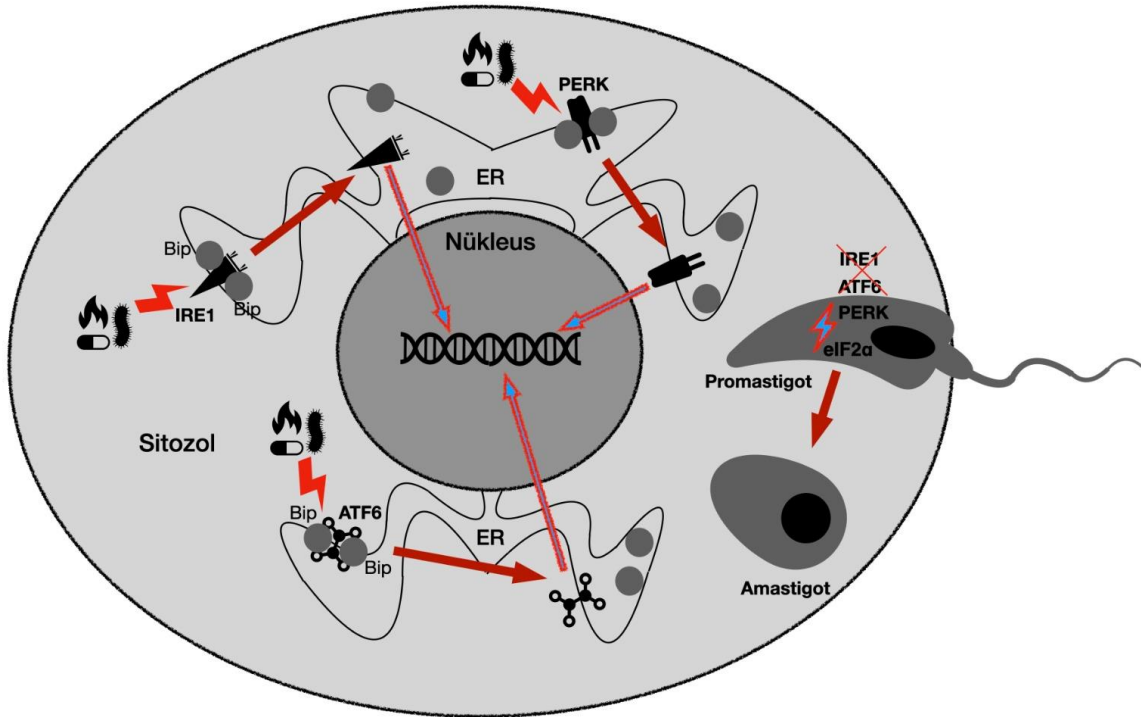
Protein sentezinin ana bölgesi olan ER aynı zamanda golgi aparatı ile birlikte lipit biyogenezinde önemli bir fonksiyon görmektedir (Fagone & Jackowski, 2009). Membranların ana lipid bileşeni olan proteinler ve fosfolipidler, Golgi aparatına yakın olan ER bölgesinde transfer edilmekte ve biyokimyasal olarak değiştirilmektedir (Glick & Nakano, 2009). Ardından veziküller aracılığıyla golgiye taşınmakta golgi boyunca olgunlaştırıldıktan sonra yine veziküller yoluyla görev bölgelerine transfer edilmektedir (Guo, Sirkis & Schekman, 2014).

ER, çeşitli biyomoleküllerin ana sentez ve taşıma yeri olmasının dışında hücre içi kalsiyumun ana deposu olarak görev yapar. Kalsiyum, proteinlerin nükleik asitler, organeller ve diğer proteinlerle etkileşimleri gibi çok çeşitli süreçleri etkileyebilen yaygın bir sinyal molekülüdür. Kalsiyum salınımı, tüm hücre boyunca hareket eden bir kalsiyum dalgasına (Gilkey & ark., 1978), salınım kaynağından başlayarak oluşan bir kalsiyum gradyanına veya kalsiyum kıvılcımına neden olabilmektedir (Cheng, Lederer & Cannell, 1993). Kalsiyum salınımı sperm girişini takiben ovumda

(Busa & Nuccitelli, 1985), kas kasılmasında (Clapham, 2007), nörotransmitter salınımı gibi birçok süreçte karşımıza çıkmaktadır.

Endoplazmik Retikulum Stresi ve Oluşan Cevaplar

ER lümeninde gerçekleşen proteinlerin doğru katlanması modifiye edici enzimler, moleküler şaperonlar ve katlama enzimlerinin koordineli bir şekilde çalışmasıyla gerçekleşir. Doğru katlanmış proteinler golgi aygıtına maturasyon için geçerler ve daha sonra gidecekleri yere dağıtılırlar. Yanlış katlanmış proteinler ER Kalite Kontrol (ER quality control, ERQC) sistemleri tarafından tespit edilir ve retrotranslokasyon ile sitozole taşınıp ER-İlişkili Degradasyon (ER-associated degradation, ERAD) mekanizması tarafından degrade edilirler. Ayrıca hasarlı ER ile yanlış katlanmış proteinler otofaji ile de ortadan kaldırılır. Protein katlanmasının hassas süreci protein glikozilasyonundaki, kalsiyum akışındaki ve sıcaklıktaki değişikliklere ve de indirgeyici maddelere maruz kalmaya duyarlıdır. Bu değişikliklerden herhangi biri yanlış katlanmış proteinlere sebep olabilir. Yanlış katlanmış proteinler de ER lümeninde birikerek ER stresine neden olur (Dolai & Adak, 2014). Bu strese karşı ER homeostazisini düzeltmek ve hücre sağlığını sağlamak için sinyal kaskadları kullanılarak ER stres cevabı veya katlanmamış protein cevabı (Unfolding Protein Response, UPR) oluşur. Memeli hücrelerinde UPR için üç sinyal yolu bulunmaktadır. Bu sinyal yolları birbirleriyle paralel çalışan üç ER-transmembran proteini ile aktive edilirler: inositol-requiring kinase/endoribonuclease 1 (IRE1), protein kinase RNA (PKR)-like ER kinase (PERK), ve basic leucine-zipper activating transcription factor 6 (ATF6). IRE1 ve PERK aktivasyonu oligomerizasyon ve otofosforilasyonla oluşurken, ATF6 Golgi aygıtına transloke olur ve sonrasında proteolitik bölünme ile aktive edilir (Şekil 1) (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017).



Şekil 1. Leishmania ve konağında oluşan ER stres cevabları

Glikoz Regüle Protein 78 (GRP78) veya diğer adıyla Bağlayıcı İmmunoglobulin Protein (BiP) IRE1'in luminal kısmına bağlanarak monomerik inaktif formda kalmasını sağlar. ER stres durumunda GRP78 yanlış katlanmış proteinlere bağlanmak için IRE1'den ayrılır (Coelho & Domingos, 2014). IRE1 oligomerizasyonu ve otofosforilasyonu ile IRE1'in endoribonükleaz

domaini aktive edilir ve bunun sonucunda sitoplazmik X-Box Binding Protein 1 (XBP1) mRNA, translasyon ile aktif XBP1s transkripsiyon faktörüne dönüşür. XBP1s bazı şaperon proteinlerinin ve ERAD sistem proteinlerinin ekspresyonunu, lipid metabolizmasını, proinflatuar sitokinleri ve otofajik cevabı indükler. Ayrıca ER stresi altında, ER membranına yerleşmiş IRE1, düzenlenmiş IRE1 bağımlı bozunma (regulated IRE1 dependent decay, RIDD) denilen bir süreçle mRNA degradasyonuna katkıda bulunur. Uzun süren ER stresinde ise RIDD, sitotoksik bir etki gösterip hücreyi apoptoza iter. Ayrıca aktive olmuş IRE1, ER membranındaki TNF reseptörü ile ilişkili faktör 2 (TRAF2)'yi etkinleştirerek inhibitor of nuclear factor κ B (I κ B) fosforilasyonu sağlar ve bunun sonucunda nuclear factor (NF)- κ B (NF- κ B) ve inflammatuar yolaklar aktive edilir (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017).

PERK bir transmembran kinazdır ve ER stresi altında oligomerizasyon ve otofosforilasyon ile aktive olur. Aktive olan PERK, ökaryotik başlama faktör 2 (eIF2 α)'nin fosforillenmesini sağlayarak protein translasyonunu inhibe eder (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017). Translasyon inhibe olduğunda ER'nin iş yükü azalır ve ER stres ilişkili apoptozisten hücre korunmuş olur (Çetinkaya & Dursun, 2016). Eşzamanlı olarak Activating Transcription Factor 4 (ATF4) translasyon inhibisyonunu atlar ve alternatif bir translasyon başlatır. ATF4 ayrıca fosfataz gibi davranan ve eIF2 α 'nın fosforillenmesini düzenleyen DNA damage-inducible transcript 3/C/EBP homologous protein (DDIT3/CHOP) ve growth arrest and DNA damage-inducible protein (GADD34) transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu indükler. PERK ayrıca Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2)'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu sağlar. NRF2 ise antioksidan cevap oluşturan genlerin ekspresyonuna neden olur. Ayrıca PERK aracılı eIF2 α fosforillenmesi ile gerçekleşen translasyon bloğu NF- κ B aktivasyonuna neden olur (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017).

ATF6 bir transmembran proteindir ve normal süreçte ER'de lokalizedir. ATF6'nın sitozolik kısmı basic leucine zipper (bZIP) transkripsiyon faktörüne sahiptir. ER stresi oluştuğunda ATF6 aktifleşmek için Golgi aygıtına transloke olur ve burada sitozolik kısmı proteolize olarak serbestleşir. Aktifleşen ATF6 N-terminal kısmı nükleusa geçerek XBP1 transkripsiyonunu sağlayarak ERAD sistem proteinlerini kontrol eder. Ayrıca protein katlanması ve lipid sentezinde görev alan genlerin kontrolü sağlanarak UPR optimizasyonuna yardım eder (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017).

Isı şok protein (HSP) 70 ailesinden olan GRP78 ya da diğer adıyla BiP, ER'de en çok bulunan şaperon proteindir. ER'de yeni sentezlenmiş proteinlerle ilk olarak GRP78 karşılaşır. GRP78 proteinlerin hidrofobik kısımlarıyla etkileşime girerek onların translokasyonunu kolaylaştırır ve ayrıca proteinleri yanlış katlanmalara ve agregasyona karşı korur (Dolai & Adak, 2014). GRP78'in yeni sentezlenmiş proteinlerle etkileşime girmesinin yanı sıra ayrıca ER stres transdüserleri olan IRE1, PERK ve ATF6 proteinlerinin ER lümenindeki kısımlarına da bağlanır ve bu bağlanma memeli hücrelerinde UPR sinyalini önler (Dolai & Adak, 2014; Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017). ER stresi altında GRP78 bu transdüserlerden ayrılır ve yanlış katlanmış proteinlere kalıcı olarak bağlanır. Bunun sonucunda IRE1, PERK ve ATF6'nın aktivasyon süreci başlar. Bundan dolayı GRP78, ER stresinin başlamasında düzenleyici bir role sahiptir (Çetinkaya & Dursun, 2016).

Bu üç sinyal yolağı çokça çalışılmış olmasına rağmen birbirleriyle olan ilişkisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalarda ATF6'nın XBP1 transkripsiyonunu indüklediği ve IRE1 ekspresyonunun artmasının PERK-ATF4 yolağına bağlı olduğu bulunmuştur. Bu üç sinyal yolağı birlikte ER stresini azaltarak ve hücre sağkalımını sağlayarak ER'nin fizyolojik durumuna geri dönmeye yardımcı olurlar. Eğer ER stresi uzun süreli ve geri dönüşsüz olursa bu sinyal yolları etkisiz kalarak apoptoz ya da otofaji ile hücre ölümü gerçekleşir. UPR ökaryotlarda evrimsel olarak korunmuş bir mekanizmadır. Buna rağmen metazoan ve protozoanlar arasında bu mekanizmada farklılıklar bulunmaktadır. Protozoanlar IRE1, XBP1 ve ATF6 proteinlerine sahip değildir. Protozoanlarda UPR cevabı için yalnızca PERK proteini bulunmaktadır (Galluzzi, Diotallevi & Magnani, 2017).

Leishmaniasiste ER Stresi

Memeli hücreleri gibi *Leishmania* ER'si de hücre boyunca uzanan birbirine bağlı tübüller ve kanallar tarafından organize edilen, hücre içinde bir iç zar bölmesi oluşturmaktadır. Yine ana işlevleri arasında biyogenez, salgı proteinlerinin modifikasyonları ve taşınması, lipitlerin sentezi ve Ca^{2+} depolanması yer almaktadır (Sitia & Meldolesi, 1992). Ancak ER stresi açısından memeli hücreleri ve *Leishmania* arasında farklılıklar olduğu göze çarpmaktadır. Digenetik bir yaşam tarzına sahip *Leishmania*, ER stresinin potansiyel tetikleyicilerini sağlayan besin eksikliği, hipoksi, oksidatif stres, değişen pH ve sıcaklık gibi zorlu çevre koşullarıyla karşılaştığında bunlara uyum sağlamalarına olanak sağlayacak minimal bir geleneksel UPR ağı içermektedirler (Dolai & Adak, 2014). Maya ve memeli hücrelerinde ER stresi, homeostaz veya apoptoz için yakından senkronize bir şekilde UPR'yi başlatırken; *Leishmania*, ER protein katlama ve kalite kontrol mekanizmasının ve UPR stres/transdüserlerinin minimal bileşenlerine sahiptir. *Leishmania* da dahil olmak üzere protozoon patojenlerde UPR ağının transkripsiyonel düzenleyicileri olan IRE1 ve ATF6 bulunmamaktadır. Bunun aksine protein translasyonunu düzenleyici gibi davranan UPR sensör ilişkili PERK protozoonlarda bulunmaktadır (Şekil 1) (Dolai & Adak, 2014). Ayrıca protozoonlar da proteinlerin katlanması ve yanlış katlanmış proteinlerin degradasyonu için ERQC ve ERAD mekanizmaları bulunmaktadır. Protozoonların hayatta kalmalarını ve replikasyonlarını desteklemek amacıyla konağında oluşan UPR'yi bozdukları görülmektedir (Gosline & ark., 2011). *Leishmania*'nın UPR'ye transkripsiyonel bir düzenleme tepkisinden yoksun olduğu ve yalnızca ER stresinde translasyonel düzenlemeyi koruduğu görülmektedir. DTT uygulaması ardından *L. donovani*'de eIF2a'nın fosforilasyon seviyesinin arttığı görülmektedir. Bozulmamış UPR yoluna sahip makrofajların aksine, *L. donovani*'de yalnızca PERK yolunun varlığı, parazitin DTT'nin neden olduğu ER stresine duyarlılığını artırarak PERK yolunun inhibisyonunun ve ER'nin indüksiyonunun olduğunu düşündürmektedir (Chow & ark., 2011). *Leishmania*'nın PERK homologunun, ER'de eIF2a'yı fosforile edebilen GRP78 ile büyük ölçüde birlikte lokalize olduğu, ayrıca PERK'e bağlı eIF2a fosforilasyonunun *Leishmania*'nın promastigottan amastigot forma in vitro geçiş yapması için hayati olduğu görülmektedir (Şekil 1) (4). *Leishmania*'daki stresin her ikisi de paraziti öldürmek için potansiyel hedefler olabileceği tunikamisin uygulamasının GRP78 seviyesinde bir artış ile *Leishmania major*'un apoptozunu indükleyebileceği görülmektedir (Dolai & ark., 2011). Diğer taraftan konakta oluşan ER stresi sonucu apoptozun tetiklenmesi parazitin dezavantajına bir durum ortaya çıkarmakta, bu durumu bertaraf etmek için parazit konaktaki UPR yanıtını bozarak apoptozu engellemekte ve avantajına bir durum ortaya çıkarmaktadır (Solano-Gálvez & ark., 2021). Tam tersine parazitin kendisinde oluşan ER stresinin parazitin hayatta kalmasına, gelişmesine ve enfeksiyonuna katkı sağladığı görülmektedir (Peng & ark., 2021).

Parazitlerin konaklarında oluşturdukları hasar büyük ölçüde ER stresine bağlıdır. Konakta oluşan ER stresinin inhibisyonu parazitler hastalıklar için engelleyici bir ortam oluşturabileceği gibi parazitlerin kendisinde oluşan ve parazitlerin hayatta kalma, gelişme ve enfeksiyon yeteneklerine katkı sağlayan ER stresinin bir şekilde bastırılması oluşturdukları patolojiye engelleyici bir etki yaratabilecektir (Peng & ark., 2021). Bazı araştırmacılar ER stresini azaltmak amacıyla kimyasal şaperonlar TUDCA, trehaloz ve 4-fenilbutirat (4-PBA) (Hetz, Chevet & Harding, 2013), düşük doz naltrekson (Lie & ark., 2018) kullanarak parazitik hastalığı tedavi etmeye çalışırken bazıları da ER stresini baskılamak amacıyla PERK (Zhang & ark., 2018), GRP78 (Chen & ark., 2018) gibi ER stresi elemanlarının hedef olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca konak ve konakçı arasındaki ER stresi farkının hedeflenebileceği ya da klasik tedavide oluşan ilaç direncine karşı çeşitli tedavi kombinasyonlarının tedaviye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Berman, J. (2003) Current treatment approaches to leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis*; 16(5), 397-401. Doi: 10.1097/00001432-200310000-00005.
- Braakman, I., Hebert, DN. (2013) Protein folding in the endoplasmic reticulum. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(5), a013201. Doi: 10.1101/cshperspect.a013201.
- Busa, WB., Nuccitelli, R. (1985) An elevated free cytosolic Ca^{2+} wave follows fertilization in eggs of the frog, *Xenopus laevis*. *J Cell Biol*, 100(4), 1325–1329. Doi: 10.1083/jcb.100.4.1325.
- CDC. Leishmaniasis: Biology. [Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/leishmaniasis/biology.html>].
- Chen, Y., Murillo-Solano, C., Kirkpatrick, MG., Antoshchenko, T., Park, H. W., Pizarro, JC. (2018) Repurposing drugs to target the malaria parasite unfolding protein response. *Sci. Rep*, 9, 8(1), 10333. Doi: 10.1038/s41598-018-28608-2.
- Cheng, H., Lederer, WJ., Cannell, MB. (1993) Calcium sparks: elementary events underlying excitation-contraction coupling in heart muscle. *Science*, 262(5134), 740–744. Doi: 10.1126/science.8235594.
- Chow, C., Cloutier, S., Dumas, C., Chou, M. N., & Papadopoulou, B. (2011) Promastigote to amastigote differentiation of *Leishmania* is markedly delayed in the absence of PERK eIF2alpha kinase-dependent eIF2alpha phosphorylation. *Cellular microbiology*, 13(7), 1059-1077. Doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01602.x.
- Clapham, DE. (2007) Calcium signaling. *Cell*, 131(6), 1047–1058. Doi: 10.1016/j.cell.2007.11.028.
- Coelho, DS., Domingos, PM. (2014) Physiological roles of regulated Ire1 dependent decay. *Front Genet*, 16, 5, 76. Doi: 10.3389/fgene.2014.00076.
- Çetinkaya, S., Dursun, HG. (2016) Endoplazmik Retikulum Stresinde Hücre Sağkalım ve Ölüm Kararı. *Sakarya Tıp Dergisi*, 6(2), 73-80. Doi: 10.5505/sakaryamedj.2016.03371.
- Deshaies, RJ., Sanders, SL., Feldheim, DA., Schekman, R. (1991) Assembly of yeast Sec proteins involved in translocation into the endoplasmic reticulum into a membrane-bound multisubunit complex. *Nature*, 349(6312), 806–808. Doi: 10.1038/349806a0.
- Desjeux, P. (2004) Leishmaniasis: current situation and new perspectives. Comparative Immunology. *Microbiology and Infections Disease*; 27(5), 305-18. Doi: 10.1016/j.cimid.2004.03.004.
- Di Martino, L., Vajro, P., Nocerino, A., Scotti, S., Napolitano, G., Vegnente, A. (1992) Fulminant hepatitis in an Italian infant with visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 86(1), 34. Doi: 10.1016/0035-9203(92)90429-g.
- Dolai, S., & Adak, S. (2014) Endoplasmic reticulum stress responses in *Leishmania*. *Molecular and biochemical parasitology*, 197(1-2), 1-8. Doi: 10.1016/j.molbiopara.2014.09.002.
- Dolai, S., Pal, S., Yadav, R. K., Adak, S. (2011) Endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in *Leishmania* through Ca^{2+} -dependent and caspase-independent mechanism. *Journal of Biological Chemistry*, 286(15), 13638-13646. Doi: 10.1074/jbc.M110.201889.
- Ertabaklar, H., Çalışkan, SÖ., Kolli, B., Ertuğ, S., Özbilgin, A., Malatyali, E., Chang, KP. (2019) Transfection of *Leishmania tropica* with green fluorescent protein (gfp) gene and investigation of the in vitro drug effect. *Mikrobiyol Bul*, 53(2), 213-23. Doi: 10.5578/mb.67473.
- Fagone, P., Jackowski, S. (2009) Membrane phospholipid synthesis and endoplasmic reticulum function. *J Lipid Res*, 50(Suppl), S311–S316. Doi: 10.1194/jlr.R800049-JLR200.

- Galluzzi, L., Diotallevi, A., Magnani, M. (2017) Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in infection by intracellular parasites. *Future Sci OA*, 12, 3(3), FSO198. Doi: 10.4155/fsoa-2017-0020.
- Gilkey, J.C., Jaffe, L.F., Ridgway, E.B., Reynolds, G.T. (1978) A free calcium wave traverses the activating egg of the medaka, *Oryzias latipes*. *J Cell Biol*, 76(2), 448–466. Doi:10.1083/jcb.76.2.448.
- Gilmore, R., Blobel, G., Walter, P. (1982) Protein translocation across the endoplasmic reticulum. I. Detection in the microsomal membrane of a receptor for the signal recognition particle. *J Cell Biol*, 95(2 Pt 1), 463–469. Doi: 10.1083/jcb.95.2.463.
- Glick, B.S., Nakano, A. (2009) Membrane traffic within the Golgi apparatus. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 25,113–132. Doi: 10.1146/annurev.cellbio.24.110707.175421.
- Gontijo, B., de Carvalho, M.L. (2003) American cutaneous leishmaniasis. *Rev Soc Bras Med Trop*, 36(1), 71-80. Doi: 10.1590/s0037-86822003000100011.
- Gosline, S. J., Nascimento, M., McCall, L. I., Zilberstein, D., Thomas, D. Y., Matlashewski, G., & Hallett, M. (2011) Intracellular eukaryotic parasites have a distinct unfolded protein response. *PLoS one*, 6(4), e19118. Doi: 10.1371/journal.pone.0019118.
- Guo, Y., Sirkis, D.W., Schekman, R. (2014) Protein Sorting at the trans-Golgi network. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 30, 169–206. Doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013012.
- Gürel, M.S., Yeşilova, Y., Ölgen, M.K., Özbel, Y. (2012) Türkiye’de kutanöz leishmaniasisin durumu. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 36, 121-9. Doi: 10.5152/tpd.2012.29.
- Hetz, C., Chevet, E., and Harding, H. P. (2013) Targeting the unfolded protein response in disease. *Nat. Rev. Drug Discov*, 12, 703–719. Doi: 10.1038/nrd3976.
- Hirve, S., Boelaert, M., Matlashewski, G., Mondal, D., Arana, B., Kroeger, A., Olliaro, P. (2016) Transmission Dynamics of Visceral Leishmaniasis in the Indian Subcontinent-A Systematic Literature Review. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(8), e0004896. Doi: 10.1371/journal.pntd.0004896.
- Jan, C. H., Williams, C. C., & Weissman, J. S. (2014) Principles of ER cotranslational translocation revealed by proximity-specific ribosome profiling. *Science*, 346(6210), 1257521. Doi: 10.1126/science.1257521.
- Lie, MRKL., van der Giessen, J., Fuhler, G.M., de Lima, A., Peppelenbosch, M.P., van der Ent, C., et al. (2018) Low dose Naltrexone for induction of remission in inflammatory bowel disease patients. *J. Transl. Med*, 9, 16(1), 55. Doi: 10.1186/s12967-018-1427-5.
- Murray, H.W., Berman, J.D., Davies, C.R., Saraviva, N.G. (2005).Advances in leishmaniasis. *Lancet*, 366(9496), 1561–77. Doi: 10.1016/S0140-6736(05)67629-5.
- Organization PAHO. (2019) Manual of procedures for leishmaniasis surveillance and control in the Americas. [Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51838>].
- Peng, M., Chen, F., Wu, Z., & Shen, J. (2021) Endoplasmic reticulum stress, a target for drug design and drug resistance in parasitosis. *Frontiers in Microbiology*, 12, 670874. Doi: 10.3389/fmicb.2021.670874.
- Pintado, V., Martín-Rabadán, P., Rivera, M.L., Moreno, S., Bouza, E. (2001) Visceral Leishmaniasis in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non HIV-infected patients. A comparative study. *Medicine*, 80(1), 54-73. Doi: 10.1097/00005792-200101000-00006.
- Reid, D. W., & Nicchitta, C. V. (2015) Diversity and selectivity in mRNA translation on the endoplasmic reticulum. *Nature reviews Molecular cell biology*, 16(4), 221-231. Doi: 10.1038/nrm3958.

Reithinger, R., Dujardin, J.C., Louzir, H., Pirmez, C., Alexander, B., Brooker, S. (2007) Cutaneous leishmaniasis. *Lancet Infectious Diseases*, 7(9), 581-96. Doi: 0.1016/S1473-3099(07)70209-8.

Schwarz, D. S., & Blower, M. D. (2016) The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cellular and molecular life sciences*, 73(1), 79-94. Doi: 10.1007/s00018-015-2052-6.

Sitia, R., Meldolesi, J. (1992) Endoplasmic reticulum: a dynamic patchwork of specialized subregions. *Molecular Biology of the Cell*, 3(10), 1067-72. Doi: 10.1091/mbc.3.10.1067.

Solano-Gálvez, S. G., Álvarez-Hernández, D. A., Gutiérrez-Kobeh, L., Vázquez-López, R. (2021) Leishmania: Manipulation of signaling pathways to inhibit host cell apoptosis. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 20499361211014977. Doi: 10.1177/20499361211014977.

Torres-Guerrero, E., Quintanilla-Cedillo, MR., Ruiz-Esmenjaud, J., Arenas, R. (2017) Leishmaniasis: a review. *F1000Res*, 6:750. Doi: 10.12688/f1000research.11120.1.

Vargas-Martínez, F., E. Torres-Guerrero, M.R. Quintanilla- Cedillo, *et al.*, (2013). Leishmaniasis en México. Academia Mexicana de Dermatología, Colegio de Dermatólogos de Yucatán A. C., Fundación Mexicana para la Dermatología, Universidad Autónoma de Campeche y Secretaría de Salud, México.

Westrate, LM., Lee, JE., Prinz, WA., Voeltz, GK. (2015) Form follows function: the importance of endoplasmic reticulum shape. *Annu Rev Biochem*, 84, 791–811. Doi: 10.1146/annurev-biochem-072711-163501.

WHO Technical Report Series. Leishmaniasis in high-burden countries: An epidemiological update based on data reported in 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91(22): 287-96.

WHO. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the control of leishmaniasis, Geneva 22-26 March, 2010.

Zhang, M., Gallego-Delgado, J., Fernandez-Arias, C., Waters, N. C., Rodriguez, A., Tsuji, M., et al. (2017) Inhibiting the Plasmodium eIF2alpha Kinase PK4 prevents artemisinin-induced latency. *Cell Host Microb*, 22, 766–776.e764. doi: 10.1016/j.chom.2017.11.005.

Evde Bakımda Teknolojinin Kullanımı

Gülsün ÖZDEMİR AYDIN¹
Nuray TURAN²
Nurten KAY³

Giriş

Teknolojik gelişmeler modern dünyanın vazgeçilmez bir parçasıdır. Günlük yaşamımızın ayrılmaz bir parçası olan teknoloji, insan yaşamını kolaylaştırmakta, gereksinimlere hızlı çözüm bulmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan tüm ülkelerde kaliteli, etkili, ekonomik ve erişilebilir sağlık bakım hizmeti sunumunda yaşanan sorunların çözümünde sağlık alanındaki yeni teknolojiler, bilişim sistemleri büyük yarar sağlamakta ve giderek kullanımı artmaktadır. Teknolojinin bir çıktısı olan sağlık teknolojisi; sağlığın geliştirilmesi ve korunmasında, hastalıkların tanı, tedavi ve bakımında vazgeçilmez bir unsur olarak hızla yol almaktadır (Kaya, Turan & Aydın, 2015; Kaya, Turan & Aydın, 2016).

Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO), "teknoloji" kavramını "sağlık bilişimi" anlamında ele almakta, sağlık bilişimini, bir sağlık probleminin çözümüne önemli katkı sağlayan, kullanıcılarıyla birlikte yeni yöntemlerin, tekniklerin ve bilişim veya bilgisayar destekli sistemlerin bileşimi olarak tanımlamaktadır (WHO, 2010). Bir başka tanıma göre ise teknoloji, "sağlık ekibi üyelerinin hastalıkları önleme ve tedavide kullandıkları tüm yöntemler" olarak tanımlanmaktadır. Yapılan tanımlara göre, sağlıkla ilişkili bilgisayar teknolojilerine temellenen tüm sistemler sadece teşhis ve tedavi değil, aynı zamanda sağlığı koruma ve geliştirme alanlarını da kapsamaktadır. Sağlık bilişim sistemleri, aynı zamanda sağlık hizmetinin sunulmasına olanak sağlarken, sağlık hizmeti alan bireylere ilişkin verilerin kaydedilmesini, yönetilmesini, saklanmasını ve paylaşılmasını gerektirmektedir. Bu doğrultuda sağlığın her alanında olduğu gibi evde bakımda, sağlık bilişim sistemlerinin kullanımı zorunlu hale gelmektedir (Demirhan & Güler, 2011; Güleş & Özata, 2005).

Bu bölümde evde bakımda kullanılan sağlık bilişim sistemlerinin kullanımı, kullanım amaçları açıklanarak özellikle sağlık bakım hizmetlerindeki sınıflama sistemleri, mobil uygulamalar, giyilebilir teknoloji, akıllı telefon ve tele-sağlık uygulamalarına yer verildi.

Sağlık bilişim sistemi

Sağlık Bilişim Sistemi, koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerinin yönetimi ve sunumuna ilişkin her türlü bilginin üretilmesi, veri kayıtlarının oluşturulması, sistem üzerinde sağlık bakım profesyonelleri ile paylaşılması, analiz edilmesi ve yorumlanması için kurulum, donanım, yazılım, yöntem ve yönergeler bütünüdür. Bu sistem hem yönetsel hem de klinik karar verme işlevlerini desteklemektedir. Yönetsel karar verme, süreç yönetimi ve çevresel gerekliliklere, klinik karar verme işlevi ise, teşhis, tedavi ve bakım işlemlerine odaklıdır (Gençbaş & Bebis, 2017).

Sağlık bilişim sistemlerinin temel amaçları

1 İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

2 İstanbul Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi

3 İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Bilimleri Fakültesi

Sağlık Bilişim Sistemleri, bilgi ve iletişim teknolojilerinin sağlık alanında etkin ve verimli bir şekilde kullanımını sağlayarak, sağlık profesyonelleri tarafından ulaşılabilir, tüm toplumu kapsayan, her bireyin sağlıkla ilgili güncel ve doğru bilgilerine ulaşılabilir sistemler bütünüdür (Kaya & ve ark., 2010). Bu sistemlerin amaçları sıralandığında;

- ❖ Sağlık bakımı kalitesinin sonuçlarının değerlendirilebilmesi,
- ❖ Sağlık bakımı ve tedavisinin maliyet kontrolünün sağlanması,
- ❖ Sağlık bakımı sisteminin etkinliğinin değerlendirilmesi,
- ❖ Sağlık bakımı gereksinimlerinin öngörülebilirliğinin sağlanması,
- ❖ Klinik araştırmalara olanak sağlaması,
- ❖ Sağlık profesyonellerinin eğitilmesidir.

Sağlık bilişim sistemleri, sağlık kuruluşlarının bilgi işleme faaliyetleri ile ilgili tüm birey, araç-gereç ve faaliyetleri içine alan sosyo-teknik bir alt bileşendir. Bu sistemler, sağlıklı/hasta bireyin bilgilerini, tıbbi tanısını, bakım ve tedavi yöntemlerini, laboratuvar sonuçlarını, maddi olanakları ve yönetim sistemlerini içeren bilgisayar destekli veri tabanlarından meydana gelmektedir (Güleş & Özata, 2005).

Sağlık bilişim sistemlerinde bulunması gereken temel özellikler

- ❖ Doğru, güvenilir, yararlı, eksiksiz ve kapsamlı verilerin zamanında, hızlı ve ekonomik olarak sulanabilmesi,
- ❖ Kayıt edilen bilgilerin, sağlık profesyonelleri tarafından kullanılabilmesi,
- ❖ Tüm sağlık bilişim sistemleri ile entegre olabilmesi, gerekli yerde ve zamanda ulaşılabilmesi
- ❖ Sağlık bilişim sistemlerinin gelişen teknolojiye uyulanabilmesi,
- ❖ Kolay denetlenebilir olması
- ❖ Sağlık sisteminin farklı düzeylerine ilişkin bilgi gereksinimlerini karşılaması,
- ❖ Ulusal veya uluslararası bilgi alış-verişine olanak sağlaması,
- ❖ Kolay anlaşılır, kullanışlı, hızlı, eğitici, dinamik olması ve gizliliğe özen göstermesi,
- ❖ Sağlık bakım profesyonellerini motive edici, etkin ve verimli bir şekilde kullanabilmesidir (Güleş & Özata, 2005; Kaya, 2004)).

Sağlık bilişim sistemlerinin kullanım alanları

Sağlık bilişim sistemleri, sağlığın tüm alanları ve tüm sağlık profesyonelleri tarafından kullanılabilir. Bu kapsamda, hastane yönetim hizmetleri, hastalıkların tanı ve teşhisinde, klinik karar destek sistemlerinde, hemşire ve hekimlerin yapacağı uygulamalarda rehberlik, yorumlama, laboratuvar hizmetleri ve hasta yönetimi gibi birçok alanda sağlık bilişim sistemlerinden yararlanılmaktadır (Dinç, 2022; Erdemir, 2010; Erdoğan & ve ark., 2017; Şahin & Erdemir, 2016).

Ülkemizde sağlık bilişim sistemlerinin uygulama örnekleri çeşitlilik göstermektedir. Ulusal Sağlık Veri Sözlüğü (USVS), e-reçete, Tele-Tıp, Merkezi Hastane Randevu Sistemi (MHRS), Elektronik Kimlik Kartı (EKK), Aile Hekimliği Bilgi Sistemi (AHBS) ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemleri (HBYS) gibi birçok şekilde karşımıza çıkmaktadır (Kaya, 2016; Ülke ve Atilla, 2020).

Evde bakımda sağlık bilişim sistemlerinin kullanımı

Tüm dünyada evde bakımda kullanılan sağlık bilişim sistemleri her geçen gün artmaktadır. Evde bakım sadece bireylerin hasta olması durumunda iyileştirmek için sağlanan sağlık bakım hizmeti olarak algılanmamalıdır. Evde bakım aynı zamanda bireyin yaşam kalitesinin artırılmasını, koruyucu sağlık hizmetlerinin sağlanmasını ve sağlığın geliştirilmesini kapsamaktadır. Her bireyin, sağlık hizmetlerinden yararlanma hakkı vardır. Bu hakkın herkese ulaşabilmesi için sağlık bilişim sistemlerinden yararlanılmaktadır. Sağlık merkezinden uzak bölgelere sağlık hizmetinin sağlanması, sağlık bakım sisteminin ağır yükü, düzenli takip sisteminin oluşturulması istenmesi, sağlık ekibi üyelerinin sayısının yetersizliği gibi nedenlerle sağlık bilişim sistemlerine duyulan gereksinim her geçen gün artmaktadır. Sağlık bilişim sistemlerinin evde bakımda kullanımı ile koruyucu sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların yönetilmesi, istenmeyen acil durumların önlenmesi, sağlıklı/hasta birey ve ailesinin bakımın uygulayıcısı olması, sağlıklı/hasta bireyin izlenebilmesi, bakımın sürekliliğinin sağlanabilmesi için bu gereksinim zorunlu hale gelmiştir (Aslan & Emiroğlu, 2012). Bu kapsamda, bilgisayar ve kablosuz teknolojilerin birlikte kullanımı, evde bakım hizmetlerinin sürdürülmesini kolaylaştırmıştır. Bu sistemler, bireye özgü kayıtların saklanması, sesli konferans özelliğinin bulunması, ev ortamındaki cihazları kontrol edebilme olanağı ve sağlıklı/hasta bireyin takibinin sağlanması, kolay erişilmesi, uzaktan uzman desteği sağlanması gibi birçok avantajları içinde bulundurmaktadır (Erdoğan & Esin, 2004).

Elektronik sağlık kayıtları

Uluslararası Standartlar Birliği (ISO) elektronik sağlık kayıtlarını; dijital formda güvenli bir şekilde saklanan, değiştirilen ve birden çok yetkili kullanıcı tarafından erişilebilen sağlıklı/hasta bireylere ilişkin bilgilerin depolanması olarak tanımlanmaktadır (Limon, 2019). Elektronik sağlık kayıtları, sürekli, etkin ve kaliteli entegre sağlık bakım desteğini sağlamaktadır. Bu kayıtlar, sadece hemşireliğe özgü bir sistem olmamakla birlikte eczane, laboratuvar ve radyoloji gibi farklı klinik bakım bileşenlerini bir araya getirmeyi amaçlamaktadır. Elektronik sağlık kayıtlarının geçmişte daha çok birinci, ikinci, üçüncü basamak tedavi hizmetlerinde kullanıldığı evde bakım hastalarının kayıt altına alınması ve takibinde daha az yer aldığı görülmektedir (Tezcan, 2016; Limon, 2019). Ancak günümüzde, sağlık bilişim sistemlerinin gelişmesi ile birlikte bakım ve tedavi sadece hastane ortamında değil ev ortamında da yapılabilmesine olanak sağlamıştır. Evde bakımda, elektronik sağlık kayıtlarının kullanımı bakım ve tedavinin etkin bir şekilde sunulmasını ve sonuçlarının disiplinler arası işbirliği ile paylaşımını ve ortak dil kullanımını sağlamaktadır. Ülkemizde, son on yılda elektronik sağlık kayıtları oldukça gelişmiştir. Bu konuda Sağlık Bakanlığı'na bağlı olarak çalışmalarını yürüten Türkiye Sağlık Bilgi Sistemleri (SBS) Genel Müdürlüğü tarafından, bireylere ilişkin tıbbi kayıtların oluşturulması, korunması, paylaşılması, sevk zinciri basamakları içinde bilgi transferinin ve temel sağlık uygulamalarındaki verilerin toplanması amacıyla Ulusal Sağlık Bilgi Sistemi (USBS) kurulmuştur (Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü, 2016). USBS kapsamında, Sağlık-Net, Aile hekimliği Bilgi Sistemi, Hastane Bilgi Sistemleri (HBS), Web Ortamında Sunulan Hizmetler ve Karar Destek sistemleri gibi birçok uygulamanın olduğu görülmektedir. Özellikle Aile Hekimliği Bilgi Sistemi (AHBS) ve Halk Sağlığı Bilgi Yönetim Sistemi (HSBYS); evde bakımın uygulanması, takibi ve sonuç raporlarının oluşturulmasında önemli sorumluluklar üstlenmiştir (Sağlık Teknoloji, 2019). Bu sisteme entegre edilen Evde Sağlık Modülü ile evde bakım hastalarının kayıtlarının oluşturulması ve takibi yapılmaya başlanmıştır. Modül, evde bakım gereksinimi olan bireylerin hastaneden taburculuğu sırasında bireyin kendisi, ailesi veya sağlık kurumu tarafından başvurusu yapılmakta ve bu sisteme kaydı alınmaktadır. Bu sistemde temel amaç, evde bakım hastalarının doğru bir biçimde belirlenmesi ve takibinin yapılmasıdır. Bu sistem aracılığı ile birey, bakım gereksinimi özelliklerine göre, Toplum Sağlığı Merkezi'ne (TSM) bağlı veya Türkiye Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü bünyesindeki Sağlık Hizmetleri Daire Başkanlığı'nda ki Evde Sağlık ve Palyatif Birimleri yürütücülüğünde evde bakım merkezlerine yönlendirilmektedir.

Elektronik hasta kayıtları; sağlık bakımının sonuçlarının ölçülebilmesi için gerekli klinik verilere elektronik olarak ulaşılmasını sağlamaktadır. Elektronik hasta kayıtları, sağlık profesyonellerinin verimliliğinin artmasına ve maliyeti düşürerek sağlık bakım kuruluşlarının

etkililiğinin artırılmasına olanak sağlamaktadır. Ülkemizde elektronik sağlık kayıtları; hasta kayıt sistemleri, klinik karar destek sistemleri, merkezi hastane randevu sistemi, elektronik kimlik kartı, aile hekimliği bilgi sistemi, hastane bilgi yönetim sistemleri, hemşirelik bilişim sistemleri gibi çeşitlilik göstermektedir. Bu sistemlerin hepsi birbiri ile organize bir şekilde çalışmakta böylece bireye ilişkin tüm sağlık verilerine ulaşılması sağlanmaktadır. Bu kapsamda hemşirelik alanında ülkemizde kullanılan elektronik hasta kayıtlarının hemşirelik bakımı boyutunu ele alan hemşirelik sınıflama sistemleri bulunmaktadır. Bu sınıflama sistemleri Uluslararası Kuzey Amerikan Hemşirelik Tanıları Birliği Sınıflama Sistemi (North American Nursing Diagnosis Association-International-NANDA-I), Hemşirelik Girişimleri Sınıflaması (Nursing Intervention Classification-NIC), Hemşirelik Bakımı Sonuçlarının Sınıflaması (Nursing Outcomes Classification-NOC), hemşirelik uygulamalarını tanımlama sistemi olan, Uluslararası Sınıflandırma (International Classification for Nursing Practice- ICNP), Omaha Sınıflama Sistemi (Omaha System) ve Klinik Bakım Sınıflaması (Clinical Care Classification) yaygın olarak kullanılan elektronik sağlık kayıtlarındandır. Bu sınıflama sistemleri farklı sağlık bakım alanlarında kullanılmak üzere geliştirilmekle beraber, yaşlı bakımında, toplum sağlığında veya akut bakım ortamlarında kullanılmaktadır. Ancak Omaha ve Klinik Bakım Sınıflaması özellikle halk sağlığının farklı alanlarında kullanılmakla beraber evde bakımda da sıklıkla kullanılan elektronik kayıt sistemlerindedir.

Uluslararası Kuzey Amerikan Hemşirelik Tanıları Birliği Sınıflama Sistemi (North American Nursing Diagnosis Association-International-NANDA-I)

NANDA'nın hemşirelik tanılarının isimlendirilmesi ve sınıflandırılması için uzun çalışmaları sonucu geliştirilen hemşirelik tanıları sınıflaması bugün en yaygın kullanılan sınıflama sistemlerinden birisidir. 2002 yılında NANDA International adını almıştır. Tüm bakım ortamlarına uygulanabilen NANDA hemşirelik tanıları birçok dile çevrilmiş ve 20'den fazla ülkede kullanılmaktadır. NANDA Taksonomi II'de 200'den fazla hemşirelik tanısı bulunmakta olup, bu tanılar toplam 13 alan ve 47 sınıf 244 NANDA-I tanısı yayınlanmıştır (Herdman & Kamitsuru, 2018). Bu yapı, yeni tanılar eklendiği ya da revizyonlar yapıldığı zaman kodları değiştirmeden sınıflama yapısının artmasına ve gelişmesine izin veren bir yapıdır. NANDA hemşirelik tanıları ve taksonomisi birçok hemşirelik kitabında, araştırmalarında ve eğitim programlarında, uygulama alanlarında hemşirelik bakım planlarında ve hemşirelik bakımının yönetiminde, hemşirelik kayıtları ve bilgi sistemlerinde kullanılmaktadır.

Hemşirelik Girişimleri Sınıflama Sistemi (Nursing Intervention Classification-NIC)

Hemşirelik girişimlerini sınıflama çalışmaları 1987'de Iowa Üniversite'sinde başlamasına rağmen Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) 1990 yılında tanımış ve 1996 yılında da güncellenmiştir. Hemşirelik girişimi "hemşirenin beklenen hasta sonuçlarına ulaşmasını sağlayan klinik karar ve bilgi temelli herhangi bir bakım girişi" olarak tanımlanmaktadır. NIC girişimleri hemşirelere, bireye özgü hangi girişimlerin uygulanacağını seçimine olanak sağlamaktadır. NIC, her alanda ve her bakım ortamında hemşirelerin yerine getirdiği girişimleri tanımlamak üzere geliştirilen kapsamlı bir sınıflandırma sistemidir. NIC ile hemşireler; uyguladıkları her bir girişimi kayıt edebilmekte böylece uygulamalarını kayıt altına alarak kanıta dayalı uygulamalarında temelini oluşturmaktadırlar. NIC sisteminde, her bir girişimin, sınıflama içinde adı, tanımı ve girişime ait eylem ve aktiviteleri bulunmaktadır. NIC sınıflaması 3 düzeyde (alan, sınıf, girişim ve aktiviteler) olup, sınıflamada her bir girişimin farklı bir nümerik kodu bulunmakta ve her bir girişimin altında yaklaşık 10-30 hemşirelik aktivitesi yer almaktadır. NIC, 2018 yılı baskısında 7 alan ve 30 sınıf altında 565 hemşirelik girişimi bulunmaktadır. Hemşirelik girişimlerini sınıflama sistemindeki hemşirelik girişimleri akut ve kronik bakım ortamlarında, evde bakım, yoğun bakım ve sağlık eğitimi gibi uzun süreli özel bakım ortamlarında, toplum sağlığında ve tüm yaş grubundaki hasta bireylerin hemşirelik uygulamalarında kullanılabilir (Butcher & ark., 2018) .

Hemşirelik Bakımı Sonuçlarının Sınıflama Sistemi (Nursing Outcomes Classification- NOC)

NOC, kapsamlı ve standardize edilmiş bir hemşirelik sonuçları sınıflama sistemidir. NOC, hemşirelik girişimine bireyin verdiği yanıtları yani sonuçlarını tanımlar. Bu sonuçlar, birey, aile ve toplumun, hemşirenin uyguladığı girişimlerin etkisini, ölçülebilir/gözlenebilir bir durumu, davranışı, algılamayı gösteren bir değişken ya da bir kavram olarak tanımlanmaktadır. Hemşirelik sürecinin son aşaması olan değerlendirme basamağını amaç/beklenen hasta sonuçlarına ulaşılabilme düzeyinin belirlenmesinde etkilidir. NOC, hemşirelik bakımında kullanımını ve seçimini kolaylaştırmak için bir kavramsal çatı içinde 7 alanda ve 34 sınıfta yaklaşık 540 hemşirelik bakımı sonuçlarını ve göstergeleri gruplandırılmıştır. Her sonucun altında farklı sayıda sonuç göstergeleri yer almaktadır. Bu göstergelerin, değerlendirilmesinde 5 basamaklı likert tip ölçüm araçları kullanılmaktadır (Moorhead & ark., 2018).

Hemşirelik Uygulamalarının Uluslararası Sınıflaması (International Classification for Nursing Practice- ICNP)

ICNP, Geneva'da Uluslararası Hemşirelik Birliği (International Council of Nursing- ICN) tarafından, hemşirelik uygulamalarını tanımlamak için 1989 yılında geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. ICNP, hemşirelik ile ilişkili NANDA, NIC, NOC gibi diğer sınıflandırma sistemleri doğrultusunda oluşturulmuştur. Bu sınıflama sistemi, uygulamalarının üç temel ögesi olan hemşirelik fenomeni/tanısı (nursing phenomena), hemşirelik eylemleri/girişimleri (nursing action) ve hemşirelik sonuçları (nursing outcomes) olmak üzere 3 temel yapıyı içermektedir (ICN, 2010).

Omaha Sınıflama Sistemi (Omaha System)

Omaha Sınıflama Sistemi, Amerika Ziyaretçi Hemşireler Birliği (Visiting Nurse Association-VNA) tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Bu elektronik kayıt sistemi geliştirildiği dönemden bu yana birçok ülkede kullanılmaktadır. Omaha Sistemi, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri tarafından bireyin kabulünden taburculuğuna kadar, sağlıklı/hasta bireye ilişkin verilerin toplaması ve sorunun belirlenmesi amacıyla kullanılmıştır. Bu sistem evde bakım, halk sağlığı ve okul sağlığı başta olmak üzere akut ve kronik uzun dönemli bakım ortamlarında kullanılmıştır. Bu kapsamda Omaha Sistemi hemşirelik tanıları belirleme, girişimleri planlama, uygulama ve bakım sonuçlarını değerlendirme fırsatı sağlamakta, hemşirelik bakımının kalitesini arttırmakta ve uygulamaları kanıtla dayandırmaktadır. Bu kayıt sistemi, ilk olarak evde bakım, halk sağlığı ve okul sağlığı gibi bakım ortamlarında kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca Omaha Sistemi Uluslararası Hemşirelik Uygulaması Sınıflama Sistemine (ICNP) entegre edilmiştir. Omaha Sistemi'nin geliştirilmesindeki temel amaç, hemşirelik bilgilerini sistemli bir şekilde kaydı sağlayarak birey, aile ve toplumun sağlık sorunlarını belirleyerek, hemşirelik sorun çözme yöntemlerini kullanarak kaliteli bakım vermektir. Bu kapsamda Omaha Sistemi; problem sınıflama listesi (PSL), Girişim şeması (GŞ), Problem Değerlendirme Ölçeği (PDÖ) bölümlerinden oluşmaktadır. Problem Sınıflama Listesi Problem alanları (çevresel, psikososyal, fizyolojik, sağlık davranışları), problemler (42 hemşirelik tanısı), belirti-bulgular (335 belirti-bulgu), belirleyiciler (problemin kapsamı ve ciddiyeti) olmak üzere dört aşamadan oluşmaktadır. Girişim şeması ise Girişim kategorileri (eğitim, rehberlik ve danışmanlık, tedavi ve işlem, vaka yönetimi, sürveyans), hedefler, bireye özgü girişimlerden oluşmaktadır. Problem değerlendirme ölçeği bilgi, davranış ve tutumları ölçmektedir. Bu üç bileşenin birlikte kullanılması birey, aile ve toplumun bakımını bilimsel problem çözme yöntemi olan hemşirelik süreci doğrultusunda bakımı elektronik ortamda kayıt altına alınmasını sağlamaktadır (Omaha System, 2020). Omaha Sistemi'nde de sağlık profesyonelleri hemşirelik sürecinin tüm aşamalarını kullanmaktadırlar. Bu kapsamda incelendiğinde;

1. *Verileri Toplama*: Hemşirelik tanılması ve hemşirelik kararını düzenlemeyi içermektedir

2. *Problemi Belirleme*: Hemşirelik tanısı olup problem sınıflama listesi ile eşdeğerdir. Doğru bakımın planlanması ancak doğru hemşirelik tanısının belirlenmesi ile mümkündür.
3. *Problemi Başlangıçta Değerlendirme*: Problem değerlendirme ölçeği ile eşdeğerdir.
4. *Hemşirelik Girişimlerini Planlama*: Girişim şeması ile eşdeğer olup burada, sağlık bakım profesyoneli bireye özgü en iyi girişimi seçerek uygulanmasını sağlamaktadır. Böylece kanıta dayalı uygulamalar da kullanılmış olmaktadır.
5. *Problemi Uygulama*: Problem Değerlendirme Ölçeği'ne eşdeğerdir.
6. *Problem Sonuçlarının/Hemşirelik Girişimlerinin Etkisini Değerlendirme*: Problem Değerlendirme Ölçeği'ne eşdeğer olmakla birlikte bakımın sonuçlarının ölçülebilir nitelik kazandırılmasında önemlidir.

Omaha Sistemi evde bakımda kullanıldığında birey, aile ve topluma ilişkin tüm sorunların belirlenmesi, planlanması, uygulanması ve değerlendirilmesi sistematik bir hale getirilmiş olacaktır. Elektronik sağlık kayıtları kapsamında, hemşirelik sınıflama sistemlerinin tanınması ve kullanılması sağlık bakım profesyonellerinin uyguladıkları bakımın kalitesinin artmasına ve bakımın görünür hale getirilmesine olanak sağlayacağı unutulmamalıdır (Erdoğan ve ark., 2017).

Klinik Bakım Sınıflama Sistemi (Clinical Care Classification)

Evde Sağlık Bakımı Sınıflama Sistemi (Home Health Care Classification-HHCC) olarak bilinen CCC Sistemi 1991 yılında Virginia Saba ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu sistem evde bakım projesi olarak toplumun evde bakım gereksinimlerini belirlemek, sınıflandırmak, bakımın sonuçlarını değerlendirmek için bilgisayar temelli bir sistem olarak geliştirilmiştir. CCC Sistem 21 bakım ögesi, 176 hemşirelik tanısı, 528 beklenen sonuç ve 804 hemşirelik girişiminden oluşmaktadır. Bu sistemde 21 bakım ögesi, sağlık davranışları, fonksiyonel durum, fizyolojik durum ve psikolojik durum alanları altında sıralanmaktadır. Bu öğelerin, hemşirelik tanıları ve hemşirelik girişimleri sınıflandırma sistemleri ile eşleştirilmesi yapılmıştır. Bu sistemde ANA'nın önerdiği gibi hemşirelik süreci 6 aşamalı bir şekilde kayıt altına alınmaktadır (Chen & ark., 2018; Zeffiro & ark., 2021). Veri toplama, hemşirelik tanısı, amaç/beklenen hasta sonuçları (hedef/çıktı), planlama, uygulama ve değerlendirmeden oluşan bu altı basamak CCC Sistemin altı basamağı ile ilişkilidir.

Bu sistemlerin kullanımı; hemşirelik sürecinin bütün aşamalarının karşılanması hemşireliğin görünürlüğünü arttıracak ve hemşireliğin bilimsel yönünü ortaya çıkaracaktır. Bu nedenle elektronik hemşirelik kayıt sistemlerinden hangisinin kullanımı tercih edilirse edilsin özellikle evde bakımda hasta kayıtlarının oluşturulmasına ve sorunların doğru belirlenmesine büyük katkı sağlayacaktır.

Mobil sağlık uygulamaları

Mobil Sağlık (mHealth), mobil haberleşme ve medya teknolojileri ile sağlık, tedavi ve hemşirelik bakımının sağlanmasıdır. Literatürde, "Sağlık bakım sistemi için geliştirilen mobil iletişim ve ağ teknolojileri" şeklinde tanımlanmaktadır (Değerli, 2021). Mobil sağlık, üç ana işlev üzerine kurulu bir sistemdir. Bu sistem, sağlıklı/hasta bireyin uzaktan takibi, muayenesi ve sağlıklı yaşamın sürdürülmesine yönelik uygulamaları içermektedir Mobil sağlık uygulamaları ülkemizde olduğu gibi dünyada da yeni gelişen bir alandır. Kronik hastalıkların düzenli takibi, hastalığın seyri ve hasta bireyin yaşam kalitesi açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle kronik hastalıkların takibi, düzenli olarak sağlık ekibi üyelerinin ziyaretleri aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu tür takiplerde, hekim-hasta-hemşire buluşmasını en aza indirmek için geliştirilecek mobil uygulamalar her geçen gün yaygınlaşmaktadır. Ülkemizde mobil sağlık uygulamaları kapsamında önde gelen uygulamalardan biri Sağlık Metredir. Bu sistem ile diyabet hastalarının izlemi gerçekleştirilmiş ve hasta bireylerin HgbA1c düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Bu mobil uygulama ayrıca tansiyon,

kalp ritmi ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının (KOAH) yönetiminde de kullanılabilir (Yıldız, 2019).

Bu sistemlerde, yerinde ölçüm yapan çeşitli sensörlerden (hasta bireyin veya yakınının belirli aralıklarla ölçüm yapabileceği harici sensörler olduğu gibi hasta bireyin giyebileceği sensörler ve benzeri) alınan verilerin, hasta bireyin bulunduğu yerden mobil cihazlar aracılığı ile merkezi sunucuya iletilip sağlık profesyonellerinin erişimine açılması söz konusudur. Sağlıklı/hasta bireyin bakım maliyetlerinin ve enfeksiyon risklerinin azaltılması sadece hastane ortamında değil evlerinde takibi ile mümkündür. Ayrıca takipteki hasta bireylerin hastaneye gelmemeleri takibi güçleştirmektedir. Mobil uygulamalar ile bireyin takip edilmesi bu güçlüğün giderilmesine, bakımın ve tedavinin etkinliğinin artmasına olanak sağlamaktadır (Qudah & Luetsch, 2019; Yıldız, 2019).

Ülkemizde nüfusun yaşlanması, takip gerektiren kronik hastalıkların artması dolayısıyla evde bakımın artışı söz konusudur. Günümüzde her evde yüksek iletişim teknolojilerine ulaşımın artması mobil sağlık uygulamalarının da kullanımını arttıracaktır.

Giyilebilir teknoloji ürünleri

Sağlık bakım sistemi her geçen gün erişim, kalite ve maliyet gibi sorunlar ile baş etmek zorunda kalmaktadır. Ancak sağlık bakım kalitesinin en yüksek düzeyde olması ve bu imkanlardan herkesin faydalanabilmesi için yeni sağlık bakım donanımlarına gereksinim bulunmaktadır (Aydın, Turan & Kaya, 2016; Turan, Kaya & aydın, 2015). Tüm dünyada nüfusun artması ile birlikte, sağlık bakımı gereksinimi sadece hastane veya diğer sağlık kuruluşlarında değil evde tedavi ve bakımı zorunlu hale getirmiştir. Alzheimer, koroner kalp hastalıkları, nörolojik birçok kronik hastalık evde bakımı gerektirmektedir. Aynı zamanda Alzheimer'lı hasta bireylerin hastane kuruluşlarına takip amaçlı ulaşmaları oldukça zor olabilmektedir. Bu teknolojilerin kullanımı, kablosuz ağların gelişimi ile hasta bireylerin izlenmesi ve takibinde kullanılmaya başlanmıştır. Böylece sağlıklı/hasta birey gereksinim duyduğu zaman az bir maliyet ile sağlık ekibi üyeleri ile iletişim kurabilmektedir. Giyilebilir teknoloji, alıcılar veya diğer teknolojileri barındıran takı, gözlük, kıyafet gibi giyilen, takılan veya kişinin herhangi bir şekilde beraberinde taşıdığı çeşitli araçları içermektedir (Aydın & ve ark., 2017; Bostancı, 2015). Giyilebilir teknoloji farklı çalışmalarda farklı kavramlarla ifade edilebilmekle birlikte, literatürde “kişisel sağlık hizmeti araçları”, “hasta bireyleri eve ait çevrelerinde destekleyen akıllı, giyilebilir araçlar” olarak tanımlanmaktadır. Lymberis ve Dittmar'da (2007) “giyilebilir sağlık sistemleri” ve “akıllı biyomedikal giysi” olarak tanımlarını kullanmışlardır. Giyilebilir teknolojinin, sağlık bakım sistemindeki uygulama alanları izleme, günlük yaşam aktivitelerine yardımcı olma, uzaktan sağlık desteğinin verilmesi, sağlık bakım profesyonelleri için bireysel sağlık kayıtlarının oluşturulmasıdır (Lymberis & Dittmar, 2007). Sağlık bakımı alanında giyilebilir teknolojinin en çok kullanım alanlarından biri rehabilitasyondur. Rehabilitasyon amacıyla kullanılan giyilebilir teknoloji ürünleri evde uygulanacak rehabilitasyon programının etkinliğini değerlendirebilmekte, yalnız yaşayan bir birey için düşmelerin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Dolayısıyla evde bakımda hem yaşam bulgularının takibinde hem de koruyucu, geliştirici programların takibinde giyilebilir teknoloji yaygın olarak kullanılmaktadır (Pater & ve ark., 2012).

Kısa mesaj (SMS) kullanımı

Kısa mesaj kullanımı günümüzde daha çok akıllı uygulamalar ile birlikte kullanılmaktadır. Kısa mesaj kullanımı evde bakımda direkt hemşirelik bakımının sağlanmasında kullanılmamakla birlikte koruyucu, geliştirici ve hasta bireyin bakım ve tedavisine uyumunu arttırmakta ve ilaç yönetiminin sağlanmasında kullanılmaktadır. Kısa mesaj uygulaması, kısa zamanda okunabilmesi, çift taraflı interaktif olması, ev ortamında karşılaşılabilen acil durum linki içeren mesajların aramayı kolaylaştırma gibi özellikleri bulunmaktadır (Kopmaz ve Arslanoğlu, 2018).

Ülkemizde hem özel ve hem de kamu sektöründe kısa mesaj kullanımı mevcuttur. Bu yöntemle çeşitli sağlık uyarıları, hastane randevularının hatırlatılması, laboratuvar sonuçlarının bildirilmesi, kronik hastalığı olan bireylerin adaptasyonunu kolaylaştıracak bilgilerin sunulması, ilaç

alma zamanının hatırlatılması, ağrı, kan basıncı gibi yaşamsal bulguların ilgili sağlık kurumuna gönderimi sağlanmaktadır. Bu kapsamda incelendiğinde, SMS kullanımının kronik hastalığı olan bireylerin bakım ve tedavisinin doğru yönetilmesinde önemli olduğu görülmektedir.

Akıllı telefon sağlık uygulamaları

Akıllı telefon ve tabletler gibi mobil cihazların kullanımı giderek artmaktadır. Bu cihazların merkezi sunucu aracılığıyla entegre olması ile sağlık ekibi üyelerinin sağlıklı/hasta bireyin ve hastalığının takibini kolaylaştırmaktadır (Kılıç, 2017). Sağlıklı/hasta birey açısından düşünüldüğünde ise; hastalık yönetimine ilişkin verileri kendisi de takip edebilmekte, sağlık profesyonellerine kısa sürede ulaşabilmekte ve sağlığına ilişkin subjektif ve objektif veri sağlayabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu cihazlar hekimlerin tanı ve tedavisinin, görsel olarak konuşma yapmasına ve fotoğraf almasına olanak sağlamaktadır. Akıllı telefon uygulaması ile hasta birey, hekimen kısa sürede randevu alabilmektedir. Ayrıca akıllı telefonlarda yer alan bu uygulamalar, telefona tıbbi cihaz özelliği de kazandırmaktadır. Örneğin; görme bozukluklarını tespit eden bir akıllı telefon uygulaması veya telefona eklenebilen tıbbi bir cihaz aracılığı ile yaşamsal veriler ve tanıya yönelik bazı testler yapılabilmektedir. Gay ve Leijdekkers'in (2007), akıllı telefonları kullanarak kalbi izlemeye ilişkin yaptıkları çalışmada, hesaplama ve mobil sağlık teknolojisini bir araya getirilerek yüksek riskli kalp hastaları için giyilebilir kablosuz alıcılar ve akıllı telefonlar kullanılmıştır. Akıllı telefon, elektro-kardiyogram verilerini gerçek zamanlı olarak analiz etmekte ve hasta bireyin dışardan bir yardıma gereksinimi olup olmadığını belirlemektedir. Akıllı telefon duruma göre önceden erişimi yapılmış bir sunucuyu uyarabilmekte veya ambulans çağırabilmektedir. Evde bakım hastalarının çoğunun kronik hastalığı ve fiziksel aktivitede bağımlılıklarının olduğu düşünüldüğünde bu uygulamalar, yaşamlarını son derece kolaylaştırmaktadır. Ayrıca bu uygulamalar kapsamında yer alan günlük fiziksel aktivite takibi, mensturasyon takibi ve cinsel sağlık uygulamalarının kullanımı bireylere doğru yaşam alışkanlıklarının kazandırılmasında önemlidir. Bu doğrultuda, evde bakımda sağlıklı/hasta bireyin akıllı telefon aracılığı ile sağlığını koruma ve geliştirmesine yönelik uygulamaları kullanabilmeleri sağlanmalıdır.

Tele-sağlık uygulamaları

Tele-sağlık, sağlık bakım hizmetinin sunulmasında tele-tıp, tele-hemşirelik gibi iletişim ve bilgi teknolojilerinin birlikte kullanılmasıdır. Tele-sağlık uzun süreli hastalığı olan bireylerin tanı, takip ve yönetimine yardımcı olmak üzere kurulmuş bir sistemdir. Tele sağlık, "sağlık ekibi üyeleri ile sağlıklı/hasta birey, öğrenci ve diğer ekibi üyeleri arasında telefon, bilgisayar, interaktif televizyon ya da bunların kombinasyonu kullanılarak, sağlık verilerinin, bakım bilgisinin, eğitimin, telekomünikasyon aracılığı ile paylaşılmasıdır. Tanımlardan anlaşılacağı gibi sağlık bakım merkezine gitmeden toplumda yaşayan sağlık bakım gereksinimi olan sağlıklı/hasta bireyin bakım ve tedavisinde kullanılmaktadır. Tele sağlık uygulamaları Dünya'da 1950'li yıllarda, evde bakımda kullanımı 1990'lı yıllarda başlamıştır (McCaughan, 2010; Salvatore, 2002). Türkiye'de ise tele-sağlık 2000'li yıllarda başlamış ve 2010 yılından itibaren ise evde bakımda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde aile hekimliği uygulaması, hastane bilgi sistemleri, hastane randevu sistemleri, e-reçete, elektronik sevk sistemi, elektronik kimlik kartı, hastaneler bünyesinde kurulan evde sağlık hizmetleri gibi projeler hayata geçirilerek tele-sağlık uygulaması ile ilgili önemli adımlar atılmıştır (Koch, 2006). Ülkemizde bazı özel ve kamu kuruluşları özellikle hipertansiyon, kalp yetersizliği ve diyabet gibi kronik hastalığı olan bireylerin kan şekeri, kan basıncı, kilo ve düşmeye yönelik uzaktan izlem ve kontrolü içeren tele-sağlık, tele-tıp ve tele-bakım uygulamalarına başlamışlardır.

Tele-sağlık sistemi ses, görüntü, video internet ve uydu bağlantıları aracılığı ile çift yönlü görsel-ışitsel iletişim sağlamakta, zaman zaman giyilebilir veya taşınabilir teknoloji ile birlikte kullanılarak ölçümler gerçekleştirilmekte ve sağlık ekibi üyeleri ile paylaşılmaktadır. Bu veriler sağlık profesyonelleri tarafından değerlendirildikten sonra hasta birey, hasta yakını veya hekimi ile web tabanlı bilgisayar sistemi veya telefon aracılığı ile görüşmeler sağlanmaktadır. Hasta bireyin durumu

veya yapması gerekenler konusunda hasta bilgilendirilir (Pazar & ve ark., 2015). Bu kapsamda evde tele-sağlık uygulamalarının birçok avantajı bulunmaktadır.

Evde tele-sağlık uygulamalarının sağladığı başlıca avantajlar:

- ❖ Maliyet etkinliği sağlaması,
- ❖ Bireyin hastalığına ilişkin gelişen akut durumların erken belirlenmesi,
- ❖ Planlı ev ziyaretlerini azaltması,
- ❖ Hastaneye yatış ve acil servis başvurularının düşmesi,
- ❖ Bireyin kendi öz bakım gücünün artması,
- ❖ Bireyi ve ailesinin memnuniyet düzeyinin artması,
- ❖ Sağlıklı/hasta birey-hemşire ve bakım verenlerin memnuniyetinin artması,
- ❖ Beklenmeyen durumların azalmasına olanak sağlar (Acar & Pınar, 2013).

Tele-sağlık uygulamaları kapsamında tele-hemşirelik

Tele-hemşirelik iletişim teknolojilerini kullanarak uzaktaki hasta bireylere hemşirelik bakımının verilmesidir. Uluslararası Hemşireler Birliği (ICN) ise tele-hemşireliği, “hasta bakımını geliştirmek için hemşirelikte iletişim teknolojilerinin kullanılmasıdır” şeklinde tanımlamaktadır. Amerikan Hemşireler Birliği (ANA) tele-hemşireliği ilk kez 1999’da hemşirelik uygulamalarının resmi bir şekli olarak onaylamıştır (Lorentz, 2008).

Tele-hemşirelik uygulamaları kapsamında hastaya tele bakım, tele triyaj ve tele ev bakımı hemşireliği uygulanmaktadır. Tele bakım uygulaması ile hemşireler, bireylerin sağlığa ilişkin verilerini toplayarak bireyi uygun sağlık kaynaklarına yönlendirir. Tele triyaj uygulamasında, hemşire bireyin sağlık sorununu belirleyerek gerekli kaynaklara ulaşmasını sağlar. Tele-ev bakımında hasta bireyin üzerinde veya evde bulunan izlem ekipmanı ile hemşirelik istasyonu arasında telefon ve video konferans bağlantısı kurulur. Böylece hasta bireyin hem izlemi hem de acil durumlarda ne yapmaları gerektiği konusunda bilgilendirilirler. Tele hemşirelik hastaneye yatış oranını ve hastanede yatış süresini kısaltması nedeni ile evde bakım hastaları için oldukça uygun bir yöntemdir. Bu nedenle hem hasta bireyin hem de sağlık ekibi üyelerinin bakıma harcadıkları zaman daha etkin kullanılabilen ve hasta bireylerin her an ulaşabilecekleri bir sistemi kullanmaları kendilerini daha güvende hissetmelerini sağlamaktadır (Pazar & ve ark., 2015).

Tele-sağlık uygulamaları kapsamında tele-konsültasyon

Tele-konsültasyon uygulaması ile sağlık merkezine ulaşımı olmayan yerleşim bölgelerine erişim sağlanabilmektedir. Bu kapsamda alanında uzman hekim hastanın doğrudan kendisine ya da hekimine bilgi aktarımı yapabilmektedir. Özellikle evde bakım hastalarında telefon-video sistemleri aracılığı ile etkileşimli konsültasyon bağlantısı yapılmaktadır (Schneider,2004; Acar & Pınar, 2013).

Tele-sağlık uygulamaları kapsamında tele-epilepsi

Tele-sağlık alanındaki tüm gelişmeler hastalık veya sağlığa özgü değerlendirmelere olanak sağlamaktadır. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde tele-sağlık alanındaki gelişmelerin uygulamaya geçirilmesi günden güne artmaktadır. Tele-epilepsi yöntemi ile bireyin evde veya dışarda iken bireye yerleştirilen kablosuz bir EEG cihazı ile bireyin yeri belirlenebilmektedir. Epilepsi nöbeti sırasında bireyin yaşadıklarını hatırlaması zordur. Hekimin verileri tam bir şekilde öğrenmesi erken tanı ve tedaviye olanak sağlamaktadır. Ayrıca tele-sağlık uygulamaları ile elde edilen bilgilerin, diğer sağlık ekibi üyeleri ile paylaşımı sağlanabilmektedir (Miller, 2007).

Sonuç

Sağlık Bilişim Sistemi (SBS), koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerinin yönetimi ve sunumuna ilişkin her türlü bilginin üretilmesi, iletimi ve etkin biçimde kullanılmasıdır. Her geçen gün artarak gelişen sağlık bakım teknolojisi, hastane bakım ve tedavi maliyetlerini yükseltmektedir. Bu nedenle bireyin taburculuğu daha erken yapılmaktadır. Ancak bu bireylerin evde bakıma gereksinimleri bulunabilmektedir. Bu bireylerin yaşamlarının kolaylaştırılması, kendi ev yaşamlarında bireye sağlayacağı psikolojik desteği de tedavinin etkin bir bileşeni haline getirilmesi hedeflenmektedir. Ayrıca uzun süre hastane yatışına bağlı gelişebilecek komplikasyonların azaltılması beklenmektedir. Evde bakımda da internet ve bilgisayar tabanlı sağlık bilişim sistemlerinin kullanımı bireye ilişkin sağlık verilerinin ilk basamaktan itibaren kaydedilmesini ve izlenmesini sağlamaktadır. Evde bakımda teknolojinin sağlıklı/hasta bireyin yaşam kalitesini yükseltmesi beklenmektedir. İstenen sonuçlara ulaşmada sadece yüksek teknolojinin bulunması yeterli değildir. Bu konuda eğitilmiş sağlık bakım profesyonellerinin bulunması ve entegrasyonu da gerekmektedir.

Evde bakım uygulamasının ayrılmaz parçalarından biri de hemşireler olup özellikle elektronik sağlık kayıtları ve bu kapsamda hemşirelik sınıflama sistemlerini kullanabilmeleri hemşireliğin evde bakımdaki rolünü görünür kılacaktır.

KAYNAKÇA

- Acar, B.G. & Pınar, G. (2013). Tele Tıp Uygulamaları ve Hemşireliğe Yansımaları. Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik E Dergisi. 2013; 47-54.
- Aslan, G.K. & Emiroğlu, O.N. (2012). Hemşireliğin görünürlüğünü artırmak için standardize ve kodlu bir sınıflama sisteminin kullanılması: klinik bakım sınıflama sistemi. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Dergisi*, 69-79.
- Aydın, G.Ö., Turan, N., & Kaya, N.(2016). The role of health literacy in access to online health information", *Procedia-Social and Behavioral Science*, 195, 1983-1987.
- Aydın, G.Ö., Turan, N., & Kaya, N. (2017).Wearable Technology In Nursing. *PressAcademia Procedia*, 4(1), 80-83.
- Bostancı, E. (2015). Medikal alanda kullanılan giyilebilir teknolojiler: uygulamalar, karşılaşılan sorunlar ve çözüm önerileri. *Vogue*, 15(18), 1-4.
- Butcher, H. K., Bulechek, G. M., Dochterman, J. M. M., & Wagner, C. (2018). *Nursing Interventions classification (NIC)*. St. Louis, MO: E. H. Sciences.
- Chen, Y., Ji, Y. J., Sun, H. X., & Li, J. L. (2018). Term structure, code formation and application tools of the clinical care classification system. *Chinese Journal of Medical Library and Information Science*, 75-80.
- Değerli, M. (2021). Mobil Sağlık Uygulamalarına Genel Bir Bakış ve Özgün Bir Mobil Sağlık Uygulaması Geliştirilmesi. *EMO Bilimsel Dergi*, 11(21), 59-69.
- Demirhan, A. & Güler, İ. (2011). Bilişim ve sağlık. *International Journal of Informatics Technologies*, 4(3), 13-20.
- Diñç, L. (2002). Hemşirelik uygulamalarını sınıflandırma sistemleri. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 9(2), 56-57.
- Erdemir, F. (2010). Hemşirelikte ortak dil ve hemşirelik sınıflama sistemleri. Birol L (Ed.), *Hemşirelik süreci: hemşirelik bakımında sistematik yaklaşım* içinde (s. 92-417). İzmir: Etki Matbaacılık Yayıncılık Ltd Şti.
- Erdoğan, S. & Esin, N. (2004). Omaha sistemi'nin Türkçe'ye uyarlanması ve toplum sağlığı hemşireliği eğitiminde kullanılması. *İstanbul Üniversitesi Florence Nightingale Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 52 (13), 11-22.
- Erdoğan, S., Nahcivan, N., Esin, M.N., Seçginli, S., Coşansu, G., & Ardıç A. (2017). Omaha Sistemi hemşirelikte bilgi yönetimi, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 8-13.
- Gençbaş, D. & Bebiş, H. (2017). Uluslararası standart sistem ile oluşturulan hemşirelik bakım planı örneği. *Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi-BÜSBİD*, 2(1), 79-96.
- Güleş, H.K. & Özata, M. (2005). Sağlık bilişim sistemleri. Ankara: Nobel Yayın Evi.
- Herdman, H.T. & Kamitsuru, S. (2018) *Nursing Diagnoses: Definitions & Classification 2018–2020*. Thieme, New York.
- ICN Regulation Series (2010). Scope of Nursing Practice and Decision Making Framework Toolkit. (Erişim Tarihi 15.02.2019 https://www.icn.ch/sites/default/files/inline-files/2010_ICN%20Scope%20of%20Nursing%20and%20Decision%20making%20Toolkit_eng.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Kaya, N. (2016). Hemşirelik bilişimi. Mendi B (Ed.), *Sağlık bilişimi ve güncel uygulamalar* içinde (s. 127-139). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.

Kaya, N.(2004). NANDA hemşirelik tanıları, hemşirelik bakımı sonuçları (NOC) ve hemşirelik girişimleri (NIC) sınıflama sistemlerinin ilişkilendirilmesi. *İstanbul Üniversitesi FNHYO Hemşirelik Dergisi*, 13(52), 121-132.

Kaya, N., Babadağ, K., Yeşiltepe Kaçar, G., & Uygur, E. (2010). Hemşirelerin hemşirelik model/kuramlarını, hemşirelik sürecini ve sınıflama sistemlerini bilme ve uygulama durumları. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 3(3), 24-33.

Kaya, N., Turan, N., & Aydın, G. Ö. (2015). A concept analysis of innovation in nursing. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 195, 1674-1678.

Kaya, N., Turan, N., & Aydın, G. Ö. (2016). Innovation in nursing: A concept analysis. *J Comm Pub Health Nursing*, 2(108), 2-4.

Kılıç, T. (2017). e-Sağlık, iyi uygulama örneği; Hollanda. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(3), 203-217.

Koch, S. (2006). Home telehealth-current state and future trends. *Int J Med Inform.* 2006; 75, 565-576.

Kopmaz, B., & Arslanoğlu, A. (2018). Mobil sağlık ve akıllı sağlık uygulamaları. *Sağlık Akademisyenleri Dergisi*, 5(4), 251-255.

Limon, S. (2019). Hastanelerdeki Tıbbi Dokümanların Geleneksel Ortamdan Elektronik Ortama Dönüşümü. *Uygulamalı Sosyal Bilimler ve Güzel Sanatlar Dergisi*, 1(1), 30-39.

Lorentz, M.M.(2008). Telenursing and home healthcare the many facet of technology. *Home Healthc Nurse*, 26(4), 237-243.

Lymberis, A.,& Dittmar, A. (2007). Advanced wearable health systems and applications research and development efforts in the European Union. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 26(3), 29-33.

McCaughan, A. K. (2010). Home telehealth: improving care and decreasing costs. *Handbook of Home Health Care Administration*, 175.

Miller EA. Solving the disjuncture between research and practice: Telehealth trends in the 21St century. *Health Policy*. 2007; 82, 133-141.

Moorhead, S., Johnson, M., Maas, M. L., & Swanson, E. (2018). *Nursing outcomes classification (NOC)-e-book: Measurement of health outcomes*. St. Louis, MO: Elsevier Health Sciences.

NANDA-International (2014) *Nursing Diagnosis: Definitions & Classifications 2015-2017*. 6. baskı, Oxford: Wiley Blackwell Yayınları.

Patel, S, Park H, Bonato P, Chan, L., & Rodgers, M. (2012). A review of wearable sensors and systems with application in rehabilitation. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 9, 21.

Pazar, B., Taştan, S. & İyigün, E. (2015). Tele Sağlık Sisteminde Hemşirenin Rolü. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 11, 1-4.

Problem Classification Scheme (Erişim Tarihi: 12.09.2020 tarihinde <https://www.omahasystem.org/problemclassificationscheme> adresinden ulaşılmıştır).

Qudah, B., & Luetsch, K. (2019). The influence of mobile health applications on patient-healthcare provider relationships: a systematic, narrative review. *Patient education and counseling*, 102(6), 1080-1089.

Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi Minimum Veri Modeli (2016). (15.09.2020 tarihinde <https://sbsgm.saglik.gov.tr/TR-49795/diger-dokumanlar.html> adrsinden ulaşılmıştır).

Sağlık Teknoloji (2019). Sağlık Bilgi Yönetim Sistemi Uygulamaları ve Açıklamaları (2019). (21.05.2020 tarihinde <https://www.saglikteknoloji.com/saglik-bilgi-yonetim-sitemi-nedir/> adresinden ulaşılmıştır)

Salvatore, T. (2002). A telehealthcare primer for managers. *Home Healthcare Nurse*, 22, 127-130.

Schneider, N.M. (2004). Managing congestive heart failure using home telehealth. *Home Healthcare Nurse*, 22, 719-722.

Şahin, A.O. & Erdemir F. (2016). Hemşirelikte ortak dil ve uluslararası hemşirelik terminolojileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Nursing-Special Topics*, 2(1), 27-36.

Tezcan, C. (2016). Sağlığa yenilikçi bir bakış açısı: mobil sağlık. TUSİAD, 29-71.

Tong, R. (Ed.). (2018). Wearable technology in medicine and health care. Academic Press.

Turan, N., Kaya, N., & Aydın, G.Ö.(2015). Health problems and help seeking behavior at the internet", *Procedia-Social and Behavioral Science*, 195, 1679-1687.

Ülke, R., & Atilla, E.A. (2020). Sağlık hizmetlerinde bilişim sistemleri ve E-Sağlık: Ankara ili örneği. *Gazi İktisat ve İşletme Dergisi*, 6(1), 86-100.

World Health Organization (WHO) 2010. Telemedicine: Opportunities and developments in member states, Global Observatory for A Health Series, WHO Press, Switzerland, 1-93.

Yıldız, Ö. (2019). Akıllı sağlık uygulamaları için bir uzaktan hasta takip sistemi tasarımı ve gerçekleşmesi (Doctoral dissertation, Bursa Uludag University (Turkey)).

Zeffiro, V., Sanson, G., Vanalli, M., Cocchieri, A., Ausili, D., Alvaro, R., & D'Agostino, F. (2021). Translation and cross-cultural adaptation of the Clinical Care Classification system. *International Journal of Medical Informatics*, 153, 104534.

Kavram Haritası Tekniğinin Öğrencilerin Anatomi Dersindeki Bilişsel Yük ve Akademik Başarısına Etkisi

Güneş BOLATLI¹

Giriş

Öğrencinin öğrenim sürecine katılımını sağlamak ve öğrenmenin verimliliğini arttırmak amacıyla yeni öğretim yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında yer alan kavram haritaları tekniği; kavramların zihinde görsel olarak düzenlenmesini ve somut hale gelmesini sağlar (Senemoğlu, 2013).

Kavram haritaları, bilgilerin somutlaştırılmasını sağlayarak anlamlı öğrenmeyi sağlayan bir eğitim aracıdır (Novak & Gowin, 1984). Temeli, Ausubel'in anlamlı öğrenme teorisine dayanır (İvie, 1988). Ausubel'e göre önemli olan eski ve yeni bilgiler arasında anlamlı bağlantılar oluşturmaktır. Öğrenciler yeni bir kavramla karşılaştığında, o kavramı anlamaya çalışırken deneyimlerini düşünmeye başlar. Sonrasında yeni kavramların önceden edinilmiş kavramların altına belirli bir düzen içerisinde bağlanmasıyla, öğrenme tamamlanır. Bu sayede anlamlı öğrenme sağlanmış olur (Novak & Gowin, 1984).

Kavram haritaları, öğrencilerin öğrenmeyi nasıl gerçekleştireceklerini anlamalarını sağlamaktadır (Chiou, 2008). Kavramları görsel şekilde organize ederek, bir hiyerarşi ile sıralanmasını sağlar ve bilgiyi somutlaştırır. Bu şekilde kalıcı öğrenmeyi kolaylaştırır (All & Havens, 1997). Kavram haritaları problem çözme becerisi, eleştirel düşünme ve yaratıcı düşünmeyi geliştirir. Çünkü bu çizimler yapılırken beynin hem sağ hem sol lobu çalışır (Senita, 2008).

Bilişsel yük kavramı ilk kez Sweller tarafından ortaya atılmıştır. Bu kuram öğrenme görevlerinin oluşturduğu bilişsel yükün, öğrencilerin yeni bilgi işleme ve uzun süreli bellek yaratma becerisini nasıl engelleyebileceğini anlamaya çalışır. Dikkat dağıtıcı unsurlar, konuyu anlaşılması için kullanılan yetersiz metotlar gibi gereksiz istemler bilgi işleme görevini olduğundan daha karmaşık hale getirerek bilişsel yükün artmasına neden olur. Bilişsel yük iyi bir şekilde yönetildiğinde yeni bilgiler daha kolay öğrenilebilir (Sweller & Gee., 1978). Kavram haritaları gibi iyi tasarlanmış bir öğretim materyali, öğrencilerin bilişsel yükünü yönetmeye ve öğrenme performanslarını arttırmaya yardımcı olur.

Temel tıp bilimleri içinde yer alan anatomi, tıp eğitiminin temel derslerinden biridir. İnsan vücudunu oluşturan yapıların normal şeklini, yapısını, pozisyonunu, fonksiyonlarını ve birbirleri arasındaki ilişkiyi makroskobik düzeyde inceleyen en eski temel tıp dalıdır (Gul & Boman, 2006). Ülkemizdeki tıp fakültelerinin büyük bir bölümü anatomi eğitimini ilk iki yılda tamamlamakta, klinik bilim eğitimleri ise üçüncü yıl veya sonrasında başlamaktadır (Adıgüzel, 2021).

Anatomi pratik derslerinde, verilen teorik bilgilerin somut hale getirilmesi amacıyla maket ve özellikle de kadavra kullanımı çok önemlidir (Topuz, 2016). Yapılan çalışmalar öğrenilen anatomik bilgilerin çoğunun kalıcı olmadığını göstermektedir (Anderson & Conley, 2000; Smith & Mathias, 2011). Hekimler ile yapılan bir çalışmada hem öğrencilik hem de çalışma döneminde anatomi

¹ Siirt Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı, Orcid: 0000-0002-7648-0237

eğitiminin önemli olduğu ve mesleklerini icra ederken anatomi atlası ve kitaba ihtiyaç duyduklarını belirtmişlerdir (Akkoç, Aksu, Kavaklı, & Ögetürk, 2021).

Anatomi eğitimi alanındaki araştırmalar yetersizdir (Walsh, Levin, Jaye, & Gazzard, 2013) ve kullanılan yöntemlerin, biri diğerinden üstün olup olmadığı kanıtlanmamıştır (Johnson, Charchanti, & Troupis, 2012; Wilson et al., 2018). Bu sebepten dolayı çalışmanın amacı kavram haritası tekniğinin anatomi öğrenimine etkisini araştırmaktır.

Materyal Metod

Çalışmaya Siirt Üniversitesi Etik Kurulundan alınan 05.11.2021 tarihli 236 numaralı karar ile başlandı. Araştırma örneklemini oluşturan öğrencilere, araştırmanın amacı, planı, süresi ve prosedürleri hakkında bilgi verildi. Bu nedenle gönüllülük esasına dayalı olarak araştırmaya katılımları için bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Öğrenme ortamı

Anatomi dersleri Sağlık Bilimleri Fakültesinde Hemşirelik Bölümü müfredatında ayrı bir ders olarak yer almaktadır. Anatomi dersleri haftada 2 saat teorik ve 1 saat uygulama olarak işlenmektedir. 14 haftada toplam 42 saat anatomi dersi verilmektedir. Dolaşım sistemi anatomi dersi 3 saatlik derste tamamlanmaktadır. Araştırmaya katılan öğrencilerin tamamı (68 kız ve 67 erkek) sınıfta 2 saat teorik, 1 saat uygulama dersine katılmıştır. Deney grubuna teorik ders kavram haritası tekniği ile anlatılmıştır. Her iki grup için hazırlanan ders içeriği benzerdi. Öğrencilere teorik ders için bir anatomi kitabı ve uygulamalı ders için bir anatomi atlası verildi.

Katılımcılar

Katılımcılar, sağlık bilimleri fakültesi hemşirelik bölümünde anatomi dersine katılan, 135 öğrenciden oluştu. Araştırma için, 0,5 etki büyüklüğünde %5 yanılma düzeyinde 0,95 güç düzeyine ulaşmak için gruplarda en az 45 gözlem birimine ihtiyaç duyulmaktadır. Analiz G*Power yazılımı ile yapılmıştır (Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007).

Veri toplama araçları

Araştırma verileri, "Yapılandırılmış Öğrenci Tanıtım Formu", "Bilişsel Yük Ölçeği", "Dolaşım Sistemi Anatomisine İlişkin Bilgi Sınavı" le toplanacaktır.

Yapılandırılmış öğrenci bilgi formu

Öğrencilerin yaş ve cinsiyet gibi özelliklerine yönelik iki soru bu formda yer almıştır.

Dolaşım sistemi anatomisine ilişkin bilgi sınavı

Sınav toplam 20 sorudan oluşmaktadır. Bunların dördü atlas görüntüsü üzerinden sorulan görsel sorulardır. Diğer 16 soru çoktan seçmelidir. Sınavdan alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan 10 puandır. Her soru 0,5 puana denk gelmektedir. Öntest ve sontest sınav soruları aynıdır.

Bilişsel yük ölçeği

Paas ve Van Merrrienboer (1993) tarafından geliştirilen 'Bilişsel Yük Ölçeği' öğrencilerin verilen görevleri yerine getirirken bilişsel olarak ne kadar yüklendiklerini ölçmek için kullanılmaktadır (Pass & Van, 1993). Tek faktörlü ve dokuzlu (çok çok az, çok az, az, kısmen az, ne az ne fazla, kısmen fazla, fazla, çok fazla, çok çok fazla) derecelendirme ölçeğine sahiptir. Ölçekten alınan puanların en düşük noktası 1.00, orta noktası 5.00, en yüksek noktası 9.00 olarak

belirlenmiştir. Beş puanın altında puan alan katılımcılar ise ‘bilişsel olarak aşırı yüklenmedi’ beş puanın üstünde alan katılımcılar ise ‘bilişsel olarak aşırı yüklendi’ şeklinde değerlendirilecektir.

Veri toplama

Öğrenciler kontrol ve deney olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki gruba da yapılandırılmış öğrenci tanıtım formu ve dolaşım sistemi anatomisine ilişkin bilgi sınavı (öntest) verildi, cevaplamaları beklendi.

Kontrol grubundaki uygulama

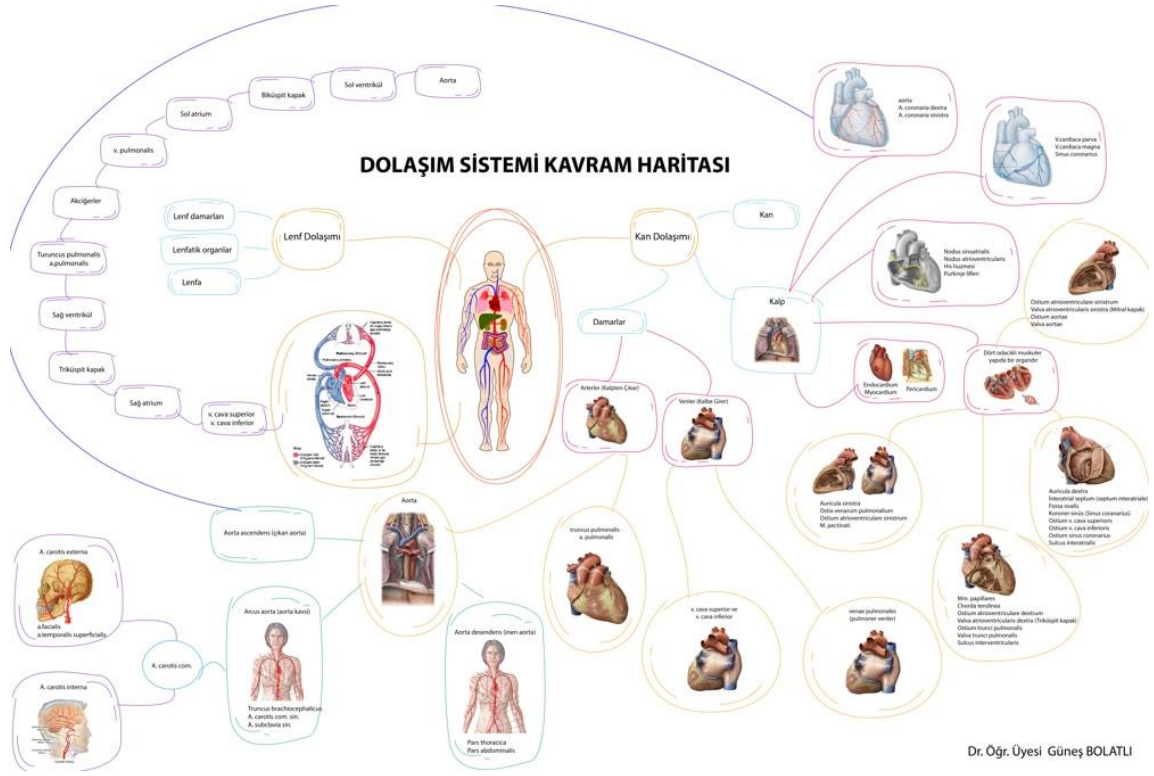
Teorik ders anlatıldıktan sonra, öğrenciler anatomi laboratuvarına alındı. Dolaşım sistemi anatomisi ders hocası tarafından maket kullanılarak anlatıldı. Sonrasında öğrencilerin soruları cevaplandı ve ders bitimine kadar bireysel çalışmaları için izin verildi. Ders bitiminde öğrencilere ders kitapları ve atlasları üzerinden 3 gün çalışması gerektiği anlatıldı. 3 gün sonra dolaşım sistemi anatomisine ilişkin bilgi sınavı (sontest) ve bilişsel yük ölçüğü yapıldı.

Deney grubundaki uygulama

Teorik ders kavram haritaları tekniği ile anlatıldı (Figure 1). sonrasında öğrenciler anatomi laboratuvarına alındı. Dolaşım sistemi anatomisi ders hocası tarafından maket kullanılarak anlatıldı. Ders bitiminde hazırlanan kavram haritaları öğrencilere verilerek 3 gün çalışması istendi. Aynı zamanda anlatılan konu dahilinde, anlamakta güçlük çektikleri bir bölüm ile ilgili kavram haritası hazırlamaları istendi. 3 gün sonra dolaşım sistemi anatomisine ilişkin bilgi sınavı (sontest) ve bilişsel yük ölçüğü yapıldı.

Kavram haritasının oluşturulması

Konu ile ilgili kavramlar genelden özele doğru hiyerarşik bir sıra halinde listelendi. Temel kavram (Dolaşım sistemini ifade eden görsel) sayfanın ortasına belirgin olarak bir oval şeklin içerisine alındı. Temel kavramın altında yer alacak olan kavramlar, önem sıralarına göre oklar yardımıyla temel kavramın etrafına yerleştirildi. Daha sonra kavramlar arasındaki bağlantılar çizgiler yardımıyla birleştirilerek kavram haritası tamamlandı (Şekil 1).



Dr. Öğr. Üyesi Güneş BOLATLI

Şekil 1. Dolaşım sistemi kavram haritası

İstatistiksel analiz

Veri analizi için lisanslı SPSS istatistik paketi, Windows için sürüm 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanıldı. Demografik bilgilerin gruplara göre dağılımı ki-kare ile analiz edildi. Bağımsız gruplarda gruplar arasındaki ortalama yaş farkı t testi ile araştırıldı. Grupların durumluk kaygı ve sürekli kaygı envanterinin normal dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi ve normal dağılımla uyumlu olduğu görüldü. Öntest-sontest karşılaştırmaları, bağımlı gruplarda t testleri ve t ile çalışma grupları bazında ölçümlerin karşılaştırılması incelendi. Bağımsız gruplarda testler. Durumluk ve sürekli kaygı düzeylerinin bilgi puanı üzerinde anlamlı bir etkisi olup olmadığına bakılmaksızın regresyon analizine bakılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında ve anlamlılık düzeyinde $P < 0.05$ olarak değerlendirildi ve etki büyüklükleri Cohen's d (Cohen, 1988) kullanılarak hesaplandı.

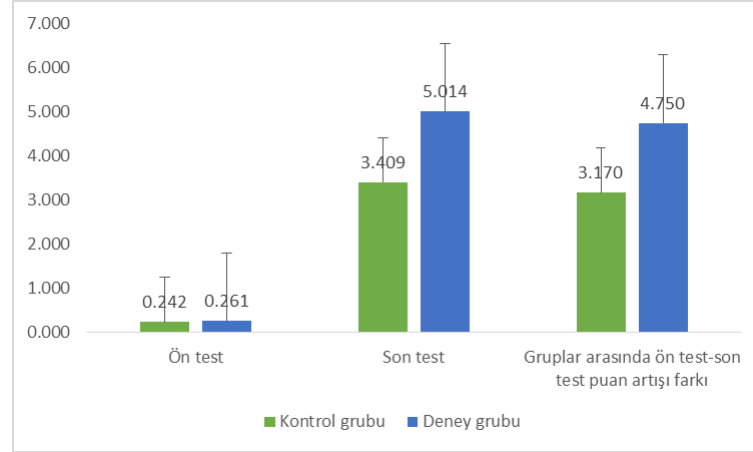
Bulgular

Kontrol grubu 66 öğrenciden, deney grubu 69 öğrenciden oluşmaktaydı (Tablo 1). Cinsiyete göre dağılım incelendiğinde kontrol grubunda erkeklerin oranı %51,5, kadınların oranı %48,5'tir. Deney grubunda erkeklerin oranı %47,8, kadınların oranı %52,2'dir. Öğrencilerin yaş ortalaması 19,2 olarak bulundu (deney grubu yaş ortalaması: 19,15, kontrol grubu yaş ortalaması: 19,28).

Kontrol ve deney grubunda ön test ve son test arasında anlamlı düzeyde farklılık bulunmaktadır ($p < 0,001$). İki grubunda son test ortalaması ön test ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 1). Son test-ön test farklarının gruplara göre ortalamaları ve bu ortalamalar arasında anlamlı düzeyde farklılıklar vardır ($p < 0,05$). Skor artışı deney grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazladır (Şekil 2).

Tablo1. Öğrencilerin Bilgi Smavi Puanlarının Karşılaştırılması

		Ortalama (\pm SD)	P değeri
Kontrol grubu	Ön test	0.242 (0.528)	0.000*
	Son test	3.409 (2.105)	
Deney grubu	Ön test	0.261 (0.610)	0.000*
	Son test	5.014 (2.026)	



Şekil 2. Gruplar arasında ön test-son test puan artışı farkı

Kontrol grubu ile deney grubu arasında bilişsel yük ortalamaları açısından anlamlı farklılık olup ($p < 0,001$), kontrol grubu ortalaması deney grubu ortalamasından anlamlı derecede daha yüksektir (Tablo 2).

Tablo 2. Bilişsel yük ölçeğinin gruplar arasında karşılaştırılması

Bilişsel yük ölçeği	Ortamala (\pm SD)	P değeri
Kontrol grubu	7,06 (1,87)	0,000*
Deney grubu	5,85 (1,94)	

Tartışma

Anatomi tıbbın temelini oluşturur ve insan vücudunun karmaşıklığını anlamak, yetkin bir klinisyen olmanın ön koşuludur (Patra, Asghar, Chaudhary, & Ravi, 2022). Yeni mezun doktorlar anatomi bilgisi konusunda kendilerini eksik bulduklarını, bu sebeple cerrahi bilimler uzmanlığına karşı mesafeli durduklarını ifade etmişlerdir (Ahmad, Khaleeq, Hanif, & Ahmad, 2021). Anatomi öğrenme tekniklerinin günümüz eğitim yöntemlerine ayak uyduramadığı ve anatomi müfredatının geliştirilmesi gerektiği ile ilgili yaygın bir inanç vardır (Ahmad et al., 2021).

Anatominin yeterli öğrenilmesi için hangi öğretim yönteminin etkili olduğu konusunda fikir birliği yoktur (Simons, McHugh, Appling, Harris, & Burgoon, 2022). Bilgisayar destekli öğrenme,

üç boyutlu interaktif diseksiyon masaları, VR teknolojisi gibi yöntemlerin önemli ölçüde öğrenimi desteklediği bilinmektedir. Fakat bu teknikler genellikle pahalı olan ekstra cihazlar gerektirir ve herkesin ulaşabileceği imkânlar değildir. (Patra et al., 2022; Singal, 2022) Ters yüz edilmiş sınıf, probleme dayalı öğretim gibi aktif öğretim yöntemlerin anatomi eğitimine katkısı vardır (Simons et al., 2022). Literatür de anatomi öğretiminin eğitim teknolojilerini ile desteklenmesi gerektiği belirtilse de, farklı öğretim teknikleri ile ilgili yeterli bilgi yoktur (Patra et al., 2022).

Kavram haritası tekniğinin bireysel farklılıklara hitap etmesi, kullanılmasının kolay olması, öğretilen bilgiyi somutlaştırması ve kalıcılığı artırması gibi pek çok yararı bulunmaktadır (Senemoğlu, 2013). Eğitim-öğretimin hem süreç de hem de değerlendirme basamaklarında kullanılan kavram haritaları, kavramsal bakış açısıyla bilgilerin değerlendirilmesini sağlamaktadır (Novak & Gowin, 1984). Ghojazadeh ve arkadaşları (Ghojazadeh et al., 2014) kavram haritalarının eleştirel düşünmeyi arttırdığı, anlamlı öğrenmeyi sağladığı, teorik bilgi ile pratik arasında ilişki kurulmasına yardımcı olduğunu belirtmişlerdir. Öğrencileri kavram haritaları ile ilgili bilgisi var ise yöntemin daha faydalı olacağı, fakat başlangıç aşaması kullanımında dahi öğrenme performansını artırdığı belirtilmiştir (Belet & Yaşar, 2007). Bu faydalarından dolayı kavram haritaları kullanımının öğrencilerin akademik başarısına ve bilgilerin kalıcılığını artırdığını bilinmektedir (İnceç, 2008). Çalışmamızda bu verileri desteklemektedir. Kavram haritası ile eğitim alan deney grubunun, kontrol grubuna göre akademik olarak daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Bilişsel yük üzerinde en çok etkisi olan unsur, öğrenilmesi gereken nesnelere sayıdır. Nesnenin fazla olması bilişsel yükü artırır, öğrenmeyi zorlaştırır (Senemoğlu, 2013). Öğrenme sürecinde kullanılan yöntemin bilişsel yük kuramının ilkelerine göre belirlenmesi, öğrenmenin daha etkin ve verimli olmasını sağlar (Pass & Van, 1993). Bilişsel yük düzeyinin öğrencilerin akademik başarıları ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Bradford, 2011). Araştırma sonucunda kavram haritası kullanılan deney grubunda, geleneksel yöntemlere göre bilişsel yükün düştüğü, akademik başarının arttığı görülmüştür. Anatomik yapıları ve bunların ilişkilerini öğrenmenin ciddi bir bilişsel çaba gerektirdiği bilinmektedir (Garg, Norman, Eva, Spero, & Sharan, 2002). Dolayısıyla farklı olan bu yöntemin bilişsel yükü düşürerek, anlamaya yardımcı olabileceğini söyleyebiliriz.

Anatomi derslerinin klinikle bilimler ile ilişkilendirilerek anlatılmadığı ve sık tekrar yapılmadığı takdirde unutulmaya müsait bir ders olduğu bilinmektedir. Anatomi derslerinin, tıp eğitiminin ilk dönemlerinde yoğun bir şekilde işlenmektedir. Dolayısıyla özellikle cerrahi gibi anatomi bilgilerinin önemli olduğu uzmanlık alanlarında, anatomi tekrarlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Akkoç et al., 2021). Kavram haritalarının hem klinik hem teorik öğretimde önemli bir eğitim stratejisi olduğu belirtilmiştir (All & Havens, 1997). Tıp eğitimin her döneminde kavram haritası yöntemi kullanımının yaygınlaşması fayda sağlayabilir.

Sonuç

Birçok sağlık mesleğini icra etmek için gerekli olan anatomi biliminin hangi öğretim yöntemiyle hızlı ve kalıcı şekilde öğrenilebileceği ile ilgili yeterli kanıt yoktur (Waterston & Stewart, 2005). Çalışmada kavram haritalarının bilişsel yükü düşürdüğü, her aşamada akademik başarıyı artırdığı görülmüştür. Kavram haritası gibi farklı bir yöntemin, anatomi öğretimine katkısını tespit ettiğimiz bu çalışmanın, literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Adıgüzel, E. (2021). A study on the adaptation of the anatomy curriculum in medical faculties to the national core curriculum-2014: anatomy-CEP version I World of medical education, 4(1), 70-86. doi:10.25282/ted.909634
- Ahmad, K., Khaleeq, T., Hanif, U., & Ahmad, N. (2021). Addressing the failures of undergraduate anatomy education: Dissecting the issue and innovating a solution. *Ann Med Surg (Lond)*, 61, 81-84. doi:10.1016/j.amsu.2020.12.024
- Akkoç, R., Aksu, F., Kavaklı, A., & Öğetürk, M. (2021). Anatomy Education From The Perspective of Clinician: Questionnaire Study. *Firat Med J*, 26(4), 234-238.
- All, A. C., & Havens, R. L. (1997). Cognitive/concept mapping: a teaching strategy for nursing. *J Adv Nurs*, 25(6), 1210-1219. doi:10.1046/j.1365-2648.1997.19970251210.x
- Anderson, J., & Conley, L. (2000). Retention of anatomical detail. *J Phys Ther Educ*, 14, 44-47.
- Belet, Ş., & Yaşar, Ş. (2007). The effect of learning strategies on reading comprehension and writing skills and attitudes towards Turkish lesson. *Theory and Practice in Education*, 3(1), 69-86.
- Bradford, G. R. (2011). A relationship study of student satisfaction with learning online and cognitive load: Initial results. *Internet and Higher Education*, 14(4), 217-226. doi:10.1016/j.iheduc.2011.05.001
- Chiou, C. C. (2008). The effect of concept mapping on students' learning achievements and interests. *Innovations in Education and Teaching International*, 45(4), 375-387. doi:10.1080/14703290802377240
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*, 39(2), 175-191. doi:10.3758/bf03193146
- Garg, A. X., Norman, G. R., Eva, K. W., Spero, L., & Sharan, S. (2002). Is there any real virtue of virtual reality?: The minor role of multiple orientations in learning anatomy from computers. *Academic Medicine*, 77(10), S97-S99. doi:Doi 10.1097/00001888-200210001-00030
- Ghojzadeh, M., Aghaei, H., Naghavi-Behzad, M., Piri, R., Hazrati, H., & Azami-Aghdash, S. (2014). Using concept maps for nursing education in iran: a systematic review. *Res Dev Med Educ*, 3(1), 62-67.
- Gul, R., & Boman, J. (2006). Concept mapping: a strategy for teaching and evaluation in nursing education. *Nurse Education in Practice*(6), 199–206.
- İngeç, Ş. K. (2008). The use of concept maps as an assessment tool in physics education. *Hacettepe University Journal of Education Faculty*(35), 198-201.
- İvie, S. D. (1988). Ausubel's learning theory: an approach to teaching higher order thinking skills. *High School Journal*, 82(1), 35.
- Johnson, E. O., Charchanti, A. V., & Troupis, T. G. (2012). Modernization of an anatomy class: From conceptualization to implementation. A case for integrated multimodal-multidisciplinary teaching. *Anat Sci Educ*, 5(6), 354-366. doi:10.1002/ase.1296
- Novak, J., & Gowin, D. (1984). *Learning How to Learn*. Cambridge Cambridge University Press.

Pass, F., & Van, M. (1993). The Efficiency of Instructional Conditions: An Approach to Combine Mental Effort and Performance Measures. *Human Factors*(35), 737-743. doi:<https://doi.org/10.1177/001872089303500412>

Patra, A., Asghar, A., Chaudhary, P., & Ravi, K. S. (2022). Integration of innovative educational technologies in anatomy teaching: new normal in anatomy education. *Surg Radiol Anat*, 44(1), 25-32. doi:10.1007/s00276-021-02868-6

Senemoğlu, N. (2013). *Development, Learning and Teaching*. Ankara: BRC Ofset.

Senita, J. (2008). The use of concept maps to evaluate critical thinking in the clinical setting. *Teaching and Learning in Nursing*, 3(6), 10.

Simons, A. C., McHugh, K. M., Appling, S., Harris, S. L., & Burgoon, J. M. (2022). Instructional Approaches: Anatomy Education of Physical Therapists. *Anat Sci Educ*, 15(1), 102-114. doi:10.1002/ase.2037

Singal, A. (2022). Transforming anatomy education: then and now. *Anat Sci Int*, 97(2), 230-231. doi:10.1007/s12565-021-00645-4

Smith, C., & Mathias, H. (2011). What impact does anatomy education have on clinical practice? . *Clinical Anatomy*, 24, 113–119.

Sweller, J., & Gee., W. (1978). Einstellung, the sequence effect, and hypothesis theory. *Journal of Experimental Psychology Human Learning and Memory*, 4(5), 513.

Topuz, R. (2016). *The Effect of the Usage of the Concept Map on Students' Achievement, Retention of Knowledge Concerning Pressure Ulcers*. (Master's Thesis), Yildirim Beyazıt University, Ankara.

Walsh, K., Levin, H., Jaye, P., & Gazzard, J. (2013). Cost analyses approaches in medical education: there are no simple solutions. *Med Educ*, 47(10), 962-968. doi:10.1111/medu.12214

Waterston, S. W., & Stewart, I. J. (2005). Survey of clinicians' attitudes to the anatomical teaching and knowledge of medical students. *Clinical Anatomy*, 18(5), 380-384. doi:10.1002/ca.20101

Wilson, A. B., Miller, C. H., Klein, B. A., Taylor, M. A., Goodwin, M., Boyle, E. K., . . . Lazarus, M. (2018). A meta-analysis of anatomy laboratory pedagogies. *Clinical Anatomy*, 31(1), 122-133. doi:10.1002/ca.22934

Parçalanmış Cesetler

Güven Seçkin KIRCI¹
Hacı Seyit BÖLÜKBAŞI²
Deniz Utku ÖZTÜRK³

Parçalanmış Ceset

Şiddet davranışı insanlığın varoluşu ile birlikte ortaya çıkmış, kültürlere ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermiş davranışlar bütünüdür. Ceset parçalama bu şiddet eyleminin bir parçası olmuş ve parçalanmış cesetler için sınıflandırma ihtiyacı doğurmuştur. Hunharca, akıl sağlığı bozulmuş kişilerce, cinsel sadistik dürtüyle yapılmış bu gibi ekstrem olaylardaki duygu reaksiyonlarını ve davranışsal farklılıkları bilmek kompleks olayları daha çözümlenebilir hale getirecektir. Gerçekleşen cinayet eyleminde cesedi parçalamak; kanıtları yok etmek, ipucu bırakmamak vb. amaçlar için failler tarafından sıklıkla uygulanan bir eylem olarak görünmektedir. Ceset parçalanmasına dair anlamları, tetikleyicileri, nedenleri ve tarzları bilmek o anki olayın aydınlatılmasını sağlayacağı gibi risk faktörlerinin tanımlanması, etiyojinin belirlenmesi ve önleyici tedbirler açısından katkı sağlayacaktır (3).

Sınıflandırma

Kriminal olaylarda amputasyon çeşitlerine dair tiplendirme ve isimlendirme yapılması önemlidir (3). Birçok disiplin parçalanmış cesetlerle ilgili terimler ve tanımlar ortaya koymuştur. Hkkanen- Nylnolm ve arkadaşlarının yaptığı tanımlama; kişinin vücudunun önemli bir parçasından, uzvundan, organından yoksun bırakılması şeklinde olmuştur (4).

Uzuv kaybının veya vücut bütünlüğünün bozulduğu durumların kazalar sonucu da olabileceği (trafik kazası, iş kazası vs.) unutulmamalıdır (3).

Parçalanmış cesetler hakkındaki araştırmalarda ve yapılan çalışmalarda bu konu defansif, agresif ve ofansif olarak üç ana alt gruba ayrılarak ele alınmıştır (4-5-6).

Defansif ceset parçalama kriminal vakalar içerisinde en sık görülen alt tiptir. Defansif alt tip; parçalanmış ceset olgularıyla ilgili 1987 yılında Hamburg'da yapılan çalışmada %39 (7), Finlandiya'da Hakkanen- Nylnolm ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık olarak %61 olarak belirtilmiştir. Defansif ceset parçalama birincil sebep delilleri saklamak veya yok etmek olmuştur. Olay yerinden delillerin transferinin hızlı ve gizli bir şekilde yapmak için parçalamak güçlü bir neden olmuştur. Kişinin kimliğini belirlenemez hale getirmekte amaçlar arasında yer almaktadır. Kimliklendirmeyi güçlendirmek için birçok kriminal olayda yüz, diş, parmak ve diğer kimliklendirmeye yarayacak vücut parçalarına zarar verildiği görülmüştür. Bunlara ek olarak dövmelelere zarar verildiği, yok edilmeye çalışıldığı görülmüştür (4-5). Bunlardan da anlaşılacağı gibi defansif olarak ceset parçalama eyleminde kanıtları yok etmek ve taşınmasını kolaylaştırmak amacıyla yapılmaktadır.

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı

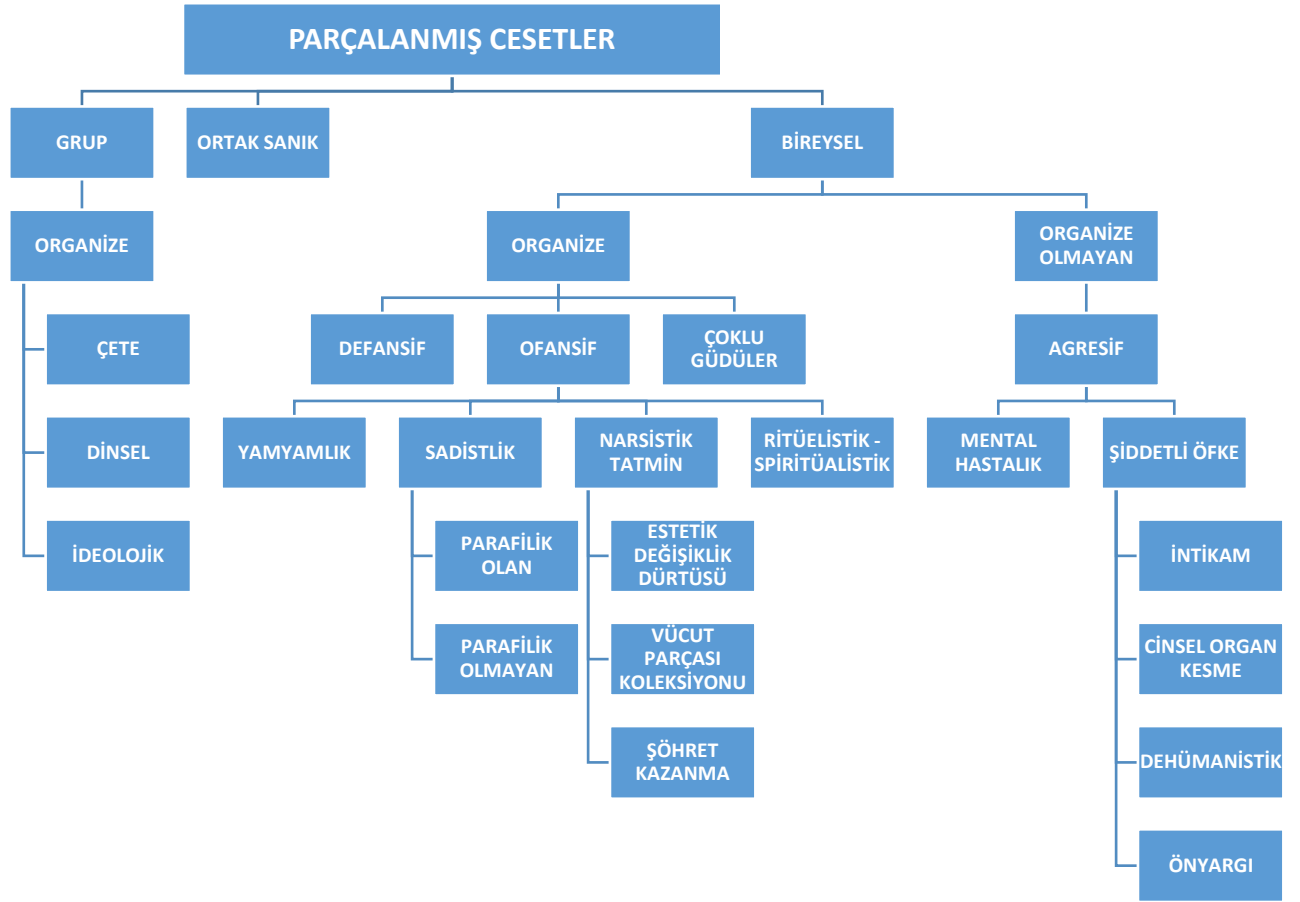
² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı

³ Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı

Agresif ceset parçalama eylemi 2. en sık görülen alt tiptir. Katilin aşırı öfkesi olduğu, canlı kurbanın katil tarafından aşırı öfkeyle birlikte parçalandığı tiptir.

Literatürde 3. olarak tanımlanan alt tip ofansif ceset parçalama olarak tanımlanmaktadır. Amaç cinsel arzu, fantezi veya sadizm olarak belirtilmiştir. Katil zevk almak amacıyla kurbanın çektiği acıdan tatmin olarak kurbanı yaralamakta ve kurbanının vücudunu parçalamaktadır (10). Diğer alt tipleri de düşündüğümüzde en az rastlanılan alt tiptir.

Cinayetlerini ofansif tipte yaptığı bilinen Alman seri katil Frank Gust, yaptığı eylemlerin seksüel sadizm dürtüsüyle yaptığı ve kurbanlarını parçaladığı bilinmektedir (8). Ayrıca 19. yüzyılda Karın Deşen Jack olarak bilinen katilin kadın kurbanlarının bağırsaklarını deştiği bilinmektedir. Karın deşen Jack'e atfedilen saldırılarda tipik olarak Londra'nın doğu yakasında yaşayıp orda çalışan ve karınları parçalanmadan önce boyunları kesilerek öldürülen hayat kadınlarının hedef alındığı görülmüştür (9).



Şekil 1. Parçalanmış cesetlerde sınıflandırma

Tarihten Örnekler

Tibet Budizm’inde ölüyü gömmek için yapılan seramoni iki basamaktan oluşmaktadır. İlk olarak ölen insan bedeni parçalanır. Ceset parçalayıcılar öncelikle cesedin saçlarını keserler. Sonrasında cesedi küt bir kesici aletle bölümlere ayırırlar. Akabinde iç organlar da dışarı alınır. Cesedi parçalama işleminden sonra iki aşamada gerçekleştirilen dinsel tören yapılır. Bu aşamalardan biri ölü bedeni kuşlara yedirmek diğeri ise ölü bedeni kurutmaktır. Birinci aşamada ölü beden parçalanırken etrafa zaten kuşlar birikmiştir, ceset parçalandıktan sonra kuşlara müsaade edilerek cesedi yemeleri sağlanır, geriye kalan kemiklerde öğütülerek un ile karıştırılarak ekmek yapıp kuşların yemesi sağlanır. Ölü bedeni kurutma işlemi ise bu iş için özel hazırlanmış tencerelerde yapılır. Yaklaşık bir yıl bekletilir. Son aşama ise ölüden geriye kalan parçaların gömülmesidir (11).

Sosyal anlamda kadınlarla iletişim eksikliği olan, hayatında annesi dışında kadın olmadığı söylenen **Edward Theodore Gein’in** kadın vücutlarına olan ilgisi mezardan çıkardığı kadın cesetlerin derisini kullanarak başlamış, sonraları cinayet işleyerek ölülerin organlarından süs eşyası gibi materyaller yapmıştır (12). Şahsın bu cinayetleri narsistik tatmin duygusuyla vücut koleksiyonu

oluşturma alt tipinde gerçekleştirildiği görülmektedir. Ed Gain'in bu cinayetlerinden esinlenilerek çekilen Alfred Hitchcock'un ünlü Psycho filmindeki baş karakter Norman Bates sinematografik önemli bir figürdür.

Jeffrey Lionel Dahmer; 20. yüzyılın son çeyreğinde tecavüz ve cinayetleriyle ismini duyurmuş Amerikalı bir seri katildir. İnsanları öldürmekle kalmayıp cinsel istismar, ceset parçalama, nekrofil vb. şiddet eylemlerini de birlikte gerçekleştirmiştir (13).

August Hirt; 2. Dünya Savaşı esnasında tutsaklar üzerinde yaptığı insanlık dışı deneyleri, Yahudi ırkının yok olacağını düşünüp Yahudi ırkına dair bir kemik koleksiyonu yapmış, Alman ve İsviçre kökenli anatomisttir (14). Hirt'in yaptığı bu eylemin grup halinde organize şekilde ideolojik olarak yapıldığı görülmektedir.

İslam tarihinde intikam amaçlı yapıldığı bilinen ilk kafa kesme olayı Emeviler zamanında Amr b. Hamık el-Huzâ'i'nin kafasının kesilmesiyle başlamıştır. İslam tarihinde kafa kesme deyince akla ilk gelen hadise Kербela'da Hz. Hüseyin'in başının kesilmesi hadisesidir. Bu dönemdeki kesilen başlar yöneticilere sunulur, sonrasında gömülür yahut sokak sokak gezdirilerek topluma gösterilirdi. Kesilen başların topluma ve yöneticilere gösterilmesiyle hem öldürülen kişinin öldürüldüğünün kanıtlanması hem de yönetime karşı gelmenin sonucunu göstermek amaçlanmaktaydı (15).

Viking toplumunda ilginç bir işkence yöntemi, Kan Kartalı Olayı; Kan kartalı; ritüel ve intikam duygularının hakim olduğu, Vikingler için önemli bir yere sahip işkence yöntemidir. Konu hakkındaki yazılan kitaplar ve iddialara göre kan kartalı uygulamasında; mağdurun kaburgaları omurga kısmından kesilir, deri ve kaburgalarından kanat şekli yapılır, akciğerleri dışarı çıkarılırdı. Tarihte Milattan sonra dokuzuncu yüzyılda Britanya'yı ele geçiren Viking liderlerinden örnek alınan bir karakter olan Kemiksiz İvar, bu işkence yönetimini düşmanı Kral Rhodri'ye uygulamıştır. Bu uygulamalarda anlaşılacağı üzere; onur ve intikam alma ile ilgili mesaj verme amaçlanmaktadır (16).

Timur Dönemi; Tarihin en büyük savaş dehalarından biri olarak gösterilen Timur Han, savaşlarında yaptığı kitlesel katliamlarla da tarihe büyük bir iz bırakmıştır. İşgal ettiği şehirleri yerle bir etmekle kalmamış, sıradışı kitle katliamlarını gerçekleştirmiştir. İsfahan, Tebriz, Bağdat, Basra, Ankara gibi birçok şehirde katliam yapmış, şehirleri yerle bir etmiş, insan kafalarından birçok kule yapmıştır (17). Bağdat işgali sırasında Timur, Kurban Bayramı sabahında ordusunu toplamış ve askerlerinden her birinden bir insan kellesi getirmesini istemiş, getirilen on binlerce insan kellesinden yüzün üzerinde kule yaptırdığı ve Bağdat sokaklarında nehirden suyun aktığı gibi kan aktığı rivayet edilmektedir (18).

Penis kesme hadisesi; Birçok toplumda cinsel içerikli işlenen suçların sonucu olarak suçu işleyen erkek şahsın penisinin kesildiği, burada fail ya da faillerin yapmak istediği işlenen suçun toplum nezdinde herkese duyurulması ve cinsel amaçlı işlenen suçların cezasının bu şekilde olacağı kanaatinin oluşturulması hedeflenmektedir. Penis kesme hadisesinin ofansif anlamda ceset parçalama içerisinde değerlendirilmesi mümkündür.

Tartışma-Sonuç

Parçalanmış cesetlerde adli tıbbi değerlendirmenin önemli kısmını postmortem kimliklendirme oluşturmaktadır. Ceset bütünlüğünün bozulmuş olduğu olgularda olay yeri incelemesi, kimliklendirme ve diğer postmortem incelemelerde delil niteliğindeki her ayrıntı eksiksiz ve dikkatli şekilde çalışılmalıdır (19).

Kasten öldürmenin ekstre bir şekilde hunharca işlenmesi ve cesetlerin ölüm öncesi-sırası-sonrasında parçalanmasının ceza hukukundaki yerine dikkat çekmek gerekmektedir. Parçalanmış cesetlerin faillerinin, Türk Ceza Kanunu Madde-82 de yer alan "Canavarca hisle veya eziyet çektirerek" kasten öldürme fiilinden yargılanmaları gerekmektedir (20).

Ceset parçalama ya da parçalanmış cesetler, birçok özelliği ile hem toplumun merakı hem de adli tıbbın önemli bir konusudur. Sonuç olarak parçalanmış ceset olgularında literatüre

kazandırılacak geniş ve kapsamlı bir sınıflandırmanın adli olayların hızlı bir şekilde sonuçlandırılması aşamasında ve mağduriyetlerin ivedi şekilde giderilmesi açısından katkı sağlayacağı su götürmez bir gerçektir. Parçalanmış ceset olgularının doğru biçimde aydınlatılması ancak bu konu ile daha yakından ilgilenen, bilimsel metodları kullanarak deliller bir araya getirmeye çabalayan uzmanlar sayesinde olabilir. Bu nedenle parçalanmış cesetlerin tanınması, kimliklendirilmesi ve sınıflandırılması konunun ilgililerince iyi bilinmelidir.

Literatüre bakıldığında bu hususla ilgili çalışmaların oldukça kısıtlı düzeyde kaldığı görüldüğünden bu çalışmamız ile literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır. Bu çalışma ile görülmektedir ki; bu alanda çok daha geniş ölçekte çalışmalar yapılması ihtiyacı görülmektedir.

KAYNAKÇA

1. Douglas JE, Ressler RK, Burgess AW, Hartman CR. Criminal profiling from crime scene analysis. *Behav Sci Law* 1986;4(4):401–21.
2. Reamer FG. *Heinous crime: cases, causes, and consequences*. New York, NY: Columbia University Press, 2004;1–6.
3. *Dismemberment and Mutilation: A Data-Driven Exploration of Patterns, Motives, and Styles*
4. Hakkanen-Nyholm H, Weizmann-Henelius G, Salenius S, Lindberg N, Repo-Tiihonen E. Homicides with mutilation of the victim's body. *J Forensic Sci* 2009;54(4):933–7.
5. Black S, Ritty G, Hainsworth S, Thomson G. editors. *Criminal dismemberment: forensic and investigative analysis*. Boca. Raton, FL: CRC Press, 2017;1–9.
6. Rajs J, Lundström M, Broberg M, Lidberg L, Lindquist O. Criminal mutilation of the human body in Sweden—a thirty-year medico-legal and forensic psychiatric study. *J Forensic Sci* 1998;43(3):563–80.
7. Püschel K, Koops E. Dismemberment and mutilation (2). *Arch Kriminol* 1987;180(3–4):88–100.
8. Sicherungsverwahrung: Der böse Wolf". *Frankfurter Allgemeine Zeitung*. Retrieved 5 January 2017.
9. Keppel RD, Weis JG, Brown KM, Welch K. The Jack the Ripper murders: a modus operandi and signature analysis of the 1888–1891 Whitechapel murders. *J Investig Psychol Offender Profiling* 2005;2(1):1–21.
10. Dogan KH, Demirci S, Deniz I, Erkol Z. Decapitation and dismemberment of the corpse: a matricide case. *J Forensic Sci* 2010;55(2):542–5. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2009.01266.x>.
11. Tibet Budizmi'nde İnanç Esasları ve Ölüm Ötesi; Ahmet Güç, Aliya Sharafullina
12. *Seri Katiller*, Fikret Topallı (2006), İthaki Yayınevi, 400 sayfa,
13. Jeffrey Dahmer Serial Killer and Cannibal — The Head in the Fridge
14. *The Nazi Doctors: Medical Killing and the Psychology of Genocide*
15. Ölü Bedenlere Kasetme Girişimi Olarak İslam Tarihinde İlk Baş Kesme Hadisesinin Ortaya Çıkışı ve Emeviler Döneminde Başları Kesilenler.
16. Murphy, Luke John, et al. "An Anatomy of the Blood Eagle: The Practicalities of Viking Torture." *Speculum* 97.1 (2022): 1-39.
17. İbn Arabşah, 1986: 116, 123-129, 169, 193-194, 196-197, 209, 217, 220, 257, 260, 280-285, 289, 352, 357; İbn Tagribirdî, 1956, XII: 218, 222-26, 239-246, 261, 264-268; XIII: 151; İbn Hacer, 1998, I: 20-1, 312, 336, 440, 450, 453, 471-473, 489, 495; 1994, II: 9, 19, 37, 107, 133, 135, 137-139, 148, 208, 225-26; el-Makrîzî, 1997, V: 184, 340, 345, 347, 377, 401; VI: 34, 37-9, 41-43, 50-54, 66, 81; İbn Haldûn, 1979: 403-405; 1999, V/5: 470, 493-494, 516, 522, 536-538; İbn Şihne, 1873: 207, 210-212, 219-221, 229, 233; el-Kalkaşandî, 1987, I, 507; V: 87; VII: 330, 331, 346, 402-403; IX: 248; XIV: 415; es-Seyrafi, 1970, I: 129, 366, 375, 414; 1971, II: 74-77, 87-93, 150-152, 194; İbn Kâdi Şuhbe, 1977, I: 181, 189, 473, 475, 502-503, 620; 1997, IV: 106, 142, 154-155, 167, 176-177, 191-192, 293, 430-433; es-Sehavî, (tarihsiz), III: 47-49; İbn elFurât, 1936, IX/1: 346, 350, 362, 366; İbn Dokmak, 1985, II: 264; İbn İyâs, 1983, I/2: 591, 592-601, 612-618, 660.

18. (İbn Tagrîbirdî, 1956, XII: 261, 266; İbn Hacer, 1998, I: 336, 453; 1994, II: 148, 208; el-Makrîzî, 1997, V: 340; 1997, VI: 66)

19. Kök A, “Felaket Kurbanlarının Kimliklendirilmesi”, Türk Ceza Adalet Sisteminde Adli Tıp Uygulamaları 2014 (1395); 210-12.

20. Türk Ceza Kanunu, 2005 (43); 24. web erişim: <https://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf>

Erişim tarihi: 15.02.2022

Almanya, Avustralya ve Türkiye Sağlık Sistemlerinin Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi

Hamdi ÖZTÜRK

GİRİŞ

Ülkeler çeşitli yönleriyle birbirlerine göre farklılık gösteren sağlık sistemleri benimsemektedir. Kendi demografik, idari, siyasi, sosyal, kültürel, ekonomik vb. faktörlerden etkilenerek kendi sağlık sistemlerini kurmaktadır. Ülkelerin kendilerine özgü sağlık sistemi oluşturmasının en temel sebebi vatandaşlarının daha rahat, kaliteli, erişimi kolay, entegre bir sağlık hizmeti sunma çabasından dolayıdır. Belirli bir sistemin kurulabilmesi ülkelerin kendi çalışmalarının yanı sıra diğer ülkelerde kullanılan sistemlerin değerlendirilmesi, uygun görülenlerin pilot uygulama vasıtasıyla belirli bir bölgede uygulanması ve elde edilen verilere göre mevcut sisteme entegre edilip edilmemesine karar verilmesi şeklinde gerçekleşmektedir. Bu çalışmada refah yönelimli bir sağlık sistemine sahip olan Almanya, Avustralya ve Türkiye'nin sağlık sistemleri karşılaştırmalı olarak analiz edilecektir.

ALMANYA SAĞLIK SİSTEMİ

İdari Yapı

Almanya sağlık sisteminin örgütsel yapısı Federal merkezi yönetim, eyalet yönetimi, yasalarla belirlenen haklar, zorunlu üyelik, devlete ait olmayan birlikler, kendi finansal kaynaklarını yükseltme gibi oluşumlardan meydana gelmektedir (Sargutan, 2005). Yapılan düzenlemelere göre sağlık yönergeleri hastaneleri, doktorları ve federal ortak komiteyi yönetmektedir. Federal düzeyde yasama federal sağlık bakanlığı ve eyaletlerin sağlıkla ilgili bakanlıkları tarafından yapılmaktadır (Busse & Riesberg, 2005; akt., Öcek, 2007).

Almanya'da sağlık sistemi 4 temel ilke üzerine kuruludur (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2018).

Zorunlu Sigorta: Tüm bireylerin zorunu sağlık sigortasına kaydının olması durumunu ifade etmektedir. Kazancı belli bir sınırın üzerinde olan kişiler ise özel sigorta yaptırmak zorundadır.

Dayanışma İlkesi: Hastalanan tüm bireyler yatırdıkları primler ve gelir seviyeleri dikkate alınmaksızın yasal olarak sağlık hizmetinden eşit bir şekilde faydalanma hakkına sahiptir. Primlerin gelire dayalı olması sistemin zenginlerin maddi durumu olmayan bireylere yardımcı olabileceği gibi sağlıklı olanların da hasta olan bireylere yardımcı söz konusudur.

Kendi Kendini Yönetme İlkesi: Sağlık sisteminin kendi kendini yöneten organların sorumluluğunda olması ifade edilmektedir.

Sigorta Primleri ile Finansman: Sigortalı olarak çalışanların ve işverenlerin ödediği primler vasıtasıyla finanse edilmektedir.

Sosyal güvenlik hizmetlerinin sağlıkla ilgili dört unsuru vardır: kaza, sağlık, bakım sigortası ve emeklilik. Bu unsurların tamamı anayasa tarafından düzenlenmekte olup yürütülmesi farklı bakanlıklar tarafından gerçekleştirilmektedir. Federal yasalar finansman şekillerini, sigortaların kapsamını ve hizmetlerini belirlemektedir. Düzenleme ilgili ayrıntıları, hizmeti verenlere ve sigorta kurumlarına bırakmaktadır (Öcek, 2007).

Sağlık sigortasının içeriği ulusal düzeyde belirlenmektedir. Her ne kadar ulusal düzeyde belirlenmiş olsa da karar noktası Federal Ortak Komitedir. Sağlık sigortalarında bölgesel farklılıklar görülebilmektedir (Türkiye Sigorta Birliği, 2015).

Sağlık sigortaları ile ilgili esas tanımlar ve düzenleyici çerçeve Sosyal Kanunname V içerisinde tanımlanmıştır. Diğer Avrupa Birliği ülkeleri ile kıyaslandığında Almanya'nın bu mevzuat çerçevesinde sağlık sigortası sistemini kapsamlı olarak düzenlediği görülmektedir. Söz konusu düzenleme, sigortadan ayrılma koşulları ve uygunluk kriterleri gibi sosyal güvenlik kapsamında verilen sağlık sigortasının tüm açılarını içermektedir. Bu nedenle dolaylı bir şekilde özel sağlık sigortası sistemini de etkilemektedir. Özel sağlık sigortalarının genel sigortacılık veya prim hesaplama işlemleri özel kararlar ve yasalar ile düzenlenmektedir (Türkiye Sigorta Birliği, 2015).

Sağlık Hizmetlerinin Sunumu

Almanya sağlık hizmetlerinin kalitesinde ve sunumunda küresel anlamda önemli bir yere sahiptir. Koruyucu sağlık hizmetlerinin büyük bir bölümünü halkın eğitilmesine harcamaktadır. Ayaktan tedavi hizmetleri dış hekimleri ve aile hekimleri tarafından sunulmaktadır. Sağlık hizmetleri özel hastaneler, devletin sahip olduğu hastaneler ve kâr amacı gütmeyen hastaneler olmak üzere 3 kategoride sunulmaktadır (Kırcı Çevik & Yüksel, 2018).

Merkezi hükümetin sağlık hizmetlerinin sunumuna ilişkin yetkileri oldukça sınırlıdır. Bu yetkiler ağırlıklı olarak eyaletlere aittir. Almanya'nın sağlık sistemi "hastalık fonları" adı verilen kooperatif organizasyonlara dayanmaktadır. Sağlık Bakanlığı'nın çalışmalarını çeşitli enstitü ve merkezler desteklemektedir (Yıldırım & Yıldırım, 2015).

Devlet Sağlık Sigortası Sisteminden faydalanabilmek için vatandaşların brüt maaşı ayda 5.123 Euro altında veya yılda 62.550 Euro altında olması gerekmektedir. Bu sigorta sistemi kapsamında sunulan hizmetler koruyucu sağlık hizmetleri, acil hizmetleri, tedavi edici sağlık hizmetleri ve temel dış bakımı hizmetleri yer almaktadır (Cathy J. Matz-Townsend, 2020).

Sağlık hizmetleri sunum sisteminin temel özelliği, kamusal olarak sunulan kamu sağlık hizmetlerinde, birinci ve ikinci basamak ayakta bakım arasındaki kurumsal ayrımın net bir şekilde yapılmasıdır. Temel bakım ve poliklinik hizmetler, bölgesel hekim birliğine bağlı olan hekimler tarafından verilmektedir. Hastane hizmetleri kamu, gönüllü kar amaçsız ve özel hastaneler tarafından sağlanmaktadır. Federal Aile hekimi hastayı gerekli görürse branş uzmanına sevk etmektedir. Branş uzmanların çoğu özel muayenehanelerde çalışmaktadır. Eğer hastanın yatarak tedavisi gerekli görülürse hastaneye sevk edilebilmektedir. Hasta aile hekimi dışında doktor seçme özgürlüğüne sahiptir. Hastaların büyük çoğunluğunun sorunlarının çözümü ayakta tanı ve tedavi kurumlarında yapılmaktadır. Hastaneler yatan hastalar için kullanılmaktadır. Hastalar sevk zinciri dışında ya da listede yer almayan işlemler yaptırmak isterse işlem bedelini cepten ödemek durumundadır. Hastanelerin alt yapı harcamalarını devlet sağlamaktadır. Ancak cari harcamalar, sigorta kurumu ile yaptıkları sözleşmeden sağladıkları gelirlerle sürdürülmektedir.

Finansman

Refah yönelimli sağlık modelinde sağlık hizmetlerinin sunulması bir kamu görevi sayılmış olup ödeme yapmadan alabileceği hizmetler olduğu gibi zorunlu primler ödeyerek ulaşabileceği tedavi edici sağlık hizmetleri de bulunmaktadır. Katkı ve prim adı altında yapılan bütün harcamalar sağlık vergisi olarak adlandırılabilir. Sağlık hizmetlerinin sunumunda kamu sektörü ile özel sektör birlikte yer almaktadır. Bu model sağlık yardım sandıklarınının 1883-1891 tarihleri arasında devlet kontrolünde tüm çalışanların katılımının zorunlu olacak şekilde toplanması ile oluşmuştur (Sargutan, 2005).

Beşeri sermaye olan sağlık hizmetlerine verilen değer gelişmiş ülkelerin ekonomik büyüme ve kalkınmada belli bir seviyede olmalarının en önemli nedenlerinden biridir (Giray ve Taşdelen, 2018). Almanya sağlık sektörü hastanelerin, tıbbi kuruluşların ve doktor muayenehanelerinin en fazla

olduğu ülkelerden biridir. Aynı zamanda 4 milyonu aşan çalışan sayısı ile Almanya'daki işgücü sektörünün en büyüğüdür. Toplam gayrisafi yurt içi hasılasının %10,5'u sağlık giderlerine ayrılmaktadır. Bu rakam OECD ülke oranının %1,5 puan üzerindedir (Tontuş, 2015).

Almanya'da hekimlere zorunlu kamu sigortası tarafından ödemeler yapılmaktadır. Bu ödeme iki önemli basamaktan oluşmaktadır. İlki hastalık fonları hekimlere doğrudan ödeme yapmak yerine zorunlu kamu sigortasındaki hekimlerin bağlı oldukları bölgedeki birliklere toplam bir ödeme yapmaktadır. İkinci olarak bölge birlikleri kendilerine yapılan toplam ödemeyi kendilerine bağlı olan hekimlere tekdüzen değer ölçeğine göre dağıtmaktadır (Busse ve Blümel, 2014). Tekdüzen değer ölçeğinde tüm tıbbi prosedürler için puanlar bulunmakta ve her puan için de belli ihtiyaçlar listelenmektedir. Hekimler bu ihtiyaçları karşılayıp toplam puanlarını buldukları bölge birliklerine fatura ederek bu ölçeğe dayalı olarak verdikleri her hizmet karşılığında puan kazanmaktadırlar. Her puanın parasal değeri ise hastalık fonları tarafından yapılan toplam ödemeye göre belirlenmektedir. Bölgesel birliklerde puan sayısı ve puanın parasal değerinin çarpımı kadar hekimlere geri ödeme yapmaktadırlar (Fujisawa ve Lafortune, 2008).

Almanya'da hekimlerin ücret farklılığı genelde hekimlerin hizmet sundukları alanlara göre farklılaşmaktadır. Hastanede çalışan uzman hekim ve genel pratisyen maaş yoluyla ücretlendirilirken serbest çalışan hekimlere hizmet başı ödeme sistemi uygulanmaktadır. Yasalar yoluyla tıbbi maliyetlerin azaltılması için iki tarafın birlikte çalışmasını teşvik ederek iş gücü ayrımını ortadan kaldırma yönünde çalışmalar yapılmaktadır (Yeşilaydın & ark., 2015).

Hükümetin sağlık hizmetlerinin verilmesi veya sağlık hizmetlerinin finansmanı konusunda önemli bir rolü yoktur. Tüm bu yetkiler özerk hastalık fonu dernekleri ve sağlayıcı dernekler tarafından yürütülmektedir. Sigorta kapsamında çeşitli fonlar bulunsun da söz konusu fonlar arasında kapsam yönünden büyük farklılıklar yoktur. Fonların tamamı hükümet tarafından belirlenmiş olan minimum hizmet içeriğini sunmaktadır. Tarafların (devlet, işveren ve işçi) prim katkıları ve diğer gelirler zorunlu sağlık sigortası programının finansman kaynakları arasında yer almaktadır. Hasta sağlık kurumundan yararlandığı zaman birey yasal olarak ödemesi gereken ücret dışındaki masrafları sağlık sigortası tarafından ödenmektedir. Ayrıca sağlık sigortası tarafından hekim ücretleri ve ilaç masrafları da karşılanmaktadır. Uzun dönemli bakım hizmetleri ayrı bir uzun dönemli bakım sigortası programı ile finanse edilmektedir (Yıldırım & Yıldırım, 2015).

Sağlık güvenlik sistemi özel sağlık sigortası ve zorunlu sağlık sigortası olmak üzere iki program üzerinden işlemektedir. Almanya'da yaşayan vatandaşların yaklaşık %10'u özel sağlık sigortası kapsamında %90'ı zorunlu sağlık sigortası kapsamındadır. Bireyler elde ettikleri gelirlere göre primler ödemekte olup bu kesinti gelirlerinin belli bir oranını kapsamaktadır. Yatırılan sigorta ödemelerinin yarısını birey kendisi karşılarken diğer yarısını ise işveren karşılamaktadır. Birey isteğe bağlı olarak zorunlu sağlık sigortasına ilave özel sağlık sigortası da yaptırabilmektedir (Erbay, Karaman & Özden, 2018).

Özel sağlık sigortası planları daha geniş tıbbi tedavi ve dış tedavisi seçeneklerini kapsamakta ve genellikle geniş bir coğrafi kapsam sunmaktadır. Özel sağlık sigortası yaptıran bireyler kendini özel hasta olarak kabul edip; tıp mesleğinden daha yüksek düzeyde hizmet bekleyebilmektedir. Hastaneler ve doktorlar belli bir dereceye kadar gelirlerini takviye etmek ve bu nedenle onları karşılamak için özel hastalara bağımlıdır. Özel sağlık sigortası pazarına yaklaşık 40 Alman sigorta şirketi hizmet vermektedir ve çoğu bütçeye uygun prim / fayda kombinasyonları mevcuttur. Kişi başına tam sağlık sigortası maliyeti, seçilen yardımların seviyesine, giriş yaşına ve önceden var olan sağlık koşullarına bağlıdır. Almanya'da ikamet eden herkes sigortalı olmak zorundadır. Bu nedenle Almanya'da bulunup Alman vatandaşı olmayan kişiler Alman özel sağlık sigorta şirketlerinden sağlık sigortası satın alması gerekmektedir (Cathy J. Matz-Townsend, 2020).

Özel sigortaların çeşitli ürünler oluşturmaları yasalarla zorunlu hale getirilerek ilerleyen yaşlarla beraber artan sigorta primlerini kontrol altına alabilmek amaçlanmıştır. Uzun vadeli hazırlanan özel sağlık sigortası ikame edici sağlık sigortası kapsamında sunulmaktadır. Bu sayede,

bireyler genç yaştan itibaren ileri yaşlarda maruz kalacakları yüksek primlere karşı kendilerini koruma altına alabilmektedirler. 2009 yılından önce kişilerin bu birikimleri, sigorta şirketlerini değiştirmeleri veya sigortalarını iptal ettirmeleri durumunda sigorta şirketlerinde kalırken 2009 yılından itibaren bu haklar transfer edilebilmesi sağlanmıştır. Böylece ikame edici sigorta çeşitleri için sigorta piyasasının rekabetçi yapısı güçlendirilmiştir. Rezervlerin taşınabilmesi sigortalılara daha geniş seçim hakkı sunmuştur. Bu durum sigorta şirketlerinin sadece yeni giriş yapmaktan ziyade piyasada halihazırda bulunan sigorta müşterileri için de rekabet etmeye başlamıştır (Türkiye Sigorta Birliği, 2015).

AVUSTRALYA SAĞLIK SİSTEMİ

İdari Yapı

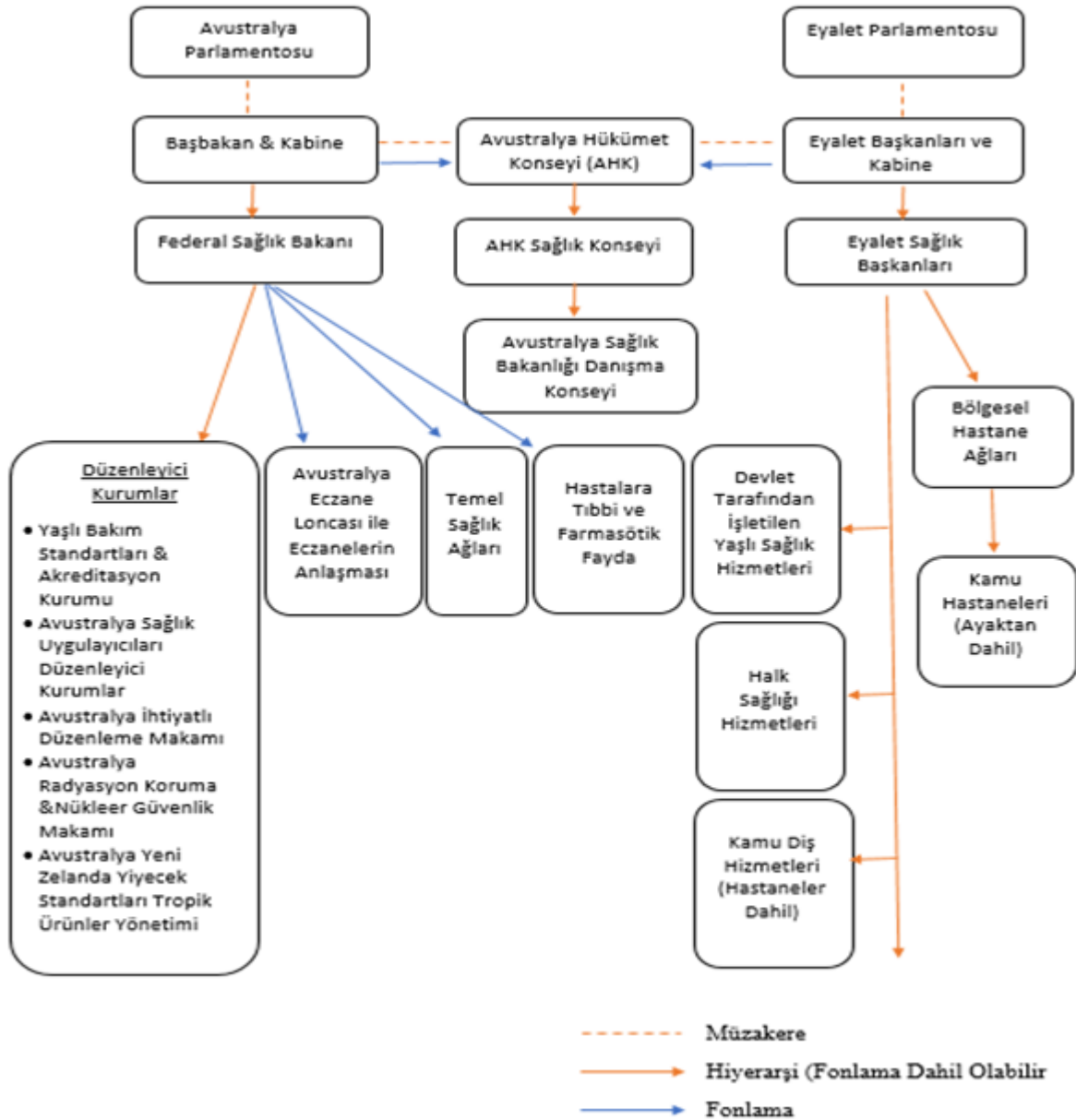
Avustralya'da bulunan altı eyalet ve iki bölgesel yönetim sağlık bakım hizmetlerini sağlar ve fonlamasını yapar. Her bir eyaletin sağlıktan sorumlu başkanı vardır. Avustralya'da her bir eyalette coğrafi çeşitlilik, nüfus, organizasyon yapısı, politikalar, kaynak dağıtımı ve kullanım oranı, sağlık bakım alanında farklılık gösterir. Eyaletler, genellikle Avustralya Hükümeti ile anlaşma dahilinde sağlık hizmetlerini yöneten, kendi kayıtlarını tutan özerk bir yapıya sahiptir. Devletin finansal desteği ile eyaletlerin sorumlu olduğu konular;

- ❖ Fonlama, halkın hastalığını yönetme ve psikiyatrik hastaneler,
- ❖ Sağlık profesyonellerinin kayıtlarının tutulması,
- ❖ Kamu ve özel hastanelerin lisanslanması,
- ❖ Birçok farklı sağlık okulu, sınırlı dış hizmetleri, anne ve çocuk sağlığı gibi toplum ve kamu sağlık hizmetlerine fon sağlama gibi sorumluluk alanları vardır (Healy, Sharman & Lokuge, 2006).

Sağlık hizmetleri Avustralya Hükümeti ile eyalet ve bölge hükümetleri, özel sektör ve kâr amacı gütmeyen kuruluşlar tarafından sağlanır, işletilir ve finanse edilir. Devlet daireleri sağlık politikası ve hizmet planlamasında merkezi bir rol oynamaktadır (Australian Institute of Health and Welfare, 2018).

Şekil 1.'de Avustralya'nın sağlık sistemi organizasyonu verilmiştir. Şekilde kurumların müzakereleri, hiyerarşik yapıları ve fonlama sistemleri verilmiştir. Avustralya Parlamentosu, Başbakan ve kabine ile; Eyalet Parlamentosu ise eyalet yöneticileri ve kabine ile müzakere ederek Avustralya Hükümet Konseyi'nde sağlık sistemi ile ilgili görüşlerini bildirmektedir. Federal Sağlık Bakanlığı yaşlı bakım hizmetleri, eczacılık, temel sağlık ağları, radyasyondan koruma gibi alanlarda sağlık hizmetlerini fonlamaktadır. Eyaletlerin Sağlık Başkanlıkları ise yaşlı bakım hizmetleri, dış sağlığı hizmetleri, halk sağlığı hizmetlerini doğrudan; Bölgesel hastane ağları ile kamu hastanelerini dolaylı olarak fonlamaktadır (Glover, 2015).

Avustralya Kraliyet Heyeti Genel Uygulayıcıları genel uygulamaları akredite etmekten sorumludur. Medicare Fayda Programı dahilinde finansal teşvikler sağlar mesela Pratik Teşvik Programını ve genel uygulayıcıların yaklaşık %85'ini akredite eder. Yaşlı Bakım Hizmetleri hükümet sübvansiyonlarından faydalanmak için hükümetin kendi Yaşlı Bakım Standartları ve Akreditasyon Acenteleri tarafından akredite edilmiş olmalıdır. Ulusal Sağlık Performans Yetkilisi; Yerel Hastane Ağları, kamu ve özel hastaneleri ile diğer kilit sağlık hizmetleri sağlayıcılarının performansını karşılaştırmalı olarak raporlar. Federal Hükümet kan kaynaklarını, eczacılığı ve tedavisel mallar ve uygulamalarının sınırlarını düzenli bir şekilde denetler. Sağlık alanında artan maliyetlerin temel sebebi Medicare Fayda Programı ve Eczacılık Fayda Programıdır. Hükümet düzenli olarak Medicare Fayda Programında yıllık bütçe süreci vasıtasıyla artan harcamaları azaltmak için fırsatlar geliştirir (Glover, 2015).



Kaynak: Glower, (2015).

Şekil 1. Avustralya Sağlık Sistemi Organizasyonu

Sağlık Hizmetlerinin Sunumu

Avustralya sağlık bakım sistemi kamu, özel, tedarikçiler, katılımcılar ve destekçi mekanizmalar temelinde çok yönlü bir sistemdir. Sağlık Hizmeti sağlayıcıları tıp uygulayıcıları, hemşireler ve diğer sağlık profesyonelleri ile hastaneler, klinikler, hükümetler ve hükümet dışı acenteler arasında anlaşma vardır. Sağlık hizmeti sağlayıcıları halk sağlığından, koruyucu toplum sağlığı hizmetlerine, birinci basamak sağlık hizmetlerine, acil sağlık hizmetlerine, hastane temelli tedavi, rehabilitasyon ve palyatif bakım hizmetlerine kadar birçok seviyede hizmet vermektedir. Avustralya’da Kamu sektörü sağlık hizmetleri yerel, bölgesel ve ulusal tüm seviyelerde hizmet vermektedir. Özel sektör sağlık hizmeti sağlayıcıları ise özel hastaneler, tıp uygulamaları ve eczane hizmetleri vermektedir (Australian Institute of Health and Welfare, 2014).

Halkın yaşam tarzı üzerindeki kararları, sağlıklarına önem göstermeleri, profesyonel yardım almaları, kamu politikalarının geliştirilmesinde çok yönlü olarak katkıda bulunmaları Avustralya

sağlık sisteminin şekillenmesinde önemli rol oynar ve ulusal sağlık programı Medicare olarak adlandırılır (Sargutan, 2010).

Avustralya Hükümeti Medicare programı aracılığı ile sağlık harcamalarına katkı sağlamaktadır. Avustralya'da daimi oturma izni olan bireylerin temel sağlık hizmetleri ve hastane masrafları Medicare tarafından karşılanmaktadır. Medicare; doktor, röntgen, kan testi, devlet hastaneleri ve önceden belirlenmiş olan bazı diğer servis masraflarının çoğunu ödemektedir. Medicare'e kaydolarak, devlet hastanelerinden ücretsiz bakım hizmeti alınabilir, hastane bakımı dışındaki harcamalardan yardım ve ilaç masraflarına katkı gibi sağlık bakım hizmetleri ve programlarından yararlanma hakkı elde edilebilir (New South Wales, 2004).

Medicare haklarından faydalanılabilmesi, anlaşmalı doktorlara muayene olunması, devlet hastanelerinde normal hasta olarak tedavi olunması ve bir eczacılıktan faydalanma programı reçetesinin düzenlenebilmesi için geçerli bir Medicare kartına sahip olunması gerekmektedir (Australian Government Department of Human Services, 2016).

Finansman

Avustralya'da sağlık hizmetleri hem özel hem de vergilerle finanse edilmekte ve vergilerle finanse edilen sağlık sigortası 1984 yılında kurulan Medicare tarafından yönetilmektedir. Bakanlık; Eyalet yönetimleri, bölge yönetimleri ve özel sektörün üstlendiği sağlık hizmetlerini destekleyici ödemeler ve teşvikler yapmaktadır (Türkiye Sigorta Birliği, 2015, s:3-4).

Medicare, genel vergi geliri ve %2 Medicare vergisi ile Avustralya Hükümeti tarafından finanse edilmektedir. Avustralya Hükümeti ile eyalet ve bölge hükümetleri arasındaki kamu hastanesi fonları için hükümetler arası anlaşmalar, Medicare kart sahiplerinin devlet hastanelerindeki kamu hastaları olarak ücretsiz tedaviye erişimini garanti eder. Ancak Medicare genellikle ambulans hizmetleri, çoğu dış muayenesi ve tedavisi, fizyoterapi ve optik yardım masraflarının karşılamamaktadır (Australian Institute of Health and Welfare, 2018).

Avustralya Hükümeti, eyaletlere ve yerel hükümetlere, hükümet dışı hizmet sağlayıcılarına (özel sağlık hizmeti veren kuruluşlar), bireylere ve özel sağlık sigorta şirketlerine fon sağlamaktadır. Bireyler vergi vererek, paket dışı ödeme yaparak ve sigorta primi yatırarak sağlık hizmetlerini alabilmektedir. Ayrıca isteklerine bağlı olarak kendi imkanları doğrultusunda özel sağlık sigortası şirketlerine başvurarak sigorta yaptırabilmektedir. Eyalet ve yerel yönetimler, Avustralya Hükümeti'nden aldıkları fonları eyalet ve yerel yönetim sağlık hizmeti sunucularına ve özel sağlık hizmeti sunucularına aktarmaktadır. Yaralanma tazminat fonları ayrı olarak değerlendirilmektedir (Australian Institute of Health and Welfare, 2015:3).

Avustralya hükümeti, Avustralya sağlık sisteminde bireylerin yaşlanması ile birlikte ödenen primlerin aşırı yükselmesini önlemek için özel sağlık sigortası primleri ile ilgili birçok düzenleme yapmıştır. Bu düzenlemeler kapsamında erken yaşlarda özel sağlık sigortası edinilmesi teşvik edilmiş olup sağlık durumu ve yaşa bağlı olmaksızın sigorta primi ödeyeceği bir sistem tasarlanmıştır.

Bu sisteme göre bireylerin genç yaşta özel sağlık sigortasına sahip olması teşvik edilmiştir. Bu amaçla sınır olarak belirlenen yaşın üzerindeki katılımcılar geç kayıt yaptırdıkları yıllar için yaşlılıkta kullanılmak üzere ayrılan bir karşılık bedeli ödemektedir (Türkiye Sigorta Birliği, 2015, s:9-10).

1 Temmuz 2000 yılı itibariyle uygulanmaya başlayan Lifetime Health Coverage (LHC) Programı ile 30 yaş ve öncesinde özel sağlık sigortası yaptırmış olan bireylerin sağlık sigortaları için ödediği primler herhangi bir yüklemeye tabi tutulmamaktadır. Ancak 30 yaşından büyük bireyler ile sağlık sigortası olmayan bireyler, 30 yaşından itibaren sağlık sigortası kapsamında özel sigorta yaptırmadıkları her yıl için fazladan %2 oranında sağlık yüklemesi (LHC yüklemesi) yapmak zorunda bırakılmaktadır. Örnek olarak, 36 yaşında ve sağlık sigortası yaptırmamış bir birey aradaki 6 yılın her biri için %2 oranında cezalandırılarak %12 oranında fazladan LHC yüklemesi yaptırması

gerekmektedir. Böylece yaşlılık dönemi için karşılık ayrılmaktadır. Hükümet ödenmesi gereken yüklenme oranı maksimum %70 ile sınırlandırılmıştır. Bireylerin 10 yıl boyunca özel sağlık sigortalarının olması durumunda LHC yüklemesinden muaf tutulmaktadır (Australian Government The Department of Health, 2012).

ÜLKELERE AİT VERİLERİN KIYASLANMASI

Temel Demografik Veriler

Tablo 1.'e bakıldığında ülkelere göre sırası ile bağımlı nüfus oranı Avustralya (0,36), Almanya (0,36), Türkiye (0,33). Ülkelere göre çalışma çağı nüfusu Avustralya (0,64), Almanya (0,64), Türkiye (0,67). Ülkelere göre 65+ nüfus oranı Avustralya (0,17), Almanya (0,22), Türkiye (0,09). Ülkelere göre doğurganlık oranı Avustralya (1,6), Almanya (1,5), Türkiye (2).

Tablo 1. Temel Demografik Veriler

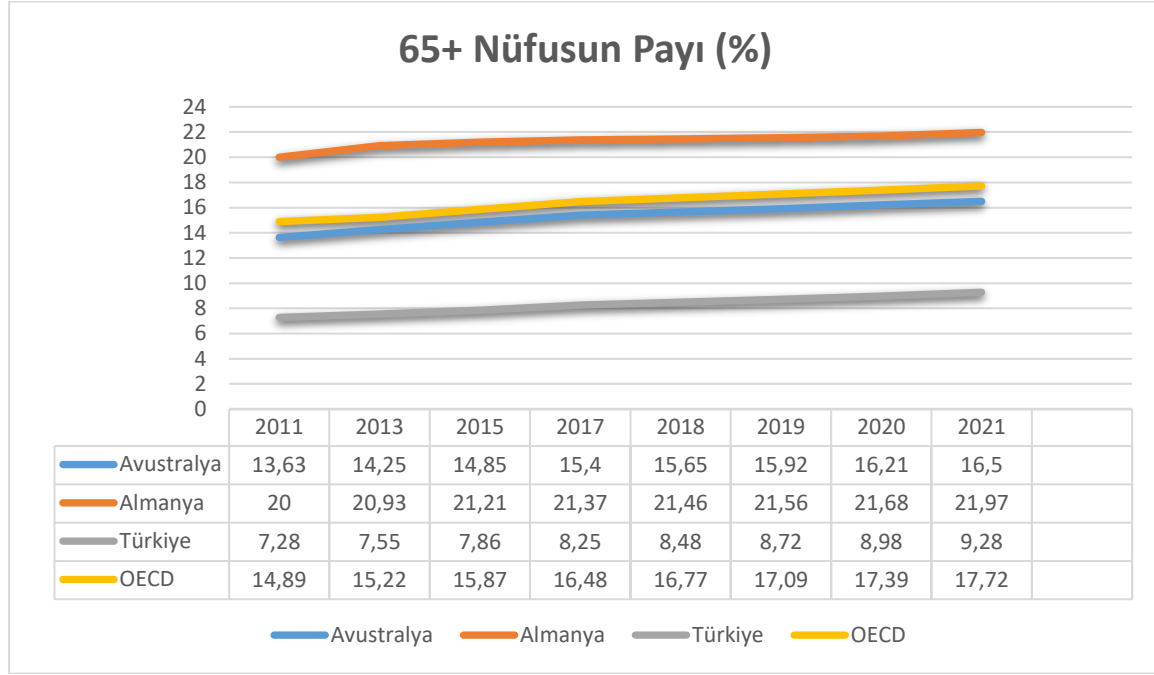
	65+ (%)*	Bağımlı Nüfus Oranı ((<14 & 65+)/20-64)	Çalışma Çağı Nüfusu (20-64) (%)	Doğurganlık Hızı*
Avustralya	%17**	%36**	%64**	1,6*
Almanya	%22**	%36**	%64**	1,5*
Türkiye	%9**	%33*	%67*	2*
Dünya Ortalaması	%18*	%36*	%65*	2,4*

Kaynak: The World Bank (2022)

*2020 yılına ait veriler

**2021 yılına ait veriler

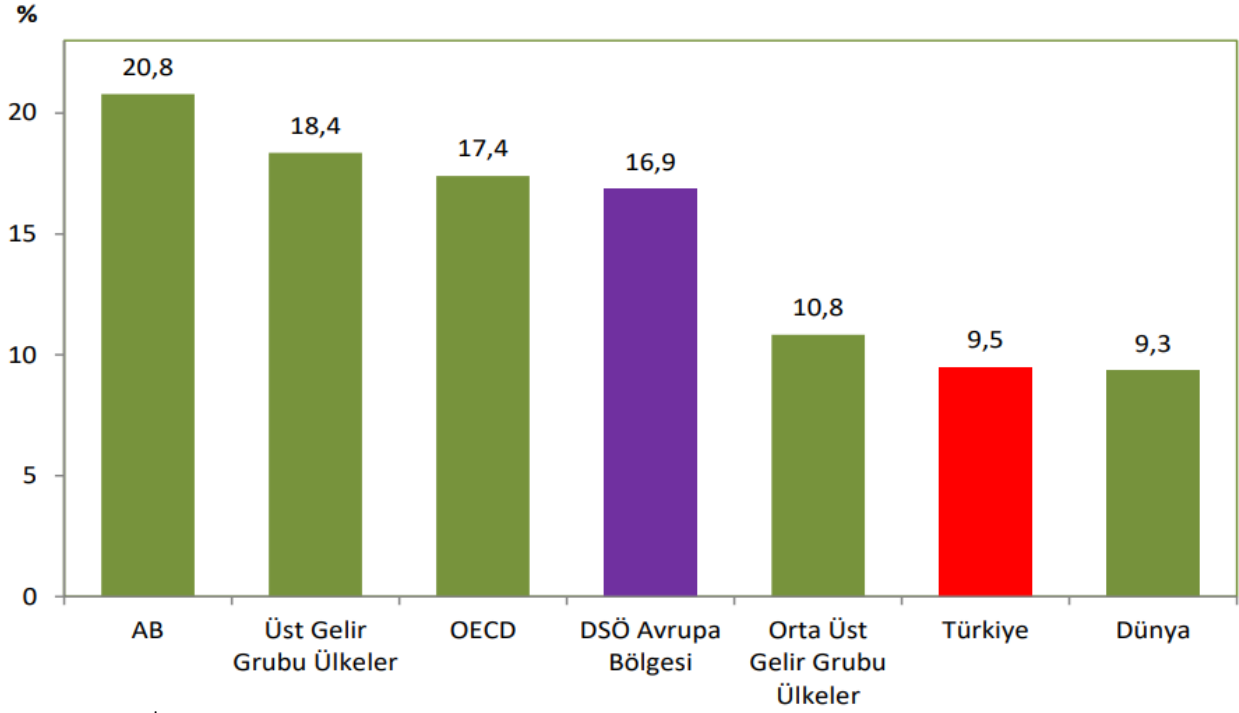
Grafik 1.'e bakıldığında ülkelere göre 65+ nüfus oranı Avustralya (16,5), Almanya (21,97), Türkiye (9,28).



Kaynak: The World Bank (2022).

Grafik 1. 65 Yaş Üstü Bireylerin Yıllara Göre Dağılımı

Grafik 2.'ye bakıldığında 65 yaş üstü bireylerin dünya ülkeleri ile karşılaştırılmasına göre AB (20,8), Üst Gelir Grubu Ülkeleri (18,4), OECD (17,4), DSÖ Avrupa Bölgesi (16,9), Türkiye (9,5), Dünya (9,3).



Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020.

Grafik 2. 65 Yaş Üstü Bireylerin Dünya Ülkeleri ile Karşılaştırılması

Temel Ekonomik Veriler

Tablo 2'ye bakıldığında ülkelere göre sırası ile satın alma gücü paritesine göre kişi başına düşen GSYH payı Avustralya (48,147), Almanya (50,041), Türkiye (28178). Ülkelere göre sağlık harcamalarının GSYH içindeki payı Avustralya (9,3), Almanya (11,2), Türkiye (4,2). Ülkelere göre Toplam sağlık harcamaları içinde cepten ödemelerin payı Avustralya (18,3), Almanya (12,5), Türkiye (17,5). Ülkelere göre toplam sağlık harcamaları içinde hükümet ve zorunlu sigortanın payı Avustralya (69,3), Almanya (84,5), Türkiye (78).

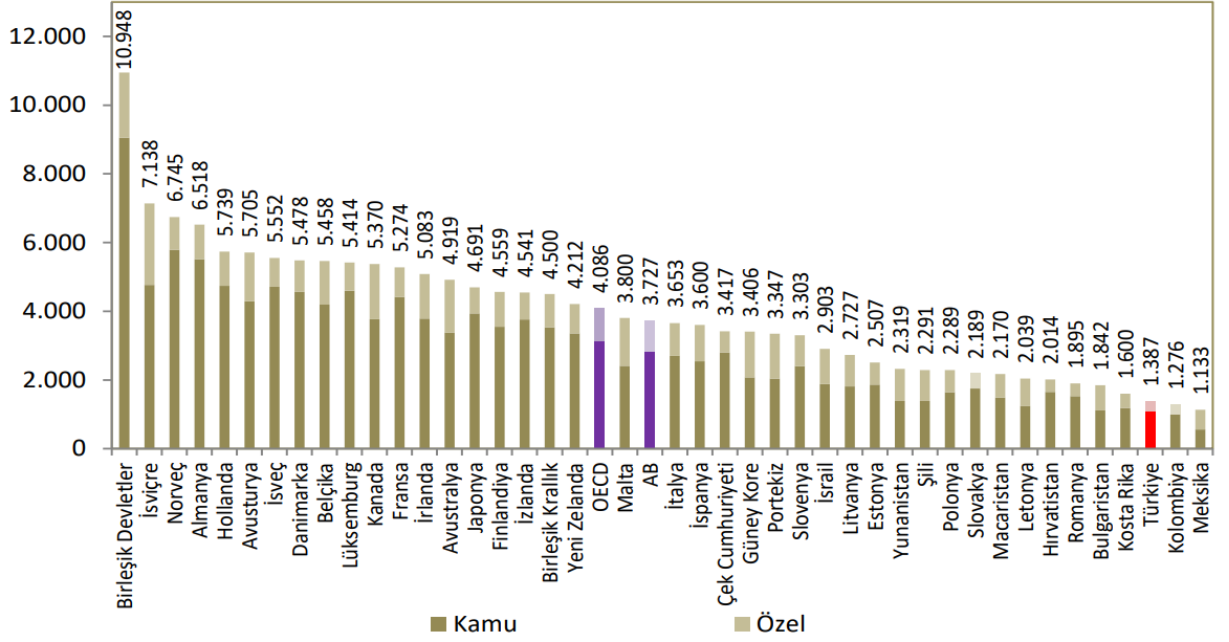
Tablo 2. Ülkelerin Temel Ekonomik Verilerinin Karşılaştırılması

	Satın Alma Gücü Paritesine Göre Kişi Başına Düşen GSYH	Sağlık Harcamalarının GSYH İçindeki Payı	Toplam Sağlık Harcamaları İçinde Cepten Ödemelerin Payı	Toplam Sağlık Harcamaları İçinde Hükümet ve Zorunlu Sigortanın Payı
Avustralya	48,147	%9,3	18,3	69,3
Almanya	50,041	%11,2	12,5	84,5
Türkiye	28,178	%4,2	17,5	78

Kaynak: <https://stats.oecd.org/>

Grafik 3'te ülkelerin sağlık harcamalarının kamu cari sağlık harcaması ve özel cari sağlık harcaması karşılaştırılması yapılmıştır. Grafik 3'e göre bakıldığında Almanya'nın 6.518\$ ile 4. ülke olduğu, Avustralya'nın 4.919\$ ile OECD ortalamasının üzerinde olduğu ve Türkiye'nin ise 1.387\$ ile Kolombiya ve Meksika'nın önünde yer almaktadır.

SGP ABD \$



Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020.

Grafik 3. Ülkelerin Sağlık Harcamaları Karşılaştırması

Tablo 3'te ülkelerin hizmet türlerinin toplam sağlık harcaması içindeki payları verilmiştir. Avustralya toplam sağlık harcamasının 1,9'unu, Almanya 3,0'ünü, Türkiye 4,3'ünü koruyucu/önleyici sağlık hizmetlerinde kullanmaktadır. Avustralya toplam sağlık harcamasının 30,3'ünü, Almanya 26,5'ini, Türkiye ise 48,8'ini yatarak tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinde kullanmaktadır. Avustralya toplam sağlık harcamasının 32,6'sını, Almanya 21,7'sini, Türkiye 24,9'unu ayakta tedavi ve rehabilitasyon hizmetlerinde kullandığı ve yönetim giderlerinde ise oranların Avustralya 3,4, Almanya 4,7, Türkiye 0,5 olduğu görülmektedir.

Tablo 3. Hizmet Türlerine Göre Harcama Oranları

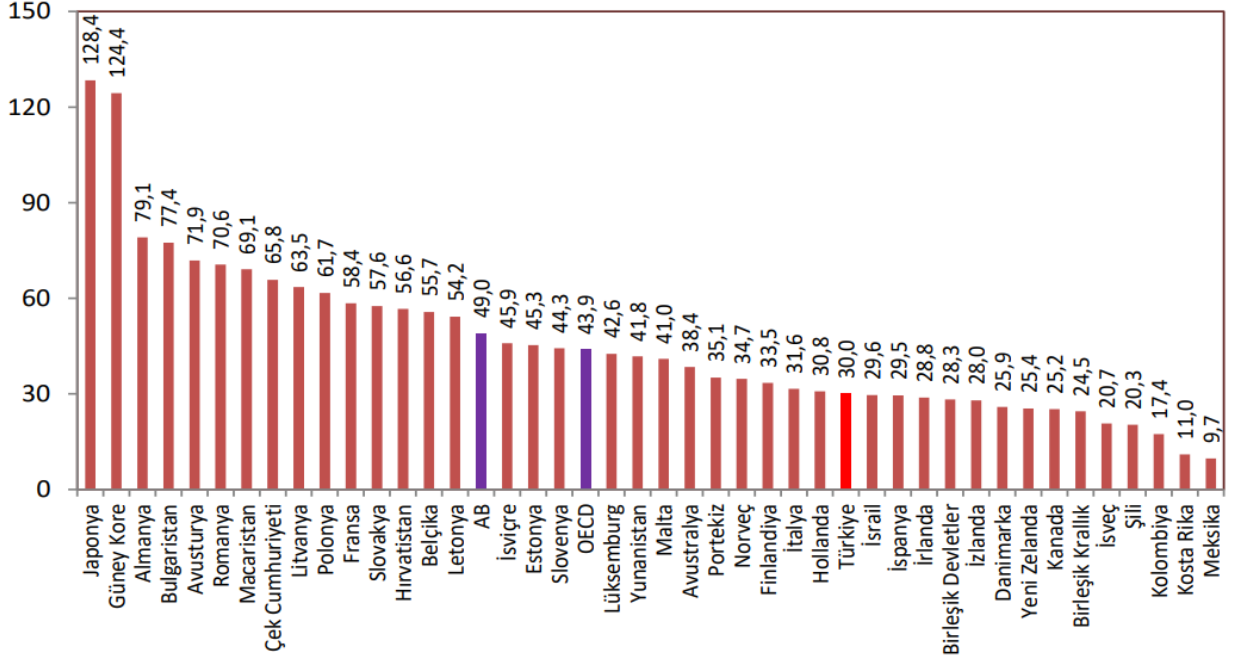
	Toplam Sağlık Harcaması İçindeki Payı (%)											
	Koruyucu/Önleyici Sağlık Hizmetleri			Yatarak Tedavi ve Rehabilitasyon			Ayaktan Tedavi ve Rehabilitasyon			Yönetim Giderleri		
	2017	2019	2020	2017	2019	2020	2017	2019	2020	2017	2019	2020
Avustralya	1,8	2,0	-	28,1	27,8	-	30,3	30,2	-	3,1	3,0	-
Almanya	3,2	3,3	3,2	26,3	25,8	26,7	21,5	21,6	20,9	4,7	4,4	4,4
Türkiye	4,3*	-	-	48,8*	-	-	24,9*	-	-	0,5*	-	-

Kaynak: <https://stats.oecd.org/>; TÜİK, 2018.

*TÜİK Verileri

Grafik 4'te 10.000 kişiye düşen hasta yatağı sayısı verilmiştir. Almanya'nın hasta yatağı sıralamasında en çok hasta yatağı olan 3. ülke konumunda (79,1) olduğu, Avustralya'nın (38,4) ve Türkiye'nin (30,0) OECD ortalamasının altında olduğu görülmektedir.

Yatak Sayısı

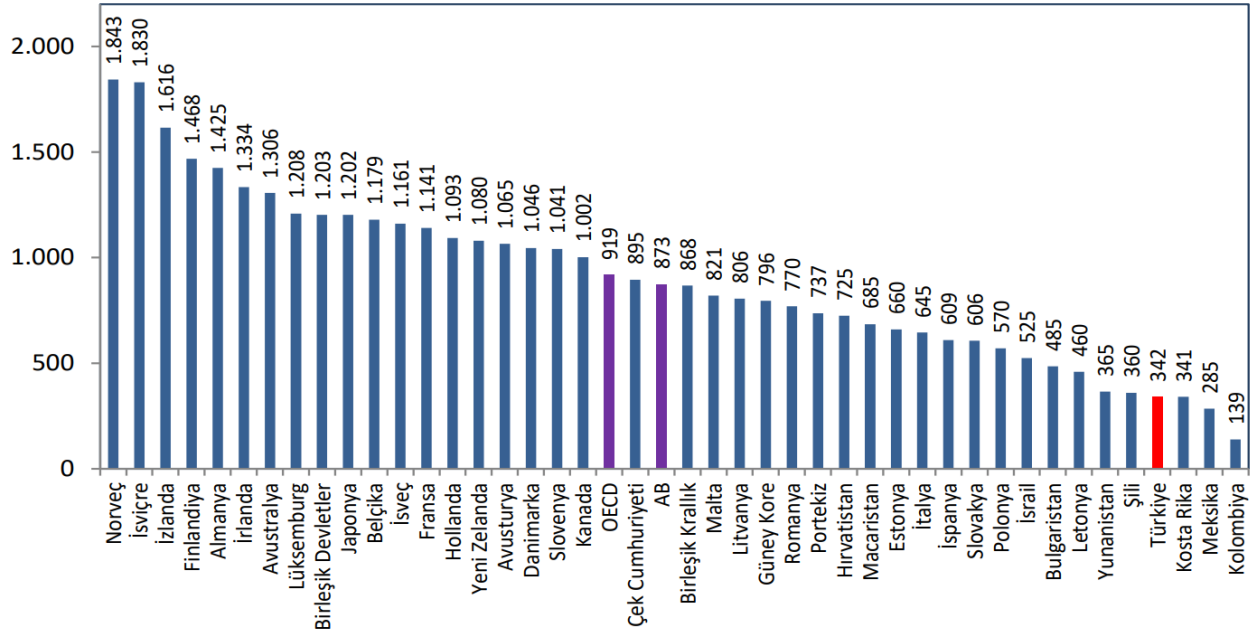


Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020.

Grafik 4. Hasta Yatağı Sayısının Uluslararası Karşılaştırması (10.000 Kişi Başına)

Grafik 5'te 100.000 kişiye düşen hemşire ve ebe sayısının uluslararası karşılaştırması verilmiştir. Grafığe göre Almanya'da 100.000 kişiye 1.425 hemşire/ebe ile uluslararası düzeyde 5. sırada yer almaktadır. Avustralya ise 1.306 hemşire/ebe sayısı ile 7. ülke konumundadır. Türkiye ise 342 hemşire/ebe sağlık hizmeti sunumunda yer almaktadır.

Hemşire ve Ebe Sayısı



Kaynak: Sağlık İstatistikleri Yıllığı, 2020.

Grafik 5. 100.000 Kişiyeye Düşen Hemşire ve Ebe Sayısının Uluslararası Karşılaştırması, 2017

Sağlık Göstergeleri

Tablo 4.'te ülkelerin temel sağlık göstergeleri verilmiştir. Verilere göre Doğumda beklenen yaşam süresi Avustralya'da 83, Almanya'da 81, Türkiye'de 78'dir. 100.000 doğumda anne Ölüm oranı bakımından değerlendirildiğinde Avustralya'da 6, Almanya'da 7 ve Türkiye 17 olduğu görülmektedir. 1000 doğumda bebek ölüm oranı bakımından incelendiğinde ölümlerin Avustralya'da 4, Almanya'da 3, Türkiye'de ise 8 olduğu görülmektedir. 1000 canlı doğumda neonatal ölüm oranı verileri ise Avustralya'da 2, Almanya'da 2, Türkiye'de 5 olduğu görülmektedir. Karşılaştırma yapılan ülkelerde doğumdan beklenen yaşam süresi dünya ortalamasının üzerindedir. Söz konusu ülkeler anne ölüm oranı, bebek (infant) ölüm oranı ve neonatal ölüm oranı bakımından dünya ortalamasının altındadır.

Tablo 4. Ülkelerin Temel Sağlık Göstergeleri

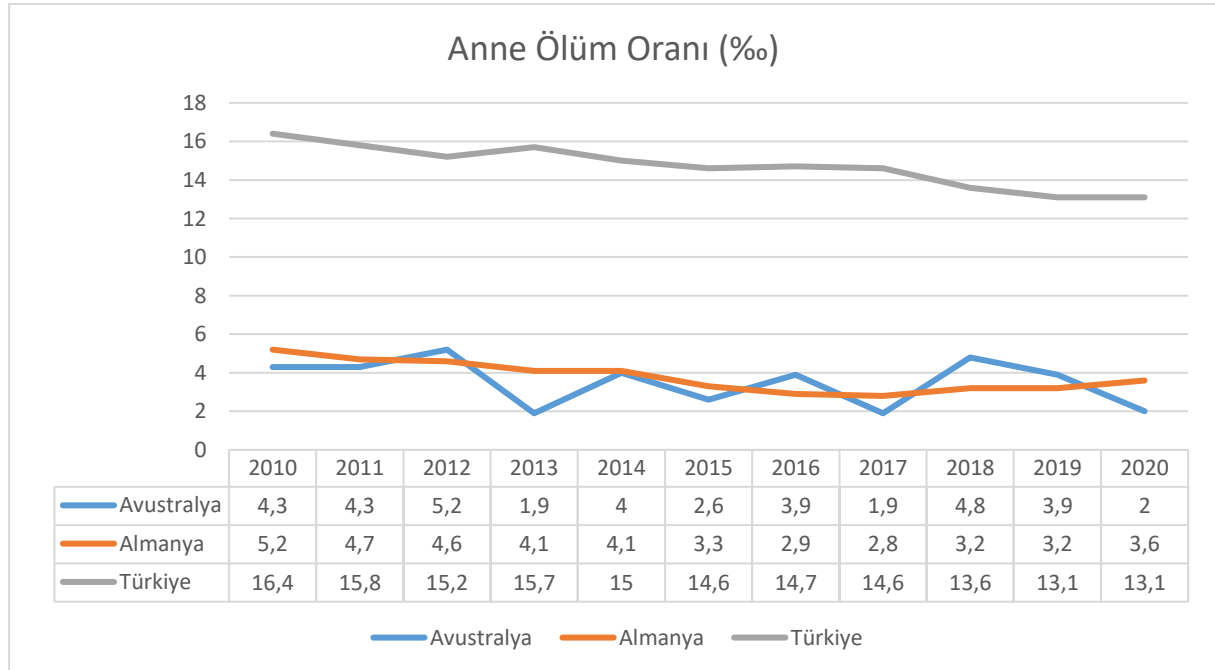
	Doğumda Beklenen Yaşam Süresi	Anne Ölüm Oranı	Bebek (İnfant) Ölüm Oranı	Neonatal Ölüm Oranı (1000)
Avustralya	83*	6**	4*	2*
Almanya	81*	7**	3*	2*
Türkiye	78*	17**	8*	5*
Dünya Ortalaması	73*	214**	27*	17*

Kaynak: The World Bank (2022).

*2020 yılına ait veriler

**2016 yılına ait veriler

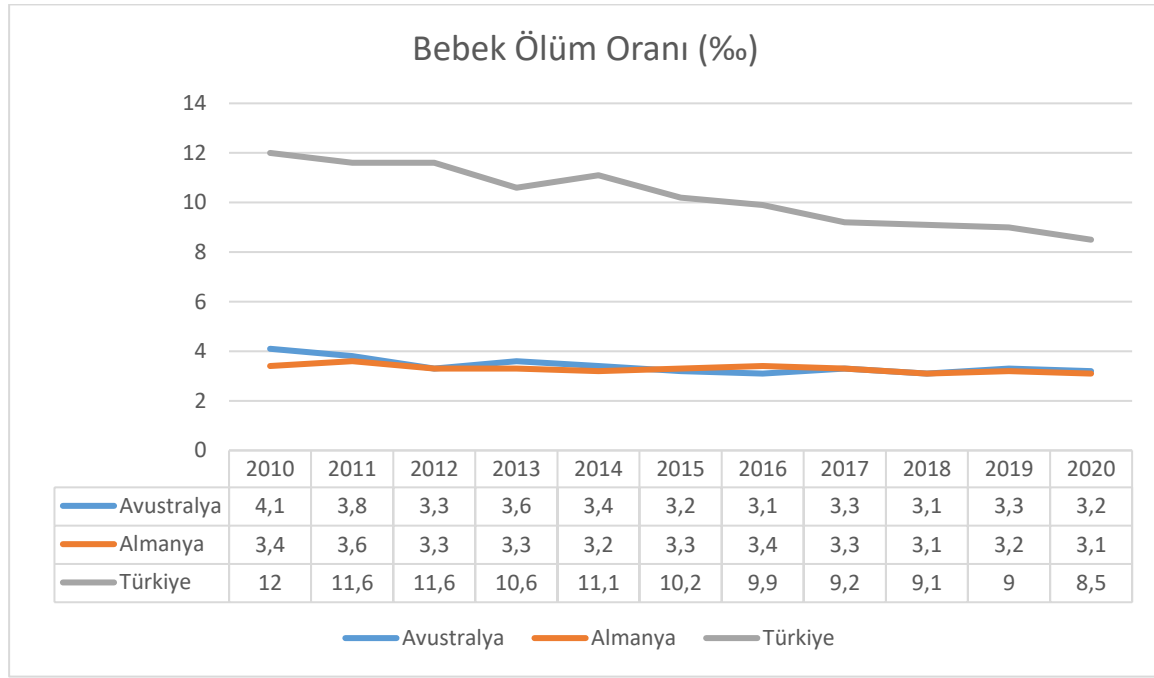
Grafik 5'te yıllara göre ülkelerin anne ölüm oranları verilmiştir. Grafik 5'teki verilere göre Avustralya'da 2010 yılında %4,3 olan anne ölüm oranı 2020 yılında %2'ye gerilemiştir. Almanya'da 2010 yılında %5,2 olan anne ölüm oranı 2020 yılında %3,6 olarak gerçekleşmiştir. Türkiye'de 2010 yılında %16,4 olan anne ölüm oranının 2020 yılında %13,1'e gerilediği görülmektedir.



Kaynak: <https://stats.oecd.org/> (2022).

Grafik 5. Ülkelerin Anne Ölüm Oranı (‰)

Grafik 6’da ülkelerin bebek ölüm oranları verilmiştir. Verilere göre Avustralya’da 2010 yılında ‰4,1 olan bebek ölüm oranınının 2020 yılında ‰3,2 olduğu, Almanya’da 2010 yılında ‰3,4 olan bebek ölüm oranınının 2020 yılında ‰3,1 olduğu, Türkiye’de 2010 yılında ‰12 olan bebek ölüm oranınının 2020 yılında ‰8,5 olduğu görülmektedir.



Kaynak: <https://stats.oecd.org/> (2022).

Grafik 6. Bebek Ölüm Oranı (%)

Tablo 5'te sağlığın diğer belirleyicileri olan alkol tüketimi, tütün kullanımı ve obezite oranları verilmiştir. Verilere göre Tütün kullanımı Avustralya'da %11,2, Almanya'da %18,8 ve Türkiye'de 10,9'dur. Avustralya'da obezite oranı %30,4, Almanya'da 33,2, Türkiye'de 28'dir. Avustralya'da alkol tüketiminin %9,5, Almanya'da %10,6, Türkiye'de %1,3 olduğu görülmektedir.

Tablo 5. Sağlık Diğer Belirleyicileri

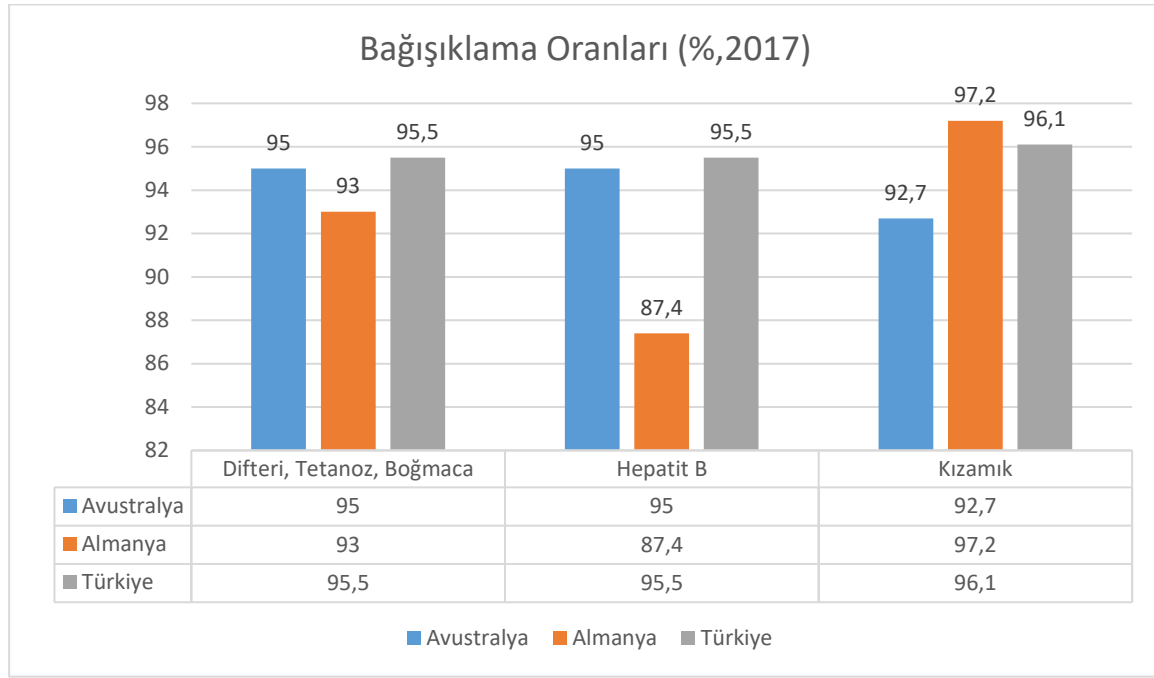
	Sağlığın Diğer Belirleyicileri (%)		
	Tütün Kullanımı	Obezite Oranı	Alkol Kullanımı (Kişi Başı Litre/Yıllık)
Avustralya	%11,2**	%30,4*	%9,5*
Almanya	%18,8*	%33,2**	%10,6**
Türkiye	%10,9**	%28**	%1,3**

Kaynak: <https://stats.oecd.org/>(2022).

*2017 yılına ait veriler

**2019 yılına ait veriler

Grafik 7'de ülkelerin hastalıklara göre bağışıklama oranları verilmiştir. Daha açık bir ifade ile aşılardan çocukların yüzdeleri verilmiştir. Verilere göre difteri, tetanos ve boğmaca aşıları incelendiğinde Avustralya %95, Almanya'da %93 olduğu Türkiye'de ise %95,5 olduğu görülmektedir. Difteri, Tetanos ve boğmaca hastalıklarına karşı söz konusu ülkelerin oranları birbirine yakın olsa da Türkiye'nin bağışıklama oranı en yüksek ülkedir. Hepatit B aşılamalarına bakıldığında Avustralya'da aşılanma oranının %95, Almanya'da %87,4, Türkiye'de ise %95,5 olduğu görülmektedir. Söz konusu ülkeler arasında en Hepatit B'ye karşı oransal olarak en yüksek bağışıklamayı yapan ülke Türkiye'dir. Kızamık bağışıklama oranları incelendiğinde Avustralya %92,7, Almanya %97,2, Türkiye %96,1 düzeyinde bağışıklama oranına sahip olduğu görülmektedir.



Grafik 7. Hastalıklara Göre Bağışıklama Oranları

Kaynak: <https://stats.oecd.org/> (2022).

*Veriler 2021 yılına ait olup sadece Almanya verileri 2020 yılı verileridir.

Tablo 6’da Bulaşıcı hastalıkların 100.00 kişiye düşen insidansı verilmiştir. Tabloda Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), boğmaca, kızamık ve hepatit B hastalıkları yer almaktadır. Verilere göre AIDS insidansı Avustralya’da 0,3 olduğu görülmektedir ancak Avustralya’da 2012 yılından sonra AIDS’e dair herhangi bir veri bulunmamaktadır. AIDS insidansı Almanya’da 0,1, Türkiye’de ise 0,1’dir. Boğmaca insidansı Avustralya’da 13,6, Almanya’da 3,9, Türkiye’de 0’dır. Kızamık insidansı ise Avustralya’da 0,5, Almanya’da 0,4, Türkiye’de 0,9 olduğu görülmektedir. Hepatit B insidanslarına bakıldığında ise Avustralya’nın 0,5, Almanya’nın 0,4 Türkiye’nin ise 0,9 düzeylerinde olduğu görülmektedir.

Tablo 6. Bulaşıcı Hastalıklar 100.000 Kişiye Düşen İnsidans

	AIDS	Boğmaca	Kızamık	Hepatit B
Avustralya	0,3 (2012)	13,6	0,1	0,5
Almanya	0,1 (2019)	3,9	0,1	0,4
Türkiye	0,1 (2020)	0	0,7	0,9

Kaynak: <https://stats.oecd.org/> (2022).

Tablo 7’de ülkelerde ölüme sebep olan ilk 10 hastalık verilmiştir. Verilere göre Avustralya’da ölüme sebep olan ilk üç hastalık koroner kalp hastalığı, Alzheimer, inmedir. Almanya’da ölüme sebep olan ilk üç hastalık koroner kalp hastalığı, akciğer kanseri ve inmedir. Türkiye’de ölüme sebep olan ilk üç hastalık koroner kalp hastalığı, inme ve Alzheimer/Demens’tir.

Tablo 7. Önde Gelen Ölüm Sebepleri

Avustralya	Almanya	Türkiye
------------	---------	---------

Koroner Kalp Hastalığı	Koroner Kalp Hastalığı	Koroner Kalp Hastalığı-
Alzheimer/Demens	Akciğer Kanseri	İnme
İnme	İnme	Alzheimer/Demens
Akciğer Kanseri	Meme Kanseri	Akciğer Hastalıkları
Akciğer Hastalıkları	Akciğer Hastalıkları	Akciğer Kanseri
Prostat Kanseri	Alzheimer/Demens	Prostat Kanseri
Meme Kanseri	Prostat Kanseri	Diyabet
Kolon Kanseri	Kolon Kanseri	Böbrek Hastalıkları
Diyabet	Diyabet	Hipertansiyon
İntihar	Grip ve Zatürre	Grip ve Zatürre

Kaynak: World Health Rankings (2017).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Almanya, Avustralya ve Türkiye sağlık sistemleri karşılaştırıldığında diğer ülkelere göre Almanya'nın temel sağlık göstergeleri ve ekonomik verilerinin daha iyi olduğu görülmektedir. Sadece sağlık göstergeleri ve ekonomik verilerin iyi olması sağlık sisteminin etkin olduğu anlamına gelmemektedir. Bunların yanında ülkelerin gelişmişlikleri ve siyasi yapılarının da temel sağlık ve ekonomik göstergeler üzerinde etkisi vardır. Ayrıca Türkiye'nin de özellikle son yıllarda sağlık alanında büyük atılımlar yapmış olduğu görülmektedir.

KAYNAKÇA

Australian Government Department of Human Services, (2012). Annual Report 2011-2012. Erişim Adresi: [https://www.servicesaustralia.gov.au/sites/default/files/documents/dhs-annual-report-2011-12-full-report-web.pdf]. Erişim Tarihi: 02.05.2020.

Australian Government Department of Human Services, (2016). 2016-2017 Annual Report. s.:1.

Australian Institute of Health and Welfare, (2014). *Australia's Health*. Australian Health Series No 14. s.:1.

Australian Institute of Health and Welfare, (2015). Australia's Welfare. Erişim Adresi: [https://www.aihw.gov.au/reports/australias-welfare/australias-welfare-2015/contents/table-of-contents]. Erişim Tarihi:02.05.2020.

Australian Institute of Health and Welfare, (2018). *Australia's Health*. Australian Health Series No 16. s.:2.

Busse, R., BLUMEL M. (2014). Health Systems in Transition. *Germany: Health System Review 2014*. 16(2):1–296.

Cathy J. Matz-Townsend (2020). Insurance of Germany. Erişim Adresi: [https://htg.gearbrand.com/storefront/cathy-j-matz-townsend/]. Erişim Tarihi:02.05.2020.

Erbay, E.R., Karaman, S., Özden, M. (2018). Avrupa Birliği Üyesi Ülkelerin Sağlık Sistemi ile Türk Sağlık Sisteminin Karşılaştırılması: Türkiye – Almanya Örneği. X. International Balkan and Near Eastern Social Sciences Congress Series - Ohrid / Macedonia. S.564-567.

European Observatory on Health Systems and Policies (2006). *Australia Health System Review*. Health Systems in Transition. Vol. 8 No. 5.

Fujisawa, R., Lafortune, G. (2008). The Remuneration of General Practitioners and Specialists in 14 OECD Countries: What Are The Factors Influencing Variations Across Countries? Directorate For Employment, Labour and Social Affairs Health Committee, DELSA/HEA/WD/HWP 5.

Glover, L. (2016). 2015 International Profiles of Health Care System. The Australian Health Care System 2015. p.:16-17.

Healy, J., Sharman, E. Lokuge, B. (2006). *Australia Health System Review*. Health System in Transition 8(5).

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (2018). Health care in Germany: The German Health Care System. Erişim Adresi: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK298834/]. Erişim Tarihi: 05.03.2020.

Kırcı Çevik, N., Yüksel, O. (2018). Türkiye, Almanya ve Hindistan Sağlık Sistemi Göstergeleri: Karşılaştırmalı Bir Analiz. Uluslararası Yönetim, Ekonomi ve Politika Kongresi. s.:86-103.

New South Wales (2004). Australian Government Department of Immigration and Multicultural and Indigenous Affairs. s.: 6-46.

Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Erişim Adresi: [https://stats.oecd.org/]. Erişim Tarihi:10.03.2020.

Öcek, Z. (2007). Almanya Sağlık Sistemi. *Toplum ve Hekim Dergisi*. **22**: 1-2.

Sağlık İstatistikleri Yıllığı (2020). Erişim Adresi: [https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/43399,siy2020-tur-26052022pdf.pdf?0]. Erişim Tarihi: 13.12.2022.

Sargutan, A.E. (2005). Karşılaştırmalı Sağlık Sistemleri Yaklaşımı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 8(1):81-111.

Sargutan, A.E. (2005). Sağlık Sektörü ve Sağlık Sistemlerinin Yapısı. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*. 8(3):400-428.

Sargutan, A.E. (2010). 84 Ülke ve Türkiye'nin Karşılaştırmalı Sağlık Sistemleri, s.: 315.

The World Bank, (2022). Ülke İstatistikleri. Erişim Adresi: [https://data.worldbank.org/indicator]. Erişim Tarihi: 10.12.2022.

Tontuş H.Ö., (2015). Sağlık Turizmi/Ülkeler. Erişim Adresi: [http://www.satürk.gov.tr/images/pdf/ust/almanya.pdf]. Erişim Tarihi: 29.02.2020.

Türkiye Sigorta Birliği (2015). Tamamlayıcı Özel Sağlık Sigortası Dünya Uygulamalarından Örneklerin İncelenmesi ve Türkiye için Öneriler Raporu. s.:36-43.

Türkiye Sigorta Birliği (2015). Uzun Dönemli Sağlık Sigortası Ülke İncelemesi Raporu.

Yeşilaydın, G., Yıldırım, T., Arslan D.T., Camuz İ., Esatoğlu A. E. (2015). Türkiye ve Almanya'da Hekim İşgücü. Yasemin Akbulut, Gülbiye Yenimahalleli Yaşar ve Türkan Yıldırım (Ed), Türkiye ve Alman Sağlık Sistemlerinin Karşılaştırmalı Analizi, içinde, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Yayını, Ankara, s: 37-83.

Yıldırım H.H., Yıldırım, T. (2015). Avrupa Birliği Sağlık Politikaları ve Sağlık Sistemleri. ABSAM Yayınları. 3. Baskı. Ankara. s. 219.

World Health Rankings (2017). Erişim Adresi: [Kaynak: World Health Rankings (2017). https://www.worldlifeexpectancy.com/]Erişim Tarihi:04.04.2020.

Kalsiyum Tüketiminin Menopoz Döneminde Osteoproza Etkisi

Hatice KUBİLAY

Giriş

Özellikle kadınların yaşam süresi boyunca önemli bir sağlık sorunlarından biri olan ve genellikle menopozun olumsuz etkisi olarak ortaya çıkan osteopoz, son yıllarda beklenen yaşam süresinin uzamasına paralel olarak ele alınması gereken ciddi bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Her üç kadından birinde görülen osteopoz, özellikle kadınlarda yumurtalıklardan salgılanan ostrojen hormonunun azalmasıyla kemik doku miktarında ve yapısal düzeninde anormallik veya kemiğin kitle hacminin azalması olarak tanımlanmaktadır. Osteopoz kemiğin mineral kemiğin mineral ve kemik matriksinin azalması anlamına gelir. Kemik kitlesinin azalmasına bağlı olarak travma olmaksızın kendiliğinden yıkım olmaktadır (KAYA & ark.,2003)

Dünya genelinde osteopoz prevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, Uluslararası Osteoporoz Vakfı (UOV); Dünya genelinde yaklaşık 200 milyon bireyin,(International Osteoporosis Foundation, 2021) Amerikan Ulusal Osteoporoz Derneği (AUOD); Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yaklaşık 10 milyon bireyin osteoporozun etkisi altında kaldığını, (Cosman & ark.,2014). Türkiye Osteoporoz Derneği'nin (TOD) yaptığı Fraktür çalışmasında ise ülkemizdeki osteoporoz prevalansı %24,8 olarak belirtilmiştir(Tüzün, 2012).

İnsan sağlığının sürdürülmesi için gereken sağlıklı beslenme planında karbonhidrat, protein, yağ, vitamin ve minerallerin büyük katkısı vardır. Mineraller içerisinde buldukları besinlerle vücuda alındığı zaman vücudun oluşum aşamasından gelişimine, vücut işlevlerinin düzgün ve kaliteli işlemesine kadar etki etmektedir. Sağlığın kaliteli bir şekilde sürdürülmesi için besinlerle alınan kalsiyum, magnezyum, flor ve çinko gibi minerallerinde büyük katkısı vardır. Özellikle kalsiyum vücutta kemik ve diş oluşumunda, kanın pıhtılaşmasında, kas fonksiyonu ve sinir iltimi gibi vücudun birçok oluşum ve gelişiminde önemli bir rol oynar. Kalsiyum vücudumuzda 1.2 kg kadar bulunur ve vücut ağırlığımızın %2 sini oluşturur. Kalsiyum açısından zengin besinler tüketildiği zaman uygun yöntemlerle kalsiyum emilir ve vücutta kullanılır (Baysal A,2009).

Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürebilmek için vücudumuzun ve onu oluşturan bölümleri, bölgelerin sağlıklı bir şekilde oluşup gelişebilmesi için minerallere ihtiyacı vardır. Mineraller doğada bulunan inorganik maddeler olup, vücudumuzun yapısını oluşturan ve birçok işlevi düzenleyen elzem besin öğeleri grubudur. Başta kalsiyum olmak üzere süt ve süt ürünlerine bakıldığında halk sağlığı için önemli bir besin olduğu hemen anlaşılacaktır. Kalsiyumu yüksek miktarda içeren süt ve süt ürünleri tüketiminin artırılması yeterli enerji alımını sağlamak ve yeterli ve dengeli beslenebilmek açısından sağlık uzmanları tarafından önerilmektedir. Dünya genelinde kalsiyum açısından zengin besinlerin tüketiminin her ülke için farklıdır. Ülkemizde yapılan araştırmalar da bu oranın çok az olduğu dikkatleri üzerine çekmektedir (Ünal& Besler, 2006).

Kalsiyumun Önemi ve Vücut Çalışmasındaki Görevleri

Kalsiyum bir makro mineral olup, vücudumuzda en fazla bulunan mineraldir. Vücudumuzdaki toplam minerallerin % 40 ı kalsiyum oluşturur. Kalsiyum vücutta en çok kemik ve dişlerde bulunur. Vücuttaki kalsiyumun %99 kemiklerde ve dişlerde bulunurken geriye kalan % 1 ise yumuşak dokular ve vücut sıvılarında bulunmaktadır .Yetişkin bir insan vücudunda 1.2 kg

kalsiyum bulunur. Bu vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur. Kalsiyum ile birlikte vücudun yapısında magnezyum, flor, çinko ve sodyum gibi mineraller vardır (Baysal A,2009).

Kalsiyum sağlıklı bir vücut için önemli bir mineral olduğu gibi vücut iskeletini oluşturan kemiklerin oluşumunda ve sağlığının korunmasında önemli bir kaynaktır. Kalsiyum sinir impulsuların taşınmasında ve kalp atımında önemlidir. Kalsiyum, potasyum, sodyum ve magnezyum iyonlarıyla sağlanan denge kalp kasının düzenli çalışması için oldukça önem sağlar. Kan kalsiyumun düşmesi tetani ve kalp spazmına, yükselmesi ise solunum ve kalp yetmezliğine neden olur. Kandaki kalsiyumun kanın pıhtılaşmasındaki önemi ise; iyonize kalsiyum kan plateletlerinden tromboplastinin salınımını uyararak kanın pıhtılaşmasını sağlar. Aynı anda fibrinojenin pıhtılaşma faktörü fibrine dönüşmesinde rol alan trombinin oluşumu için gereklidir (Baysal A, 2009, Rakıcioğlu, N. 2015).

Kalsiyum kasların sarkoplazmik retikulumunda depo edilir. Kas fibrillerinin kasılmasına neden olan aktin miyozin çapraz bağlarının oluşumunda görev alan kalsiyumun kaslar üzerinde oldukça önem taşıyan bir mineraldir. Kalsiyum ayrıca metabolizmanın işlevinde, hücre içi ve dışı enzimlerin salınım veya aktivasyonunda önemli, hücre membran geçirgenliğinin düzenlenmesinde, enzim aktivasyonunda, ve normal kas fonksiyonunda önemlidir.

Kalsiyum Sindirim ve Emilimi

Kalsiyum besinlerde diğer öğelerle bağlı olarak bulunur. Bu nedenle kalsiyum diyetle fosfat, karbonat, tartarat, oksalat tuzları olarak ve magnezyum ile birlikte fitik asit tuzu şeklinde alınır. Kalsiyumun emilebilmesi için bu komplekslerden ayrılıp çözünebilir olması için diyetle alınan kalsiyumun midede HCL etkisi ile çözünmesi gerekir.

Kalsiyum barsakta oluşan yağ asitleriyle sabunlar oluşturur, aynı zamanda safra asitleriyle oluşturulan emilisyenler içinde en fazla ince bağırsağın proksimal kısmından aktif transport ve pasif difüzyonla emilir. Emilen kalsiyum vücudun kalsiyum ihtiyacına göre aktif vitamin D3 rol oynar.

-Kalsiyumun emilimini kolaylaştıran ve zorlaştıran bazı etmenler vardır.

Kolaylaştıran:

- ❖ İnce barsakların normal hareketi
- ❖ Kalsiyum –fosfor dengesi
- ❖ Kısa ve orta asitli yağ zincirlerinin varlığı
- ❖ D vitamini varlığı
- ❖ Gebelik, emziklik, vb. durumlarda gereksinimin artması
- ❖ Laktoz varlığı

Zorlaştıran:

- ❖ Diyetle posanın çokluğu
- ❖ Sindirim ve emilim bozuklukları
- ❖ İnce bağırsakta alkali tepkime
- ❖ Östrojen hormonunun salgılanmasının durması(menopoz)
- ❖ Fazla miktarda çinko ve alüminyum alımı gibi etmenler kalsiyum emilimine etki eder.

Kalsiyum emilimini etkileyen bir başka unsur ise vücuda diyetle alınan protein miktarıdır. Protein ince bağırsaktan kalsiyum emilimini kolaylaştırır. az proteinli bir diyetle kalsiyum %5 emilirken, çok proteinli bir diyetle kalsiyumun %15 i emilebilir (Baysal A,2009, Ünal & Besler 2006),

Kalsiyumun Vücutta Kullanımı

Vücuda besinlerle alınan kalsiyumun ince barsaklardan emilmesi ile vücuttaki miktarı bireyin gereksinimine göre değişir. Az veya çok kalsiyum alımından ziyade kalsiyumun vücuttaki emilimine göre kalsiyum eksikliği veya fazlalığı görülür. Vücuttan emilen kalsiyum, kan kalsiyumu ve kemik kalsiyumu ile dengededir. Kan kalsiyumunun düşmesi ile paratiroid hormon salgısı artarak kemiklerde bulunma değişebilir kalsiyumun kana geçmesini sağlar. Kan kalsiyum düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak kalsitonin hormonunda salgısı artarak kemiklerdeki kalsiyumda birikme olur. Kemik yapım ve yıkımında büyük bir etkisi olan faktörde fiziksel aktivitedir. Düzenli yapılan fiziksel aktivite sağlıklı bir kemik yapımını sağlarken; hareketsiz bir yaşam kemik yıkımını artırır. Fiziksel aktivitenin yanında bazı hormonlarında kemik yapım ve yıkımda büyük rolü vardır. Östrojen, paratiroid, kalsitonin hormonları üzerindeki düzenleyici etkileri sayesinde kemik yıkımını azaltırken; Glukokortiko-steroid hormonları kemik yıkımını hızlandırmaktadır. Vücuda besinlerle alınan kalsiyumun emilen kısmı vücutta kullanılırken emilmeyen kısmı gaita ile dışarı atılmaktadır. Aynı zamanda gaitayla atılan emilmeyen kalsiyum olurken bir kısımda metabolizma sonucu ortaya çıkan kalsiyumdur. Total olarak çeşitli dışkı yoluyla dışarı atılan kalsiyum miktarı gaita ile 100-130 mg, idrarla atılan miktar 30-50 mg, ter ile atılan 15mg civarında olup toplam 265 mg kadar kayıp olmaktadır (Baysal A,2009,Ünal & Besler 2006).

Kalsiyum Gereksinmesi

Kalsiyumun diyetle yeterli alınması tüm yaş grubu bireyler için önemlidir. Hızlı bir kemik gelişiminin olduğu adölesan dönemde ve kaybın arttığı yaşlılıkta kalsiyum gereksinmesi daha fazladır. Ayrıca gebelikte doğacak bebeğin vücudundaki kalsiyum ve emziklik döneminde salgılanan sütteki kalsiyum, annenin diyetiyle aldığı kalsiyumdan sağlanmaktadır. Kan kalsiyum düzeyine bakılmaksızın kan kalsiyum düzeyinin besin tüketimi yoluyla izlenmesi gerekmektedir. Biyokimyasal belirleyici olarak serum 25-Hidroksi D vitamini düzeyi tercih edilmelidir. 50 yaş üzeri erkek ve kadınlarda osteoprozu önlemek için günlük 1200 mg kalsiyum tüketilmesi önerilmektedir. Besin tüketimi yetersiz olan yaşlılarda, kalsiyum gereksiniminin karşılanması gerekmektedir. Bu nedenle kalsiyum ve D vitamini birlikte alınması önerilmektedir (6).

Kalsiyumun Osteopoz ile İlişkisi

Osteopoz

Osteopoz dünya çapında önemli ve yaygın olarak artan bir halk sağlığı sorunudur. Osteopozdan etkilenen insan sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Kemik dokusunun mikro yapısındaki bozulmaya bağlı kemik kırılabilirliği ve kırık riskinde artışa neden olan kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma meydana gelen metabolik bir iskelet hastalığıdır (Vasikaran, & ark.,2011).

-Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün KMY'ye Göre Osteoporoz Sınıflaması

Normal: KMY'nin Genç erişkine göre 'nin veya kemik mineral içeriğinin -1 standart sapma ve üzerinde olmasıdır (-1. T-skor).

Osteopeni: KMY'nin genç erişkine göre -1 ile -2.5 standart sapma arasında olmasıdır (-2.5 <T-skor < -1).

Osteoporoz: KMY'nin genç erişkine göre -2.5 standart sapmanın altında olmasıdır (T-skor . -2.5).

Yerleşmiş Osteoporoz: KMY'nin genç erişkine göre -2.5 standart sapma ve altında olması, ek olarak bir veya daha fazla frajilite kırığı saptanmasıdır (T-skor . -2.5 ve eş-lik eden kırık) World Health Organization (2003).

Osteopoz Risk faktörleri

Osteoporoza neden olan birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bu risk faktörleri;

Literatürlerde yaş, kadın cinsiyet, aile öyküsü, önceki kırık öyküleri, ırk, etnik köken, menopoz, histerektomi, uzun süreli glukokortikoid tedavi, romatoid artrit, erkekte primer/sekonder hipogonadizm değiştirilemeyen risk faktörleri olarak belirtilirken, yetersiz kalsiyum ve D vitamini alımı, yetersiz sebze meyve ve aşırı mik-tarda protein, sodyum, kafein tüketimi, yeme bozuklukları, düşük BKİ, yetersiz fizik aktivite, düşme sıklığı, sigara ve alkol kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri olarak belirtilmektedir (Vasikaran & ark.,2003).

Genel olarak 50 yaş üstü, kadın olmak, erken yaşta menapoza girmek, aşırı doğurganlık,uzamış laktasyon,erkeklerde testesteron düzeyinin azalması, günlük yetersiz kalsiyum ve D vitamini alınması, BKİ > 20 olması, sedanter yaşam, aşırı alkol ve sigara kullanımı,aile öyküsünde osteopoz riskinin bulunması ve bunun gibi faktörler osteopoz için risk faktörü sayılmaktadır (Flynn, A. (2003), Vasikaran & ark.,2003, World Health Organization (2003)).

Osteopozun Belirtileri

Omurlardaki çökme ve kırıklara bağlı olarak gelişen boy kısalmasının osteopozun en sık rastlanan nedenidir. Omurlardaki bu kırıklara bağlı osteopoz hastaları şiddetli bel ve sırt ağrılarında yakınmaktadır. Zamanla bu kırıkların sayısı arttıkça osteopozlu kişilerin boy uzunluklarında ciddi oranda kısalmalar (10-15 cm), omuzlarda yuvarlaklaşma, duruş bozuklukları hatta sırtta kamburluk oluşmaktadır. Aynı zamanda el bileğinde, üst kol kemiğinde omuza yakın bölgede ve kaburgada görülen kırıklar ve en ciddi osteoporotik kırık olan kalça kırığı osteopozun belirtileri arasında yer almakta olup, yaşamı ciddi şekilde tehdit etmektedir (Flynn, A. (2003), Abay, H., Kaplan, S., Pınar, G., & Akalın, A. (2015)).

Osteopoz Tanı ve Tedavi

Erken dönemde osteopoz, kırık olmadığı için düşük KMY karakterize oluptani KMY ölçümü için konulmaktadır. Aynı zamanda laboratuvar bulguları (TSH,T3,T4,PTH,iyonize kalsiyum,VİT D)tanı konulmasında yardımcı olunmaktadır.ostaopozun tanısı Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DXA) yöntemi kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre konulmaktadır.Bu ölçümlerin amacı ;tanısal kriter sağlamak, kırık olasılığı hakkında bilgi edinmek, tedavi edilen ve edilmeyen vakalarda hastalığın klinik seyrini izlemektir.Bu ölçümler omurga, kalça, tüm vücut ve ön koldan yapılmaktadır (Vasikaran & ark.,2003, World Health Organization. (2003)). NOF'un bildirgesine göre KMY ölçümü kemik kaybının takibi ve ilaç tedavisi kullanılanlarda tedavi etkinliği monitorizasyonu için 65 yaş üzerindeki kadınlarda ,70 ya ş üzeri erkeklerde, kırık risk faktörü bulunna post menopozal kadınlar ile 50-70 yaş arasındaki erkeklerde 2 yılda bir yapılması önerilmektedir.Günümüzde bulunan tüm modern tekniklere rağmen osteopoz yeterince tanımlanamamakta ve tedavi edilememekte osteopoz tanısı ancak kırık oluştuktan sonra konulmaktadır (Kutsal, Y. G., Özgüçlü, E., & Karahan, S. (2011), Kaharcı & ark.,2010).

Osteopoz ve Korunma

Korunma hastalıkların insidansını ve maliyetini azaltan en ucuz yoldur. Bu sebepten dolayı toplum ve siyasi örgütler sağlığı koruma ve geliştirme üzerine odaklanmışlardır (Yağmur Y. ,2006-Uçan Ö., 2007). Osteopoz kırıklarının maliyetinin yüksek olması ve tedavinin uzun vadede olması sağlık hizmetlerinin önemini gündeme getirmektedir. Bu nedenle Osteopoz korunmasında birinci basamak sağlık hizmetleri kapsamında risk gruplarının belirlenmesi, bu grupların eğitilmesi ve korunma yolları hakkında danışmanların gerekli bilgileri vermesiönem taşımaktadır (13).

Yağmur'un yarı deneysel olarak 15-34 yaş arasında 20 kişiyle yaptığı çalışmada, müdahale grubuna uyguladığı bir programla kadınların osteopoz bilgi puanında, agsersiz ölçekpuanında ve egsersiz sürelerinde önemli bir bilgi oluşturduğu belirtilmektedir. Osteopozdan korunmada etkin yöntemler arasında, erken yaştan itibaren tıbbi veya davranışsal risk faktörlerinin belirlenmesi,ve

kontrol altına alınması akut ve kronik dönem sorunlarını ve osteoproza bağlı gelişebilecek sakatlıkları engellemektedir(7, Kutsal, Y. G., Özgüçlü, E., & Karahan, S. (2011). Kaharcı & ark.,2010)

Osteoprozdan korunma ve kemik sağlığını geliştirip koruma amacı; bireylerin hastalığa neden olan risk faktörlerinin belirlenmesi, kemik kütlelerini doruk noktada kazanmak için bireyin kendi sorumluluklarını almasını gerektirir.Osteoprozun korunma yollarındaki ilk yaklaşımlardan olan beslenme, fiziksel aktivite ve yaşam stilindeki değişiklik önemli yeri bulunmaktadır Kutsal, Y. G., Özgüçlü, E., & Karahan, S. (2011).

Osteoproz ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite; kemik kütlelerinin korunması, kondüsyon ve güç artışı sağlayarak düşmeleri engelleyerek kırıkların önlenmesi açısından son derece önemlidir (Kutsal, Y. G., Özgüçlü, E., & Karahan, S. (2011). 3,14). Fiziksel aktiviteyle birlikte kasların kemikleri çekerek oluşturdukları kronik güçler sayesinde, osteoplastik aktivitenin artmasıyla kemikler güçlenmektedir (13).

Osteoprozdan korunmak amacıyla yapılan egzersizler, kemikler üzerine mekanik stres yaratan yerçekimine karşı olan egzersizlerden olması gerekmektedir.Bu egzersizler genel olarak yürüme ,merdiven inme ve çıkma ,plates,dans etme,step yapma gibi egzersizler olup osteoproz önlenmesine ve tedavisine yardımcı olurken ,bisiklete,ata binme, yüzme gibi aktiviteler osteoproz önlemi tedavisi için uygun olmayan egzersizlerdir(Abay, H., Kaplan, S., Pınar, G., & Akalın, A. (2015). Hodsong JM.,2008)

Düzenli kas güçlendirme egzersizleri yapılması; kemik kırıklarına neden olan risk faktörlerini koruma altına alarak, kas kütleleri ve kas gücünü artırarak, osteoprozun komplikasyonu olan kemik kırıklarının önlenmektedir.

Genel olarak osteoproz vakalarında fiziksel aktivite planı; koruyucu egzersiz programı başta olmak üzere; osteoprozu yeni başlamış kişiler için ayrı, osteoprozu ilerlemiş kişiler için ayrı olarak toplam üç farklı programdan oluşmaktadır (Abay, H., Kaplan, S., Pınar, G., & Akalın, A., 2015).

Genel olarak yapılan fiziksel aktivitelerin süresi, sıklığı ve ağırlığı yaş ve kırık riski dikkate alınarak her kişinin durumuna göre düzenlenmiş olması hayati açıdan önem taşımaktadır.

Osteoproz ve Beslenme

Osteoprozun önlenmesi için süt ve süt ürünleri; et,yumurta,kurubaklagiller;taze sebze ve meyveler;ekmek ve tahıl grubu olmak üzere bu besin gruplarındaki besinler besin çeşitliliği sağlanarak her öğünde dengeli miktarda ve her defasında grup içerisinde farklı besinler seçilerek bireyin gereksinimine göre ayarlanması gerekmektedir.(Food and Drug Administration,2010). Kalsiyum tüketiminin sağlanmasının, kemik kaybını azalttığı hatta durdurduğu kalsiyum düzeyi ile kemik yoğunluğu arasında pozitif yönde ilişki olduğu saptanmıştır (Umay & ark., 2011).

Aynı zamanda osteoproz korunmasında protein tüketilmesi önemlidir.Fakat aşırı hayvansal proteini idrarla kalsiyum ve magnezyum atımını hızlandırdığı için tüketimi aşırı olmamalıdır.Ayrıca aşırı tuz tüketiminde sakınılmalıdır (Rakıcıoğlu, N.2015).

Osteoproz ve Menopoz

Menopoz genel olarak kadın organizmasında önemli hormonal değişikliklerin görüldüğü dönemlerden birisidir. Klinik açıdan bakıldığında zaman menopoz mensturasyon geri dönüşümsüzolarak kesilmesidir. Menopoz tanısı over fonksiyonlarının azalması sonucu 12 aylık amenore döneminden sonra konur. Menopoz öncesi dönem ise over fonksiyonlarının değiştiği ve son menstrual siklusların görüldüğü dönemdir. Bu dönemde overlerdeki fortikül sayısı azalır ve var olan fertiküllerde etkinliklerini yitirir.Menapoza girme yaşı 35-55 yaş arasında değişmekte batı bölgesinde menopoz yaşı ortalama 51.5 tir. Bu nedenle ortalama kadın yaşamının yaklaşık 1/3 ünü menopoz sonrası dönemde geçirmektedir (Umay & ark., 2011).

Menopoz temel olarak östrojen düzeyinin azaldığı bir dönemdir. Menopoz öncesi dönemde yani adet döngüsünün aksamadığı dönemde plazma östradiol düzeyi ortalama 100 pg/ML kadar olmasına rağmen menopoz dönemiyle birlikte bu miktar 4/3 oranında azalmakta ve 25pg/mL ye düşmektedir. Menapoza giren kadınların % 75 inde östrojen düzeyinin azalmasına bağlı belirtiler izlenmektedir. Özellikle bu dönemde osteopoz gelişimi oluşma riski çok fazladır. Osteopoz hem erkeklerde hem kadınlarda görülmekle birlikte kadınlarda erkeklere nazaran 5 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmesinin sebebi DKK boyutunun ve var olan mineral içeriğinin azlığı, östrojen yetersizliğine bağlı kemik kayıplarının fazlalığı gibi faktörler her iki cins arasında osteopoz açısından farklılıklar oluşturmaktadır (Kaymak & Tırnaksız, 2006).

Menopoz döneminde osteopoz ve buna bağlı olarak yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı Egzersiz yapma, sigra alkol kullanmama veya kullanım miktarını azaltma önemlidir. Menopoz döneminde osteopoz tanısının konulması için kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi gerekmektedir (Sosa Henriquez M, Gomez de & Tejada Romeo MJ 2009)

Yapılan bir çalışmada ülkemizde kemik dansitesi ölçtüren kadınların toplamı %15.9 olarak bulundu. Bu oranın sadece %6.41 inin menopoz tedavisinde hormon aldığı saptanmıştır. Avrupa ülkelerinde ise bu oran 3 ile 25 arasında değişmektedir (Masse PG, Dosy J, Tranchant CC, Dallarie R, 2004).

Vücuttan kalsiyum tüketiminin hızlandığı menopoz döneminde atımın hızlanmasına bağlı kemik kütlelerinde oluşan kayıplar ve kırılmaya eğilim artar. Bireyi çocukluk, ergenlik ve yetişkin dönemde aldığı yeterli miktarda kalsiyumun alınmaması bu riski artırır. Menopoz öncesi ve menopoz sonrası dönemde artan kalsiyum gereksiniminin karşılanması kemik kaybını azalttığı gibi olası kırıklarında önler (Saka & ark., 2005).

Aynı zamanda postmenopozual dönemde sıklıkla karşılaşılan osteopozdan korunmak için bireyin diyetinde yeterli miktarda kalsiyum ve D vitamini alımı, düzenli fiziksel aktivite, sigara alkol kullanmama ve farmakolojik olmayan önlemlerin alınması gerekmektedir (Yaralı & Esinler 2003)

Yaşam boyunca kalsiyumdan zengin besinlerin tüketilmesi önerilmektedir. 30 yaşına kadar tüketilen kalsiyum bu yaşlarda kemik kütlelerini doruk noktaya taşımaktadır. Genç erişkin dönemde tüketilen kalsiyum DKK için oldukça önemli olup DKK miktarını %5-10 etkilemektedir. Ayrıca bu çağlarda yeterli kalsiyum tüketimi KMY'de % 20 artışa neden olabilmektedir. Menopoz dönemine ait sorunların gelişiminin önlenmesi ve oluşma riskini düşürebilmek için farklı özelliklere sahip gruplarla daha ayrıntılı çalışmalar yapılmalı ve yetişkinlerde davranış değişikliği, yaşam tarzı değişikliği oluşturacak uygun yöntemlerle menopozal dönemdeki kadınlara beslenme ve yaşam biçimi eğitimi verilmelidir (Saka & Toksöz 2005), Yaralı & Esinler 2003).

Genel olarak yaşamın her evresinde tüketilen kalsiyum, D vitamini ve proteinin yer aldığı dengeli ve sağlıklı beslenme programları kemik yapısını, gelişimini, kemik kütle yapısını ve kemik gücünü önemli bir ölçüde etkilemektedir.

KAYNAKÇA

Abay, H., Kaplan, S., Pınar, G., & Akalın, A. (2015). ÇAĞIN PANDEMİSİ: OSTEOPOROZ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ HEMŞİRELİK E-DERGİSİ, 2(2).

Ataoglu, M. B., Atik, O. Ş., Gül, O., Sarkaya, B., Görmeli, G., Öztürk, B. Y., & Özgürol, B. Osteoporoz tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kemik döngüsü biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin karşılaştırılması.

Baysal A,(2009).Beslenme, Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.

Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporos Int. 2014;25: 2359-2381.

Dicle Tıp Dergisi, 32(2), 77-83.)

Flynn, A. (2003). The role of dietary calcium in bone health. Proceedings of the Nutrition Society, 62(04), 851-858.

Gündoğdu, E. U. U. T. İ., & Çakıcı, S. U. A. The Effect of Osteoporosis Risk Factors on Bone Mineral Density.

Hodsong JM.,2008-International Osteoporosis Foundation, 2006).

KAYA, Ö. G. N., BÖLÜKBAŞ, Y. D. D. N., ATICI, Ö. G. İ., & DEMETGÜL, M. (2003). Kadınların Yaşam Tarzı Değişkenleri ile Osteoporoz Arasındaki İlişki.Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi, 6(6).

KAYMAK, Y., & TIRNAKSIZ, F. (2006). Menapoz ve Deri. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 26(6), 675-684.

Kutsal, Y. G., Özgüçlü, E., & Karahan, S. (2011). Postmenopozal osteoporotik kadınlarda giyim tercihlerinin D vitamini ve kemik mineral dansiteleri üzerine etkisi. Türk Osteoporoz Dergisi, 17, 85-8.

Masse PG,Dosy J,Tranchant CC,Dallarie R,2004. Dietary macro and micronutrient intakes of nonsupplemented pre-and postmenopausalwomwn with a perspectiveon menopause-associated diseases. J HumNutr Dietetic; 17:121-132).

Naharcı, M. İ., Doruk, H., Bozoğlu, E., Onar, T., Işık, A. T., Karadurmuş, N., ... & Sağlam, K. (2010). Yaşlı erkeklerde osteoporoz risk faktörlerinin değerlendirilmesi. Gulhane Med J, 52, 167-71.

Rakıcıoğlu, N. (2015). Yaşlı Beslenmesi. Türkiye Klinikleri Journal of Nutrition and Dietetics-Special Topics, 1(1), 33-39.

Saka, G., Ceylan, A., Ertem, M., Palanci, Y., & Toksöz, P. (2005). Diyarbakır il merkezinde lise ve üzeri öğrenim görmüş 40 yaş üzeri kadınların menopoz dönemine ait bazı özellikleri ve kalsiyum kaynağı yiyecekleri tüketim sıklıkları.

Sosa Henriquez M,Gomez de & Tejada Romeo MJ 2009.Evidenced based medicine and drugs approved for the treatmentof osteoproorosis.Roleof calcium and vitaminD.RevClinEsp2009:20:78-84.)

Tüzün Ş. 2012."Epidemiyoloji Türkiye Çalışması Frakturk." In Osteoporozda Tanı ve Tedavi, Peker Ö, Meray J editors. İstanbul: Galenos Yayınevi,;s. 22-34.

Umay, E., Tamkan, U., Gündoğdu, İ., Umay, S., Çakıcı, A., & Beyazıt, S. B. A. D. Y. (2011). Osteoporoz risk faktörlerinin kemik mineral yoğunluğuna etkisi.Türk Osteoporoz Dergisi, 17(2), 44-50.

Ünal, A. G. R. N., & Besler, H. T. (2006). Beslenmede sütün önemi. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Ankara.

Vasikaran, S., Cooper, C., Eastell, R., Griesmacher, A., Morris, H. A., Trenti, T., & Kanis, J. A. (2011). International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 49(8), 1271-1274.

World Health Organization. (2003). *The world health report 2003: shaping the future*. World Health Organization.

Yaralı H, &Esinler İ. (2003). Menopoz ve Beslenme. IV.Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi kitabı;60-62.

Güncel Uygulanan Kanser Tedavi Yöntemleri

Hayrani Eren BOSTANCI

1. Giriş

Modern tıp her ne kadar ilerlemiş olsa da kanser için hastalık görülmeden önce ortaya çıkarılması ve erken safhada önlenmesi hala çok önemlidir. Kansere karşı koruyucu olarak; en büyük nedenlerinden biri olan sigara ve benzeri ürünleri bırakmak, alkol tüketimini en aza indirmek, günlük fiziksel hareketi arttırmak, meyve sebze gibi içinde çeşitli besin ve öğeleri bulunduran sağlıklı yiyecekler tüketmek, güneş ışınlarına tolere edilebilirin üstünde maruz kalmamak, kırmızı eti aşırı tüketmemek gibi davranışlar uygulanabilir (Baykara, 2016).

Kanserin tedavisinde kanserin ilerlemesi, hastanın durumu ve diğer etmenlere bağlı olarak, her bir yöntemin kendine has avantajları ile dezavantajları bulunmaktadır. Bu da tedavide farklı yöntemlerin tek başına ya da kombine olarak seçilmesini sağlamaktadır. Bu tedavi çeşitleri kemoterapi, radyoterapi, kök hücresi tedavisi, gen tedavisi, hormonal tedaviler, cerrahi yöntemler, büyüme baskılayıcıları gibi yöntemleri içermektedir (Baykara, 2016).

1.1. Radyoterapi

Kanseri tedavi etmek için iyonizan radyasyon aracılığıyla hücreleri öldürmeye dayanan bir tedavi yöntemi olan radyoterapi günümüzde geleneksel kanser tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Radyoterapi eksternal veya internal ışın tedavisi şeklinde belirli bölgeye ya da tüm vücuda yapılabilmektedir. Radyoterapi yöntemlerindeki amaç kanser hücrelerinin olabildiğince yok olması ve sağlıklı hücrelerin az zarar görmesidir. Radyoterapide; Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT-Intensity Modulated Radiotherapy), 3 Boyutlu Konformal Radyoterapi (3D RCT- Three Dimensional Conformal Radiotherapy) gibi yöntemler kullanılmaktadır (Baykara, 2016). Çok sık kullanılan "IMRT" yönteminde meme, prostat, beyin, boyun kanserlerinde bölgeye özgün farklı kuvvette ışın verilerek istenilen dozda radyasyonla tedavi uygulanmaktadır (KINHİKAR & ark., 2014).

1.2. Kemoterapi

Bir diğer geleneksel kanser tedavi yöntemi olan kemoterapide kanser hücrelerini öldürmek için kemoterapötik ajanlar kullanılır. Bu ajanlar hem genel olarak sitotoksik hem de anti kanser özellik taşırlar. Kemoterapinin kanser tedavisinde tek başına kullanımı yeterli olduğu gibi duruma göre anti metabolitler, alkilleyici ajanlar, topoizomerazlar, mitotik inhibitörler, kortikosteroidler, anti tümör antibiyotikleri gibi destek ilaçları da tedavi amaçlı verilebilir. Lenfoma ve lösemi gibi kanser türlerinde kemoterapi etkin olarak kullanılmaktadır (Mian & ark., 2016).

Kemoterapötik ilaçların intravenöz, intrakaviter, intratekal kullanımının yanı sıra oral kullanımının da olması tedavinin evde ve rahatça sürdürebilmesine olanağı sağlamaktadır. Hatta bazı cilt kanserlerinin tedavisi için kullanılan kremlerin olumlu sonuç verdiği belirlenmiştir (Lucena & ark., 2015).

1.3. Kök hücre tedavisi

Yetişkin hücreler bölünerek yenilenemezken kök hücreler bölünerek, farklılaşarak hem kendilerini yenileyebilir hem de yeni hücreler üretebilmektedir. Kullanılan kök hücrelerin istenen hücre tipine dönüşebilmesi, nakil sonrası konak hücrede uyumlu kalabilmesi ve etkinliğini

kaybetmemesi gibi özellikleri kanser tedavisinde kök hücrelerin rolünü artırmaktadır (K. Takahashi & Yamanaka, 2013).

Başka vericiden alınan kök hücre sağlıklı bireyden alındığı için kanser riski taşımaz ama doku uyumsuzluğunun yaşanma ihtimali her zaman mümkündür. Başka vericiden alındığında allojenik transplantasyon, kendisinden alındığında otolog transplantasyon, varsa ikizinden alındığında ise sinjeneik transplantasyon oluşabilmektedir (Cho & ark., 2013; Jung & ark., 2012).

1.4. Hormonal tedaviler

Cinsiyet hormonları meme, prostat ve endometriyum kanserinde tedavi edici olarak kullanılabilir.

Hormonlar birbiriyle etkileşimli olarak kandaki ve dokudaki düzeyleri değiştirebilen yapılardır. Bir hormonun artması diğer hormonun azalmasına sebep olabilmektedir. Buna bağlı olarak tedavide hormon reseptörlerini inhibe etmek yerine hormon replasman tedavisi tercih edilebilmektedir. Örneğin prostat kanserinde sentetik östrojenlerin kullanımıyla testesteron seviyesi baskılanmakta ve tedavi edici yöntem olarak kullanılabilir. Progestin de meme, endometriyum ve prostat kanserinde kullanılan hormon tedavi yöntemlerinden biridir (Eden, 2003; Ohlmann, 2015).

Bazı durumlarda da hormon reseptörlerini inhibe ederek kanser tedavisini gerçekleştirmek mümkündür. Reseptörlere bağlanan moleküller, hormonun reseptörle etkileşimini engelleyip hücreye büyüme sinyallerinin gönderilmesini engeller. Prostat kanserinde testosteron hormonunun üretilebilmesi için 17α hidroksilaza ihtiyaç duyulmaktadır. Anti androjenler bu aşamada 17α hidroksilazı bloke etmekte ve böylece testesteron hormonunun üretimini azaltarak veya durdurarak prostat kanserini tedavi etmektedirler. Anti östrojenler de metastatik meme kanser, ileri evre meme kanseri ve pozitif meme kanserini tedavi etmek için kullanılan ajanlardandır (Groom & Younis, 2016; F. Li & ark., 2016).

Hormonla tedavide diğer bir yöntem ise sentezleri inhibe etmektir. Aromataz inhibitörleri, androjenin östrojene çevirmede görev alan aromataz enzimini inhibe etmekte ve östrojen pozitif olan meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır (Ali & ark., 2016). Gonadotropin salgılatan hormon (GnRH) analogları ise kimyasal kısırlaştırma ile testesteron ve östrojen üretimini baskılayarak prostat ve over kanserinde kullanılmaktadır (Sakai & ark., 2015).

1.5. Cerrahi yöntemler

Cerrahi yöntemde gelişen kistten bir kısım alınıp (biyopsi) incelendikten sonra yayılım göstermiyorsa kanserli doku vücuttan kesilip alınır. Cerrahi yöntem tek başına kullanılabileceği gibi kitlenin gerektirdiği durumlara bağlı kemoterapi gibi diğer yöntemlerle birlikte kullanılabilir (Baykara, 2016).

1.6. İmmünoterapi

Kanserin tedavisinde bağışıklık sisteminin etkisi çok fazladır. Antikorlar ve sitokinler yardımıyla hücreler uyarılarak bağışıklık sistemi harekete geçirilir ve kanserli hücrelere biyolojik yanıt oluşturulur.

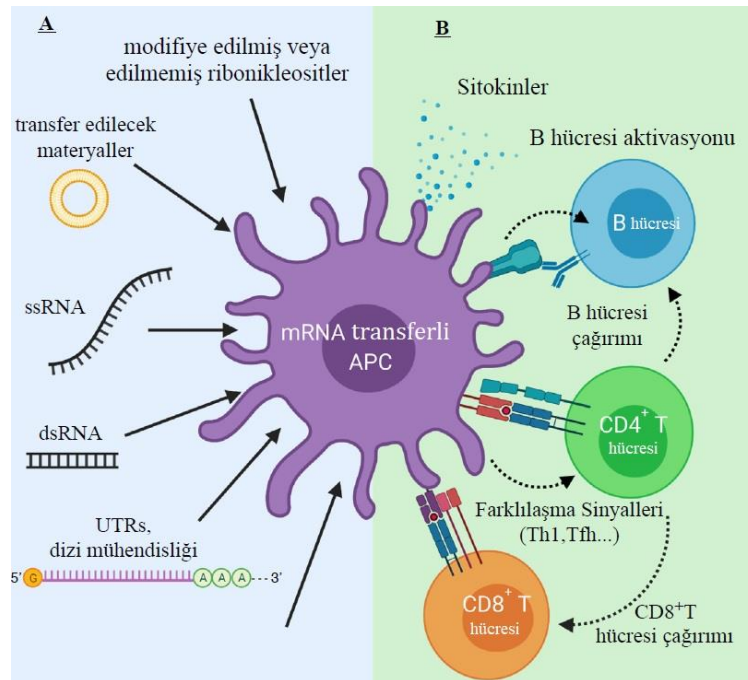
Antikorlar 4 polipeptid taşıyan immunoglobulin yapılardır (IgA, IgD, IgE, IgM ve IgG) ve vücuda giren antijen olarak adlandırılan yabancı maddelere karşı yanıt oluştururlar. Antikorlar B hücresi (lenfosit) tarafından sentezlenir ve üretilen her özel antikor belirli tipteki kanser hücrelerini yenmede yeterli olmayabilir. Bu yüzden belirli kanser türüne özel monoklonal antikorlar üretilir. Üretilen antikorlar hücrelere ilaçları taşıyarak, immün sistemi uyararak ya da hücrenin sinyallerini bloke ederek aktivite gösterirler (Baykara, 2016).

1.7. Kanser aşuları

Kanser aşılı, normal aşılar da bulunan zayıflatılmış mikroorganizmaları aşılama k ve direnç sağlama k aynı mantıkla çalışır. Arasındaki fark kanser aşılarında spesifik hedef T hücrelerini veya B hücrelerini uyarmaktır. Örnek olarak Hepatit B aşısı, Hepatit B virüsüne karşı B lenfositleri uyarak vücutta antikor üretimini sağlar (Agorastos & ark., 2015; Roland & ark., 2016).

mRNA aşısı

Kanser aşılarında 2000'li yıllara kadar DNA temelli aşılar kullanılıp geliştirilmeye çalışılıyordu (Hoerr & ark., 2000). RNA aşıları o zamanlar stabil olmamasından, in vivo şartlarda taşıyımı olmamasından ve aşırı inflamatuvar etki yapmasından dolayı tercih edilmiyordu (Pardi & ark., 2013). 2010 yılına gelindikten sonra RNA aşılarındaki problemler; kodlamaya üridin eklemesiyle, kodlama dizilerinin optimizasyonu, HPLC ile çift sarmallı RNA (dsRNA) gibi kirleticiler olmadan mRNA'nın aşırı saflıkla elde edilmesiyle çözülmüştür (Karikó & ark., 2008, 2011; Sahin & ark., 2014). Teknolojik gelişmelerle birlikte günümüzde mRNA aşısı basit, hızlı ve büyük ölçekli olarak üretilip güvenli bir şekilde depolanıp taşınabilir.



Şekil 0. mRNA aşısı yapıldıktan sonra bağışıklık kazanımı için hücrede gerçekleşebilecek olaylar. a) mRNA aşısındaki immün yanıtı etkileyebilecek potansiyel özellikler b) Hücresinin oluşturduğu tümör antijenlerine karşı T ve B hücrelerinin olası yanıtları. APC, antijen sunan hücre; ssRNA, tek sarmallı RNA; dsRNA, çift sarmallı RNA; UTR's, tercüme edilmemiş bölgeler; Th1, tip 1 yardımcı hücre; Tfh, T foliküler yardımcı hücre (Pardi ve ark., 2020).

1.8. Büyüme baskılayıcıları

Kanserli hücrelerin çoğalmasının önüne geçmenin diğ er bir yolu ise büyümelerini baskılamaktır. Hücrenin büyümesi ya da ölmesi reseptörlerine bağlanan faktörlerle birlikte yönetilir. En çok bilinen büyüme faktörleri arasında; Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), Epidermal Büyüme Faktörü (EGF), Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF) ve Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF) vardır (Bae & ark., 1997; H. Takahashi & Shibuya, 2005).

Büyüme faktörlerini baskılayanlar arasında; tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), proteazom inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri, mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) inhibitörleri ve Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yer alır (Giordano & ark., 2016; Thompson & ark., 2015).

Hücrenin büyümesinden metabolizmasına kadar sorumlu olan mTOR, protein kinaz ailesine ait serin/teonin kinazdır ve kanserdeki hücrelerin kontrolsüz biçimde büyümesini ve çoğalmasını engellemek için meme kanseri gibi birçok kanserde tedavi amaçlı kullanılabilir (Capozzi & ark., 2015; Jerusalem & ark., 2018).

1.9. Gen tedavisi

Genlerin metillenme, asetillenme gibi çeşitli fiziksel değişim ve mutasyonlara uğramasından dolayı sentezlediği protein yapısında değişiklik meydana gelebilir. Proteinin yapısındaki değişim, proteinin işlevini kaybetmesine ve dolayısıyla hücredeki metabolizma ile döngünün bozulmasına neden olabilir. Bozulan bu genlerin düzeltilmesi kanser tedavisi yaklaşımında günümüzde popülerdir (Baykara, 2016).

Mutasyonlar sonucunda etkinliğini kaybeden genlerden dolayı, gen tedavisinde birçok gen bölgesi hedef alınmıştır. Hedef alınan genler arasında; tümör baskılayıcı genler (p53, APC, BRCA1, RB, PTEN), sitokinler (IL-2, IL-12, GM-CSF), onkogenler (MET, MYC, BCL-2, RAS, ERBB2) yer alır (Nielsen & ark., 1998; Prieto & ark., 2003).

Gen tedavisinde sağlıklı genler bir veya daha fazla nükleotid bazları olacak şekilde hasarlı bölgeye entegre edilir. Bu yöntem insersiyon olarak adlandırılır ve genellikle virüsler aracılığıyla yapılır. Bunun dışında eğer nokta mutasyon var ise mutasyona uğramış gen nükleazlarla (TALEN, çinko parmak, CRISPR/Cas) birlikte ters mutasyon geçirtilerek tedavi edilir (Gaj & ark., 2013). İstenilen sağlıklı genin homolog rekombinasyonu sayesinde, gerçekleşme olasılığı az olsa da güvenilir olmasından dolayı, hedef bölgeye yerleşmesi sağlanır (Patil & ark., 2012).

Virüsler aracılığıyla yapılan gen aktarımında taşıyıcıya vektör denir ve iyi bir vektörün DNA parçasına spesifik biçimde ve en az toksisite ile taşınması lazımdır (Patil & ark., 2012). En çok kullanılan vektörler arasında retrovirüs, adenovirüs, herpes simplex, adeno-ilişkili (AAV) ve diğer virüsler yer almaktadır (Kim & ark., 2001; Prieto & ark., 2003). Virüslerle yapılan taşıma her ne kadar güvenilir ve kansere karşı etkili olsa da bağışıklığı zayıf olan kişilerde viral enfeksiyon görülme riski vardır (Patil & ark., 2012).

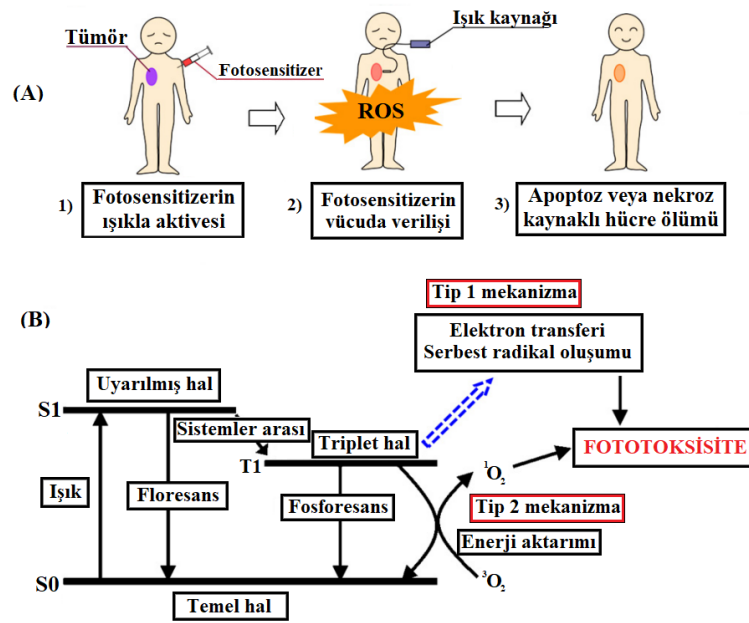
Genlerin hedef ve hücrelere gönderilmesinde viral vektörler dışında da yöntemler vardır. Virüsler vektör olarak seçildiğinde, metastazları ilerlemiş hastalarda yeterli dozda taşınım yapılabilmesi sağlanırken, virüslerin taşıyabileceği geninin boyutunun küçük olması nedeniyle her zaman gen taşıyıcı olarak kullanılamazlar (Felgner & ark., 1995; Mercola & Cohen, 1995). Virüs kaynaklı olmayan vektörlerden, çıplak DNA kullanımı hem güvenilir hem de basit bir yöntemdir (S.-D. Li & Huang, 2006).

Vektörler viral kaynaklı olsalar da olmasalar da genel olarak; stabil olmalı, toksik olmamalı, etkinliği yüksek olmalı, hedeflenebilir ve bölgeye spesifik olmalı, DNA parçalarını taşıyabilecek kapasitede olmalı, uzun süre etkinliğini koruyabilmelidir. Ama ne yazık ki bütün bunları aynı anda bulunduran vektör bulunmamaktadır ve bundan dolayı yöntemlerin birbirinden üstünlükleri doğmaktadır (Jolly, 1994; S.-D. Li & Huang, 2006; Patil & ark., 2012).

1.10. Fotodinamik tedavi

Fotodinamik terapi (FTD)'de tümör dokusunu hedef alan ve oraya yerleşebilen ve sonrasında ışıkla aktif olan ajanın (fotosensitizer), yüksek dalga boyu ile aktive edilmesi sonucu oluşan reaktif oksijen ürünlerinin kanserli hücreleri öldürmesiyle gerçekleştirilen tedavi yöntemidir. Fotosensitizer ajan intravenöz yolla hastaya verildikten sonra hedeflenen tümöre geçip birikmesi için bir süre (5dk-96 saat) beklenir ve bu ajanın karanlıktaki toksisitesi en az düzeydedir. Bu sebeple geleneksel kanser tedavilerine göre daha az toksiklik ve daha fazla güvenilirlik sağlar. Fotodinamik terapide genellikle kullanılan ışık kırmızı ışığın dalga boyunda (600-800nm)'dir (Grossweiner & ark., 2005; Pogue & ark., 2001; Wilson & Patterson, 2008).

Fotodinamik tedavide üç ana unsur tek başına zararlı etkiye sahip değilken bu üç unsurun birleşmesiyle tümörlü hücrede toksik etki oluşur. Işığa duyarlı ajan, oksijen ve tedaviye uygun dalga boyundaki ışın birleşerek etkisini gösterir. Fotosensitizer'ın ışıkla uyarılması sonucu bir foton absorblanır ve dış halkasındaki elektron S_0 temel halinden S_1 uyarılmış hale geçer. Uyarılmış halden ışına yaparak ya da olmasını istediğimiz şekilde sistemler arası geçiş yaparak uyarılmış triplet hale geçer. Bu uyarılmadan sonra iki tip mekanizma vardır. Tip1 mekanizmada uyarılmış ajan enerjisini etraftaki moleküle verir ve reaktif oksijen türevlerinin oluşmasına neden olur. Tip2 de ise enerjisini doğrudan moleküler oksijene aktararak singlet oksijen oluşturur. Tedavi asıl olarak Tip2 de oluşan singlet oksijenin etrafındaki hücre ve dokuları nekroz ya da apoptoza sürüklemesi sonucu oluşur. Singlet oksijenin yarılanma ömrü 40 nanosaniye ve bu sürede dokudaki yayılımı 20 nanometre civarında olduğu için tedavi sürecinde tümör dışındaki dokulara zarar vermeden işlemin sürdürülmesi sağlanır (Allison & Moghissi, 2013; Fernandez & ark., 1997; Garg & ark., 2010; Yano & ark., 2011).



Şekil 2. Fotodinamik tedavide fotosensitizerin vücuda enjeksiyonu (A) ve sonrasında meydana gelen tepkimeler (B) sonucu tedavinin şematize edilmesi (Yano & ark., 2011).

KAYNAKÇA

Agorastos, T., Chatzistamatiou, K., Katsamagkas, T., Koliopoulos, G., Daponte, A., Constantinidis, T., Constantinidis, T. C., & Group, H. S. (2015). Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PloS One*, 10(3)

Ali, S., Mondal, N., Choudhry, H., Rasool, M., Pushparaj, P. N., Khan, M. A., Mahfooz, M., Sami, G. A., Jarullah, J., & Ali, A. (2016). Current management strategies in breast cancer by targeting key altered molecular players. *Frontiers in Oncology*, 6, 45.

Allison, R. R., & Moghissi, K. (2013). Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms. *Clinical Endoscopy*, 46(1), 24.

Bae, Y. S., Kang, S. W., Seo, M. S., Baines, I. C., Tekle, E., Chock, P. B., & Rhee, S. G. (1997). Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide: role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *Journal of Biological Chemistry*, 272(1), 217–221.

Baykara, O. (2016). Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(3), 154–165.

Capozzi, M., Caterina, I., de Divitiis, C., von Arx, C., Maiolino, P., Tatangelo, F., Cavalcanti, E., di Girolamo, E., Iaffaioli, R. V., & Scala, S. (2015). Everolimus and pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): Activity, resistance and how to overcome it. *International Journal of Surgery*, 21, S89–S94.

Cho, D.-Y., Lin, S.-Z., Yang, W.-K., Lee, H.-C., Hsu, D.-M., Lin, H.-L., Chen, C.-C., Liu, C.-L., Lee, W.-Y., & Ho, L.-H. (2013). Targeting cancer stem cells for treatment of glioblastoma multiforme. *Cell Transplantation*, 22(4), 731–739.

Eden, J. (2003). Progestins and breast cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 188(5), 1123–1131.

Felgner, P. L., Zaugg, R. H., & Norman, J. A. (1995). Synthetic recombinant DNA delivery for cancer therapeutics. *Cancer Gene Therapy*, 2(1), 61–65.

Fernandez, J. M., Bilgin, M. D., & Grossweiner, L. I. (1997). Singlet oxygen generation by photodynamic agents. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 37(1–2), 131–140.

Garg, A. D., Nowis, D., Golab, J., & Agostinis, P. (2010). Photodynamic therapy: illuminating the road from cell death towards anti-tumour immunity. *Apoptosis*, 15(9), 1050–1071.

Giordano, P., Manzo, A., Montanino, A., Costanzo, R., Sandomenico, C., Piccirillo, M. C., Daniele, G., Normanno, N., Carillio, G., & Rocco, G. (2016). Afatinib: An overview of its clinical development in non-small-cell lung cancer and other tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 97, 143–151.

Groom, A. G., & Younis, T. (2016). Endocrine therapy for breast cancer prevention in high-risk women: clinical and economic considerations. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16(2), 245–255.

Grossweiner, L. I., Grossweiner, J. B., & Rogers, B. H. G. (2005). The science of phototherapy: an introduction. Springer.

Hoerr, I., Obst, R., Rammensee, H., & Jung, G. (2000). In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *European Journal of Immunology*, 30(1), 1–7.

Jerusalem, G., de Boer, R. H., Hurvitz, S., Yardley, D. A., Kovalenko, E., Ejlersen, B., Blau, S., Özgüroğlu, M., Landherr, L., & Ewertz, M. (2018). Everolimus plus exemestane vs everolimus

or capecitabine monotherapy for estrogen receptor–positive, HER2-negative advanced breast cancer: the BOLERO-6 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, 4(10), 1367–1374.

Jolly, D. (1994). Viral vector systems for gene therapy. *Cancer Gene Therapy*, 1(1), 51–64.

Jung, Y.-W., Hysolli, E., Kim, K.-Y., Tanaka, Y., & Park, I.-H. (2012). Human induced pluripotent stem cells and neurodegenerative disease: prospects for novel therapies. *Current Opinion in Neurology*, 25(2), 125.

Karikó, K., Muramatsu, H., Ludwig, J., & Weissman, D. (2011). Generating the optimal mRNA for therapy: HPLC purification eliminates immune activation and improves translation of nucleoside-modified, protein-encoding mRNA. *Nucleic Acids Research*, 39(21), e142–e142.

Karikó, K., Muramatsu, H., Welsh, F. A., Ludwig, J., Kato, H., Akira, S., & Weissman, D. (2008). Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Molecular Therapy*, 16(11), 1833–1840.

Kim, J.-S., Lee, S.-H., Cho, Y.-S., Park, K., Kim, Y. H., & Lee, J.-H. (2001). Development of a packaging cell line for propagation of replication-deficient adenovirus vector. *Experimental & Molecular Medicine*, 33(3), 145–149.

Kinhikar, R. A., Pawar, A. B., Mahantshetty, U., Murthy, V., Dheshpande, D. D., & Shrivastava, S. K. (2014). Rapid Arc, helical tomotherapy, sliding window intensity modulated radiotherapy and three dimensional conformal radiation for localized prostate cancer: A dosimetric comparison. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 10(3), 575.

Li, F., Dou, J., Wei, L., Li, S., & Liu, J. (2016). The selective estrogen receptor modulators in breast cancer prevention. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 77(5), 895–903.

Li, S.-D., & Huang, L. (2006). Gene therapy progress and prospects: non-viral gene therapy by systemic delivery. *Gene Therapy*, 13(18), 1313–1319.

Lucena, S. R., Salazar, N., Gracia-Cazaña, T., Zamarrón, A., González, S., Juarranz, Á., & Gilaberte, Y. (2015). Combined treatments with photodynamic therapy for non-melanoma skin cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(10), 25912–25933.

Mercola, D., & Cohen, J. S. (1995). Antisense approaches to cancer gene therapy. *Cancer Gene Therapy*, 2(1), 47–59.

Mian, M., Tinelli, M., de March, E., Turri, G., Meneghini, V., Pescosta, N., Berno, T., Marabese, A., Mondello, P., & Patriarca, F. (2016). Bortezomib, thalidomide and lenalidomide: Have they really changed the outcome of multiple myeloma? *Anticancer Research*, 36(3), 1059–1065.

Nielsen, L. L., Gurnani, M., Syed, J., Dell, J., Hartman, B., Cartwright, M., & Johnson, R. C. (1998). Recombinant E1-deleted adenovirus-mediated gene therapy for cancer: efficacy studies with p53 tumor suppressor gene and liver histology in tumor xenograft models. *Human Gene Therapy*, 9(5), 681–694.

Ohlmann, C. H. (2015). Chemotherapy of prostate cancer. *Der Urologe. Ausg. A*, 54(10), 1461–1469.

Patil, P. M., Chaudhari, P. D., Sahu, M., & Duragkar, N. J. (2012). Review article on gene therapy. *International Journal of Genetics*, 4(1), 74.

Pardi, N., Muramatsu, H., Weissman, D., & Karikó, K. (2013). In vitro transcription of long RNA containing modified nucleosides. *Synthetic Messenger RNA and Cell Metabolism Modulation*, 29–42.

Pogue, B. W., Braun, R. D., Lanzen, J. L., Erickson, C., & Dewhirst, M. W. (2001). Analysis of the Heterogeneity of pO₂ Dynamics During Photodynamic Therapy with Verteporfin. *Photochemistry and Photobiology*, 74(5), 700–706.

Prieto, J., Herraiz, M., Sangro, B., Qian, C., Mazzolini, G., Melero, I., & Ruiz, J. (2003). The promise of gene therapy in gastrointestinal and liver diseases. *Gut*, 52(suppl 2), ii49–ii54.

Roland, K. B., Benard, V. B., Greek, A., Hawkins, N. A., & Lin, L. (2016). Changes in knowledge and beliefs about human papillomavirus and cervical cancer screening intervals in low-income women after an educational intervention. *Journal of Primary Care & Community Health*, 7(2), 88–95.

Sahin, U., Karikó, K., & Türeci, Ö. (2014). mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(10), 759–780.

Sakai, M., Elhilali, M., & Papadopoulos, V. (2015). The GnRH antagonist degarelix directly inhibits benign prostate hyperplasia cell growth. *Hormone and Metabolic Research*, 47(12), 925–931.

Takahashi, H., & Shibuya, M. (2005). The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 109(3), 227–241.

Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2013). Induced pluripotent stem cells in medicine and biology. *Development*, 140(12), 2457–2461.

Thompson, P. A., Kantarjian, H. M., & Cortes, J. E. (2015). Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*, 90(10), 1440–1454.

Wilson, B. C., & Patterson, M. S. (2008). The physics, biophysics and technology of photodynamic therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 53(9), R61.

Yano, S., Hirohara, S., Obata, M., Hagiya, Y., Ogura, S., Ikeda, A., Kataoka, H., Tanaka, M., & Joh, T. (2011). Current states and future views in photodynamic therapy. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 12(1), 46–67.

Covid-19 Pandemisi ve Fiziksel Aktivite

Hayriye KUL KARAALI¹

Giriş

Dünyada son yıllarda akut solunum yolu yetersizliği sendromu (SARS), domuz gribi, Ortadoğu Solunum Sendromu (MERS) gibi birçok enfeksiyon hastalığına bağlı salgınlar görülmüştür (Brug & ark., 2004). Son olarak; Çin Halk Cumhuriyeti'nin Hubei eyaletine bağlı Wuhan'da Aralık 2019'da yeni bir koronavirüs nedeniyle geliştiği düşünülen zatürre/pnömoni salgını tespit edilmiş ve bu salgın kontrol altına alınamayarak kısa sürede önce Çin'in diğer eyaletlerine sonra da bir pandemiye yol açacak şekilde tüm dünyaya yayılmıştır (Wang & ark., 2020). COVID-19 olarak tanımlanan yeni koronavirüs hastalığının yarattığı salgın, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılının Mart ayında küresel pandemi olarak ilan edilmiştir (Brug & ark., 2004). Koronavirüs (COVID-19) pandemisinin erken evresinde, virüsün yayılmasını önlemek ve/veya kontrol altına almak için etkili farmasötik tedaviler mevcut değildi. Bu nedenle, yetkililer, dünya çapında COVID-19'un topluluk yayılımını en aza indirmeyi amaçlayan birkaç ilaç dışı müdahaleler; kişisel hijyen ve solunum yoluyla bulaşı engelleyici yönergeler ve sosyal/fiziksel mesafenin korunması gibi kişiler arası teması en aza indirmeye yönelik halk sağlığı önlemlerini içeriyordu (World Health Organization, 2021, British Broadcasting Corporation, 2020).

COVID-19 Pandemisi ve Fiziksel İnaktivite

Dünyadaki birçok ülke Pandemi sürecinde soyutlanma, sokağa çıkma konusunda yasal engeller, sosyal mesafenin korunması gibi ciddi önlemler almıştır (Andrews, Foulkes & Blakemore 2020). Pandemi sürecinde Ülkemizde diğer dünya ülkeleri ile benzer önlemler alınmıştır. Ülke genelinde "evde kal" uygulaması aktif hale gelmiş, belirli dönemlerde sokağa çıkma yasağı uygulanmıştır. Kurum ve işletmelerce verilen hizmetler belirli kurallara bağlanmış ve kısıtlamalar getirilmiştir. Belirli dönemlerde kongre, toplantı, konferans gibi faaliyetler geçici olarak ertelenmiş ve iş, eğitim-öğretim faaliyetleri çevrimiçi olanaklar ile sürdürülmüştür (Çınar, & Oğuz, 2020, Kutlu, 2020).

Ancak bu önlemlerin, fiziksel olarak daha hareketsiz bir yaşam tarzına geçişi teşvik ettiğine dair endişeler doğmuştur ve alınan önlemlerin ana sonucunun bireylerinin fiziksel aktivite düzeylerini azaltması olduğu görülmüştür (Meyer & ark. 2021, Mattioli & Ballerini Puviani, 2020, Stockwell & ark., 2021).

Maalesef her yaşta bireyin fiziksel aktiviteyi artırma veya aktif yaşam tarzlarını devam ettirme fırsatları, enfeksiyon bulaşma endişesi nedeniyle azalmıştır. Fiziksel inaktivite pek çok kronik hastalığın görülme riskini artırdığı için global anlamda pandemi olarak kabul edilmektedir. Covid-19 pandemisi öncesinde, dünyada on beş yaş ve üzerindeki bireylerin %31'inin fiziksel olarak inaktif olduğu ve yılda yaklaşık 3,2 milyon insanın fiziksel inaktivitenin risk oluşturduğu kronik hastalıklar nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir (Hallal & ark., 2012, Ding & ark., 2016). Kronik hastalıklar genellikle yaşlı popülasyonla ilişkilendirilir ancak, kronik hastalıklara bağlı gerçekleşen ölümlerin önemli bir kısmı 30-69 yaşları arasındadır (Andersen & Di Pietro, 2016). Fiziksel inaktivitenin kronik hastalıklara yakalanma riskini artırdığı göz önüne alındığında, Covid-19 enfeksiyonunun yayılımını engellemek nedeniyle alınan tedbirlerin durumu daha da

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,

kötüleştirebileceği düşünülebilir. Ayrıca Pandemi sürecinde çeşitli nedenlerle telefon, bilgisayar ve televizyon başında vakit geçirme sürelerinde artış olmuştur. Araştırmacılar pandemi sürecini takiben toplumu “sedanterizm pandemisi” olarak isimlendirdikleri yeni bir dönemin daha beklediğini vurgulamaktadır (Hall & ark., 2021, Chen & ark., 2020).

COVID-19 Pandemisi ve Fiziksel Aktivite

Viral enfeksiyonlardan korunmanın en etkili yöntemlerinden biri sağlıklı bir hayat tarzına sahip olmaktır. Kaliteli bir uyku, düzenli egzersiz yapmak ve sağlıklı beslenmeye özen göstermek önemlidir (Chen & ark., 2020). Literatürü fiziksel aktivite özelinde gözden geçirdiğimizde önceki çalışmalar bize düzenli ve yeterli fiziksel aktivite katılımının, immün sistemi destekleyerek enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rol üstlendiğini söylemektedir. Fiziksel egzersiz sırasında ve sonrasında; proinflatuar (TNF- α ve IL-1 β) ve antiinflatuar sitokinler (IL-4 ve IL-10) salınır, lenfosit dolaşımı artar yani fiziksel egzersizler, bağışıklık sisteminin bir modülatörü olarak işlev görür. Bu durumun düzenli olarak fiziksel aktivite yapan kişilerde gözlenen viral enfeksiyonların görülme sıklığı, semptom yoğunluğu ve mortalitenin daha düşük olmasında etkisi olduğu düşünülmektedir. İlk bağışıklık tepkisi, esas olarak makrofajları ve lenfositleri harekete geçiren tip I interferonlar tarafından verilir, ardından lenfosit hareketi gelir. Tip I interferon yanıtının baskılandığı enfeksiyon (ör. COVID-19 enfeksiyonu) durumlarından korunmada, bağışıklık sistemini güçlendirmede ve hazırlamada yardımcı bir araç olarak yeterli yoğunlukta düzenli fiziksel egzersiz önerilmektedir (Silveira & ark., 2020, Alkhatib, 2020).

Siu ve ark. orta ve şiddetli fiziksel aktivite katılımının 65 yaş altı bireylerde influenza riskini azalttığını, Wong ve ark düşük-orta frekanslı fiziksel aktivite katılımının influenza ile ilişkili mortaliteyi azalttığını rapor ederken, Laddu ve ark. COVID-19 pandemisi sürecinde immün sistem fonksiyonları açısından fiziksel aktivite katılımının önemini vurgulamaktadır (Siu, Campitelli & Kwong, 2012, Wong, 2008, Laddu & ark., 2021). Silveira ve ark. ise düzenli olarak 45 dakikaya kadar ve haftada 150 dakika kadar yapılacak orta yoğunluktaki (%30-60 VO₂max), egzersizin COVID-19 hastalarında antiinflatuar yanıtı güçlendirmede etkili olabileceğini bildirmiştir (Silveira & ark., 2020). Egzersizin immün sistem fonksiyonlarını iyileştirdiğini belirten pek çok araştırmaya karşın, uzun süren (>2 saat) ve yoğun egzersizin (VO₂max>%80), immün sistemi baskıladığı yönünde araştırmalar da mevcuttur. Bu araştırmalarda alt solunum yolu enfeksiyonlarında artış, doğal öldürücü hücrelerin (NK), T ve B lenfositlerinin ve nötrofillerin aktivitesinde azalma bildirilmiştir (Ferreira Silveira & ark., 2018, Leandro Silveira & ark., 2020).

Sonuç olarak egzersizin immün sistem üzerinde yaratacağı etki yapılacak egzersizin tipi, süresi ve yoğunluğu ile yakından ilişkili olabilir. İyi planlanmış bir egzersiz veya fiziksel aktivite COVID-19 pandemisi ile baş etmede etkili bir yöntem gibi görünmektedir. Pandeminin ek olarak yarattığı inaktivitenin zararlı etkilerinden korunmak ayrıca pandemi nedeniyle artan stres ve kaygı gibi psikolojik faktörlerle baş etmek içinde fiziksel aktivite yapılmasını önermek iyi bir seçenektir. Dünya Sağlık Örgütü, Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC), Amerikan Spor Hekimliği Birliği (ACSM), ve Amerika Kalp Birliği (AHA) Pandemi sürecinde evde bireyin düzenli fiziksel aktivite ve/veya rutin bir egzersiz programına devam etmesini önemli bir strateji olarak belirtilmiştir (World Health Organization, 2021, Centers for Disease Control and Prevention, 2021, ACSM, 2021, American Heart Association 2021).

COVID-19 pandemisinde virüsten korunma, bulaşma hızını ve yayılma oranını azaltma amacıyla pek çok tedbir alınmıştır. Ancak alınan tedbirlerin ev dışı fiziksel aktivite olanaklarını kısıtlamasının yanı sıra ve teknolojinin getirdiği avantajlar sayesinde de bireylerin oturma süreleri artmış ve yaşam tarzı genel olarak daha inaktif hale gelmiştir. Bu durum düzenli fiziksel aktivite yapma oranı düşük olan toplumumuz için başlı başına bir risk olarak düşünülebilir. Tipi, süresi ve yoğunluğu iyi planlanmış bir fiziksel aktivite bağışıklık sistemini güçlendireceği gibi aynı zamanda pandeminin yarattığı olumsuz psikolojik faktörlerle baş etmede yardımcı olacaktır. COVID-19 pandemisi veya bundan sonra yaşanabilecek pandemilerle baş etmede; bireylerin fiziksel

aktivitelerinin arttırılması, özel sağlık sorununa sahip bireylerin sağlık profesyonellerinden destek olarak fiziksel aktivitelerini planlaması önemli bir sağlık politikası olmalıdır.

KAYNAKÇA

ACSM. Staying active during the coronavirus pandemic. (10/12/2021 tarihinde https://www.exerciseismedicine.org/assets/page_documents/EIM_Rx%20for%20Health_%20Staying%20Active%20During%20Coronavirus%20Pandemic.pdf adresinden ulaşılmıştır).

Alkhatib, A. (2020) Antiviral functional foods and exercise lifestyle prevention of coronavirus. *Nutrients*, 12 (9), 2633.

American Heart Association. Working out while staying safe during the coronavirus outbreak. (10/12/2021 tarihinde <https://www.heart.org/en/news/2020/03/17/working-out-while-stayingsafe-during-the-coronavirus-outbreak> adresinden ulaşılmıştır).

Andersen, LB. Mota, J. Di Pietro, L. (2016) Update on the global pandemic of physical inactivity. *Lancet*, 388 (10051), 1255-1256.

Andrews, JL. Foulkes, L. Blakemore, SJ. (2020) Peer influence in adolescence: Public-health implications for COVID-19. *Trends in Cognitive Sciences*, 24 (8), 585-587.

British Broadcasting Corporation (2020). Coronavirus: the world in lockdown in maps and charts. (12/12/2021 tarihinde <https://www.bbc.co.uk/news/world-52103747> adresinden ulaşılmıştır).

Brug, J. Aro, AR. Oenema A. et al. (2004) SARS risk perception, knowledge, precautions, and information sources, the Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 10 (8), 1486-1489. Doi:10.3201/eid1008.040283

Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Daily life and coping. (10/12/2021 tarihinde https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/managing-stress-anxiety.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fmanaging-stressanxiety.html.adresinden ulaşılmıştır).

Chen, P. Mao, L. Nassis, GP. et al. (2020) Coronavirus disease (COVID-19): The need to maintain regular physical activity while taking precautions. *J Sport Health Sci*, 9, 1034.

Cortegiani, A. Ingoglia, G. Ippolito, M. et al. (2020) A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*, 57, 279-283.

Çınar, F. Oğuz, M. (2020) Türkiye'de Covid-19 pandemisine yönelik stratejilerin Swot analizi ile değerlendirilmesi. *Sağlık ve Sosyal Refah Araştırmaları Dergisi*, 2 (2), 1-11.

Ding, D. Lawson, KD. Kolbe Alexander, TL. et al. (2016) The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. *The Lancet*, 388 (10051), 1311-1324.

Ferreira, GA. Felipe, LC. Bertuzzi, R. et al. (2018) The effects of acute and chronic sprint-interval training on cytokine responses are independent of prior caffeine intake. *Front Physiol*, 9, 1-10.

Hall, G. Laddu, DR. Phillips, SA. et al. (2021) A tale of two pandemics: How will COVID-19 and global trends in physical inactivity and sedentary behavior affect one another? *Progress in Cardiovascular Diseases*, 64, 108.

Hallal, PC. Andersen, LB. Bull, FC. et al. (2012) Global Physical Activity Levels: Surveillance Progress, Pitfalls, and Prospects. *Lancet*, 380 (9838), 247-257.

Kutlu, R. (2020) Yeni koronavirus pandemisi ile ilgili öğrendiklerimiz, tanı ve tedavisindeki güncel yaklaşımlar ve Türkiye'deki durum. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 14 (2), 329-344.

Laddu, DR. Lavie, CJ. Phillips, SA. et al. (2021) Physical activity for immunity protection: Inoculating populations with healthy living medicine in preparation for the next pandemic. *Progress in cardiovascular diseases*, 64, 102.

Leandro, CG. Ferreira, E. Silva, WT. et al. (2020) Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation*, 27 (1), 75-78.

Mattioli, AV. Ballerini Puviani, M. (2020) Lifestyle at Time of COVID-19: How Could Quarantine Affect Cardiovascular Risk. *American Journal of Lifestyle Medicine*, 14 (3), 240-242.

Meyer, SM. Landry, MJ. Gustat, J. et al. (2021) Physical distancing \neq physical inactivity. *Transl Behav Med*, 11,941-944.

Silveira, MP. Silva Fagundes, KK. Bizuti, MR. (2021) Physical exercise as a tool to help the immune system against COVID-19: an integrative review of the current literature. *Clinical and experimental medicine*, 21 (1), 15-28.

Siu, E. Campitelli, MA. Kwong, JC. (2012) Physical Activity and Influenza-Coded Outpatient Visits, a Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 7 (6), e39518. doi:10.1371/journal.pone.0039518.

Stockwell, S. Trott, M. Tully, M. et al. (2021) Changes in physical activity and sedentary behaviours from before to during the COVID-19 pandemic lockdown: a systematic review. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 7 (1), e000960.

Wang, D. Hu, B. Hu, C. et al. (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323 (11), 1061-1069. Doi:10.1001/jama.2020.1585

Wong, CM. Lai, HK. Ou, CQ. et al. (2008) Is Exercise Protective Against Influenza-Associated Mortality? *PLoS ONE*, 3 (5), e2108. doi:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002108.

World Health Organization. WHO coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. (24/12/2021 tarihinde <https://covid19.who.int> adresinden ulaşılmıştır).

World Health Organization. (20/12/2021 tarihinde <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/noncommunicable-diseases/stay-physically-active-during-self-quarantine> adresinden ulaşılmıştır).

Cerrahi Alan Enfeksiyonları ve Önleme Stratejileri

Hülya SARAY KILIÇ¹
Fadime ÖZDEMİR KOÇAK²

Giriş

Gelişen teknoloji, sterilizasyon yöntemleri ve keşfedilen yeni antibiyotiklere rağmen sağlık bakım hizmetlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar hala güncel sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Ulusal sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlar sürveyans ağı (USHIESA) raporunda 1. 2. ve 3. basamak yoğun bakım ünitelerinde invaziv araç ilişkili enfeksiyon sürveyansı, ventilatör ilişkili pnömoni, kateter ilişkili idrar yolu enfeksiyonu ve santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu gibi farklı kategorilerde gelişen sağlık bakım hizmeti ilişkili enfeksiyon görülme durumu rapor edilmiştir. Bu raporda cerrahi alan enfeksiyonlarının ameliyat tipine göre gruplandırılması da yapılmıştır (Hekimoğlu & ark., 2021).

Cerrahi alan enfeksiyonu (CAE) cerrahi operasyondan sonraki bir ay veya implant cerrahisinden sonraki bir yıl içinde ortaya çıkan ve yaralanma bölgesini veya cerrahi yaralanmaların yakınına etkileyen enfeksiyonlar olarak tanımlanır (Adwan & ark., 2016). CAE anatomik konumlarına göre üç grup altında sınıflandırılır. Yüzeysel enfeksiyonlar, insizyonun etrafındaki deri veya deri altı dokuyu etkiler; derin enfeksiyonlar fasya ve kaslar gibi derin yumuşak dokuları etkiler; organ boşluğu enfeksiyonları, operatif prosedür sırasında açılan veya manipüle edilen cilt insizyonu, fasya veya kas tabakaları hariç vücudun herhangi bir bölümünü içeren enfeksiyon tipidir (Akhi & ark., 2015). CAE'lerin oluşmasını çeşitli faktörler etkiler. Bu faktörler hasta faktörleri, ameliyat öncesi faktörler, ameliyat sırası faktörler ve ameliyat sonrası faktörler olarak kategorize edilir (Alfonso-Sanchez & ark., 2017). CAE, bir hastane ortamında tüm nazokomiyal enfeksiyonların %14-16'sına ve cerrahi hastalardaki nazokomiyal enfeksiyonların %2,5 ila %41,9'una yaklaşan, yoğun bakım ünitesi enfeksiyonlarından ve idrar yolu enfeksiyonlarından sonra en sık bildirilen üçüncü nazokomiyal enfeksiyondur. Gelişmekte olan ülkelerde, tüm cerrahi prosedürlerin yaklaşık %5,6'sında CAE geliştiği bildirilmiştir (Behera ark., 2021). Cerrahi enfeksiyonların heterojen doğası nedeniyle, CAE'lerin epidemiyolojisi ile ilgili çalışmalar çok zordur. İnsidans, cerrahi prosedürler, hastaneler, hastalar ve cerrahlar arasında büyük farklılıklar gösterir. Enfeksiyon kontrol tekniklerindeki gelişmelere ve cerrahi uygulamalardaki teknik ilerlemelere rağmen, bu enfeksiyonlar, gelişmiş modern tesislere sahip hastanelerde bile hala morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. CAE'ler CAE insidansı, cerrahi prosedüre, kullanılan sürveyans kriterlerine ve veri toplama kalitesine bağlı olarak cerrahi hastalarda %20'ye kadar çıkmaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonları, hastanede kalış süresinin uzamasına, ek tanılmalara gerektirmesine, daha terapötik antibiyotik tedavisine ve nadir de olsa ek cerrahi müdahaleler gerektirmesine neden olduğu için maliyetlerin yükselmesine de neden olmaktadır (Adwan & ark., 2016).

CAE'ler genellikle polimikrobiyaldir ve bu enfeksiyonların mikrobiyolojisi, aeroblar ve anaerob organizmalar da dahil olmak üzere nadiren statiktir. *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae* familyasının üyeleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* ssp., *Streptococcus* spp. ve *Acinetobacter* spp. baskındır (Akhi & ark., 2015). Ayrıca, fungal kaynaklı enfeksiyonlar da görülmektedir (Ateş & ark., 2019).

¹ Dr.Öğr.Üyesi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi

² Doç.Dr., Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi,

Son yıllarda, bu alanda CAE'lerin azaltılması üzerinde etkisi olabilecek önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bunlar arasında daha etkili cerrahi sterilizasyon prosedürleri, laminar akış, yüksek verimli partikül emici (HEPA) filtreler, ultraviyole radyasyon, hava yenileme, nem kontrolü, diferansiyel sıcaklık ve hava basıncı, partikül sayımı, yüzey koloni sayımı ve antibiyotik profilaksisi yer almaktadır (Alfonso-Sanchez & ark., 2017)

Cerrahi alan enfeksiyonuna neden olan gruplar

Cerrahi alan enfeksiyonuna Gram + bakterilerin Gram – bakterilerden daha fazla etken olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir (Ateş & ark., 2019). CAE'larına neden olan bakteriyal gruplar aerob veya anerob olmaları cerrahi alanın bulunduğu anatomiye göre değişiklik göstermektedir (Akhi & ark., 2015; Sugiura & ark., 2015; Adwan & ark., 2016). Fungal enfeksiyonların görülme sıklığı bakteriyal enfeksiyonlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir (Ballus & ark., 2015).

En sık izole edilen organizmalar *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), koagülaz negatif stafilokoklar (CNS), *Enterococcus* sp. ve *Escherichia coli* (*E. coli*); ancak izole edilen patojenler cerrahi prosedüre bağlıdır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA), çoklu ilaca dirençli patojenler ve diğerleri gibi antibiyotige dirençli patojenlerin ortaya çıkması nedeniyle CAE insidansında artışa neden olmuştur. Diğer tip CAE patojenleri, sağlık çalışanları, ameliyathane ortamı, aletler ve kullanılan malzemeler gibi dışsal kaynaklardan ortaya çıkabilir. Bu tür patojenler ağırlıklı olarak özellikle stafilokoklar ve streptokoklar gibi Gram-pozitif aerobik mikroorganizmalardır (Adwan & ark., 2016).

Ameliyat sonrası yatan 64 hastadan alınan örneklerden toplam 80 bakteri izole edilmiştir. Örneklerin 48'inde (%75) monomikrobiyal üreme, 16'sında (%25) polimikrobiyal üreme görüldüğü belirtilen çalışmada en baskın *Staphylococcus aureus* bakterisi (%25) olduğu bildirilmiştir. Daha sonra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis* ve *Klebsiella aerogenes* olduğu belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlarda, izolatların 56'sının (%70) çoklu ilaca dirençli olduğu belirlenmiştir (Anthony & ark., 2010).

100 cerrahi prosedürle ardışık 94 hastadan mikrobiyolojik analizler için ameliyat öncesi, cerrahi alan temizlenmeden hemen önce, ameliyat bitiminde ve ameliyat sonrası 1. ve 2. günler olmak üzere dört farklı zaman aralığında sürüntü alınmıştır. 100 cerrahi yaradan 387 deri bakteri örneği elde edilmiş ve bunlar arasında en yaygın bakteriler koagülaz negatif stafilokoklar, *Corynebacterium* türleri ve *Propionibacterium* türleri olduğu belirlenmiştir. CAE insidansı %21 olarak tespit edilmiştir. Çok değişkenli analiz, ikinci postopta yüksek bakteri yükünün olduğunu ortaya koymuştur (Turtiainen ark., 2014)

Filistin, Nablus'taki Rafidia Hastanesi'nde ameliyat sonrası yara enfeksiyonu gelişen hastalardan otuz yara sürüntü örneği alınmış ve elde edilen izolatlar standart mikrobiyolojik yöntemlere göre tanımlanmıştır. Antibiyotik duyarlılık testi ile birlikte tanımlama amacıyla ERIC-PCR yöntemi uygulanmıştır. Bu araştırmanın sonuçları ile cerrahi alan enfeksiyonlarında patojen prevalansının *E. coli*, *S. aureus*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp. ve *Acinetobacter* sp. olduğu gösterilmiştir (Adwan ve ark., 2016).

Ateş ve ark. yaptığı çalışmada 67 hastadan örnek alınmış ve hastaların % 61'inde Gram (-) bakteri, % 25.5'inde Gram (+) bakteri ve % 4.5'inde mantar üremesine bağlı enfeksiyon gelişiminin olduğu belirlenmiştir (Ateş & ark., 2019).

2010 ile 2014 yılları arasında cerrahi yoğun bakım ünitesinde sekonder veya tersiyer peritonit tanısı konan 305 hasta incelenmiş ve sürüntü yöntemiyle mikrobiyolojik örnekleme yapılmıştır. Yaşları 64.4 ± 14.3 olan 162 hastada (%53.1) CAE belirlenmiş, bunların 200'ünün erkek (%64.6) olduğu tespit edilmiştir. *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* ve *Candida* spp. en sık izole edilen mikroorganizmalar olduğu, ancak gram-pozitif kokların daha yoğun olarak enfeksiyona neden olduğu tespit edilmiştir. CAE'lerden izole edilen mikroorganizmaların, yoğun bakım ünitesi

hastalarında daha yüksek antibiyotik direnci insidansı (%64.9) ile ilişkili olduğu görülmüştür (Ballus & ark., 2015).

Özellikle CAE'na neden olan bakteriyel gruplarda gelişen antibiyotik direnci tedavi süresini uzatması ve mortalite oranını artırması nedeniyle önemli sorunlar arasında yer almaktadır. Akhi & ark. yaptığı çalışmada 100 cerrahi alan örneğinden toplam 194 bakteri suşu izole edilmiştir. Bu örneklerden izole edilen baskın aerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler; *Enterobacteriaceae* familyasının üyeleri olup, bunu sırasıyla *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter* spp., *Enterococcus* spp., koagülaz negatif *Staphylococcus* spp. ve hemolitik olmayan streptokoklar olduğu belirlenmiştir. Anaerobik bakteri olarak *Bacteroides fragilis* ve *Clostridium perfringens* izole edilmiştir. Anaerobik izolatlar arasında en dirençli bakteri *B. fragilis* olduğu tespit edilmiştir. Tüm Gram-pozitif izolatlar vankomisine ve linezolide duyarlı iken, *Enterobacteriaceae*'nin çoğu imipenem'e duyarlılık gösterdiği yapılan bu çalışma ile ortaya konmuştur (Akhi & ark., 2015).

Etiyopya'da, farklı hastanelerden Ekim 2013 ile Mart 2014 arasında 107 cerrahi alan enfekte hastadan alınan örnekler uygun kültür ortamına aktarılmış ve %84,1'i kültür pozitif olarak elde edilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testi Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. *E. coli* en sık izole edilen organizma iken bunu çoklu ilaca dirençli *Acinetobacter* türleri izlemiştir. Gram negatif izolatların 58'den fazlası çoklu antibiyotik direnci gösterdiği belirlenmiştir (Dessie & ark., 2016).

Kültür negatif cerrahi alan enfeksiyonu, "cerrahi alan enfeksiyonunun tüm klinik belirtilerini taşıyan ancak konvansiyonel kültürde "bakteri üremesi olmayan" hasta olarak tanımlanmakta ve mikrobiyoloji laboratuvar çalışmalarında bir sorun olarak belirtilmektedir. Bazı çalışmalarda bildirildiği gibi, bu tür "kültür negatif CAE'lerin" insidansı, klinik enfeksiyon belirtileri mevcut olsa bile kültürlerin bakteri üremesi göstermediği durumlarda %30'a kadar çıkabildiği bildirilmiştir. Çoğu anaerobik bakteri kolonisi genellikle rutin kültür ortamlarında gelişme göstermez ve özel beslenme gereksinimleri olan güç üreyen bakteriler (örn. *Propionibacterium acnes*), özel beslenme gereksinimleri karşılanmadıkça rutin kültür ortamlarında çoğunlukla tespit edilememektedir. Bu faktörlerin yanı sıra, uzun süreli antibiyotik tedavisi sonrası numune alınması, canlı fakat kültür edilemeyen (VBNC) bakterilerin varlığı veya numunede kültür edilemeyen bakterilerin varlığı da kültür negatif CAE'lere yol açtığı belirtilmiştir (Behera & ark., 2021).

Behera ark. yapmış olduğu çalışmada, moleküler araçlar kullanarak hastanede yatan hastaların kültür negatif cerrahi alan enfeksiyonlarını belirlemeye çalışmıştır. 72 saat inkübasyondan sonra geleneksel aerobik kültürde yara sürüntüleri/aspiratı negatif olan ameliyat sonrası CAE'li 97 hasta, 16S rRNA genine özgü geniş aralıklı PCR ile analiz edilmiştir. Amplifiye edilen DNA fragmanları, Sanger DNA dizileme yöntemi ile dizilenmiş ve dizinin homolojisi, NCBI BLAST (NCBI, ABD) kullanılarak eşleştirilmiştir. 97 hastadan 16S rRNA tabanlı geniş aralıklı PCR testi sonucunda, 53 örnekten 29 izolattan canlı ancak kültür edilemeyen bakteri (VBNC) olduğu, 7'si zorunlu anaeroblar ve 13'ü kültürülenemeyen bakteriler olduğu ve 4 örneğin ise poli bakteriyel enfeksiyon olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışma, CAE hastalarında herhangi bir VBNC, anaerob ve kültür edilemeyen bakterinin varlığını saptamada, bakterinin kültürde ne kadar iyi üreyip üreyemediğine bakılmaksızın PCR testinin yararlılığını vurgulamaktadır. Daha iyi hasta bakımı için Gram boyasının pozitif olduğu yerlerde VBNC ve kültür edilemeyen bakterileri saptamak için konvansiyonel kültürle birlikte anaerobik kültür sistemi ve PCR teşhisinin kullanılması için önlemler alınması gerektiği ifade edilmektedir (Behera ark., 2021)

Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi

Cerrahi alan enfeksiyonları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, yeniden yatışlara, morbidite, mortalite ve maliyet artışına yol açmaktadır (O'Hara & ark., 2018; Moffatt-Bruce, 2019; Uslu Yuvacı & ark., 2020). Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde kurumlarda birçok faktör

değerlendirilerek önleme uygulamaları yürütülmektedir. Sağlık kuruluşunun veya hastanın durumuna göre bu uygulamalarda farklılıklar olsa da temelde yürütülen uygulamalar benzer özellikler taşımaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonlarının yaklaşık olarak yarısının kanıta dayalı stratejiler kullanılarak önlenebilir olduğu tahmin edilmektedir (Berríos-Torres & ark., 2017). Yapılan geniş örneklemlerle bir kohort çalışmasına göre cerrahi alan enfeksiyonu önleme protokolleri gelir düzeylerine bakılmaksızın tüm ülkelerde uygulanabilir olduğu belirtilmektedir (Allegranzi & ark., 2018).

Cerrahi hemşirelerinin cerrahi alan enfeksiyonlarının gelişmesini önlemeye yönelik olarak ameliyat öncesi, sırası ve sonrası dönem ile ilgili olarak sorumlulukları vardır (Kalkan & Karadağ, 2017). Yapılan bir çalışmada hemşirelerin cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde kanıta dayalı uygulamaların kullanılması hakkında bilgi düzeylerinin orta seviyenin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Yıldırım Tank & ark., 2019). Fakat başka bir çalışmada ameliyat öncesi kıl temizliği ile ilgili cerrahi hemşirelerinin bilgi düzeylerinin yeterli olmadığı belirtilmektedir (Yılmaz Güven & ve ark., 2022). Ameliyathane hemşireleri ile yapılan bir çalışmada da hemşirelerin cilt dezenfeksiyonunu, bakteriyel kontaminasyon ve cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesi için en önemli uygulama olarak kabul ettiği ve cilt dezenfeksiyon işleminden sonra hastaların cildinin steril olduğuna inandıkları tespit edilmiştir. Cilt dezenfeksiyonunun bakteri üremesini önemli ölçüde azaltmasına rağmen bu bilgi kesin değildir (Wistrand & ark., 2022). Hemşire, cerrah, anestezi uzmanı ve teknisyenlerinden oluşan ameliyathane ekibi ile yürütülen bir diğer çalışmada katılımcıların cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik bilgilerinin yeterli düzeyde olmadığı tespit edilmiş ve bilgi düzeylerinin artırılması için eğitimler planlanması önerilmiştir (Işık Andsoy & Erbozkurt Çetin, 2020). Bu nedenlerle sağlık çalışanlarının cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde yer alan uygulama stratejilerini güncellemeleri gerekmektedir.

Cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde profilaktik antibiyotiklerin kullanımı, ameliyat öncesi tüylerin uygun yöntemler ile temizlenmesi, normotermi ve kan glukoz düzeyinin kontrolü gibi uygulamalar yer almaktadır (Moffatt-Bruce, 2019). Ameliyat öncesi hastanede kalış, premorbid hastalık, ameliyat öncesi ve sonrası hastanede kalış, ASA skoru ve yara tipi, cerrahi alan enfeksiyonunun bağımsız belirleyicileri olduğundan ameliyat öncesi ve sonrası yatış süreleri mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır (Mezemir & ark., 2020). Literatürde ameliyat öncesi yaş, obezite, malignite, diyabet ve hipertansiyon gibi risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve buna göre önlemlerin alınması önerilmektedir (Uslu Yuvacı & ark., 2020). Ayrıca CAE'lerinin önlenmesinde temel uygulamalardan birisi el yıkamadır. El yıkama cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde en maliyet etkin ve kolay olan uygulamadır (Aygün & Yaman, 2020). Bunun yanında beslenmenin cerrahi alan enfeksiyonlarından korunmada önemli olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi yetersiz beslenen hastalarda cerrahi alan enfeksiyonu gelişme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür (Tsantes & ark., 2020). Ameliyat öncesi cilt hazırlığı cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde önemi vurgulanan diğer uygulamalardan bir tanesidir. Yapılan bir meta analizde cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesinde cilt hazırlığında klorheksidinin povidon iyottan daha üstün olduğu tespit edilmiştir (Chen & ark., 2020). Tüylerin temizlenmesi konusunda da ameliyattan bir gün önce değil, ameliyat günü alınması önerilmektedir. Tüylerin hiç alınmamış olması durumunda tıraş bıçağı kullanılmasına kıyasla daha az cerrahi alan enfeksiyonu görüldüğü belirtilmektedir (Tanner & Melen, 2021). Ayrıca ameliyat esnasında hastanın hipotermik olması ameliyatın başarısını olumsuz olarak etkileyebilir ve ameliyat sonrası komplikasyonlara yol açabilir (Çakır & Çilingir, 2018). Bu nedenle hastanın ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında vücut sıcaklığının kontrolü ve hipotermi önlenmesi gereklidir.

Hastalık Korunma ve Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) tarafından Sağlık Hizmeti Enfeksiyon Kontrol Uygulamaları Danışma Komitesine ait cerrahi alan enfeksiyonunun önlenmesine yönelik 2017 yılında bir kılavuz yayınlanmıştır (Berríos-Torres & ark., 2017). Bu kılavuzun devamında 2018 yılında bir güncelleme yapılmış ve cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesine yönelik uygulamalar belirtilmiştir (O'Hara & ark., 2018). Bu kılavuzlara göre cerrahi alan enfeksiyonlarının önlenmesinde şu uygulamalar yer almalıdır; (1)

Parenteral antimikrobiyal profilaksi, (2) Parenteral olmayan antimikrobiyal profilaksi, (3) Glisemi kontrolü, (4) Normotermi, (5) Oksijenasyon ve (6) Antiseptik profilaksisidir (Berríos-Torres & ark., 2017; O'Hara & ark., 2018).

Perioperatif dönemde antibiyotik profilaksisi, neredeyse tüm cerrahi prosedürler için bakım standardıdır (Anesi & ark., 2018). İnsizyon öncesi uygulanan profilaktik intravenöz antibiyotikler cerrahi alan enfeksiyonu riskini azaltmada yararlıdır (Liu & ark., 2018). Yapılan bir meta analizde ameliyat sonrası antibiyotik profilaksisine devam etmenin yararlı olduğuna dair bir kanıt tespit edilemediği ve CAE insidansını azaltmada herhangi bir ek fayda sağlamadığı belirtilmektedir (de Jonge & ark., 2020). CAE için yüksek risk taşıyan hastalarda antibiyotik profilaksisinin yaygın olarak izole edilen organizmaları hedef alacak şekilde uyarlanması önerilmektedir (Alkaaki & ark., 2019). Planlı kolorektal cerrahide oral ve intra venöz antibiyotik profilaksisi ile mekanik bağırsak hazırlığı kombine olarak kullanıldığında CAE sıklığının azaltılmasında etkin olarak kullanılabilir (McSorley & ark., 2018). Topikal vankomisin tozu ile birlikte seyreltik povidon-iyot lavaj protokolü yüksek riskli total eklem artroplastisi hastalarında periprostetik eklem enfeksiyonu insidansının azaltılmasında güvenle kullanılabilir (Iorio & ark., 2020).

Güncellenen kılavuza göre CAE'larının önlenmesinde gereksiz olduğu belirlenen stratejiler şu şekildedir: cerrahi kapatma sonrası antimikrobiyal profilaksi (temiz ve temiz kontamine prosedürler için), cerrahi insizyona uygulanan topikal antimikrobiyal ajanlar, otolog, trombosit zengin plazma, ameliyat sırası cilt hazırlığını takiben antimikrobiyal örtücü ve antisepsi için plastik yapışkan örtüler, prostetik eklem artroplastisi geçiren hastalar için gerekli kan ürünlerinin transfüzyonunun durdurulmasıdır (O'Hara & ark., 2018).

Negatif basınçlı yara tedavisinin kullanılması hasta zararını ve sağlık bakım maliyetlerini önemli ölçüde artıran bir komplikasyon olan cerrahi alan enfeksiyonu riskini önemli ölçüde azaltmaktadır (Javed & ark., 2019). Yapılan bir çalışmada negatif basınçlı yara tedavisi ile geleneksel pansumanlara göre cerrahi alan enfeksiyonları riskinde yaklaşık %40'lık bir azalma görülmüştür (Shiroky & ark., 2020). Ameliyat sonrası profilaktik olarak negatif basınçlı yara pansumanı ile tedavi edilen kişilerde, standart pansumanlarla tedavi edilen kişilere göre daha az CAE görülmektedir (Norman & ark., 2022). Ancak bazı çalışmalara göre standart yara pansumanı ile negatif basınçlı yara tedavisi karşılaştırıldığında derin CAE oranında anlamlı bir farkın olmadığı belirtilmektedir (Costa & ark., 2020). Yapılan bir meta analizde de laparotomiye takiben rutin CAE profilaksisi için negatif basınçlı yara tedavisinin benimsenmesinin şu anda desteklenmediği ifade edilmiştir (Kuper & ark., 2020).

Sonuç olarak gelişen teknoloji, sterilizasyon yöntemleri ve keşfedilen yeni antibiyotiklere rağmen sağlık bakım hizmetlerine bağlı gelişen enfeksiyonlar hala güncel sağlık problemleri arasında yer almaktadır. Cerrahi alan enfeksiyonları hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına, yeniden yatışlara, morbidite, mortalite ve maliyet artışına yol açmaktadır. Buna rağmen cerrahi alan enfeksiyonları önlenabilir bir durumdur. Bu nedenle sağlık çalışanlarının cerrahi alan enfeksiyonlarını önleme stratejileri konusunda bilgilerini düzenli olarak güncellemeleri önerilmektedir.

KAYNAKÇA

Adwan, G., Abu Hasan, N., Sabra, I., Sabra, D., Al-butmah, S., Odeh, S., ... & Badran, H. (2016) Detection of bacterial pathogens in surgical site infections and their antibiotic sensitivity profile. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 5(5), 75-82.

Akhi, M. T., Ghotaslou, R., Beheshtirouy, S., Asgharzadeh, M., Pirzadeh, T., Asghari, B., ... & Memar, M. Y. (2015) Antibiotic susceptibility pattern of aerobic and anaerobic bacteria isolated from surgical site infection of hospitalized patients. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(7) e20309. <https://doi.org/10.5812%2Fjjm.20309v2>

Alfonso-Sanchez, J. L., Martinez, I. M., Martín-Moreno, J. M., González, R. S., & Botía, F. (2017) Analyzing the risk factors influencing surgical site infections: the site of environmental factors. *Canadian Journal of Surgery*, 60(3), 155. <https://doi.org/10.1503/cjs.017916>

Alkaaki, A., Al-Radi, O. O., Khoja, A., Alnawawi, A., Alnawawi, A., Maghrabi, A., ... & Aljiffry, M. (2019) Surgical site infection following abdominal surgery: a prospective cohort study. *Canadian Journal of Surgery*, 62(2), 111. DOI: 10.1503/cjs.004818

Allegranzi, B., Aiken, A. M., Kubilay, N. Z., Nthumba, P., Barasa, J., Okumu, G., ... & Berenholtz, S. M. (2018) A multimodal infection control and patient safety intervention to reduce surgical site infections in Africa: a multicentre, before–after, cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 18(5), 507-515. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30107-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30107-5)

Anesi, J. A., Blumberg, E. A., & Abbo, L. M. (2018) Perioperative antibiotic prophylaxis to prevent surgical site infections in solid organ transplantation. *Transplantation*, 102(1), 21-34. DOI: 10.1097/TP.0000000000001848

Anthony, A., Anthony, I., & Jacob, S. (2010). Studies on multiple antibiotic resistant bacterial isolated from surgical site infection. *Scientific Research and Essays*, 5(24), 3876-3881.

Ateş, S., Nazık, S., Şahin, A. R., Kardaş, F., & Erdoğan, A. (2019) Cerrahi alan enfeksiyonlarının değerlendirilmesi. *Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 14(1), 16-19. <https://doi.org/10.17517/ksutfd.467381>

Aygın, D., & Yaman, Ö. (2020) Cerrahi Alan Enfeksiyonlarını Önlemede El Yıkama Tekniklerinin Yeri ve Önemi. *Sakarya Tıp Dergisi*, 10(3), 520-527.

Ballus, J., Lopez-Delgado, J. C., Sabater-Riera, J., Perez-Fernandez, X. L., Betbese, A. J., & Roncal, J. A. (2015) Surgical site infection in critically ill patients with secondary and tertiary peritonitis: epidemiology, microbiology and influence in outcomes. *BMC infectious diseases*, 15(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1050-5>

Behera, H. S., Chayani, N., Bal, M., Khuntia, H. K., Pati, S., Das, S., & Ranjit, M. (2021) Identification of population of bacteria from culture negative surgical site infection patients using molecular tool. *BMC surgery*, 21(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12893-020-01016-y>

Berrios-Torres, S. I., Umscheid, C. A., Bratzler, D. W., Leas, B., Stone, E. C., Kelz, R. R., ... & Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. (2017) Centers for disease control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA surgery*, 152(8), 784-791. doi:10.1001/jamasurg.2017.0904

Chen, S., Chen, J. W., Guo, B., & Xu, C. C. (2020) Preoperative antisepsis with chlorhexidine versus povidone-iodine for the prevention of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*, 44(5), 1412-1424. <https://doi.org/10.1007/s00268-020-05384-7>

Costa, M. L., Achten, J., Knight, R., Bruce, J., Dutton, S. J., Madan, J., ... & WHIST Trial Collaborators. (2020) Effect of incisional negative pressure wound therapy vs standard wound

dressing on deep surgical site infection after surgery for lower limb fractures associated with major trauma: the WHIST randomized clinical trial. *Jama*, 323(6), 519-526. doi:10.1001/jama.2020.0059

Çakır, G., & Çilingir, D. (2018) Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının Önlenmesinde Ameliyat Sürecinde Normoterminin Sağlanması. *Anadolu Hemşirelik Ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 21(2), 137-143.

Dessie, W., Mulugeta, G., Fentaw, S., Mihret, A., Hassen, M., & Abebe, E. (2016) Pattern of bacterial pathogens and their susceptibility isolated from surgical site infections at selected referral hospitals, Addis Ababa, Ethiopia. *International journal of microbiology*, 2016. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/2418902>

Hekimoğlu, C.H., Batır, E., Yıldırım Gözel, E. & Altun, D. (2021) Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Ağı (Ushiesa) Özet Raporu 2020. *Ministry of Health, Turkey*. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.34844.41602>

Iorio, R., Yu, S., Anoushiravani, A. A., Riesgo, A. M., Park, B., Vigdorichik, J., ... & Schwarzkopf, R. (2020) Vancomycin powder and dilute povidone-iodine lavage for infection prophylaxis in high-risk total joint arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*, 35(7), 1933-1936. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.02.060>

Işık Andsoy, I. & Bozkurt Çetin, E. (2020) Ameliyathane çalışanlarının cerrahi sürece ilişkin cerrahi alan enfeksiyonları risk faktörleri bilgi durumunun belirlenmesi. *Cerrahi Ameliyathane Steril Enfeksiyon Kontrol Hemşireliği Dergisi*, 1(3), 1-14.

Javed, A. A., Teinor, J., Wright, M., Ding, D., Burkhart, R. A., Hundt, J., ... & Weiss, M. J. (2019) Negative pressure wound therapy for surgical-site infections: a randomized trial. *Annals of Surgery*, 269(6), 1034-1040. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003056

de Jonge, S. W., Boldingh, Q. J., Solomkin, J. S., Dellinger, E. P., Egger, M., Salanti, G., ... & Boermeester, M. A. (2020) Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(10), 1182-1192. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30084-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30084-0)

Kalkan, N., & Karadağ, M. (2017) Cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemede güncel yaklaşımlar ve hemşirelere yönelik önleme girişimleri algoritması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6(4), 280-289.

Kuper, T. M., Murphy, P. B., Kaur, B., & Ott, M. C. (2020) Prophylactic negative pressure wound therapy for closed laparotomy incisions: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of surgery*, 271(1), 67-74. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003435

Liu, Z., Dumville, J. C., Norman, G., Westby, M. J., Blazeby, J., McFarlane, E., ... & Cheng, H. Y. (2018) Intraoperative interventions for preventing surgical site infection: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). DOI: 10.1002/14651858.CD012653.pub2.

McSorley, S. T., Steele, C. W., & McMahan, A. J. (2018) Meta-analysis of oral antibiotics, in combination with preoperative intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation the day before surgery, compared with intravenous antibiotics and mechanical bowel preparation alone to reduce surgical-site infections in elective colorectal surgery. *BJs open*, 2(4), 185-194. DOI: 10.1002/bjs5.68

Mezemir, R., Seid, A., Gishu, T., Demas, T., & Gize, A. (2020) Prevalence and root causes of surgical site infections at an academic trauma and burn center in Ethiopia: a cross-sectional study. *Patient safety in surgery*, 14(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13037-019-0229-x>

Moffatt-Bruce, S. D. (Ed.). (2019) *Structural Approaches to Address Issues in Patient Safety*. Emerald Group Publishing.

Norman, G., Shi, C., Goh, E. L., Murphy, E. M., Reid, A., Chiverton, L., ... & Dumville, J. C. (2022) Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). DOI: 10.1002/14651858.CD009261.pub7.

O'Hara, L. M., Thom, K. A., & Preas, M. A. (2018) Update to the Centers for Disease Control and Prevention and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection (2017): a summary, review, and strategies for implementation. *American journal of infection control*, 46(6), 602-609. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2018.01.018>

Shiroky, J., Lillie, E., Muaddi, H., Sevigny, M., Choi, W. J., & Karanicolas, P. J. (2020) The impact of negative pressure wound therapy for closed surgical incisions on surgical site infection: a systematic review and meta-analysis. *Surgery*, 167(6), 1001-1009. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.01.018>

Sugiura, T., Mizuno, T., Okamura, Y., Ito, T., Yamamoto, Y., Kawamura, I., ... & Uesaka, K. (2015) Impact of bacterial contamination of the abdominal cavity during pancreaticoduodenectomy on surgical-site infection. *Journal of British Surgery*, 102(12), 1561-1566. <https://doi.org/10.1002/bjs.9899>

Tanner, J., & Melen, K. (2021) Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane database of systematic reviews*, (8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004122.pub5>

Tsantes, A. G., Papadopoulos, D. V., Lytras, T., Tsantes, A. E., Mavrogenis, A. F., Koulouvaris, P., ... & Bonovas, S. (2020) Association of malnutrition with surgical site infection following spinal surgery: systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*, 104(1), 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.015>

Turtiainen, J., Hakala, T., Hakkarainen, T., & Karhukorpi, J. (2014) The impact of surgical wound bacterial colonization on the incidence of surgical site infection after lower limb vascular surgery: a prospective observational study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 47(4), 411-417. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejvs.2013.12.025>

Uslu Yuvacı, H., Aslan, M. M., Elif, K. Ö. S. E., Paker, M. K., & Cevrioğlu, A. S. (2020) Obstetrik ve Jinekolojik Operasyonlarda Cerrahi Alan Enfeksiyonları İle İlgili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 5(1), 41-48. <https://doi.org/10.26453/otjhs.600815>

Wistrand, C., Falk-Brynhildsen, K., & Sundqvist, A. S. (2022) Important interventions in the operating room to prevent bacterial contamination and surgical site infections. *American journal of infection control*, 50(9), 1049-1054. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.12.021>

Yıldırım Tank, D., Çelik, S., Karahan, E., & Taşdemir, N. (2019) Ameliyathane kaynaklı cerrahi alan enfeksiyonlarını önlemeye ilişkin ameliyathane hemşirelerinin bilgi düzeyleri. *Sağlık Bilimleri Ve Meslekleri Dergisi*, 6(2), 299-309. DOI:10.17681/hsp.458122

Yılmaz Güven, D., Bulut, H., & Şimar, S. (2022) Cerrahi Kliniklerde Çalışan Hemşirelerin Cerrahi Alan Enfeksiyonunu Önlemede Ameliyat Öncesi Kıl Temizliğine Yönelik Bilgi Düzeyleri. *Black Sea Journal of Health Science*, 5(1), 18-23. doi: 10.19127/bshealthscience.919381

Çocuklarda Hipernatremi ve Tedavi Yaklaşımları

İsmail Topal¹
Tülin Çataklı²

GİRİŞ

Hipernatremi tipik olarak 150 mEq/L'den yüksek serum veya plazma sodyumu olarak tanımlanır. Pediatrik hipernatremi nadir görülen bir elektrolit anormalliği olmasına rağmen, şiddetli hipernatremisi olan hastalarda, özellikle serum sodyumunda akut ve hızlı değişiklikler olan hastalarda önemli nörolojik hasar olabilir.

EPİDEMİYOLOJİ

Pediatrik hipernatreminin gerçek insidansı bilinmemektedir, çünkü yayınlanan veriler hastanede yatan çocuklara dayanmaktadır.

Örnek olarak, bir İskoç çalışması, 1996'dan 2006'ya kadar olan bir çalışma döneminde iki haftalıktan büyük tüm pediatrik hastaneye yatışlar için genel hipernatremi insidansını (plazma sodyum >150 mEq/L olarak tanımlanır) yüzde 0.04 olarak bildirmiştir (1). Bununla birlikte, iki haftalıktan küçük yenidoğanlarda hipernatremi riski yüzde 0,4'lük bir insidansla 10 kat daha fazlaydı. Yenidoğanlardaki hipernatremi sadece anne sütüyle beslenen aşırı kilo kaybı (su kaybı) olan bebeklerde görülmüştür. Anne sütüyle beslenen bebeklerde neonatal hipernatremi insidansı önceki çalışmalarda bildirilenden daha yüksekti (yüzde 0.03 ila 0.07). İki hafta ile 17 yaş arasındaki daha yaşlı hastalarda, başvuru anında hipernatreminin en yaygın nedeni gastroenterit veya sistemik enfeksiyona bağlı aşırı su kaybıydı. Bununla birlikte, bu kohortta, özellikle sistemik enfeksiyonu olan veya kalp ameliyatı geçiren hastalarda, hastanede yatış sırasında hipernatreminin gelişmesi daha yaygındı. Ek olarak, hastaların yaklaşık üçte birinde altta yatan nörolojik bir durum vardı.

PATOFİZYOLOJİ

Hipernatremi, vücudun suyu işlemesindeki bir dengesizlikten kaynaklanır ve bu, toplam vücut suyuna göreceli olarak etkili plazma ozmolalitesi (tonisite) fazlalığı ile sonuçlanır. Plazma tonisitesi, esas olarak hücre dışı boşluktaki sodyum tuzlarından kaynaklanan hücre zarını kolayca geçmeyen çözünen maddelerin konsantrasyonu olarak tanımlanır. Sonuç olarak, tonisiteyi değerlendirmek için serum veya plazma sodyum kullanılır. Plazma tonisitesini tahmin etmek için kullanılan formüllerde, üre (etkisiz bir ozmol) dahil edilmez.

- Plazma tonisitesi = $2 \times [\text{Na}] + [\text{glukoz}]/18$ (eğer glukoz mg/dL olarak ölçülürse)
- Plazma tonisitesi = $2 \times [\text{Na}] + [\text{glukoz}]$ (eğer glukoz mmol/L olarak ölçülürse)

Plazma tonisitesi, su tutulmasını teşvik eden arka hipofizden antidiüretik hormonun (ADH) salınması ve susuzluğa neden olan su alımı ile sıkı bir şekilde düzenlenir. Plazma tonisitesine ve su dengesine aracılık eden bu homeostatik mekanizmalar yetişkinlerde ve çocuklarda benzerdir ve yaşa göre değişmeyen 135 ile 145 mEq/L arasında normal bir plazma sodyum aralığı ile

¹ SBÜ. Trabzon Tıp Fakültesi Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri A.D.

² Özel Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri A.D.

sonuçlanır. Hipernatremiye en sık olarak, çocuklarda en yaygın gastrointestinal sıvı kaybına bağlı olan su kayıplarının karşılanamaması neden olur. Bu hastalarda sıvıda kaybedilen sodyum artı potasyum konsantrasyonu, plazma sodyum konsantrasyonundan daha azdır. Sonuç olarak, sodyum artı potasyumdan göreceli olarak daha fazla su kaybedilir ve bu da hipernatremiye eğilimi gösterir. Susama mekanizması sağlam olan bireylerde, serbest su alımı plazma sodyumundaki herhangi bir artışı derhal düzeltir. Ancak, suya serbest erişimin olmaması, akut hastalıklarda aşırı kayıp veya susama mekanizmasının bozulması nedeniyle su kayıpları yerine konulamadığında sodyum konsantrasyonu artar ve hipernatremiye neden olabilir. Önemli ölçüde nörogelişimsel bozukluğu olan bebekler ve çocuklar, susuzluklarını iletemeyecekleri ve sıvı yenilenmesi için başkalarına bağımlı olabilecekleri için özellikle hipernatremi riski altındadır. Pediatrik hipernatremi, yeterli su değişimi olmaksızın idrar veya ciltteki serbest su kaybından da kaynaklanabilir.

Daha az yaygın olarak, pediatrik hipernatremi, fazla su alımından (örneğin, bir hipertonic tuz çözeltisinin uygulanması) kaynaklanabilir. Bu durumda, hastalar plazma tonisitesini düzeltmek için serbest suya da erişemezler.

ETİYOLOJİ

Pediatrik hipernatreminin nedenleri, pediatrik hipernatremiyle sonuçlanan daha önce tartışılan iki mekanizmaya ayrılabilir:

- Yeri doldurulamayan su kaybı
- Su alımına göre aşırı tuz alımı

Aşırı su kayıpları: Sodyum ve potasyum konsantrasyonu serum veya plazma sodyumundan (hipotonik sıvılar) daha düşük olan vücut sıvılarının kaybı yerine konmazsa sodyum konsantrasyonunda bir artışa neden olur. Hipotonik vücut sıvısı kayıplarının kaynakları arasında gastrointestinal sıvılar, seyreltik idrar ve ter veya yanıklara bağlı cilt kaybı yer alır. Ek olarak, devam eden normal sıvı kayıplarının yerini alamayan yetersiz su alımı, aşırı su kaybına ve serum veya plazma sodyumunda artışa neden olacaktır.

Gastrointestinal kayıp

Çocuklarda hipernatreminin en yaygın nedeni, etkili su kaybıyla sonuçlanan hipotonik gastrointestinal kayıplardır. Özellikle, rotavirüse bağlı gastroenterit, bol sulu ishal ve hipernatremi ile kendini gösterebilir (2.3). Ayrıca kusma veya nazogastrik drenaja bağlı kayıplar aşırı serbest su kaybına ve hipernatremiye neden olabilir.

İdrarda su kaybı: Aşırı idrar serbest su kaybı, bozulmuş idrar konsantrasyonu (örneğin, diyabet insipidus [DI]) veya ozmotik diürez ile ilgili bozukluklardan kaynaklanabilir. Yeterli su değişimi olmazsa sodyum konsantrasyonu yükselir ve hipernatremiye neden olabilir.

İdrar konsantrasyonu ile ilgili bozuklukları: Bozulmuş idrar konsantrasyonu tipik olarak, seyreltik bir idrarın atılmasına (idrara ozmolalitesi plazma ozmolalitesinden daha az) ve aşırı idrar serbest su kaybına yol açan antidiüretik hormon (ADH) eksikliği veya direncinden kaynaklanır.

●Merkezi DI: Yetersiz ADH üretimi veya salınımından kaynaklanır. Konjenital merkezi sinir sistemi (CNS) malformasyonları ve ilişkili CNS anomalileri ile genetik sendromlar ve CNS tümörlerine bağlı kazanılmış nedenler, hipotalamik-hipofiz sapının infiltratif süreçleri ve beyin cerrahisi ve travma sekelleri dahil olmak üzere birçok etiyolojiye sahiptir.

●Nefrojenik DI: Dolaşımdaki ADH'ye yetersiz renal tübüler yanıtta kaynaklanır. Pediatrik nefrojenik DI'nin nedenleri:

●Konjenital nefrojenik DI: Çoğunlukla Xp28 lokusunda bulunan vazopressin tip 2 reseptöründeki (AVPR2) mutasyonların sonucudur. Bu X'e bağlı bozuklukta, erkek bebekler tipik olarak yaşamın ilk haftalarında huysuzluk, düşük dereceli ateş ve hipernatremiyle birlikte poliüri ile

başvururlar. Ek olarak, kalıtsal nefrojenik DI, ADH'ye duyarlı su kanallarını kodlayan 12q13'te aquaporin -2 genindeki (AQP2) bir mutasyondan kaynaklanabilir. Konjenital nefrojenik DI, Bardet-Biedl ve Bartter sendromları, nefronofitiz, sistinoz ve hiperkalsiüri ve nefrokalsinoz ile birlikte ailesel hipomagnezemi dahil olmak üzere diğer kalıtsal bozukluklarda da gözlenir.

•Edinilmiş nefrojenik DI: İlaç toksisitesi, edinilmiş DI'nin en yaygın nedenidir. Lityum toksisitesi ilaca bağlı nefrojenik DI' nin en sık nedenidir ve duygudurum bozukluğu olan çocuk ve ergenlerde kullanımı artmıştır. Lityum ayrıca üriner konsantrasyon kapasitesini daha da kötüleştiren interstisyel nefrit ve fibrozise neden olabilir. Lityumun idrar konsantrasyon yeteneği üzerindeki etkileri kalıcı olabilir. İlaça bağlı nefrojenik DI ile ilişkili diğer ilaçlar arasında amfoterisin, demeklosiklin , ifosfamid , foskarnet ve cidofovir bulunur .

Hiperkalsemi ve hipokalemi ayrıca elektrolit bozulması düzeldiğinde genellikle geri dönüşümlü olan suyun yeniden emiliminde fonksiyonel kusurlar üretebilir.

•Böbrek hastalığı: Çocuklarda, obstrüktif üropati, orak hücre hastalığı, nefronofitiz, sistinoz ve akut veya kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çeşitli böbrek hastalıklarında bozulmuş idrar konsantrasyonu görülür. Bu bozukluklarda, idrar konsantrasyon yeteneğindeki düşüş, ADH'ye direnç, renal medulla ters akım mekanizmasının bozulması ve/veya ozmotik diürece yol açabilen işleyen nefronların sayısındaki azalma gibi farklı faktörlere bağlı olabilir.

Ozmotik diürez: Hipernatremi, mannitol veya glukoz gibi elektrolit olmayan, geri emilmeyen solütlerin renal atılımı nedeniyle idrarla su kayıplarından da oluşabilir (örneğin, diyabetik ketoasidoz ve hiperglisemisi olan hastalar). Bu maddelerin varlığı ile idrar ozmolalitesi artarken, idrardaki sodyum artı potasyum konsantrasyonu plazma seviyelerinin altındadır. Yetersiz su takviyesi varsa, artan idrar serbest su kaybı, plazmada sodyum konsantrasyonunda bir artışa ve potansiyel olarak hipernatremiye yol açar.

Cilt kaybı: Terin sodyum artı potasyum içeriği plazmanın yarısından azdır, ancak normal terleme yalnızca orta düzeyde serbest su kaybına neden olur ve tipik olarak hipernatremiye yol açmaz. Bununla birlikte, şiddetli veya sürekli egzersiz veya önemli ateşli hastalık ile, terden kaynaklanan su kayıpları daha önemli hale gelebilir ve su alımı ile düzeltilmezse hipernatremiye neden olabilir. Yanıklara bağlı artan hissedilmeyen su kayıpları da hipernatremiye yol açabilir (4).

Yetersiz su alımı: Suya erişim eksikliği veya susuzluk nedeniyle normal serbest su kayıpları yerine konmazsa hipernatremi gelişebilir. Sıvı alımı için başkalarına bağımlı olan veya susuzluk mekanizması bozulmuş bebekler ve çocuklar, hipernatremik hipovolemiye karşı daha savunmasızdır.

Bebekler ve küçük çocuklar: Daha büyük çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında, bebekler ve küçük çocuklar hipernatremik hipovolemi açısından yüksek risk altındadır, çünkü yüzey alanı hacme oranı daha yüksektir, bu da deriden daha fazla hissedilmez su kaybına neden olur; ve susuzluk mekanizmaları sağlam iken, sıvı ihtiyaçlarını iletmezler ve sıvı kayıplarını yenilemek için sıvılara bağımsız olarak erişemezler. Yenidoğanlarda hipernatreminin en yaygın nedeni anne sütüyle beslenen bebeklerde yetersiz alımdır (1,5-8). Kilo verme ve emzirme yeterliliğine dikkat edilmesinin, bu potansiyel komplikasyonu önlediği gösterilmiştir (9).

Bozulmuş susama mekanizması: Yapısal orta hat beyin anormallikleri olan çocuklarda, kronik hipernatremi ile sonuçlanabilecek bir susuzluk mekanizması (adipsi veya hipodipsi) bozulabilir veya hiç olmayabilir. Bu lezyonlar, holoprozensefali (10,11) gibi konjenital anormallikleri, edinilmiş lezyonları (örn. kraniyofarenjiyom) ve hipotalamik-hipofiz sapının infiltratif süreçlerini içerir. Bu hastalarda eşzamanlı merkezi DI olabilir ve hem su alımına hem de desmopressin tedavisinin kullanımına dikkat edilmesi, tedavilerini özellikle zorlaştırır.

Aşırı tuz alımı

Hipernatremi, su ile orantısız tuz alımının bir sonucu olabilir. Çocuklarda aşırı tuz alımı genellikle aşırı sodyumun (örn. hipertonic salin solüsyonu) iyatrojenik uygulanmasından veya tuz zehirlenmesinden kaynaklanır. Her iki durumda da hastalar plazma tonisitesini eski haline getirmek ve hipernatremiyi düzeltmek için serbest suya erişemezler.

İyatrojenik nedenler

Hipernatreminin iyatrojenik nedenleri, artan kafa içi basıncının akut tedavisinde kullanılabilen metabolik asidoz veya hipertonic salin için sodyum bikarbonat infüzyonlarının uygulanmasını içerir. Ek olarak, hipotonik kayıpları tamamlamak için izotonik salin uygulaması , aşağıdaki ayarlarda net sodyum kazancı ile artan sodyuma ve potansiyel olarak hipernatremiye yol açabilir:

- Reabsorbe edilmemiş glikozdan ozmotik diürezde kaybolan serbest suyun izotonik salin ile değiştirildiği kontrolsüz diyabet .
- Üre kaynaklı ozmotik diürezde kaybolan serbest suyun izotonik salin ile değiştirildiği akut böbrek hasarından iyileşme .
- Nazogastrik emme, hastaların hipotonik bağırsak sıvısı kayıplarını plazmanın çok altında bir sodyum artı potasyum konsantrasyonu ile değiştirmek için izotonik salin aldığı.
- Büyük hacimlerde salin alan ve daha sonra renal konsantrasyon yeteneğini bozan ve uygun olmayan şekilde yüksek su kayıplarına neden olan loop diüretik tedavisi alan ödemli, kritik hasta hastalar (12).

Tuz zehirlenmesi: Tuz zehirlenmesi hem yanlış formül hazırlamadan hem de kasıtlı bir çocuk istismarı biçimi olarak tanımlanmıştır (13-17). Bebekler, küçük çocuklar ve önemli derecede gelişme geriliği olan bireyler, susuzluklarını iletememeleri, suya erişim için başkalarına güvenmeleri ve daha küçük dağılım hacimleri nedeniyle özellikle hassastırlar. Bir çay kaşığı tuz, 10 kg'lık bir çocukta serum sodyum konsantrasyonunu 15 mEq/L artırabilen 100 mEq sodyum (Na) içerir. Bu tür müstahzarların hoş olmayan tuzlu tadı, gönüllü olarak yutulmasını sınırlandırır, ancak kasıtlı zehirlenme durumlarında, bu kişiler genellikle diğer sıvılara sınırlı erişime maruz kalırlar ve böylece hipertonic müstahzarların yutulmasını sağlarlar. Tuz zehirlenmesi hızlı bir hipernatremi ve tonisite başlangıcına neden olur ve sıklıkla beyin kanaması ve geri dönüşü olmayan nörolojik hasar ile sonuçlanır. Kronik hiponatremili hastalarda serum sodyumundaki hızlı yükselmenin neden olduğu hasara benzer şekilde ozmotik demiyelinizasyon meydana gelebilir (18). Tuz zehirlenmesinin, yukarıda belirtildiği gibi hipernatreminin en yaygın nedeni olan aşırı su kaybından bir takım ayırt edici özellikleri vardır (16,19).

● Tuz zehirlenmesi başlangıçta hem sıvı alımını artıran susuzluğun uyarılması hem de su kaybını azaltan ADH salınımının uyarılması nedeniyle kilo alımı ile ilişkilidir. Buna karşılık, hipernatremiye neden olacak kadar şiddetli yer değiştirmemiş su kayıpları genellikle kilo kaybı ile ilişkilidir.

● Toplam idrar sodyum atılımı, tuz zehirlenmesi ile uygun şekilde artar ve yerine konmamış su kayıpları nedeniyle hipovolemi ile uygun şekilde azalır. Kısmi sodyum atılımı (FENa) hipernatremili bir hastada faydalı olabilir, çünkü hacim dolu (iyi hidratlı) bir hastada yüzde 2'den büyük bir FENa tuz zehirlenmesini kuvvetle düşündürürken, yüzde 1'den az bir FENa düşündürücüdür. (1,19).

Diğer nedenlere bağlı hipernatremisi olanlara göre, yuttuktan sonraki 24 saat içinde ortaya çıkan akut tuz zehirlenmesi olan hastalarda daha hızlı düzeltmenin güvenli olduğu bildirilmiştir (17).

KLİNİK BULGULAR

Akut hipernatremi: Akut pediatrik hipernatremideki klinik bulgular, genellikle beyin hücrelerinden suyun hareket ederek serebral kasılmaya yol açan nörolojik semptomlarla kendini gösterir. Semptomların varlığı ve şiddeti, plazma sodyum yükselme derecesi ve yükselme hızı ile ilişkilidir.

Hipernatreminin spesifik olmayan ilk belirtileri arasında irritabilite, huzursuzluk, halsizlik, kusma, kas seğirmesi, ateş ve bebeklerde tiz ağlama ve takipne yer alır (20). 160 mEq/L'nin üzerine akut bir sodyum artışı ile şiddetli semptomlar gözlenir ve değişen mental durum, uyuşukluk, koma ve nöbetleri içerir. Tuz zehirlenmesi gibi en ağır vakalarda, sodyumdaki hızlı artış, akut beyin büzülmesine yol açarak, serebral ve subaraknoid kanama, demiyelinizasyon ve geri dönüşü olmayan nörolojik hasar ile vasküler rüptür ile sonuçlanır (14,21).

Pediatrik hipernatreminin en yaygın nedeni aşırı sıvı kaybı olduğundan, hastalarda taşikardi, ortostatik kan basıncı değişiklikleri veya kan basıncında azalma, kuru mukoz membranlar ve kapiller dolumda gecikme ile birlikte azalmış periferik perfüzyon gibi hipovolemi belirtileri de olabilir.

Kronik hipernatremi: Kronik hipernatremili hastaların (bir günden fazla süren hipernatremi olarak tanımlanır), bir ila üç gün içinde ortaya çıkan serebral adaptasyon nedeniyle asemptomatik olduğu görülmektedir. Bu süreç, beyin omurilik sıvısından beyne su hareketi ile beyin hacminin restorasyonunu ve beyin hücrelerine su hareketini destekleyen hücre içi çözünenlerin (ozmolitlerin) üretilmesini ve alınmasını içerir. Ek olarak, bu hastaların çoğu altta yatan nörolojik koşullara (orta hat beyin anormallikleri) sahip olduğundan, spesifik olmayan bulguları değerlendirmek zor olabilir (10,11).

TEŞHİS

Hipernatremi tanısı, 150 mEq/L'nin üzerinde yüksek bir plazma veya serum sodyum seviyesinin saptanmasıyla konur. Klinisyenlerin, kılcal ve kılcal olmayan tam kan numunelerindeki sodyum değerlerinin, venöz numuneler kullanılarak yapılan ölçümlerden 2 ila 3 mEq/L daha düşük olma eğiliminde olduğunun farkında olmaları gerekir (22,23). Kan gazı analizörleri aracılığıyla elde edilen ölçümler daha da düşük olabilir (24), bu da klinik ortamda kullanılan tekniğe aşına olmayı gerektirir. Sürekli sodyum izlemesinin gerekli olduğu hastalar için, anormal sodyum değerleri olan hastaları yönetirken örnekleme tekniğine ve analiz yöntemine dayalı bu varyasyon akılda tutulmalıdır.

Geçici hipernatremi (hücrelere su kaybı nedeniyle serum sodyum konsantrasyonunun birkaç dakika içinde 10 ila 15 mEq/L'ye kadar yükselebildiği) şiddetli egzersiz veya nöbetler tarafından indüklenebilir. Sodyum, egzersizin veya nöbetlerin kesilmesinden 5 ila 15 dakika sonra normale döner. Ek olarak, sodyumun dolaylı iyon seçici elektrotlarla ölçüldüğü hipoalbüminemili yenidoğanlarda (plazma albümin <30 g/L) yanlış yüksek sodyum değerleri gözlemlenmiştir(25). Bu artefakt, bakım noktası kan analizörlerinde bulunan doğrudan iyon seçici elektrotlar kullanılarak yapılan ölçümlerle engellenir.

DEĞERLENDİRME

Pediatrik hipernatremide değerlendirme altta yatan etiyolojiyi belirlemeye odaklıdır. Ancak, sıvı resüsitasyonu gerektiren ağır hastada değerlendirme ertelenmelidir.

Klinik değerlendirme: Hipernatreminin altında yatan etiyoloji genellikle öyküden bellidir. Pediatrik hipernatremi çoğunlukla yerine konmamış hipotonik sıvı kayıplarına bağlı olduğundan, öykü, artan vücut sıvısı kayıpları (örneğin, ishal) veya yetersiz sıvı alımı olup olmadığına odaklanır.

•Sıklık ve miktar özellikleriyle birlikte sulu dışkı varlığı nedeniyle aşırı gastrointestinal kayıpların öyküsü veya nazogastrik veya kolostomi drenajından kaynaklanan kayıp

●Aşırı idrar çıkışı (poliüri) ve seyreltik görünümlü azalmış idrar konsantrasyonu öyküsü. Buna ek olarak, konsantrasyonu bozulmuş bir çocuğun idrarı tipik olarak az veya hiç kokusu olmayan (seyreltilmiş) suya benzer ve tipik olan sarı bir görünümle karakterize karakterize değildir. Bu detaylar ile ilgili sorular yardımcı olabilir.

●Bozulmuş susama mekanizması veya bağımsız olarak serbest suya erişememe ile ilişkili olan, özellikle orta hat beyin defekti ile nörolojik bozukluk.

●Emzirilen bebeklerde alım öyküsü, başarılı emzirme olup olmadığı, beslenme sıklığı, annenin süt salınımı hissi ve bebeğin beslenme sonrası tok görünüp görünmediği ile değerlendirilir.

Laboratuvar değerlendirmesi: Laboratuvar çalışmaları tercihen önemli sıvı müdahalesi yapılmadan önce yapılmalıdır, ancak ağır hastalarda sıvı tedavisi asla geciktirilmemelidir.

Altta yatan tanı belirsiz kaldığında, idrarı plazma ozmolalitesi ile karşılaştırmak altta yatan mekanizmayı ve tanıyı belirlemede yardımcı olabilir.

●Plazma ozmolalitesinden daha düşük idrar ozmolalitesi, genellikle antidiüretik hormonun (ADH) salınımındaki veya yanıtındaki bir kusurdan kaynaklanan bir idrar konsantrasyon bozukluğunu (yani, diyabet insipidus [DI]) gösterir. Santral ve nefrojenik DI arasında ayırım yapmak için daha fazla değerlendirme, çocuğun su yoksunluğuna verdiği idrar yanıtına ve başka bir yerde tartışılan desmopressin uygulamasına dayanır.

●Plazma ozmolalitesinden daha büyük olan idrar ozmolalitesi, salgılamamanın ve ADH'ye yanıtın sağlam olduğunu gösterir. Bu durumda, hipernatremi tipik olarak gastrointestinal sistemden veya deriden serbest su kaybından ve yetersiz su alımından ve daha az sıklıkla ozmotik diürez veya aşırı tuz alımından (yani iyatrojenik nedenler veya tuz zehirlenmesi) kaynaklanır.

Dahil edilebilecek diğer laboratuvar çalışmaları:

●Böbrek fonksiyonunu belirlemek için serum BUN ve kreatinin. Serum kreatinin, sodyumun fraksiyonel atılımını (FENa) hesaplamak için de kullanılır.

●Sodyum ve kreatinin serum/plazma ve idrar ölçümleri.

●Hipernatremik hipovolemili hastalarda, genellikle gastrointestinal kayıplara bağlı olarak idrar sodyumu tipik olarak düşüktür (<25 mEq/L).

●Buna karşılık, tuz zehirlenmesi olan hastalarda idrar sodyumu 200 mEq/L'yi aşmaktadır (1).

●Yüzde 2'den büyük bir FENa güçlü bir şekilde tuz zehirlenmesini düşündürdüğünden, yüzde 1'den düşük bir FENa su kaybının neden olduğu hipernatremiyi düşündürdüğünden, fraksiyonel sodyum atılımı (FENa) faydalı olabilir (1,19).

TEDAVİ

Genel ilkeler: Hipernatreminin düzeltilmesi, hem su eksikliğini düzeltmek için seyreltik sıvıların verilmesini hem de uygun olduğunda daha fazla su kaybını sınırlamak için müdahaleleri gerektirir. Pek çok pediatrik hastada ayrıca genellikle gastrointestinal kayıplara bağlı olarak eş zamanlı izotonik açığı vardır. Hipernatremisi olan bu tür hastalar, hem su hem de elektrolit eksikliklerinin tamamlanması gerekecektir. Bu hastalarda, belirgin hipovolemi durumunda olduğu gibi hacim durumunu değerlendirmek önemlidir, çünkü orta ile şiddetli hipovolemili hastalarda intravasküler hacmi ve doku perfüzyonunu düzeltmek için izotonik sıvı ile sıvı resüsitasyonu hipernatreminin düzeltilmesinden önce gelir. Tek başına hipernatreminin birincil anormallik olduğu durumlarda, tedavi, serbest su sağlayarak ve istenen düzeltme oranını belirleyerek plazma sodyumunu düzeltmeyi amaçlar. Pediatrik hipernatremi tedavi edilirken ele alınması gereken sorunlar şunlardır:

- Hastanın hacim durumu nedir? İntravasküler hacmi ve doku perfüzyonunu eski haline getirmek için acil sıvı resüsitasyonuna ihtiyaç var mı?
- Düzeltmesi gereken su açığının büyüklüğü nedir?
- Hipernatremi hangi oranda düzeltilmelidir? (sodyum konsantrasyonunun çok hızlı düşürülmesi nörolojik hasara yol açabileceğinden)
- Ele alınması gereken eşzamanlı devam eden bir sıvı kaybı var mı?
- Hipernatreminin altında yatan neden nedir ve dikkate alınması gereken özel müdahaleler var mı?

Yönetim ayrıca, sodyum seviyelerinin değerlendirmesi de dahil olmak üzere, sık klinik muayeneler ve takip laboratuvar değerlendirmesi ile hastanın sıvı durumunun sürekli izlenmesini içerir. Bu verilere dayanarak, ilk sıvı reçetesinin revize edilmesi gerekebilir.

Hacim durumu ve acil sıvı resüsitasyonu: Önemli miktarda hacim azalması olan herhangi bir çocukta, ilk yönetim adımları kardiyovasküler stabiliteyi sağlamaya yönelik olmalıdır. Orta ila şiddetli hipovolemili hastalarda, intravasküler hacmi ve doku perfüzyonunu eski haline getirmek için izotonik sıvı ile acil sıvı resüsitasyonu uygulanır. Bununla birlikte, serebral ödem ile ilişkili olabilecek istenmeyen hacim yüklenmesini önlemek için aşırı sıvı resüsitasyonundan kaçınılmalıdır.

Serbest su açığının hesaplanması: Etkili intraarteriyel hacmin restorasyonu ile veya acil hacim genişlemesine gerek olmayan durumlarda, amaç mevcut herhangi bir hipovolemiyi düzeltmek için gerekli sıvıyı ve düzeltmek için yeterli serbest suyu sağlamaya odaklanır.

Sağlanacak serbest su hacmi, iki yaygın yaklaşımdan biri kullanılarak hesaplanabilir:

- Mililitre cinsinden serbest su açığı = Mevcut toplam vücut suyu x $(\frac{[\text{mevcut plazma Na}]}{140}) - 1$

Bu denklem için, toplam vücut suyunun (TBW) çocuğun ağırlığının yüzde 60'ı olarak kilogram (0,6 L/kg) olarak hesaplanması, sıvı değişiminin hesaplanması amacıyla makul bir başlangıç noktasıdır. Tam oran, bir çocuk bebeklikten ergenliğe ilerledikçe değişir ve obez bireylerde daha düşüktür. Dolayısıyla plazma sodyumu 160 olan 6 kg'lık bir bebekte serbest su açığı:

$$(0,6 \text{ L/kg}) \times (6 \text{ kg}) \times \left(\frac{160}{140} - 1 \right) = 0,51 \text{ litre veya } 510 \text{ mL'dir.}$$

- Mililitre cinsinden serbest su açığı = $(4 \text{ mL/kg}) \times (\text{kg olarak ağırlık}) \times (\text{plazma Na'da istenen değişiklik})$

Bu yaklaşım, 4 mL/kg serbest su sağlanmasının plazma sodyumunu yaklaşık 1 mEq/L azaltacağı tahminini kullanır. Yukarıda tarif edilen plazma sodyumu istenen 20 mEq/L'nin üzerinde olan 6 kg'lık bir bebek için su açığı şu şekilde olacaktır: $(4 \text{ mL/kg}) \times (6 \text{ kg}) \times (20 \text{ mEq/L değişim}) = 480 \text{ mL}$.

İki hesaplama arasında ihtiyaç duyulan serbest sudaki değişiklik genellikle klinik olarak ihmal edilebilir ve her durumda denklemler, takip eden laboratuvar sonuçları ve devam eden değişiklikleri yönlendiren klinik muayeneler ile tahminler olarak kullanılır.

Öngörülen sıvı: Serbest su hesaplamaları, plazma sodyumunu normal bir konsantrasyona döndürmek için gereken sodyumsuz su miktarının bir tahminini sağlar. Bununla birlikte, çoğu klinik ortamda, uygulanan sıvı tipik olarak sodyum içerir, ancak hastanın plazması için hipotoniktir, dolayısıyla serbest su sağlar. Örnek olarak, yukarıdaki örnekteki 500 mL serbest su açığı, 1 litre yüzde 0,45 salin uygulaması ile verilebilir. Ek olarak, normal plazma sodyumu olan hastalarda normal salin (yüzde 0.9 salin) izotoniktir; ancak hipernatremili çocuklar için hipotonik bir sıvıdır ve buna göre hipernatremik hipovolemili hastalarda başlangıç rehidrasyon sıvısı olarak kullanılabilir (27). Oral rehidrasyon tedavisini içeren enteral sıvılar da tipik olarak hipotonik sıvılardır.

Düzeltilme oranı: Oran belirlerken hipernatreminin kronikliğini belirlemek önemlidir. Daha önce belirtildiği gibi, kronik hipernatremili hastalarda, beyin hacminin restorasyonu ile ilk birkaç gün içinde hipernatremiye serebral adaptasyon gerçekleşir. Bu hastalarda hızlı serbest su sağlanması ile beyin ödemi riski vardır. Hipernatreminin akut olarak meydana geldiği bilinen durumlarda bile, özellikle plazma sodyumunda daha belirgin aberasyonlarda, benzer düzeltme oranları genellikle dikkatli olunmadan kullanılır.

Kronik hipernatremisi (24 saatten fazla süreyle plazma sodyum ≥ 150 mEq/L) veya akut şiddetli hipernatremisi (plazma sodyum >160 mEq/L) olan çocuklar için biz ve diğer uzmanlar, düzeltme oranının bir düşüşü aşmamasını öneriyoruz. Saatte 0,5 mEq/L'den fazla sodyum (yani, günde 10 ila 12 mEq/L). Aşağıdaki çalışmalar bu öneriyi desteklemektedir:

● Ortalama başlangıç serum sodyumu 165 mEq/L olan hipernatremisi ve dehidratasyonu olan 97 çocukla yapılan retrospektif bir vaka kontrol çalışmasında, hipernatreminin düzeltilmesini takiben komplikasyonu olmayanlara kıyasla serebral ödem gelişen hastalarda düzeltme oranı önemli ölçüde daha hızlıydı (1.0'a karşı 0.5) mEq/L/saat [26].

● Benzer bulgular, nöbet gelişen dokuz bebekte serum sodyumundaki azalma hızının saatte 1.0 mEq/L iken, nöbet gelişmeyen 31 bebekte saatte 0.6 mEq/L veya daha az olduğu başka bir raporda kaydedilmiştir (28).

Devam eden kayıplar ve bakım ihtiyaçları: Yukarıdaki hesaplamalar, sunum zamanına kadar meydana gelen serbest su kayıplarını düzeltir. Çocukların devam eden normal bakım ihtiyaçları vardır ve ayrıca idame sıvıları için hesaplamalarda hesaba katılmayan aşırı serbest su kayıpları (örneğin, devam eden ishal veya kalıcı ateş) olabilir ve daha fazla elektrolit bozulmasını önlemek için bu devam eden kayıpların yerini almalıdır. Devam eden kayıplar zamanla dalgalanabileceğinden, bunları cari açıkları da ele alan bir sıvı ve elektrolit reçetesine dahil etmek için tahmin etmeye çalışmak zor olabilir. Buna göre, birçok klinisyen mevcut ihtiyaçları ve istenen düzeltme oranlarını karşılamak için sıvı tedavileri yazacak ve devam eden kayıpları ele almak için ayrı tedaviler yazacaktır.

Spesifik etiyojilerin tedavisi: Hipernatreminin ilk değerlendirmesi ve yönetimi genellikle aynı anda yapılır. Yukarıda belirtildiği gibi, değerlendirme için ek laboratuvar çalışmalarının alınması, kritik durumdaki çocuk için sıvı tedavisinin başlatılmasını geciktirmemelidir. Küçük çocukların çoğunda akut hastalık veya sıvı alamama ile ilişkili hipernatremi gelişse de, nefrojenik veya merkezi diyabet insipidus gibi kronik bir durum tespit edildiğinde, altta yatan duruma yönelik tedavi (örn. desmopressin uygulaması) başlatılmalıdır.

Klinik örnek: Aşağıdaki vaka, ilkelerin klinik olarak nasıl uygulandığını göstermek amacıyla yukarıda sunulan bilgileri sentezler. 10 kg'lık bir çocuğun (vücut ağırlığının 0,6 katı TBW) yüzde 10 hipovolemik kayba (yaklaşık 1 litre sıvı) ve 156 mEq/L serum/plazma sodyum konsantrasyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir. Aşağıdaki hesaplamalar yapılabilir:

- Toplam sıvı açığı: 10 kg'ın yüzde 10'u = 1 L (1000 mL)
- Serbest su açığı: 6 L [(156/140 mEq/L) - 1] = 0.686 L (686 mL)
- İzotonik kayıp: Toplam sıvı açığı - Su açığı = 1000 mL - 686 mL = 314 mL

Acil sıvı fazı sırasında, hastaya 114 mL izotonik sıvı kaybının yerine 20 mL/kg bolus normal salin (200 mL) verildi. Müteakip tedavi, serbest su eksikliğinin (686 mL) ve kalan izotonik kaybın (114 mL) değiştirilmesini, olağan günlük sodyum ve sıvı ihtiyaçlarının sürdürülmesini (bu durumda 1000 mL/gün çeyrek izotonik salin) ve devam eden herhangi bir fazlalığı içerir. sıvı ve elektrolit kaybı. Sodyumun saatte 0,5 mEq/L'nin altına düşürülmesi için su açığı en az 36 saat içinde değiştirilmelidir. Bu genellikle, serbest su açığının üçte ikisinin ilk 24 saatte ve geri kalanının sonraki 12 veya daha fazla saatte değiştirilmesiyle gerçekleştirilir.

İlk 24 saat boyunca, devam eden aşırı kayıpların değiştirilmesini içermeyen sıvı rejimi şunları gerektirecektir:

- Serbest su açığı (toplam su açığının üçte ikisi) = 460 mL
- Kalan izotonik eksiklik = 114 mL su ve 17 mEq sodyum
- Bakım ihtiyaçları = 1000 mL su ve 30 mEq sodyum

Bu durumda, 65 mL/saat'te bir çeyrek izotonik salinin uygulanması, bakım ihtiyaçlarının ve kalan izotonik açığın yeterli şekilde değiştirilmesini sağlayacak ve saatte 0,5 mEq/L'lik maksimum eşik hızından daha düşük bir oranda serbest su sağlayacaktır. Enteral sıvılar, serbest su eksikliklerini gidermek ve bakım ihtiyaçlarını sağlamak için de kullanılabilir.

ÖZET VE ÖNERİLER

● Serum veya plazma sodyumunun 150 mEq/L'den yüksek olması hipernatremi olarak tanımlanır ve çocuklarda nadir görülen bir problemdir. Pediatrik hipernatremi, emzirilen yenidoğanlarda yetersiz alım nedeniyle en sık yenidoğan döneminde görülür. Daha büyük çocuklarda hipernatreminin en yaygın nedeni gastroenterit veya sistemik enfeksiyondan kaynaklanan aşırı su kaybıdır.

● Hipernatremi, vücudun suyu ele alışındaki dengesizlik nedeniyle toplam vücut suyuna aşırı plazma tonisitesine neden olur. Çocuklarda hipernatremiye genellikle sodyum artı potasyum konsantrasyonu serum veya plazma sodyumundan daha düşük olan vücut sıvılarının kaybı neden olur. Bu kayıplar gastrointestinal sistemden, idrardan veya deriden kaynaklanır. Daha seyrek olarak, iyatrojenik uygulama ve tuz zehirlenmesi dahil olmak üzere aşırı tuz alımı pediatrik hipernatremiye neden olabilir.

● Bebekler ve küçük çocuklar, daha büyük hissedilmeyen su kayıpları ve sıvı ihtiyaçlarını iletememeleri ve sıvılara bağımsız olarak erişememeleri nedeniyle yaşlı bireylere göre hipernatremiye karşı daha savunmasızdır.

● Akut hipernatremili hastalarda klinik bulgular genellikle nörolojik semptomlarla kendini gösterir ve beyin hücrelerinden su hareket ederek serebral kasılmaya neden olur. Semptomların varlığı ve şiddeti, plazma veya serum sodyum yükselmesinin derecesi ve yükselme hızı ile ilişkilidir ve spesifik olmayan bulgulardan (örneğin, sinirlilik, huzursuzluk, halsizlik, kusma, kas seğirmesi, ateş ve bebeklerde yüksek perdeli ağlama ve takipne) değişen mental durum, letarji, koma, nöbetler, intraserebral ve subaraknoid kanama ve demiyelinizasyon gibi ciddi nörolojik bulgulara kadar. Kronik hipernatremisi olan hastaların çoğu (bir günden fazla süren hipernatremi olarak tanımlanır), serebral adaptasyon beyin hacmini eski haline getirdiği için asemptomatiktir.

● Hipernatremi tanısı, 150 mEq/L'nin üzerinde yüksek bir plazma veya serum sodyum seviyesinin saptanmasıyla konur.

● Hipernatreminin tanısız değerlendirilmesi, hipernatreminin altta yatan nedenini belirlemeye odaklanır. Ancak sıvı resüsitasyonu gerektiren ağır hasta hastalarda ertelenmelidir. Çoğu durumda, hipernatreminin etiyojisi öyküden bellidir. Altta yatan tanı belirsiz kaldığında, idrarı plazma ozmolalitesi ile karşılaştırmak, deriden veya gastrointestinal sistemden su kaybı olan çocuklardan üriner konsantrasyon kusurları (yani, diyabet insipidus [DI]) olan çocukları belirlemede yardımcı olabilir. Ek olarak, idrarda sodyum ve fraksiyonel sodyum atılımı, su kaybına bağlı hipernatremi ile tuz alımı/zehirlenmesi arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilir.

● Hipernatreminin tedavisi, hem su eksikliğini düzeltmek için seyreltik sıvıların uygulanmasıyla hem de uygun olduğunda daha fazla su kaybını sınırlamak için müdahalelerle hipernatreminin düzeltilmesinden oluşur. Pediatrik hipernatreminin yönetimi, hastanın hacim durumunun, su açığının büyüklüğünün ve güvenli sodyum düzeltme oranının belirlenmesini içerir; ve idame sıvı ihtiyaçlarının, idame sıvısı hesaplamasına dahil edilmeyen fazla devam eden

kayıpların ve hipernatreminin etiyolojisinin belirlenmesi. Ek olarak, tedavinin yeniden ayarlanması, daha sonra sodyum düzeylerinin değerlendirilmesi de dahil olmak üzere, sık yapılan klinik muayenelere ve takip laboratuvar değerlendirmesine dayalı olarak hastanın sıvı durumunun sürekli izlenmesinden elde edilen verilere dayanmaktadır.

•Kronik pediatrik hipernatremi veya şiddetli akut hipernatremide (160 mEq/L'den yüksek sodyum) düzeltme oranının saatte 0,5 mEq/L'lik bir düşüşü (yani günde 10 ila 12 mEq/L) geçmemesini öneriyoruz (Derece 1B). Daha hızlı düzeltme oranları, daha yüksek beyin ödemi riski ile ilişkilidir.

KAYNAKÇA

1. Forman S, Crofton P, Huang H, et al. Lothian'da hastanede yatan çocuklarda hipernatreminin epidemiyolojisi: dehidratasyon, osmoregülatuar disfonksiyon ve tuz zehirlenmesi arasındaki farklılıkları gösteren 10 yıllık bir çalışma. Arch Dis Çocuk 2012; 97:502.
2. Moritz ML, Ayus JC. Hastanede yatan çocuklarda değişen hipernatremi paterni. Pediatri 1999; 104:435.
3. Kaiser P, Borte M, Zimmer KP, Huppertz HI. Rotavirüsün neden olduğu akut gastroenteritli hastanede yatan çocuklarda komplikasyonlar: retrospektif bir analiz. Eur J Pediatr 2012; 171:337.
4. Namdar T, Stollwerck PL, Stang FH, et al. Ağır yanıklı hastalarda transdermal sıvı kaybı. Ger Med Bilim 2010; 8:Dok28.
5. Cooper WO, Atherton HD, Kahana M, Kotagal UR. Bir metropol bölgesinde ciddi emzirme yetersiz beslenmesi ve hipernatremi insidansında artış. Pediatri 1995; 96:957.
6. Moritz ML, Manole MD, Bogen DL, Ayus JC. Emzirmeye bağlı hipernatremi: Teşhisi gözden geçiriyor muyuz? Pediatri 2005; 116:e343.
7. Oddie S, Richmond S, Coulthard M. Hipernatremik dehidrasyon ve emzirme: bir popülasyon çalışması. Arch Dis Çocuk 2001; 85:318.
8. Oddie SJ, Craven V, Deakin K, et al. Şiddetli neonatal hipernatremi: popülasyona dayalı bir çalışma. Arch Dis Çocuk Fetal Neonatal Ed 2013; 98:F384.
9. Iyer NP, Srinivasan R, Evans K, et al. Erken tartım politikasının neonatal hipernatremik dehidratasyon ve emzirme üzerindeki etkisi. Arch Dis Çocuk 2008; 93:297.
10. Schaff-Blass E, Robertson GL, Rosenfield RL. Susuzluk ve vazopressinin osmoregülasyonundaki konjenital bir kusurdan kaynaklanan kronik hipernatremi. J Pediatr 1983; 102:703.
11. König R, Beeg T, Tariverdian G, et al. Holoprozensefali, bilateral yarı dudak-damak ve elektrodaktili: başka bir olgu ve izlem. Clin Dismorfol 2003; 12:221.
12. Hoorn EJ, Betjes MG, Weigel J, Zietse R. Kritik hastalarda hipernatremi: çok az su ve çok fazla tuz. Nefrol Kadran Nakli 2008; 23:1562.
13. Paut O, André N, Fabre P, et al. Bir bebekte tuz zehirlenmesine bağlı aşırı hipernatreminin tedavisi. Pediatr Anaest 1999; 9:171.
14. FINBERG L, KILEY J, LUTTRELL CN. Bebeklik döneminde toplu kazara tuz zehirlenmesi. Bir hastane felaketi üzerine bir araştırma. JAMA 1963; 184:187.
15. Meadow R. Kazara olmayan tuz zehirlenmesi. Arch Dis Çocuk 1993; 68:448.
16. Wallace D, Lichtarowicz-Krynska E, Bockenbauer D. Kaza sonucu olmayan tuz zehirlenmesi. Arch Dis Çocuk 2017; 102:119.
17. Blohm E, Goldberg A, Salerno A, et al. Pediatrik Tuz Toksikitesinin Tanınması ve Yönetimi. Pediatr Acil Bakım 2018; 34:820.
18. Dobato JL, Barriga FJ, Pareja JA, Vela L. [şekel olarak amnezik sendromlu karaciğer kist hidatik rüptürünün ardından iyatrojenik hipernatreminin neden olduğu ekstrapontin miyelinolizler]. Rev Neurol 2000; 31:1033.
19. Coulthard MG, Haycock GB. Çocuklarda tuz zehirlenmesi ve hipernatremik dehidratasyon arasındaki fark. BMJ 2003; 326:157.

20. Finberg L. Bebeklerde hipernatremik (hipertonik) dehidrasyon. *N Engl J Med* 1973; 289:196.
21. FINBERG L. Hipernatremik durumlarda sinir sistemindeki lezyonların patogenezi. I. Bebeklerin klinik gözlemleri. *Pediatri* 1959; 23:40.
22. Levene I. Pediatristler için kanıta dayalı tıbbı doğru. Soru 1: Kılcal kandan sodyum ölçümü klinik karar verme için yeterince doğru mu? *Arch Dis Çocuk* 2014; 99:481.
23. Morimatsu H, Rocktäschel J, Bellomo R, et al. Anyon boşluğu ve güçlü iyon farkı hesaplamalarında elektrolit konsantrasyonlarının bakım noktası ile merkezi laboratuvar ölçümünün karşılaştırılması. *Anesteziyoloji* 2003; 98:1077.
24. Chhapola V, Kanwal SK, Sharma R, Kumar V. Pediatrik yoğun bakım ünitesinde bakım noktası sodyum ve potasyum tahmininin güvenilirliği üzerine karşılaştırmalı bir çalışma. *Hint J Pediatr* 2013; 80:731.
25. Kral RI, Mackay RJ, Florkowski CM, Lynn AM. Hasta yenidoğanlarda elektrolitler - hangi sodyum doğru cevaptır? *Arch Dis Çocuk Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:F74.
26. Fang C, Mao J, Dai Y, et al. Serebral ödemi önlemek için hipernatremik dehidrasyonun sıvı yönetimi: Çin'de 97 çocuğun retrospektif bir vaka kontrol çalışması. *J Pediatr Çocuk Sağlığı* 2010; 46:301.
27. El-Bayoumi MA, Abdelkader AM, El-Assmy MM, et al. Normal salin, diyare ile ilişkili hipernatremisi olan çocuklarda güvenli bir başlangıç rehidrasyon sıvısıdır. *Eur J Pediatr* 2012; 171:383.
28. Kahn A, Brachet E, Blum D. Natremide kontrollü düşüş ve hipertonik dehidratasyonda nöbet riski. *Yoğun Bakım Med* 1979; 5:27.

Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve NST Yorumlanması

Melike Geyik Bayman

Günümüzde fetal iyilik halinin değerlendirilmesinin ve antepartum fetal izlemin amacı, gereksiz girişimlerden kaçınmak ve fetal ölümü önlemektir. Klinik olarak çeşitli antepartum fetal izlem teknikleri (testleri) kullanılmaktadır. Bunlar; annenin kendisinin fetal hareketleri algılaması, fetal solunum, kontraksiyon stres testi (CST), non-stres test (NST), biyofiziksel profil (BPP), modifiye BPP ve umbilikal arter doppler velosimetresini içermektedir.

Antepartum Fetal İzlem İçin Endikasyonlar

Maternal Şartlar

- Pregestasyonel DM
- Hipertansiyon
- SLE
- Kronik böbrek hastalığı
- Antifosfolipid sendrom
- Hipertiroidizm(İyi kontrol altında olmayan)
- Hemoglobopatiler(orak hücre, orak hücre hemoglobin C, veya orak hücre talasemi hastalığı)
- Siyanotik kalp hastalığı

Gebelik ile İlişkili Şartlar

- Gestasyonel hipertansiyon
- Preeklampsi
- Azalmış fetal hareket
- Gestasyonel DM(İyi kontrol altında olmayan yada medikal olarak tedavi edilen)
- Oligohidramniyos
- Fetal gelişme geriliği
- Geç term veya post term gebelik
- İzoimmünizasyon
- Önceki fetal ölüm(açıklanmamış veya tekrarlayan risk)
- Monokoryonik çoğul gebelik(anlamalı büyüme farklılığı ile birlikte) (15)

MATERNAL-FETAL HAREKETİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fetal hareketlerin anne tarafından algılamasındaki azalma birkaç gün içerisinde olacak fetal ölümün erken bir belirtisi olabilir, bu nedenle bebek hareketlerinde azalma şikayeti ile başvuran bir hastada allert olunması gerekmektedir. Anne tarafından (tekme sayıları) yapılan bu gözlem, mantıklı bir antepartum fetal izlem değerlendirmesi sağlar. Çeşitli sayma protokolleri kullanılmasına rağmen, fetal hareketler için ne optimal bir sayı ne de ideal bir süre tanımlanmıştır. Buna bağlı olarak, kabul edilebilir düzeyde birçok protokol yayınlanmıştır.

Cardiff'in çalışmasına göre: 10 harekete ulaşma süresi esas alınır, rutin aktivite sırasında 12 saatten kısa sürede sayılıyorsa normal kabul edilir.

Sadovsky'in çalışmasına göre: Odaklanarak 2 saat içindeki hareket sayısı esas alınır, hareket sayısı ≥ 6 ise plasental işlev sağlıklı kabul edilir.

Moore'in çalışmasına göre: 10 harekete ulaşma süresi esas alınır, Odaklanarak 2 saatten kısa sürede sayılıyorsa normal kabul edilir.

Bir diğer yöntem de kadınlardan haftada 3 kez 1 saat boyunca fetal hareketleri saymaları istenmiştir. Hareket sayımlarının bir önceki fetal hareket sayısına eşit olması veya o sayıyı aşması durumunda sonucun güvenilir olduğu düşünülmüştür. Bu nedenle, kullanılan fetal hareket sayma yönteminden bağımsız olarak, fetal hareket sayılarının güvenli olmaması durumunda ek olarak bir başka fetal değerlendirme yöntemi önerilmiştir.

FETAL SOLUNUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fetal sağlığın önemli bir göstergesi olan fetal solunum aktivite potansiyeli, normalde fetal solunuma etki eden faktörlerin çokluğundan dolayı kullanılmamakta olup; biyofizik profilinin değerlendirilmesi sırasında bilinmesi gereken bir kriterdir(1).

30 dakikada 30 saniye ya da daha fazla süren ritmik fetal solunum hareketlerinin varlığı biyofizik profilinde 2 puana tekabül etmektedir.

Kontraksiyon Stres Test (KST)

Kontraksiyon stres testi: fetal kalp atımının uterin kontraksiyonlara verdiği tepki ile alakalı olup, bu testteki amaç fetal kalp atımının uterin kontraksiyonlar esnasında kan akımı azalmasına bağlı olarak fetal kalp atımının verdiği akselerasyonların değerlendirilmesi esasına dayanır. Kontraksiyon esnasında tersi olursa yani oksijenlenmenin azalmasına bağlı fetüs bu durumu tolere edemeyip deselerasyon olursa test anlamlıdır. Hafif sol yana yatan hastanın NST'de 10 dakikalık sürede 40 saniye süren en az 3 kontraksiyonun olması testi değerlendirmek için yeterlidir. Yeterli kontraksiyon elde edilmez ise meme başı stimülasyonu veya oksitosin infüzyonundan faydalanabilir (2).

Sonuç	Tanım
CST Negatif (Normal):	Uterin kontraksiyonlara rağmen deselerasyon yok.
Geyik Bayman, Melike; Fetal İyilik Halinin Değerlendirilmesi ve NST Yorumlanması	Erken deselerasyon negatif kabul edilir.
CST pozitif (Anormal):	Kontraksiyonların en az %50'sinde görülen geç deselerasyonlar Geç deselerasyon= Plasental yetmezlik
Şüpheli	Düzensiz geç deselerasyonlar
Hiperstimulasyon	2 dakikada birden daha sık veya >90 saniye uzun süren kontraksiyonlar, 10 dakikada >5 kontraksiyon, eğer geç deselerasyon yok ise negatif olarak değerlendirilir.
Yetersiz	Trase değerlendirme için kaliteli değil veya yeterli uterin aktivite sağlanamaması.

KST'nin değerlendirilmesi geç deselerasyonların varlığı veya yokluğuna göre yorum yapılır. Geç deselerasyon görsel olarak tanımlanır ve

genellikle fetal kalp atımlarının uterin kontraksiyonlar ile simetrik, kademeli deselerasyonu ve başlangıç noktasına tekrar dönmesi olarak tanımlanır.

Kontraksiyon stres test (kst) yorumlanması

CST: 24. haftadan sonra ve acil C/S yaptırma olanaklarının olduğu kuruluşlarda uygulanmalıdır ve gebenin, olası sonuçlara karşı bilgilendirilmiş onamının alınması gerekir. Hedef; 10 dakikada her biri en az 1 dakika süren 3 kontraksiyon yaratmaktır. Bu amaçla meme başı stimulasyonu ya da IV oksitosin kullanılır. Bu sağlanamazsa CST işlemi değerlendirme için yetersiz kabul edilir.

NON-STRES TEST (NST): NST

Nonstres test (NST) fetal kalp hızının seyrini ve kalp hızının fetal hareketler ve varsa uterin kontraksiyonlarla ilişkisini gözlemlememize yarayan antenatal fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan invazif olmayan bir testtir. NST'nin sonuçları reaktif ve non-reaktif olarak sınıflandırılır. Reaktif NST 20 dakikalık süre içerisinde en az iki fetal hareketin olması ya da anne tarafından fetal hareketler hissedilmese bile 2 veya daha fazla fetal kalp hızında artış olması durumudur. Fetal hareketler sırasındaki kalp hızındaki artış en az 15 saniye süren ve en az 15 atımlık artmadır (akselerasyon) olarak tanımlanır.

Hasta, Semi-Fowler pozisyonu (baş 30 derece yukarı kaldırılmış olarak oturma) veya yan yatış pozisyonunda yatırılır. NST en az 20 dakika sürmelidir fakat fetal uyku-uyanıklık döngüsündeki varyasyonları hesaba katabilmek için 40 dakika veya daha uzun da monitörize etmek gerekebilir.

Esasen 28. haftadan sonra yapılır.

Reaktif (Normal) NST:

- ❖ Atım Hızı: 110-160 vuru/dk
- ❖ Variabilite: 5-25 vuru/dk
- ❖ Deselerasyon: Yok ya da kısa değişken
- ❖ Akselerasyon: 15x15 ya da 10x10 şeklinde olmalıdır. (3).

NST'nin reaktif olması normal fetal otonominin iyi bir göstergesidir. Reaktivite kaybı veya nonreaktif NST ise 20 dakika süresinde NST reaktif değilse test 40 dakikaya uzatılır. 40 dakika süre içerisinde fetal kalp hızında akselerasyon olmuyorsa test non reaktifdir. Bu durum genellikle fetusun uyku döngüsü ile ilişkilidir. Ancak non reaktif NST fetusun asidotik halinden, santral sinir sistemi depresyonuna kadar herhangi bir nedenden de kaynaklanabilir (4,5,6).

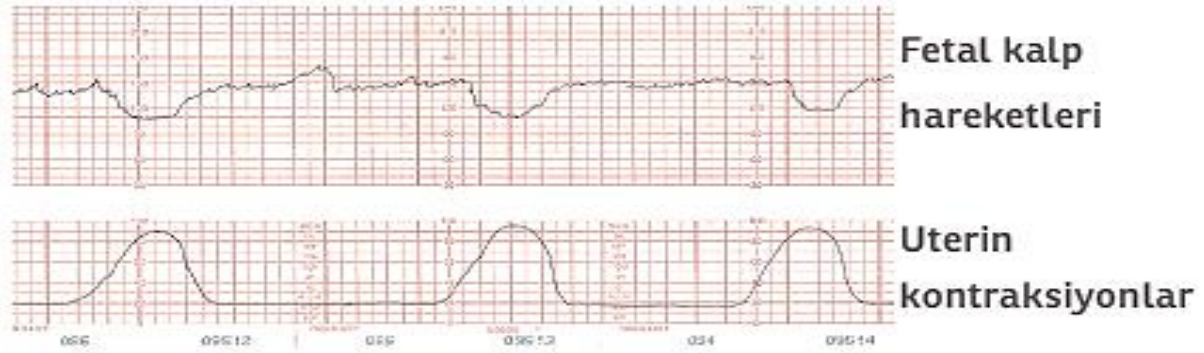
NST'lerin 24-28 gebelik haftasında %50'si, 28-32 gebelik haftasında %15'i reaktif olmayabilir. Dolayısı ile 32. gebelik haftasından önce en az 10 atım/dakika ve en az 10 saniye süren, 32. gebelik

haftasından sonra da en az 15 atım/dakika ve en az 15 saniye süren akselerasyonlar reaktif olarak kabul edilmektedir.

Değişken deselerasyonlar NST'lerin %50'sinde gözlemlenir. Kısa ve tekrar etmeyen deselerasyonlar (30 saniyeden daha kısa olan) kötü fetal iyilik hali veya obstetrik müdahale ihtiyacı ile ilişkili değildir. Tekrarlayan variable deselerasyonlar (20 dakikada en az 3 tane), hafif de olsalar güvenli olmayan intrapartum FHR paterni için sezeryan doğumun artmış riski ile ilişkilidirler. NST sırasında 1 dakika veya daha uzun süren FHR deselerasyonlarının varlığı hem artmış sezeryan doğum riski hem de güven vermeyen FHR paterni ve artmış fetal ölüm riski ile ilişkilidirler. Böyle bir tabloda doğumu gerçekleştirme kararı, potansiyel risklerin ve elde edilecek faydanın dikkatlice değerlendirilmesi sonucu verilmelidir (7).

Erken deselerasyon: Kontraksiyona bağlı olarak yavaş bir düşme ve bazal kalp hızına dönüşten oluşur, Yüzeysel simetrik ve U şeklinde deselerasyonlar olup kontraksiyonla beraber başlar ve biter. Erken deselerasyonlarda deselerasyonun derecesi genellikle kontraksiyonun gücü ile orantılı olup nadir olarak 100-110 vuru /dk veya bazalin 20-30 vuru /dk 'nın altına düşer(8). Aktif doğum eylemi sırasında sık gözlenir ve fetal hıppoksi, asidemi veya düşük Apgar skoru ile ilişkili değildir. fetal baş basısında erken deselerasyonun yanı sıra varyabil deselerasyon da görülebilir.

Aşağıda bir erken deselerasyon örneği yer almaktadır:



Geç deselerasyon: Uterin kontraksiyonlarla birlikte Uterin kontraksiyonun pik yaptığı sırada veya daha sonra başlayan ve bazal değere ancak kontraksiyon bittikten sonra dönen fetal kalp hızındaki düzgün, yavaş ve simetrik düşüştür (başlangıç-pik >30 sn). Zamanlama olarak deselerasyon kontraksiyondan sonra oluşur. Deselerasyonun en derin noktası kontraksiyon pikinden sonra gelir. Bu deselerasyonlar fetal hipoksemiye kemoreseptör aracılıcevabı yansıtmaktadır (9).



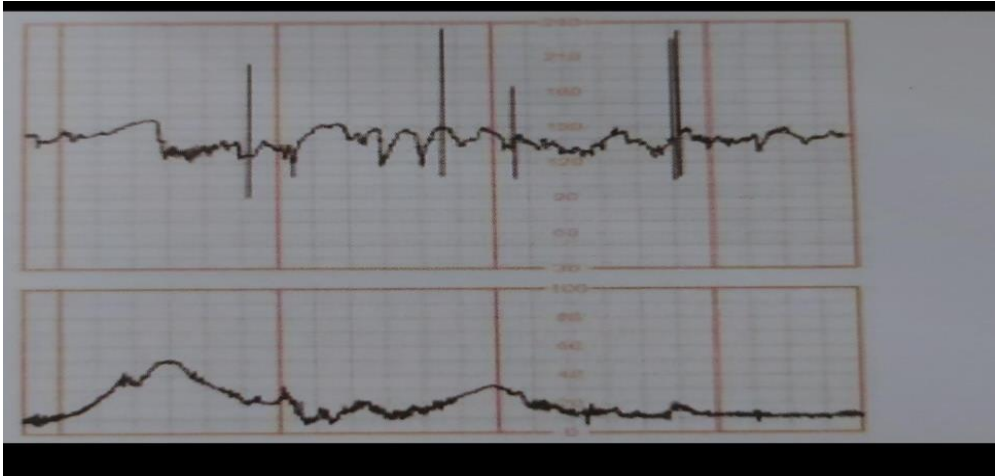
En sık epidural analjeziye bağlı maternal hipotansiyon ve oksitosin stimülasyonuna bağlı uterin hiperaktivite sonucu ortaya çıkmaktadır

Nst de geç deselerasyon sebepleri:

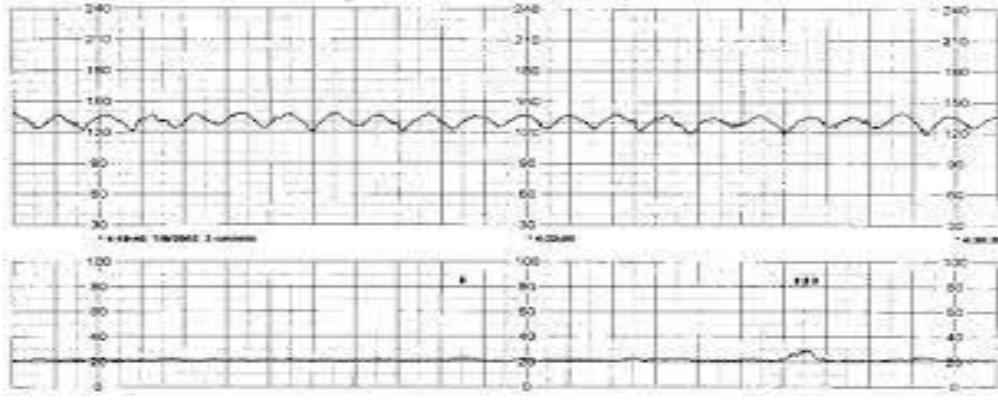
- ❖ Maternal hipotansiyon
- ❖ Aşırı uterin aktivite
- ❖ Hipertansiyon –preeklampsi
- ❖ Epidural analjeziye bağlı geclisen hipotansiyon
- ❖ Diyabet
- ❖ Plasenta dekolamanı

Değişken (Variyabil) deselerasyon: FKH'de ani düşmelerdir, FKH düşüş en az 15 atım olup en az 15 sn. en fazla 2 dk. sürer. Deselerasyonlar sırasında varyabilite iyidir, bazal kalp hızına hızlı dönüş vardır, şekli, büyüklüğü ve uterin kontraksiyonlarla ilişkisi değişkendir. Eylem sırasındaki deselerasyonların çoğunu varyabl deselerasyonlar oluşturmaktadır ve umbilikal kordun geçici mekanik kompresyonuna karşı baroreseptör aracılı fetal otonom cevabı yansıtmaktadır. doğum eylemi sırasında en sık karşılaşılan deselerasyon tipidir(16). Umbilikal venin basısı Korddaki basının azalması ile birlikte akselerasyon başlamaktadır. Variyabil deselerasyonda önemli olan patolojik durumun tespit edilmesidir. Minimal-orta varyabilite ile birlikte tekrarlayan deselerasyonlar şüpheli iken, NST'de varyabilite kaybolmuşsa patolojik olarak kabul edilmektedir.

Sıçrayıcı (Saltatuvar) Patern: Bazal kalp hızı hızlı yineleyen ve birbiri ardı sıra gelen akselerasyonlar ve deselerasyonlar sonucu oluştuğu ve bu durumun, bazal fetal kalp hızında göreceli olarak büyük dalgalanmalara neden olduğu düşünülmektedir.



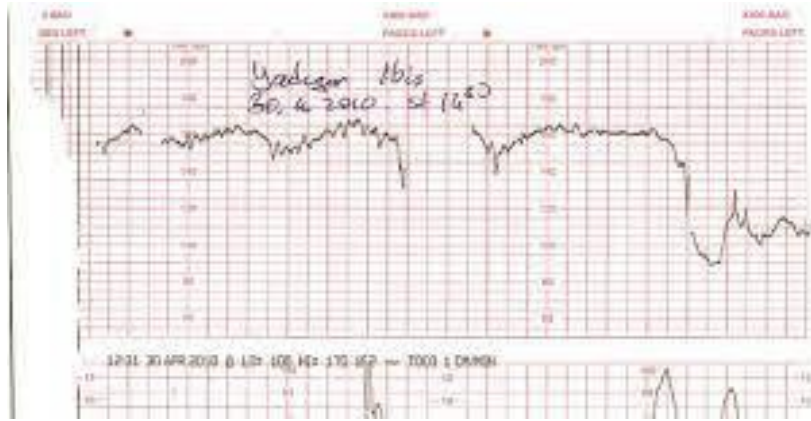
Sinüzoidal patern: Belirgin, düzgün, dalga boyu şeklinde, 5-15 bpm amplitüdünde, en az 20 dk. süren, 3-5/dk frekansında FKH paternidir. Patofizyolojik mekanizma net değildir. Fetal anemi, feto-maternal kanama, ikizden ikize transfüzyon sendromu, rüptüre vaza previa ile ilişkilidir Ayrıca akut fetal hipoksi, enfeksiyon, kardiyak malformasyon, hidrosefali,ve gastroşizis olgularında da tanımlanmıştır (9)



Lambda paterni: NST’de akselerasyonu takiben varyabil deselerasyon olması ve deselerasyonu takiben de akselerasyon olmaması halidir, tipik olarak eylemin ilk başlarında görülür ve kötü değildir. Hafif kord basısı veya gerilmesinde oluyuyor olabilir(10).

Overshoot patern: Akselerasyonun izlediği deselerasyondur, klinik önemi tartışmalıdır

Uzamış deselerasyon: 2 dakika veya daha uzun süren fakat başlangıçtan bazale 10 dakikadan daha kısa sürede dönen izole deselerasyonlardır. Varyabilitenin yokluğu yada minimal varyabilite varlığı ve akselerasyonların yokluğu hipoksik hasar ekarte edilemeyeceği için acil değerlendirme gerektirir.



Uzamış deselerasyon nedenleri:

- ❖ Servikal muayene
- ❖ Uterus hiperaktivitesi
- ❖ Kordon dolanması
- ❖ Maternal hipoperfüzyon veya hipoksi(maternal supin pozisyonu)
- ❖ Epidural, spinal veya paraservikal analjezi
- ❖ Dekolman plasenta
- ❖ Kordon prolapsusu
- ❖ Umbilikal kordda düğüm
- ❖ Eklempsi ve epilepsi gibi maternal nöbetler
- ❖ Doğumun yaklaşması
- ❖ Maternal valsalva manevrası

Doğum eyleminde 2. Evredeki kalp hızı paternleri öngörülemez, 2. Evredeki varyable deselerasyonlarda 70 vuru /dk'nın altında kalantoplam deselerasyon sayısı arttıkça 5. Dakika Apgar skoru azalır. Doğum eyleminde 2. Evrede vurudan vuruya variablite kaybı ve 90 vuru/dk nın altındaki bazal fetal kalp hızı, fetal asideminin bir göstergesidir (11,12).

Kalıcı ve ilerleyici bazal bradikardi ve taşikardi düşük apgar skorları ile yakından ilişkilidir.

Anormal bazal kalp hızı (bradikardi/taşikardi, vurudan vuruya (beta to beta) varyabilite veya her ikisi birden) 2. Evre deselerasyonu artmış fakat kaçınılmaz olmayan fetal tehlike ile komplikedir.

Fetal kalp hızı kategorizasyonu

Kategori II-Belirsiz

Kategori I ve III dışındakiler, bu kategoriye ait traseler klinikte karşılaşılan traselerin önemli kısmını oluşturur. Aşağıdakilerden herhangi biri:

Bazal hız

- **Varyabilite kaybının eşlik etmediği bradikardi**
- **Taşikardi**

Bazal FKH varyabilitesi

- **Minimal bazal varyabilite**
- **Tekrarlayan deselerasyonların eşlik etmediği bazal varyabilite kaybı**
- **Belirgin bazal varyabilite**

Akselerasyonlar

- **Fetal uyarı sonrası akselerasyonların kaybı**

Peryodik yada episodik deselerasyonlar

Kategori III-Anormal

Aşağıdakilerden herhangi biri:

- **Bazal FKH varyabilitesinin yokluğu ve aşağıdakilerden herhangi biri:**

- ❖ **Tekrarlayan geç deselerasyonlar**
- ❖ **Tekrarlayan varyabl deselerasyonlar**

Biyofiziksel profil (BPP), yapılan bazı çalışmalarda fetal iyilik halinin değerlendirilmesinde tek değişkenden çok 5 farklı değişkeni içeren biofizik profili değerlendirilmesinin daha duyarlı olduğu kanısına varmışlardır, tipik olarak bu testinlerin yapılabilmesi için yaklaşık 30 dk -60 dk arasında bir muayane zamanı gerekmektedir.

Biofizik profilinin bileşenleri

Biyofiziksel değişken	Normal sonuç
1)NST	FETAL iyi olma olasılığı 10 üzerinden 10 ve 10 üzerinde 8 puanlarla aynı olduğundan diğer dört test normal ise nst atlanabilir
2) FETAL SOLUNUM HAREKETLERİ	30 dk içinde en az bir veya daha fazla 30 saniye veya daha fazla ritmik hareket fetal solunum hareketi epizodu
3)FETAL HAREKET	30 dk içinde en az 3 veya daha fazla ayrı vücut veya uzuv hareketi
4)FETAL TONUS	Fleksiyona dönüşle birlikte bir veya daha fazla fetal ekstremitte ekstansiyonu veya 30 dk içinde elin açılıp kapanması
5)AMNİYOTİK SIVI HACMİ	Birbirinden dik iki düzlemde en az 2 cm ölçülen amniyotik sıvı cebi

Beş bileşenin her biri 2 puan (var, önceden saptanmış) veya 0 (yok) puan olarak değerlendirilir. Çekilen nst reaktif değilse, fetal iyilik halini destekleyen kanıtlar, bir BFP ile taranır. 10 puan üzerinden 8 puan güven verici olarak kabul edilir. toplam 6 puan şüphelidir, hasta ileri incelemeye yönlendirilmelidir veya hasta erken term veya daha ileri bir dönemde ise doğuma sevk edilmelidir.

BFP'ye dayalı yönetim sadece skorun kendisine değil, aynı zamanda fetüsün gebelik yaşına da bağlıdır.

Hasta prematüre ise 24 saat sonra tekrar test yapılması uygun olabilir. 4 veya daha düşük bir puan güven verici değildir ve genellikle doğumun gerekliliğini gösterir, ancak 32 0/7 haftadan küçük gebeliklerde daha fazla değerlendirme uygun olabilir. Toplam skordan bağımsız olarak, oligohidramniyos (tek en derin vertikal cepte 2 cm veya daha az amniyotik sıvı hacmi olarak değerlendirilir) varsa ileri değerlendirmeler yapılmalıdır. Oligohidramniyos, tek en derin vertikal cepte (umbilikal kord veya fetal ekstremiteleri kapsamaz) 2 cm veya daha az amniyotik sıvı hacmi olması ve amniyotik sıvı indeksinin 5 cm veya daha az olması olarak tanımlanmasına rağmen, randomize kontrollü çalışmalarda elde edilen mevcut veriler, oligohidramniyos tanısı için en derin vertikal cepte amniyotik sıvı hacminin 2 cm veya daha az olması olarak kullanılmasını desteklemektedir.

MODİFİYE BPP

Modifiye edilmiş BFP, BPF'den daha pratiktir, daha kısa sürede yapılabilir ve fetal iyilik halinin öngörüsünde benzer etkinliktedir. Modifiye BFP'de NST reaktif ve AFI indeksi en derin cepte 2 cm üzerinde ise normal, nonreaktif NST veya oligohidroamniyos varlığında (AFI indeksi en derin cepte 2 cm altında) anormal olarak değerlendirilir. İzole ve persistan oligohidramniyosun varlığında 36-37. gebelik haftasında doğum önerilmektedir (13,14).

UMBİLİKAL ARTER DOPPLER VELOSİMETRESİ

Umbilical arter Dopler akım ultrasonografisi, plasentadaki kan akımına direnci değerlendirmek için kullanılan non invaziv bir tekniktir. Şüpheli IUGR nedeniyle yüksek riskli gebeliklerde diğer biofizik testlerle birlikte kullanılabilir. Dopler kan akım hızı, sistolik kan akımı ve diyastolik kan akımı özelliklerine dayanır. Anormal akım velosite dalga formları, histopatolojik olarak plasental tersiyer villuslardaki küçük arter tıkanıklıkları, perinatal mortalite ve morbidite, fetal hipoksemi ve asidemi ile ilişkilidir. Sistol Tepe Atım Hızı ve frekans değişimi (S), Diastol sonu akım frekans değişimi (D) ve kardiyak dolaşımın siklusuna uyan ortalama tepe frekans değişimine (A) bağlı genel akım indeksleri aşağıdakileri içerir:

- Sistol-diastol oranı S/D
- Rezistans indeksi (S-D/S)
- Pulsatilite indeksi (S-D/A)

Akış hızı dalga formunu değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan index sistolik/diastolik orandır. Periferik direnç arttıkça diastolik akış azalır, yok olabilir veya tersine dönebilir, sistolik/diastolik oran artar. Ters sistol sonu akım, uteroplental yetmezliğe sekonder şiddetli IUGR vakalarında ve yaklaşan fetal ölümü düşündürülebilir.

KAYNAKÇA

- 1.American College of Obstetricians and Gynecologist:Antepartum fetal surveillance.Practise Bulletin No.9,October 1999, reaffirmed 2012a
- 2.Figueras F, Martínez JM, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell JA. Contraction stress test versus ductus venosus Doppler evaluation for the prediction of adverse perinatal outcome in growth-restricted fetuses with non-reassuring non-stress test. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(3):250-5).
- 3.Macones GA, Hankins GD, Spong CY, et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring: Update on Definitions, Interpretation, and Research Guidelines. *Obstet Gynecol* 2008
- 4.(Hoh JK, Park MI, Park YS, Koh SK. The significance of amplitude and duration of fetal heart rate acceleration in non-stress test analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(3):397-401.)
- 5.(Ocak V, Demirkıran F, Sen C, Colgar U, Oçer F, Kilavuz O, Uras Y. The predictive value of fetal heart rate monitoring: a retrospective analysis of 2165 high-risk pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;44(1):53-8.)
- 6.(Park YS, Koh SK, Hoh JK, Park MI. Difference of fetal heart rate accelerations based on 10 and 15 beats per minute. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(2):291-5)
- 7.Antepartum fetal surveillance. Practice Bulletin No. 145. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2014; 124:182 – 92.
- 8.Freeman R. Garite T, MP N. *Fetal Heart Rate Monitoring*,3rd Ed. Philadelphia, Lippincott Williams&wilkins.;2003
- 9.Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015 Oct;131 (1) :13-24.
- 10.Freeman R. Garite T, MP N. *Fetal Heart Rate Monitoring*,3rd Ed. Philadelphia, Lippincott Williams&wilkins.;2003
- 11.Spong CY, Rasul C, Collea J V, Eglinton GS, Ghidini A. Characterization and prognostic significance of variable deceleration in the second stage of labor.*Am J Perinatol.* Published online 1998.doi:10.1055/s-2007-993959
- 12.PiquardF, Hsiung R, Mettauer M, Schaefer A, Haberey P, Dellenbach P. The validity of fetal heart rate monitoring during the second stage of laborç *Obstet Gynecol.* Published online 1988
- 13.Umana OD, Siccardi MA. Prenatal Non-stress Test. *Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020-2019.*
- 14.Devoe LD. Antenatal fetal assessment: contraction stress test, nonstress test, vibroacoustic stimulation, amniotic fluid volume, biophysical profile, and modified biophysical profile-an overview. *Semin Perinatol.* 2008;32(4):247-52.
- 15.Data from Liston R, Sawchuck D, Young D. Fetal health surveillance: antepartum and intrapartum consensus guideline. Society of Obstetrics and Gynaecologists of Canada, British Columbia Perinatal Health Program [published erratum appears in *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:909]. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:S3–56. (Level III)
- 16.Ball RH, Parer JT. The physiologic mechanisms of variable decelerations. *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Jun;166(6 Pt 1):1683-8; discussion 1688-9. Review.

Endometriyozis

Nurdan YURT¹
Şeyda YAVUZKIR²

Endometriyozis, uterin kavite dışında ektopik lokalizasyonlarda endometriyal bez ve stromanın varlığıyla karakterize bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadınların %3-10'unu etkiler ve yaygın kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite ile ilişkilidir. İlk olarak, 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Sampson'un 1927'deki çığır açıcı makalesinden beri gösterilen kapsamlı araştırma çabalarına rağmen endometriyozisin patojenezi halen tartışılmaktadır (1, 2).

Endometriyozisin toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemekle birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriyozis olduğu düşünülmektedir (3).

Semptomların farklı ve nonspesifik olması, çoğu kadında belirtilerin olmaması, cerrahinin sadece muayenede endometriyozis şüphesi olanlar ve semptomatik olanlarda yapılması görülme sıklığının tespit edilmesini zorlaştırmaktadır (4). Endometriyozisin kesin tanısının cerrahi sırasında biyopsi ile alınan dokunun histopatolojik olarak incelenmesi ile konulması nedeniyle, hastalığın görülme sıklığı hesaplamaları da cerrahi tedavi endikasyonlarına göre değişmektedir.

Endometriyotik odakların varlığı ve büyümesi östrojen hormonuna bağımlıdır. Dolayısıyla, endometriyozis doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen bir hastalık olup, menarş öncesinde veya menapoz sonrasında ise nadir olarak izlenir (5).

Risk faktörleri; Endometriyozis için en sık bildirilen risk faktörleri; erken menarş, kısa menstrüel siklus, uzamış kanama süresi, yoğun menstrüel kanama ve azalmış parite gibi artmış östrojen maruziyeti durumlarında endometriyozis riskinin arttığı düşünülmektedir. Emzirmenin de endometriyozis riskini azalttığı düşünülmektedir (6).

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda ağır alkol ve kafein tüketiminin endometriyozis riskini arttırdığı, düzenli egzersiz ve sigara kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir. Endometriyozise ailesel yatkınlık olabileceği ihtimali tartışılmaktadır. Bir kadında endometriyozis varsa birinci derece akrabasında endometriyozis olma ihtimali %7'dir (7).

Patogenez;

Endometriyozisin patogenezi açıklamak için birçok teori sürülmüştür. Bu teorilerin hiçbiri tam olarak dışlanamıyorsa da günümüzde endometriyozis oluşumundaki ilk aşamanın, en azından peritoneal implantların bulunduğu hastalarda retrograd menstruasyon olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel kabul; menstruasyon sırasında fallop tüplerinden karın içine geri akan endometriyal dokunun canlı kalması, tutunması, çoğalması, invazyonu ve vaskülarizasyonunu içeren "retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi" fikridir. Peritoneal hastalığın tersine overde görülen endometriyozis ve derin endometriyozis gibi özgün tiplerin patogenezi halen açıklanamamıştır (8).

Retrograd Menstruasyon ve İmplantasyon Teorisi; Birçok kanıt Sampson'un retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisinin endometriyozis patogeneziinde primer mekanizma

1 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

2 Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Elazığ

olabileceğini desteklemektedir. Ancak tek başına hiçbir teori endometriyozis vakalarını açıklamakta yeterli değildir (9)

Çölemik Metaplazi Teorisi; Meyer, 1909 yılında çölemik (peritoneal) kavitenin farklılaşmamış hücreler içerdiğini veya hücrelerin endometriyal dokuya dönüşme yeteneğine sahip olduğunu savunmuştur (10).

Vasküler yayılım teorisi; Halban, 1924 yılında endometriyozisin lenfatik ve vasküler kanallar boyunca metastazolabileceğini öne sürmüştür. Bu teori, endometriyozisin akciğer, beyin ve deri gibi pelvisten uzakorganlarda bulunmasını açıklamaya yardımcıdır. Otopsi çalışmalarına göre pelvik endometriyozis olgularının % 29'unda pelvik lenf nodlarının endometriyozis içerdiği tespit edilmiştir (11).

Semptomlar; Endometriyozisli hastalarda pelvik ağrı, subfertilite, anormal uterin kanama, hematüri, rektal kanama gibi semptomlara rastlanabilir. Bu semptomların içinde en sık olanı ağrıdır. Ağrı, dismenore, intermenstrüel ağrı, disparoni şeklinde olabilir. Hastaların bir kısmında endometriyozis asemptomatik olabilir. Endometriyozise eşlik eden dismenore sıklıkla, menstrüel kanamanın başlamasından önce gerçekleşir ve genellikle menstruasyon boyunca ve bazen sonrasında devam eder. Ağrı sıklıkla yaygın, pelviste derin yerleşimli, sert ve uyuğa yayılabilir tarzda ya da rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diyare ile birliktelik gösterir. Endometriyozisli ve ağrı tarifleyen hastaların yarısından fazlasında intermenstrüel ağrı mevcuttur (12). Endometriyomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı da akut karın ağrısı oluşabilir. Pelvik ağrı derin infiltratif endometriyozis implantları olan kadınlarda daha sık ve ciddi boyuttadır (13).

Tanı; Endometriyozis tanısında bugüne kadar birçok serum belirteçleri araştırılmıştır. Bunlar içinde en iyi bilineni çölemik epitel kökenli dokulardan üretilen CA-125'dir. CA-125 endometriyum, endoserviks, tubal epitel kaynaklı olabildiği gibi periton, plevra, perikarddan da salgılanabilen, fizyolojik fonksiyonu bilinmeyen antijenik bir glikoproteindir. İleri evre endometriyozisi olan kadınlarda sıklıkla yüksek bulunan CA-125, aynı zamanda over kanseri, erken gebelik, akut pelvik inflamatuvar hastalık, menstrüel kanama gibi durumlarda da yükselebilir. Genelde menstruasyon sırasında en yüksek 17 U/ml düzeylerinde iken, foliküler fazın ortasında ve ovulasyon dönemlerinde en düşük düzeyleri izlenmektedir (14). CA-125 düzeyleri, orta ve ciddi endometriyozisi olan kadınlarda belirgin olarak yüksek; minimal ve hafif endometriyozisi olanlarda ise normal bulunmuştur. Serum CA-125 düzeyleri, özellikle de transvajinal ultrasonografi ile birlikte kullanıldığında, ovaryen endometriyomaları diğer benign kistlerden ayırt etmede faydalı olabilmektedir. Serum CA-125 düzeyleri tedavinin etkinliğini öngörmeye genel olarak güvenilir olmasa da cerrahi tedavi sonrasında serum CA-125 düzeylerinde devam eden bir yükseklik nispeten kötü prognoz göstergesidir (15).

Görüntüleme yöntemlerinin tanıda kullanılması küçük ve infiltratif endometriyozis odakları için yetersizdir. Endometriyoma tanısı için kullanıldığında ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile büyük oranda teşhis edilebilir, ancak periton yüzeyindeki implantları saptamada ve endometriyotik adezyonların tanısında ultrasonografi yeterli olmamaktadır (16).

Karakteristik görünümleri bulunduğu zaman, transvajinal ultrasonografi endometriyomaları saptamada %90 ya da daha yüksek duyarlılığa ve neredeyse %100 özgüllüğe sahiptir (16).

Endometriyozisin tanısı cerrahi işlem sırasında endometriyozisin görülmesidir. Kesin tanısı ise histopatolojik olarak endometriyozisin tanımlanmasıdır. Endometriyotik lezyonların farklı görünümleri olabileceği konusundaki farkındalığın artması, dikkatli ve sistematik bir inceleme yapıldığında, laparoskopisi sırasında tanı alan endometriyozis olgularının iki katına çıkmasını sağlamıştır (17).

Sınıflandırma; Klinik pratikte kullanılan evreleme sistemi:

Minimal endometriyozis: Önemsiz yapışıklıklar, periton yüzeylerindeki izole yüzeyel implantlarla karakterize hastalık.

Hafif endometriyozis: Periton ve overlerin yüzeyinde toplam 5 cm'den daha küçük dağınık yüzeyel implantların olduğu hastalık.

Orta şiddette endometriyozis: Bir veya iki overde multipl implantlar veya fallop tüpleri ve/veya overlerle ilişkili yapışıklıkların olabildiği hem yüzeyel hem derin, invaziv, birden fazla odakta görülen hastalık.

Şiddetli endometriyozis: Büyük endometriyoma, belirgin tubal veya ovaryen yapışıklıklar, tubal tıkanıklık, douglas obliterasyonu, belirgin uterosakral tutulum, barsak ve üriner sistemde lezyonları (18).

Tedavi; Endometriyozis tedavisinde amaç, ağrının giderilmesi, fertilitenin korunması ve endometriyotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi veya önlenmesidir (19).

Ciddi ağrı yakınması olmayan, minimal ve orta derecede endometriyozisi olan olgularda gözlem, cerrahi yada medikal tedavi uygulanan olgular kadar başarılı olmaktadır. Medikal tedavi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla yada hormonal yöntemlerle yapılabilir. Telfenamik asit ve naproksen sodyum dismenoreyi azaltmada etkili bulunmuştur. Östrojenin endometriyotik odakları büyüttüğü bilindiğinden hormonal tedavide oral kontraseptifler gibi yalancı gebelik, danazol gibi kronik anovulasyon, gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonistleri gibi yalancı menapoz olmasını sağlamak, hormonal tedavinin esaslarını oluşturmaktadır (20).

Endometriyozis tedavisinde kullanılan temel ilaçlar; oral kontraseptifler, progestinler, progesteron antagonistleri, gestrinon, danazol, GnRH agonistleridir. Ağrıya yönelik uterosakral ve presakral nörektomi yapılabilir. Hafif derece endometriyozisi olan olgularda tedavi tartışılrsa da 2 cm'den büyük endometriyoması olan veya ileri evre endometriyozisi olan olgularda cerrahi tedavi yapılmaktadır. Cerrahide amaç olabildiğince endometriyal lezyonları çıkarmak, yapışıklıkları açmak, anatomik yapıyı restore etmek, pelvik ağrıyı gidermek için ağrı iletimini engellemektir. Bu amaçla endometriyal implantlar eksize edilebileceği gibi koagüle yada vaporize de edilebilirler. Eksizyon daha çok büyük lezyonlarda tercih edilir ve ayrıca patolojik incelemeye izin verir. Bu yüzden esas tedavi kistin cidarıyla çıkarılmasıdır. Endometriyoma için drenaj veya aspirasyon uygulanırsa nüks oranı yüksektir (20). Medikal ya da konservatif cerrahi başarısız olan olgularda çocuk sayısını tamamlamışsa histerektomi ve ooferektomi uygulanabilir.

KAYNAKÇA

1. Schorge OJ, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis, Chapter 10. Williams Gynecology, The McGraw-Hills Company 2008; 225-243.
2. Sampson J. Peritoneal endometriosis is due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422–69.
3. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
4. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995; 85:983.
5. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, antropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
6. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991; 6: 1404.
7. Bieber EJ, Sanfilippo JS, Horowitz IR. *Clinical Gynecology*. 1th Ed., Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier Inc., 2006: 159-179.
8. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665-78.
9. D’Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR, Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*), *Am J Obstet Gynecol* 173:125, 1995.
10. Meyer R. Uber entzündliche neterope epithelwucherungen im weiblichen Genetalg ebiet und uber eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Dar mepithel. *Virch Arch Pathol Anat* 1909;195:487.
11. Rock JA, Jones III HW. Endometriosis, Te Linde’s Operative Gynecology 9th edition, 2005; 25: 553-590.
12. Dell’Endometriosi GıpIS. Relationship between stage, site and morphological characteristic of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001; 16: 2668.
13. Porpora MG, Koninckx PR, Piazze J, et al. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6:429.
14. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM, The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis, *Fertil Steril* 70:1101, 1998.
15. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K, Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis, *Fertil Steril* 64:321, 1995.
16. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis, *Hum Reprod* 20:2698, 2005.
17. Jansen RPS, Russell P, Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition, *Am J Obstet Gynecol* 155:1154, 1986.
18. Canis MDJ. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: *Fertil Steril* 1997; 67(5): 817-21.

19. Marc RL, Diagnosis and treatment of endometriosis in adolescents. Literature review current through:Sep 2015.

20. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. Fertil Steril 1999; 72: 322.

Fiziksel Aktivite Bileşenleri

Özlem ÖZCAN

Giriş

Fiziksel aktivite programları bireye özgü oluşturulmalıdır. Bireye özgü program oluşturmak eksiksiz bir değerlendirme gerektirir. Hem başarılı bir değerlendirme yapabilmek hem de amaca yönelik fiziksel aktivite programı çizilebilmek için fiziksel aktivite bileşenleri eksiksiz gözden geçirilmelidir (Okely, Kontsevaya & Abdeta, 2021). Fiziksel aktivite aşağıda sıralanmış dört bileşenden oluşmaktadır.

1. Aktivitenin Türü
2. Aktivitenin sıklığı (frekans)
3. Aktivitenin süresi
4. Aktivitenin Yoğunluğu (şiddet) (Oberg, 2007).

Fiziksel aktivitenin değerlendirmesinde aynı zamanda fiziksel aktivitenin gerçekleştirildiği alanlar da önem kazanmaktadır. Tarihde, boş zamandaki fiziksel aktiviteye odaklanılmış olup fiziksel aktiviteyi teşvik eden yaklaşımlar ve değerlendirme araçları buna göre geliştirilmiştir. Günümüzde ise, sağlığı geliştirici fiziksel aktivite iş, ev, ulaşım veya boş zaman alanlarının herhangi birinde veya tümünde meydana gelebilir. Toplam fiziksel aktivitenin değerlendirilmesi bu dört alanın her birini kapsamalıdır. Örneğin bir alandaki fiziksel aktivitedeki bir artış, başka bir alanda azalan bir aktivite ile telafi edilebilir. Bu nedenle, toplam fiziksel aktivitenin değerlendirilmesinde bu dört alanda dikkate alınmazsa değerlendirme eksik kalacaktır (Strath & ark., 2003, Karantay, 2021). Bu alanlar Tablo 1’de özet halinde sunulmaktadır.

Aktivitenin türü

Aktivite türleri aerobik, anaerobik, denge, esneklik, kuvvetlendirme (dirençli) eğitimi, kemik kuvvetlendiren fiziksel aktiviteleri içerir.

- ❖ Aerobik fiziksel aktivite, belirli bir süre içinde vücudun büyük kaslarının ritmik bir şekilde hareket ettiği aktivite türüdür. Aerobik aktivite kardiyorespiratuar fitnessi geliştirir. Yürüyüş, koşu, yüzme ve bisiklet binme örnek verilebilir.
- ❖ Denge eğitimi, bireyin çevre veya diğer nesnelere neden olduğu stabilizasyonun bozan durumlara veya postürel salınımlara dayanma yeteneğini geliştirmek için tasarlanmış statik ve dinamik egzersizlerdir. Geri geri yürüme, tek ayak üstünde durma veya denge tahtası üzerinde egzersizler verilebilir.
- ❖ Esneklik eğitimi, bir eklem için tüm hareket aralığında hareket etme yeteneğini geliştiren fiziksel aktivite türüdür. Germe egzersizleri esnekliği arttırmada etkili egzersizlerdendir.
- ❖ Anaerobik aktivite, oksidatif olmayan enerji sistemlerini kullanan ve yüksek yoğunluklu aktiviteler sırasında oluşan asit baz dengesizliğine toleransı arttıran aktivitelerdir. Kuvvetlendirme eğitimi, kemik kuvvetlendiren fiziksel aktivite örnek verilebilir.

- ❖ Kuvvetlendirme eğitimi, iskelet kası gücünü ve enduransını artıran egzersizleri içeren fiziksel aktivite türüdür.
- ❖ Kemik kuvvetlendiren fiziksel aktivite, iskelet sistemini oluşturan kemiklerdeki kuvvetini arttırmak için oluşturulmuştur. Kemik güçlendiren faaliyetler, kemiklerin büyümesini ve kuvvetini destekleyen bir etki oluşturur. Herhangi bir atlama türü, koşma veya ağırlık kaldırma örnek olarak verilebilir.

Bu aktiviteler farklı sağlık hedeflerini başarmada bireye yardımcı olmaktadır. Örneğin kuvvetlendirme eğitimi kemik mineral dansitesini artırmada etkili olurken, aerobik aktivite bilişsel fonksiyonları geliştirmede etkili olabilmektedir (Strath & ark., 2003, Bull, 2020).

Tablo 1. Fiziksel aktivite alanları ve tanımları

Fiziksel Aktivite Alanları	Tanımlar ve örnekler
İş	İş ile ilgili: Ağırlık taşıma, yürüme, obje kaldırma, el işçiliği gerektiren aktiviteler
Ev	Ev işleri: Çocuk bakımı, alışveriş, bahçe işleri, kişisel bakım
Ulaşım	Herhangi bir yere gitme: Yürüme, bisiklet binme, ulaşım araçlarında merdiven inip çıkma
Boş zaman	Rekreasyonel aktiviteler: sporlar, hobiler, egzersiz, gönüllü çalışma

Aktivitenin sıklığı

Aktivitenin sıklığı bireyin bir aktiviteyi ne sıklıkta yaptığıdır ve genellikle aktiviteyi bir hafta içerisinde kaç gün yaptığı ile ifade edilir (örneğin; hafta da 3 gün). Nadiren seanslar veya epizotlar olarak da ifade edilebilmektedir. Fiziksel aktivite programı çizilirken bireyin kronik hastalıkları, hangi amaçla ne tür bir aktivite yapılacağı göz önüne alınarak frekans bireye özgü ayarlanmalıdır (Piercy & ark., 2018, Barısıc, Leatherdale & Kreiger, 2011).

Aktivitenin süresi

Aktivitenin süresi bireyin yer aldığı aktivite programını bir gün içerisinde ne kadar zaman gerçekleştirdiği ile ilgilidir ve genellikle dakika ile ifade edilir. Fiziksel aktivite programının uyumunu en üst düzeyde tutabilmek için kişinin uygun bir zaman boşluğu oluşturması önemlidir. Bireyin özellikle mümkünse sabah saatleri içerisinde aktiviteyi yapması idealdir. Sabah saatleri yapılan bir aktivite bireyin günlük yaşantıdaki sorumlulukları ve görevlerini bölmez ve ayrıca metabolik olarak da avantaj sunmaktadır. Öncelikle sirkadyen ritm kortizol seviyesini etkiler. Buna ek olarak diğer glikoz düzenleyici hormonlar sabah maksimum düzeydedir. Sabah kahvaltı öncesi ve sonrası yapılan bir egzersiz, günün diğer kalan zamanlarında yapılan aktivitelere göre yağ oksidasyonu, insülin regülasyonu ve kan glikoz düzeyini artırır. Akşam uyku saatlerine yakın bir zamanda yapılan bir aktivite ise uyku paternini bölerek, sirkadyen ritmi bozar (Strath & ark., 2003, Barısıc, Leatherdale & Kreiger, 2011, Piercy & ark., 2018, Bull, 2020).

Aktivitenin yoğunluğu

Aktivitenin yoğunluğu, bireyin yaptığı aktivite sırasında algıladığı eforun seviyesi olarak tanımlanır (Oberge, 2007). Yoğunluk; mutlak yoğunluk ve göreceli yoğunluk olarak değerlendirme yöntemlerine göre iki grupta toplanmaktadır.

Mutlak yoğunluk: Bir fiziksel aktivite türünün mutlak yoğunluğu, o aktivitenin enerji harcamasıdır. Genel olarak metabolik eşdeğerler (MET) ile değerlendirilir. Bir MET, hiçbir şey yapmadan sakince oturulurken harcanan enerjiyi tanımlanmaktadır. Ölçülen yoğunluk; düşük, orta ve şiddetli olarak gruplandırılmaktadır. MET enerji harcaması yoğunluk göstergelerinden biridir.

- ❖ Düşük yoğunluklu aktivite 3 MET değerinden daha az enerji harcaması gerektiren yavaş hızda yürüyüş, yemek yapma veya basit ev işi aktiviteleri olarak sayılabilir.
- ❖ Orta yoğunluklu fiziksel aktivite 3 ile 6 MET enerji harcaması gerektiren tenis oynama veya hızlı yürüyüş gibi aktiviteler sayılabilir.
- ❖ Şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite 6 MET ve daha fazlası enerji harcaması gerektiren koşu, jogging, ağır bir cisim taşıma gibi aktiviteler olarak sayılabilir (Piercy & ark., 2018, Barısıc, Leatherdale & Kreiger, 2011).

Yüksek yoğunlukta yapılan kısa süreli bir aktivite ile düşük yoğunlukta yapılan uzun süreli bir aktivite aynı düzeyde enerji harcamasına neden olabilir ancak her iki örneğin bireyde oluşturduğu fizyolojik etki aynı değildir (Bull, 2020).

Göreceli yoğunluk: Bireyin fiziksel aktiviteyi gerçekleştirme zorluğu olarak tanımlanır. Genellikle kalori harcaması, oksijen tüketimi (VO_2) algılanan eforun Borg oranı veya kalp hızı ile ölçülebilmektedir. Tablo 2'de karşılaştırmalı olarak bu bilgiler özet halinde sunulmuştur (Oberg, 2007).

Fiziksel aktivite seviyesi

Rehberler incelendiğinde çoğunlukla aerobik aktivitenin diğer aktivitelerle göre daha önemli olduğu görülmektedir. Bireyin ne kadar sağlığını koruduğu veya ne kadar aktivite seviyesini geliştirebileceği göz önüne alındığında rehberlerin dört seviyede gruplama yaptığı dikkat çekmektedir.

- ❖ Aktif olmayan birey, temel hareketin ötesinde günlük yaşam aktivitelerinden herhangi bir orta veya şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmamaktadır.
- ❖ Yetersiz aktif birey, orta veya şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapıyor, ancak 150 dakikadan az haftada bir orta yoğunlukta fiziksel aktivite veya 75 dakika şiddetli yoğunlukta fiziksel aktivite yapmaktadır.
- ❖ Aktif birey, 150 dakika ila 300 dakika orta yoğunlukta haftada bir fiziksel aktivite yapmaktadır.
- ❖ Yüksek düzeyde aktif birey, 300 dakikadan fazla orta yoğunlukta haftada bir yapılan fiziksel aktivite yapmaktadır (Bull, 2020)

Tablo 2. Fiziksel aktivite yoğunluk sınıflandırması

Yoğunluk	Göreceli Yoğunluk			Mutlak Yoğunluk	
	$VO_{2\max}$ (%) Kalp hızı rezervi, %*	Maksimal kalp hızı, %	Algılanan zorluk oranı	Yoğunluk	MET
Çok hafif	<25	<30	<9	Sedanter	1-1,5
Hafif	25-44	30-49	9-10	Hafif	1,6-2,9
Orta	45-59	50-69	11-12	Orta	3,0-5,9
Zor	60-84	70-89	13-16	Şiddetli	>6,0
Çok zor	≥85	≥90	>16		
Maksimal	100	100	20		

$VO_{2\max}$: Maksimum oksijen tüketimi; MET: Metabolik eşdeğer

*% Kalp hızı rezervi formülü: Maksimal kalp hızı – dinlenme kalp hızı = maksimal kalp hızı rezervi; hedeflenen kalp hızı rezervi formülü: (kalp hızı rezervi x % değeri) + dinlenme kalp hızı

Sonuç

Fiziksel aktivite programlarının, bireye özgü ayarlanabilmesi için ilk önce mutlaka iyi bir değerlendirme yapılmalıdır. Yapılan değerlendirme sonucunda kişinin gün içerisinde yapabileceği aktiviteleri, hangi zaman aralığının uygun olduğu öğrenildikten sonra kişinin fiziksel aktivite seviyesine uygun olarak bir program çizilmelidir. Aynı zamanda kişinin eşlik eden rahatsızlıkları göz önünde bulundurularak, hangi tür programa ihtiyaç duyduğu da belirlenmiş olacaktır. Buna göre çizilen program içinde fiziksel aktivitenin tüm bileşenlerine bir karşılık bulunmalıdır. Fiziksel aktivite bileşenleri belirlendikten sonra uygulanacak program yine bu aktivite bileşenlerinde yapılacak değişikliklerle ilerletilmelidir.

KAYNAKÇA

Barısıc, A., Leatherdale, S.T., Kreiger, N. (2011) Importance of frequency, intensity, time and type (FITT) in physical activity assessment for epidemiological research. *Canadian Journal of Public Health*, 102 (3), 174-175. Doi: 10.1007/BF03404889.

Bull, F.C., Al-Ansari, S.S., Biddle, S. ve ark. (2020) World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.*, 54, 1451-1462. Doi: 10.1136/bjsports-2020-102955.

Karantay Mutluay, F. (2021) Bulaşıcı olmayan hastalıklarda fiziksel aktivite ve egzersiz. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri.

Oberg, E. (2007) Physical activity prescription: our best medicine. *Integrative medicine*, 6 (5), 18-22.

Okely, A.D., Kontsevaya, ANgJ., Abdeta, C. (2021) 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. *Sports Medicine and Health Science*, 3, 115-118. Doi: 10.1016/j.smhs.2021.05.001.

Piercy, K.L., Troiano, R.P., Ballard, R.M. ve ark. (2018) The physical activity guidelines for Americans. *Jama*, 320 (19), 2020-2028. Doi: 10.1001/jama.2018.14854.

Strath, S.J., Kaminsky, L.A., Ainsworth, B.E. ve ark. (2013) Guide to the assessment of physical activity: clinical and research applications: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128, (20), 2259-2279. Doi: 10.1161/01.cir.0000435708.67487.da.

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Acilleri

Songül DEMİR

Giriş

Erişkin ve pediatrik yaş grubunda Kulak Burun Boğaz (KBB) hastalıkları kaynaklı nedenler acil servise sık başvuru nedenidir. Acil servise başvuran bir hasta için şikayeti acildir; ama doktor için her başvuru acil olarak değerlendirilmeyebilir. Örneğin burun tıkanıklığı ile başvuran bir hasta için, burunda yabancı cisim ile başvurması KBB için acil başvuru niteliğindedir. Bu bölümde KBB bölümü için acil servise başvuran hastalarda, acil medikal tedavi ya da cerrahi müdahale gerektiren ya da akut hava yolu müdahalesi lüzum eden durumlar anlatılacaktır. KBB acilleri, otolojik aciller, rinolojik aciller ve orofarenks-baş boyun acilleri şeklinde sınıflandırılabilir.

Otolojik aciller

Aurikula perikondriti ya da kondriti

Kulak kepçesinde şişlik, ağrı ve kızarıklık vardır. En sık rastlanan etkeni Pseudomonas türleridir. Travma, insekt ısırığı, küpe travması, romatolojik hastalıklara bağlı(RA), aurikula cerrahisi sonrası(kepçe kulak operasyonu) olabilir. Tedavide, sistemik antibiyotik(öncelikli seçenek kinolon türevleri), analjezikler ve ödem çözücü solüsyonlarla pansuman(Aluminyum asetat/Burrow solüsyonu) tercih edilir. Tekrarlayan perikondrit ataklarında, immün yetmezlik, romatolojik hastalık tutulumu, atipik mikrobik etkenler araştırılmalıdır.

Aurikula hematomu(otohematom)

Aurikulaya alınan künt travma sonrası, perikondrium ile kıkırdak arasında hematoma birikimidir. Ağrılı şişlik, ekimoz ve kızarıklık vardır. Drenaj yapılmalı ve sonrasında baskılı pansuman ya da sütürasyon teknikleri ile hematoma tekrar birikmesinin önüne geçilmelidir. Baskılı pansumana 7-10 gün devam edilmelidir. Tedavi edilmediği ya da eksik tedavi edildiği, kıkırdağın nekroza uğradığı durumlarda, karnabahar kulak veya güreşçi kulağı deformitesi oluşabilir.

Aurikula donması

Özellikle soğuk maruziyetinde, sıkça askerler ve kayakçılarda kulağın uzun süre düşük sıcaklıkta açıkta kalması durumunda görülür. Kulak soluk ve hissiz görünümündedir, ısıtılınca bül oluşumu görülür. Doğru yaklaşımda, hastaya analjezik verildikten sonra, vücut ısısında sıvı emdirilmiş pamuklar ile kontrollü ısıtma yapılmalıdır. Erken müdahale ile hasar minimuma indirilebilir.

Dış kulak yolu yabancı cisimleri

Özellikle pediatrik yaş grubunda sık görülür. KBB pratiğinde en sık yabancı cisim ile başvuru bölge dış kulak yolunda yabancı cisim varlığıdır. Başvuru sebebi kulak kanaması, ağrı, akıntı ya da yabancı cisim konulduğuna tanık olunması olabileceği gibi, kulak muayenesinde tesadüfen de rastlanabilir. Tedavide, ya poliklinik şartlarında ya da ameliyathanede sedasyon altında yabancı cismin arkasına geçilerek çıkarılması gerekir. Timpanik membranın hasarlandığı durumlarda, akut kulak zarı perforasyonu tedavi ve onarım protokolleri uygulanmalıdır.

Otitis eksterna

Dış kulak yolunda flora, asidik pH, serumen gibi enfeksiyonlara karşı koruyucu bariyerler vardır. Sürekli nemli kalması, dış kulak yolu travmatizasyonu gibi bariyerin zayıflatıldığı durumlarda otitis eksterna tablosu oluşabilir. Enfeksiyon spesifik olarak kanalın dış 1/3'lük kısmındaki kıl köklerinden başlar. Kıl kökünü çevreleyen lokalize, püstüler lezyonun olduğu ağrılı durumda "akut lokalize otitis eksterna" tablosu oluşur. En sık etkeni Staf. Aureus tur. Tedavide sistemik antibiyoterapi ve lokal topikal antibiyoterapi önerilir. Enfeksiyonun tek bir kıl köküyle lokalize kalmayıp tüm dış kulak yolunu etkilediği, ağrı, akıntı, dış kulak yolunda şişlik, tragus hassasiyeti ya da çiğneme esnasında kulak ağrısı, dış kulak yolunda daralmaya bağlı dolgunluk ya da iletim tipi işitme kaybı olan "akut diffüz otitis eksterna" tablosu biraz daha gürültülüdür. En sık etkeni gram negatif P.Aeruginosa'dır. Yüzücü kulağı olarak da bilinir. Otoskopik muayenede, ödemli, daralmış veya akıntılı bir dış kulak yolu görülür. Ateş ve preaurikuler-postaurikuler ya da anterior servikal lap görülebilir. Tedavide ilk ve en önemli basamak dış kulak yolunun travmatize edilmeden aspirasyon ve debrütmanının yapılmasıdır. Topikal antibiyotikli damlalar (etkene yönelik, pseudomonas için kinolonlar), asidik pH yı sağlayacak asidik damlalar (borik asit), ödemi azaltmak amacı ile steroidli damlalar verilmelidir. Enfeksiyon dış kulak yolu sınırlarını aşmış ya da lenfadenomegalieye sebep olmuş ise sistemik antibiyoterapi de eklenebilir. Antibiyotik seçimi kültür sonucuna göre yapılır en az 10 gün tedavi verilmelidir (en sık pseudomonas/siprofloksasin, staf. Aureus/Beta laktam grubu antibiyotikler). Pseudomonas türlerinin en sık etken olduğu, diyabetes mellitus, HIV gibi immün sistemin baskılandığı durumda kişilerde sık görülen, otitis eksterna bulguları yanında komşu yapılarda progressif enfeksiyonun görüldüğü (osteomyelit, 7., 9. ve 12. Kranial sinir tutulumu, temporomandibuler eklem, parotis bezi, mastoid kemik vb. alanlara yayılım) tablo "malign otitis eksterna" olarak tanımlanır ve otoskopisinde granülasyon dokuları görülür. Mutlaka iyi bir kanal debrütmanı yanında sistemik intravenöz antipseudomonal antibiyotiklerle tedavi edilmesi gerekir. Mortalitesi fasyal sinir tutulumu olanlarda %65, diğer kranial sinir tutulumu durumlarında %80 dir. Dış kulak yolundaki enfeksiyon etkeninin fungal olduğu "otomikoz" tablosu ise daha çok uzamış ve antibiyotiklerle tedavi edilmiş, dış kulak yolu florasının etkilendiği bakteriyel eksternal otitten sonra görülür. Kaşıntı şikayeti sıktır. En sık Aspergillus türleri sebeptir. Tedavide mekanik debrütman, asidifiye edici lokal damlalar (borik asit), antifungal lokal damlalar uygulanır. Tüm dış kulak yolu enfeksiyonlarında dış kulak yolunun koruyucu bariyerlerinin tekrar sağlanması için, kulağın travmatize edilmemesi ve tedavi süresince nemli kalmamasının sağlanması önerilir.

Travmatik timpanik membran perforasyonu

Tokat, sivri cisim batması, barotravma(dalış, uçuş sonrası gibi), İatrojenik sebeplerle olabilir. Başvuru şikayeti ağrı, işitme azlığı, kulakta dolgunluk, kulak çınlaması olabilir. Otoskopik muayenede genellikle düzensiz kenarlı ve kenarları kanamalı perforasyon görülür. Odyolojik değerlendirme ardından, erken dönemde, mümkünse ilk 36 saatte (paper patch miringoplasti vb. yöntemler ile) onarılması sonrası antibiyotik profilaksisi ve kulağın su girişinden korunması önerilmelidir. Kulak zarının epitelizasyon kapasitesi yüksek olmakla birlikte geç dönemde de cerrahi gerektirebilir.

Akut otitis media

Akut otitis media(AOM) orta kulak mukozasının enfeksiyöz tablosu olup, ateş, ağrı, huzursuzluk, beslenme bozukluğu, bulantı-kusma kliniği ile başvuru olabilir. Çocukluk çağında en sık kulak ağrısı nedeni, en sık işitme kaybı nedeni ve en sık antibiyotik kullanma nedenidir. 3 haftadan kısa süreli tablo akut, 3 hafta ile 3 ay arasındaki tablo subakut, 3 aydan uzun süreli ve genellikle kulak zarında perforasyon ile birlikte olan tablo kronik olarak isimlendirilir. Enfeksiyon genellikle nazofarinksten östaki tüpü aracılığı ile assendan olarak orta kulağa geçer ve en sık etkenler S.pneumonia, H.influenza ve M.catarrhalis'tir. Östaki tüpü tıkanıklığına sebep olan durum varlığı (üst solunum yolu enfeksiyonu, allerji, adenoid vegetasyon gibi mekanik obstrüksiyon sebebi varlığı) risk faktörüdür. Hiperemi, eksüdasyon, süpürasyon, koalesan dönem ve komplikasyon dönemi

şeklinde 5 evresi vardır. Her evrede fizik muayene bulgusu farklı olabilir. Başlangıçta kulak ağrısı ve ateş ile başvuran hastada, kulak zarında hiperemi ve bombelik vardır. Süpürasyon döneminde ise akıntı başlar ve ağrı azalır. Uygun tedavi edilmediği durumda koalesan dönemi ve komplikasyon dönemi gelişebilir (tablo 1). Neyse ki hastalık çoğu zaman ilk 3 evrede sınırlı kalır. Hastalık çoğunlukla kendini sınırlasa da komplikasyon gelişmemesi için 10 gün antibiyotik tedavisi verilir. Tedavide ilk tercih Amoksisilin-klavulonik asit grubu antibiyotiklerdir. Destekleyici tedavide analjezikler, antipiretikler, mekanik tıkanıklık varsa sistemik ya da nazal dekonjestanlar, burun lavajı, allerji varlığında antihistaminikler, nazal ya da sistemik steoidler verilebilir. Tedavi altında düzelmeyen olgularda parasentez denenebilir. AOM sonrası orta kulakta effüzyon kalması sıkır ve effüzyonlu otitis media açısından bu hastalar takip edilmelidir. Hastaların bir kısmında da enfeksiyon tablosu kulak zarında delinme, çökme gibi tablolarla 3 aydan daha uzun süreli tabloya yani kronik otitis media ya döner.

Tablo 1: Akut otitis media komplikasyonları

<p>1.Orta kulak -İletim tipi işitme kaybı -Periferik fasyal paralizi -Kemikçik zincir hasarı -Kulak zarı perforasyonu</p> <p>2.Temporal kemik -Mastoidit -Petrözit</p> <p>3.İç kulak -Labirentit -Sinirsel tip işitme kaybı</p> <p>4.Intrakranial -Beyin apsesi -Epidural apse -Subdural apse -Lateral sinüs trombozu -Meningit -Otitik hidrocefali</p>

Ani işitme kaybı

Ani işitme kaybı (AİK), son 3 günde gelişen, odyogramda ardışık 3 frekansta 30 db ve üzeri sensörinöral işitme kaybının olması durumudur. Etyolojisi kesin açıklanamamakla birlikte, enfeksiyöz, otoimmün, vasküler, travmatik ya da vasküler sebeplerle oluşabilir. Genellikle 50-60 yaş arası ve tek taraflı görülür. Çift taraflı olanlar, odyogramda yüksek frekansların tutulduğu vakalar, işitme kaybının yüksek olduğu vakalar ve vertigonun eşlik ettiği vakalar daha kötü prognozudur.Tedaviye geç başlanması da prognozu kötüleştirir. Tedavide sistemik ya da intatimpanik steroid uygulamaları, antiviral ilaçlar, hiperbarik oksijen tedavileri sıkça kullanılır. Vazodilatatörler, plazma genişleticiler, antiagreganlar da tercih edilebilmektedir.

Baş dönmesi

Santral ya da periferik nedenli olabilir. Anamnezde hastanın yakın dönemde geçirdiği ya da kronik hastalık durumu, kullandığı medikal tedaviler, migren ya da başka nörolojik hastalık varlığı, alkol kullanımı, operasyon öyküsü, baş dönmesi ile birlikte kulak semptomu varlığı(kulak çınlaması, işitme kaybı), eşlik eden nörolojik bulgular sorgulanmalıdır. Ayrıca baş dönmesinin nasıl ve ne zaman başladığı, ne kadar sürdüğü de öğrenilmelidir. Rutin KBB muayenesi yanında serebellar testler de uygulanmalıdır. Muayenede özellikle nistagmus varlığı araştırılmalıdır. Baş dönmesinin tek objektif bulgusu olan nistagmusun karakteri santral-periferik vertigo ayrımında önemlidir. Periferik vertigo tablosunda, horizontal-horizontorotatuar karakterde, baş hareketleri ile artan, oküler fiksasyonla azalan, zamanla yorulan nistagmus vardır. Santral vertigoda ise, horizontal ya da vertikal, baş hareketleri ile şiddeti değişmeyen, oküler fiksasyondan etkilenmeyen, zamanla yorulmayan,

santral bulguların olduğu tablo vardır. En sık periferik vertigo sebebi Bening paroksizmal pozisyonel vertigo(BPPV) olup, ani baş hareketleri sonrası başlayan, kısa süreli ve şiddetli, ek otolojik semptomların eşlik etmediği, bulantı-kusmanın eşlik edebildiği tablodur. Baş pozisyon manevraları ile tanı konur(en sık görülen posterior kanal BPPV de Dix-Hallpike testi) ve repozisyon manevraları ile tedavi edilir(Epley). Vertigo ile acil servise başvuran hastada anamnez, KBB muayenesi, nörolojik muayene ve nistagmus muayenesi sonrası şüphe var ise radyolojik olarak santral nedenler dışlanmalıdır. Acil tedavide semptom baskılayıcı dimenhidrinat, meklizin, prometazin, diazepam, anksiyolitikler kullanılabilir.

Periferik fasyal paralizi

%40-75 oranında idiyopatik(Bell palsy). 7. Kranial sinirdeki hasar sebebi ile etkilenen tarafta yüz mimik kaslarında zayıflamaya bağlı yüz hareketlerinde kayıp, tat bozukluğu ve kornea refleksinde kayıp oluşur. Santral ve periferik fasyal paralizi ayrımı önemlidir. Santral paralizide alt yüz mimik kasları etkilenmiş ama aynı taraf alın bölgesinde ve göz kapatmada etkilenme olmaz iken, periferik fasyal paralizide etkilenen tarafta alın ve göz kapama dahil tüm mimik kasları etkilenir. Travma öyküsü olan hastalarda fasyal sinirde kopma zedelenme sıkışma durumlarında cerrahi dekompresyon ve onarım akut olarak düşünülmelidir. İdiaopatik paralizi durumunda, paralizi kısmi ve yavaş başlangıçlı ise prognoz daha iyi, total paralizi şeklinde başlamış ise daha kötüdür. Tedavide yaygın olarak oral ya da intravenöz kortikosteroidler kullanılır(1 mg/kg/gün), antiviraller(asiklovir), kullanılır. Periferik fasyal paralizi bulgularına eşlik eden kulak ve yüzde döküntüler olması Rumsey-Hunt sendromunu akla getirmelidir. Tekrarlayan periferik fasyal paralizi ile birlikte fissürlü dil yapısı, orofasyal ödem, migrene benzeyen baş ağrısı atakları olan hastada Merkerson-Rosenthal sendromu akla gelmelidir. Bilateral fasyal paralizide ise Lyme hastalığı, Moebius sendromu, Guillan-Barre sendromu, Hiv enfeksiyonu, Amiloidoz, Enfeksiyöz mononükleoz ve Miyastenia Gravis gibi hastalıklar akla gelebilir. Akut otit komplikasyonu olarak Periferik fasyal paralizi görülmesi durumunda tedavi olarak acil miringotomi, kronik otit komplikasyonu olarak periferik fasyal paralizi görüldüğünde ise acil orta kulak cerrahisi gerekir. Paralizinin ve rejenerasyonun takibinde elektrofizyolojik testler kullanılabilir.

Temporal kemik travmaları

Temporal kemik fraktürleri, petröz kemik uzun eksenine göre yapılan değerlendirmeye göre, eksene paralel longitudinal, eksene dik transvers ya da mikst kırıklar şeklinde sınıflanır. %70-80 oranında longitudinal fraktürler görülür ve daha çok kulak zarı hasarı, kulakta kanama, iletim tipi işitme kaybı (kemikçik zincirde hasara bağlı) şikayetleri ile başvuru olur. Transvers fraktürler %20-30 oranında görülür ve bu grupta daha çok hemotimpanum, bos otore, fasyal paralizi, sensörinöral işitme kaybı, perilemf fistülü, vestibüler semptomlar görülür. Temporal bölge fraktürlerinde fraktürün sebep olduğu duruma göre tedavi düzenlenir. Asemptomatik bir temporal fraktürlü hastada tedavi önerilmemektedir.

Rinolojik aciller

Epistaksis

Lokal ya da sistemik nedenli olabilir. Çocuk ya da genç erişkinlerde daha çok anteriordan (Kisselbach pleksusu), 50 yaş üzeri, hipertansiyon ya da vasküler problemlili hastalarda daha çok posteriordan kanama görülür. Epistaksis ile başvuran hastada ilk olarak kanama alanı temizlenip pıhtılardan arındırılarak kılavuz tamponlar (adrenalin ve topikal anestezi emdirilmiş pamuklar) yerleştirilip muayene edilmelidir. Hastaya damar yolu açılmalı, tansiyon ölçümü yapılmalı, tansiyon yüksek ise düşürülmelidir. Hastanın antikoagülan ilaç kullanımı geçirilmiş travma ya da cerrahi öyküsü, koagülopati varlığı ve diğer ek hastalıkları sorgulanmalıdır. Yoğun kanamalı, hipotansif durumlarda gerekirse transfüzyon düşünülmelidir. Hastanın ajite olduğu durumlarda hava yolu güvene alınıp sedasyon düşünülebilir. Ön kanamalarda kanama odağı görülebilirse koterizasyon

yapılır (gümüş nitrat ya da elektrokoter ile). Anterior, posterior ya da kombine tamponlar, nazal balonlar, internal maksiller arter, sfenopalatin arter ya da etmoid arter ligasyonları, anjiyografik embolizasyon diğer kullanılabilinecek yöntemlerdir.

Burunda yabancı cisim

Özellikle çocukluk yaş grubunda görülür. İleri yaşta ise daha çok mental retarde hastalarda rastlanır. Bazen yabancı cismin burna konduğuna şahit olunan vakalar olarak başvuru olurken, bazen de tek taraflı burun tıkanıklığı, kötü kokulu burun akıntısı ile başvuru olur. Tesbit edildiğinde uygun vakalarda poliklinik şartlarında, bazen de ameliyathane şartlarında sedasyon altında çıkarılmalıdır. Özellikle pil gibi yabancı cisimler mukoza hasar riski sebebi ile bekletilmeden çıkarılmalıdır.

Burun travması ve nazal fraktürler

Erişkinlerde yüzün en çıkıntılı alanı olması sebebi ile nazal fraktür vücutta en sık görülen fraktürüdür. Çocuklarda ise nazal kemik yeterince sert olmadığından travma sonrası septal hematoma daha sık görülür. Burnun travması sonrası şişlik, ağrı, ekimoz, kanama ya da burun tıkanıklığı ile başvuru olabilir. Muayenede nazal kemik ve septum değerlendirilmelidir. Radyolojik inceleme yanında palpasyonla krepitasyon, çökme ve kırık hattı değerlendirilmelidir. Fraktürün radyolojik olarak da doğrulandığı, redüksiyona karar verilen vakalarda lokal anestezi ya da sedasyon altında kemik ya da septum kırıkları redükte edilip, burna destek tamponları konmalı ve nazal dorsum splint ve alçı ile desteklenmelidir. Nazal dorsumda ödemin fazla olduğu durumlarda 3-4 gün ödemin geçmesi beklenebilir. Nazal fraktürü olmayıp sadece septal hematoma olan vakalarda septuma insizyon yapılarak hematoma boşaltılmalı ve tampon konularak baskı sağlanmalıdır. Septal hematoma boşaltılmaması durumunda septal apse gelişebilir.

Orofarenks ve baş boyun acilleri

Akut tonsillo-farenjit

Ateş, boğaz ağrısı, yutma güçlüğü, kas-eklem ağrıları, halsizlik gibi şikayetler ile başvuru olur. Tonsiller hipertrofik, hiperemik bazen de kriptik olabilir. En sık viral etkenler sorumludur. Bakteriyel tonsillofarenjitten en sık sorumlu etken A grubu beta hemolitik streptokoklardır (AGBHS). Boğaz kültürü AGBHS tanısında gold standart olup, tedavisinde ilk seçenek penisilin grubu antibiyotiklerdir. Tek doz benzatin penisilin de önerilebilir. Destek tedavisinde, analjezikler, antipiretikler, bol hidrasyon ve yatak istirahati önerilir.

Peritonsiller abse

Akut tonsillit sebebi ile tonsil kapsülü ile superior faringeal kontrüktör kas arasında püri birikimidir. Tonsillit bulgularına ilaveten trismus, ağızdan salya akması, yutma ve beslenme bozukluğunda artış, ağızda sıcak patates varmışçasına konuşma tipiktir. Muayenede tonsil üst polünde yumuşak damak ve uvulaya uzanan ve tonsili alta ve orta hatta, uvulayı karşı tarafa iten şişlik görülür. Tedavisinde absenin bir KBB hekimi tarafından drene edilmesi ve sonrasında antibiyoterapi gerekir. Hastaya 3 ay sonrası tonsillektomi önerilebilir.

Retrofaringeal apse

Genellikle çocuk hasta grubunda, ÜSYE sonrası boyun hareketlerinde kısıtlılık, ateş, boyunda şişlik, yutma güçlüğü, solunum sıkıntısı kliniği ile başvuru olur. Lateral servikal grafide vertebra düzeyinde kalınlık görülür. Apsenin rüptürü aspirasyon ve solunum durmasına sebep olabileceğinden acil tedavi edilmelidir. Genel anestezi altında hasta trendelenburg pozisyonuna alınarak transoral drenaj önerilir. Sonrasında İV antibiyoterapi önerilir.

Parafaringeal abse

Genellikle tonsil ya da faringeal bölge enfeksiyonları sonrası görülen, ateş, boğaz ağrısı, trismus, solunum ve beslenme güçlüğü tablosu ile başvurur. Tehlikeli komplikasyonları sebebi ile ciddiye alınması gereken bir durumdur. Vasküler komplikasyonlar, mediasten yayılımı ve mediastinit, sepsis ve ölümlerle sonuçlanabilir. Tanıda BT ve MRG apsenin yayılımını değerlendirmek için kullanılır. Cerrahi drenaj yapılmalı, hasta hospitalize edilip İV antibiyoterapi verilmelidir.

Hava yolu obstrüksiyonları

Havayolunun güvende tutulması acile başvuran bir hastada her zaman ilk basamaktır. Anamnezde hastanın solunum sıkıntısının ne zaman başladığı, enfeksiyon, travma, allerji, aspirasyon varlığı sorgulanmalıdır. Anafilaktik tabloda hava yolu kapanması saniyeler gibi kısa bir sürede olurken, enfeksiyonlara bağlı hava yolu tıkanıklığı daha uzun bir sürede oluşur. Üst solunum yolu obstrüksiyonlarında inspiratuar stridor görülür. Hava yolu güvene alınmış ise muayenede ayrıntılı endoskopik nazo-faringo-laringeal muayene oldukça faydalı olabilir. Yenidoğan döneminde görülen bilateral koanal atrezi varlığında, acilen airway takılmalı, hava yolu güvenliği sağlandıktan sonra, hasta atrezi açılması için KBB hekimine konsülte edilmelidir. Krup ve akut epiglottit gibi üst hava yolu enfeksiyonlarına bağlı hava yolu obstrüksiyonları genellikle medikal tedavi ile takip edilir. Herhangi bir üst havayolu obstrüksiyonunda hava yolu sırası ile pozisyon, airway ve entübasyon ile sağlanamadığı durumda acil trakeotomi düşünülmelidir.

Larinks yabancı cisimleri, erişkinlerde birşeyler yerken ya da içerken ani öksürük, solunum sıkıntısı, siyanoz gelişmesi hikayesi ile başvurur. Çocuklarda ise aile yemek yerken ya da emeklerken-oyuncaklarla oynarken ya da aile gözetiminde değil iken ani başlayan morarma, öksürük, nefes darlığı hikayesi verir. Akut tabloda mümkün ise hemen Hemlich manevrası uygulanmalıdır. Erişkinlerde hastanın arkasına geçilerek, müdahale eden kişinin elleri hastanın subksifoid bölgesinde birleştirilip basınç uygulanarak zorlu ekspirasyon ile yabancı cismin öksürükle dışarı çıkması sağlanır. Küçük çocuklarda ise, çocuk karınüstü müdahale edenin kucağına yatırılıp sırtına vurularak aynı yöntem denenir. Bu şekilde alınamayan yabancı cisimler endoskopik olarak çıkarılır. Bazen akut tam hava yolu obstrüksiyonu yapan yabancı cisimlerde acil trakeotomi açılmalıdır. Özellikle postkrikoid bölge, piriform sinüs yabancı cisimleri müdahale esnasındaki aspirasyon riski sebebi ile de anestezi altında direkt laringoskopi ile çıkarılmıdır.

Aşağıdaki tabloda havayolu obstrüksiyonu yapan nedenler sıralanmıştır (tablo 2).

Tablo 2. Üst solunum yolu obstrüksiyonu yapan nedenler

Pediyatrik nedenler	Erişkinlerde nedenler
A. Kongenital larinks anomalileri(Laringomalazi, vokal kord paralizisi, subglottik stenoz, laringeal veb, subglottik hemanjiom)	A. Enfeksiyonlar(orofarinks ve hipofarinks apseleri, derin boyun enfeksiyonları)
B. Larinks ya da trakea yabancı cisimleri	B. Travma(internal ya da eksternal travmalar)
C. Enfeksiyonlar(retrofaringeal abse, krup, epiglottit,larenjit,peritonsiller apse)	C. Larinks ya da trakea yabancı cisimleri
D. Kitle ve tümörler(laringosel, juvenil laringeal papillom, malign tümörler)	D. Edinsel subglottik stenoz(entübasyon sekeli)
E. Koanal atrezi	E. Bilateral abduktör vokal kord paralizisi(tiroid cerrahisi sonrası, basıya bağlı)
	D. Tümörler(larinks kanseri, benign tümörler)
	E. Anjiyonörotik ödem

Boyun travmaları

Penetran ya da künt travmalar şeklinde acil servise sık başvuru sebebidir. Penetran travmalar daha sık olup, kanama en sık komplikasyonudur. Hastanın acil değerlendirmesi yanında direkt bası uygulanmalı, tetanoz ve antibiyotik profilaksisi sonrası cerrahi eksplorasyon, trakeotomi, cerrahi onarım gerektiren durumlarda KBB hekimine konsülte edilmelidir. Künt boyun travmaları daha çok laringeal hasar bulguları ve yutma işlevinde bozukluklar ile gelir ve bunlara yönelik tedavi edilmelidir.

KAYNAKÇA

- Ong, Y. K., and G. Chee. "Infections of the external ear." *Ann Acad Med Singapore* 34.4 (2005): 330-4.
- Isaacson, Glenn. "Treatment of otitis externa." *The Pediatric infectious disease journal* 22.8 (2003): 759.
- Bernius, Morgen, and Donna Perlin. "Pediatric ear, nose, and throat emergencies." *Pediatric Clinics* 53.2 (2006): 195-214.
- Oyama, Leslie C. "Foreign bodies of the ear, nose and throat." *Emergency Medicine Clinics* 37.1 (2019): 121-130.
- Akhavan, Mahsa. "Ear, nose, throat: beyond pharyngitis: retropharyngeal abscess, peritonsillar abscess, epiglottitis, bacterial tracheitis, and postoperative tonsillectomy." *Emergency Medicine Clinics* 39.3 (2021): 661-675.
- Piscioneri, Francesco. "ENT Emergencies." *Emergency Surgery for Low Resource Regions*. Springer, Cham, 2021. 163-166.
- Ren, Yin, Rosh KV Sethi, and Konstantina M. Stankovic. "Acute otitis media and associated complications in United States emergency departments." *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 39.8 (2018): 1005.
- Chandrasekhar, Sujana S., et al. "Clinical practice guideline: sudden hearing loss (update)." *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 161.1_suppl (2019): S1-S45.
- Edlow, Jonathan A., and Kevin Kerber. "Benign paroxysmal positional vertigo: A practical approach for emergency physicians." *Academic Emergency Medicine* (2022).
- Zwergal, Andreas, and Marianne Dieterich. "Vertigo and dizziness in the emergency room." *Current Opinion in Neurology* 33.1 (2020): 117-125.
- Zhang, Wenjuan, et al. "The etiology of Bell's palsy: a review." *Journal of Neurology* 267.7 (2020): 1896-1905.
- Teresa, M. O. "Medical management of acute facial paralysis." *Otolaryngol Clin North Am* 51.6 (2018): 1051-1075.
- Kanona, H., et al. "A large case series of temporal bone fractures at a UK major trauma centre with an evidence-based management protocol." *The Journal of Laryngology & Otology* 134.3 (2020): 205-212.
- Obuseh, Eziefia, and Emily O'Connor. "Standardised management of atraumatic epistaxis for improved outcomes in an emergency department with off-site ear, nose and throat cover-A quality improvement project." *African Journal of Emergency Medicine* 10.4 (2020): 209-214.
- Fattahi, Tirbod, and Salam Salman. "Management of nasal fractures." *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 27.2 (2019): 93-98.
- Sanmark, Enni, et al. "Peritonsillar abscess may not always be a complication of acute tonsillitis: A prospective cohort study." *PLoS One* 15.4 (2020): e0228122.
- Sizer, B., et al. "Weber's gland immune/histopathology in pediatric recurrent tonsillitis and obstructive tonsillar hypertrophy cases." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 26.20 (2022): 7443-7453.

Maharaj, Shivesh, Sumaya Ahmed, and Preba Pillay. "Deep neck space infections: a case series and review of the literature." *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat* 12 (2019): 1179550619871274.

Hansen, Blake W., Stanislav Ryndin, and Katherine M. Mullen. "Infections of deep neck spaces." *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. Vol. 41. No. 1. WB Saunders, 2020.

Eskander, Antoine, John R. De Almeida, and Jonathan C. Irish. "Acute upper airway obstruction." *New England Journal of Medicine* 381.20 (2019): 1940-1949

Mandal, Anirban, Sushil K. Kabra, and Rakesh Lodha. "Upper airway obstruction in children." *The Indian Journal of Pediatrics* 82.8 (2015): 737-744

Lind, Karen, and Amy Do-Nguyen. "Neck trauma: diagnosis and management in the emergency department." *Emergency medicine practice* 23.Suppl 4 (2021): 1-29.

Çağımızın Büyüyen Sorunu: Çocukluk Çağı Obezitesi Nedenleri ve Medyanın Obezite Gelişimindeki Rolü

Tutku KIRÇI¹
Evrım KIZILER²

Giriş

Çocuk ve adölesan dönemde sık görülen sorunların başında gelen obezite, vücuttaki yağ oranında artış olarak tanımlanmaktadır (Akgün & ark., 2006; World Health Organization [WHO], 2007). Daha geniş tanımıyla obezite alınan enerjinin harcanandan fazla olması sonucu vücut yağ oranının normalin üstüne çıktığı, endokrin ve metabolik değişimlerle karakterize kompleks, multifaktöriyel bir kronik hastalıktır (Akbulut & Rakıcıoğlu, 2010). Son 10 yıllık süreçte çocukluk çağı obezitesi insidansında hemen hemen her ülkede artışların görüldüğü ve sorunun küresel bir tehdit oluşturduğu vurgulanmaktadır (Bundak & ark., 2006; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Dünya Sağlık Örgütü de çocuklarda beslenme bozuklukları ve obezite insidansının arttığını, her dört çocuktan birinin bu durumdan etkilendiğini bildirmektedir (WHO, 2004). Çocuklarda artmış vücut yağ kütlesi çok sayıda organ sistemini etkileyerek hipertansiyon, diyabet, uyku sorunları, denge bozukluğu ve ortopedik sorunlara neden olmaktadır (İnal & Canbulat Şahiner, 2013; Roberts & Foehr, 2008). Ancak çocuklarda obezitenin neden olduğu psikososyal ve duygusal sorunlar fiziksel sorunlardan çok daha fazladır. Araştırmalarda obez çocukların sosyal damgalama ve ayrımcılığa maruz kaldığı bunun da düşük özsaygı, olumsuz beden imajı ve depresyon gibi olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Obezite çocuklarda her yaş grubunda görülmekle birlikte özellikle vücut yağ kütlesinin arttığı okul öncesi ve adölesan dönemde, çocuğun giderek özerklik kazanması ve yeme alışkanlıklarının değişmesi gibi nedenlerle daha sık görülmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019; WHO, 2004). Bu faktörlere özellikle son yıllarda internet ve sosyal medya kullanımı ve medya etkisi de eklenmiştir. Medyanın ekran karşısında geçirilen süreyi artırarak fiziksel inaktiviteye neden olması ve sağlıksız besin tercihlerini artırması obezite gelişimini kolaylaştırmaktadır. Çocukluk çağı obezitesinin fiziksel, duygusal ve psikososyal etkileri göz önüne alındığında, çocuklarda obeziteye neden olan faktörlerin belirlenerek, gerekli önlemlerin alınması hem çocukluk obezitesinin önlenmesi hem de erişkin yaşamına sağlıklı bir geçişin sağlanması bakımından önem taşımaktadır (Akbulut & Rakıcıoğlu, 2010). Bu derlemede çocukluk çağı obezitesinin yaygınlığı, etiolojisi ve medyanın çocukluk çağı obezitesine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çocukluk Çağı Obezitesi

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde hem erişkinler hem de çocuklar için kaygı verici bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezite, vücuttaki yağ oranında anormal artış olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2007). Çocuk ve adölesanlarda, fazla kilolu olma ve obezitenin tanımlanması amacıyla Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2006 yılında 0-5 yaş çocukları için büyüme standartları, 2007 yılında ise 5-19 yaş grubu çocuklar ve adölesanlar için büyüme referans değerleri yayımlanmıştır. Bu referans değerler doğrultusunda çocuk ve adölesanlarda boy ve kilo özellikleri göz önünde bulundurularak hesaplanan persantil değerleri, fazla kiloluluk ve obezitenin

¹ Tutku KIRÇI, Arş. Gör., Ankara Medipol Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

² Evrim KIZILER, Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

belirlenmesinde kullanılmaya başlanmış; yaş ve cinsiyete göre 85-94 persantilleri arasında olan çocuklar fazla kilolu, 95 persantil ve üzerinde olanlar ise obez olarak tanımlanmıştır (Bundak & ark., 2006; T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019).

Dünyada ve Türkiye’de Çocukluk Çağı Obezitesi

Obezite çocukluk döneminin en önemli sorunlarından biridir ve insidansı giderek artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 yılı verilerine göre, tüm dünyada 38 milyon fazla kilolu veya obez 5 yaş altı çocuk bulunmakta ve her dört çocukta birine obezite tanısı konulmaktadır (WHO, 2007). DSÖ tarafından 2010 yılında Avrupa Bölgesi üye ülkelerinde okul çağı çocuklarının şişmanlık durumlarını izlemek amacıyla yapılan “Çocukluk Dönemi Şişmanlığın İzlenmesi (Childhood Obesity Surveillance)” araştırmasına göre okul çağı çocuklarının yaklaşık %40’ının vücut ağırlığının normalin üzerinde, %15’inin de fazla kilolu olduğu belirlenmiştir (WHO, 2004). Aynı çalışma sonuçları okul çağı çocuklarında fazla kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkelerin İspanya ve Portekiz, en düşük olduğu ülkelerin ise Slovakya, Fransa, İsviçre ve İzlanda olduğunu göstermiştir (WHO, 2004).

Ülkemizde yürütülen araştırma sonuçları obezitenin Türkiye’deki çocuklar içinde önemli ve giderek artmakta olan bir sorun olduğunu göstermektedir. “Türkiye Okul Çağı Çocuklarında Büyümenin İzlenmesi (TOÇBİ, 2009) Projesi” Araştırma Raporu sonuçları ülkemizdeki 6-10 yaş grubu çocukların %14,3’ünün fazla kilolu, %6,5’inin de obez olduğunu bildirmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Ülkemizde yürütülen “Türkiye Çocukluk Çağı Şişmanlık (COSI-TUR) 2016 Araştırması” sonuçlarında ise fazla kilolu çocuk oranının %14,6’ya, obez çocuk oranının ise %9,9’a çıktığı görülmüştür (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2019). Tüm bu veriler göz önünde bulundurulduğunda çocuklarda obeziteye neden olan faktörlerin belirlenmesi ve bunlara yönelik önlemlerin alınması hem çocukluk obezitesinin önlenmesi hem de erişkin yaşamına sağlıklı bir geçişin sağlanması bakımından önem taşımaktadır (İnal & Canbulat Şahiner, 2013; Roberts & Foehr, 2008).

Çocukluk Çağı Obezitesi Etiyolojisi

Çocukluk çağı obezitesi aslında önlenemeyen ancak oluştuğunda pek çok kronik hastalığı beraberinde getirmesi nedeniyle kompleks hale gelen ciddi bir sorundur. Obezitenin önlenmesinde en önemli faktör, etiyojisinin belirlenmesidir. Obezite genellikle kötü yaşam tarzının bir sonucu olarak görülmekle birlikte, gelişiminde ekzojen ve endojen faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir. Obezite gelişiminde rol oynayan ekzojen faktörler yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, sosyo-ekonomik ve kültürel düzey, ruhsal sorunlar iken; endojen faktörler genetik yapı ve hormonal aktivitedir. Ancak güncel yaklaşımlar bunların yanısıra obezite etiyojisinde “obezojenik çevre” kavramından bahsetmektedir. Obezojenik çevre; obezite prevalansının artmasından sorumlu olan, aşırı yeme ve sedanter yaşamın desteklediği, anormal kilo alımını kolaylaştıran çok boyutlu bir kavramdır. Anormal kilo alımını kolaylaştıran obezojenik çevre; inşa edilmiş çevreler, makro ve mikro çevrelerden oluşmaktadır (Corsica & Hood, 2011; Johnson & ark., 2012).

İnşa Edilmiş Çevre

İnşa edilmiş çevre bireyin sağlıksız yiyecek tüketimini artıran, bireyi sedanter yaşama maruz bırakan sosyokültürel ve ekonomik faktörleri içermektedir. Şehirleşmenin etkisiyle yaşam alanlarında yürüyüş yollarının, parkların, fiziksel aktivite alanlarının azalması veya arttırılması kısaca çevre düzenlemesi inşa edilmiş çevre kapsamında olup aşırı kiloluluk ve obeziteyi etkilemektedir (Hurt & ark., 2011).

Makro Çevre

Bireylerin sağlıklı ilgili tutum ve davranışları ile sosyal yaşam tarzlarını yönlendiren makro çevre medya, reklamcılık, pazarlama ve teknoloji sektörleri ile sağlık sistemlerini içeren gerçek veya sanal ortamlar olarak açıklanmaktadır (Authier & Krajicek, 2013; Doğan, 2010). Bu faktörler çocuk ve adölesanlarda obezite gelişimi ile direkt ilişkili görünmese de çocuk ve adölesanın içinde bulunduğu toplumsal ve ekonomik çevrenin büyüme, gelişmeye, beslenme ve sağlık alışkanlıklarına etkisi unutulmamalıdır (Doğan, 2010). Özellikle makro çevre içinde yer alan reklam ve pazarlama sistemleri medya kullanımı artmış çocuk ve adölesanlarda obezite gelişimine direkt neden olan faktörler arasında gösterilmektedir (Authier & Krajicek, 2013; Doğan, 2010). Makro çevre içinde yer alan bir diğer ortam okullardır. Okullar, fiziki ve sosyal çevresi, müfredat, eğitim-öğretim yöntemleri ile çocuk ve adölesanın obezite riskini direkt veya indirekt olarak etkiler. Okullar, sağlıklı gıda seçimleri için çoğunlukla elverişli değildir ve akran yönlendirmelerinin de etkisiyle sağlıklı seçimlerin daha fazla yapıldığı ortamlardan biridir (Quelly, 2014). Ayrıca okulun fiziki konumu da çok önemlidir. Çocukların okul kantini veya okulun dışında satılan hazır ve sağlıklı yiyeceklere kolaylıkla erişim sağlayabiliyor olması obezite için risk oluşturur. Yaşları 2-18 yaş arası değişen çocuklar ile yapılan bir çalışmada fast food restoranlarına olan uzaklıkla beden-kitle indeksi (BKİ) arasında ters yönlü, çevrede bulunan restoran sayısı ile ise pozitif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada okul ve metro istasyonuna olan mesafe ve çevrede fiziksel aktiviteye elverişli açık alanların bulunması ile BKİ arasında ters yönde ilişki olduğu belirtilmiştir (Oreskovic & ark., 2009). Okulların çocuklar için bir davranışın kazandırılması veya değiştirilmesindeki önemli rolü unutulmamalı, fiziksel aktivitenin artırılması ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının kazandırılması için fırsat haline dönüştürülmelidir (Doğan, 2010; Oreskovic & ark., 2009).

Mikro Çevre

Mikro çevre, çocuk ve adölesanın etkileşimde bulunduğu tüm bireyleri ve sosyal ilişkilerini içerir (Doğan, 2010). Mikro çevrenin çocuk üzerindeki en etkili olan unsuru ev ortamı ve ebeveynlerdir. (Golan & Weizman, 2001). Kardeşler, yakın akrabalar, öğretmenler ve arkadaşlar ise ebeveynler dışındaki mikro çevre öğeleridir (Golan & Weizman, 2001; Doğan, 2010). Golan (2006), çocukların beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite davranışlarını şekillendiren en önemli yapının aile olduğunu vurgular. Ebeveynler çocuğun yeme davranışları ile ilgili kontrole ve rol model olma şansına sahiptir (Golan & Weizman, 2001). Çocuklar; ebeveynlerin sadece fiziksel özelliklerinden değil, psikolojik ve sosyal özelliklerinden, rutinlerinden ve alışkanlıklarından da etkilenirler. Ev ortamında yaşanan huzursuzluklar, aile üyeleri arasındaki negatif ilişkiler ve tek ebeveyn ile yaşama gibi durumlar çocukların psikolojik açıdan olumsuz etkilemekte, çocuğun sosyal yaşamdan ve akranlarından izole olmasına neden olmaktadır. Araştırmalarda özellikle sosyal izolasyonun yeme bozuklukları ve obezite gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (Aksoy & ark., 2016; Öztora & ark., 2006). Obezite riskini artıran başka bir faktörün annenin çalışması ile değişen yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları olduğu ifade edilmektedir. Yoğun çalışan bir anne, aile ve çocuğa daha az zaman ayırabilmekte ve bu durum çocukların ekran karşısında daha çok zaman geçirmesine dolayısıyla obezitenin artışına yol açmaktadır (Aksoy & ark., 2016).

Ekrandan Gelen Tehlike: Çocuklarda Medya Kullanımı ve Çocukluk Çağı Obezitesi

Çocukluk çağı obezitesine ilişkin risk faktörlerinin bir kısmı aile ve okul ortamına ilişkindir. Ailenin obeziteye genetik yatkınlığı, yeme tercihleri, sosyo-ekonomik durumu, eğitim seviyesi, aile tipi ve okul ortamında edinilen beslenme bilgisi ve davranışları çocukluk obezitesi ile yakından ilişkilidir. (Golan & Weizman, 2001; İnal & Canbulat Şahiner, 2013). Ancak son yıllarda aile ve okul ortamına ilişkin risk faktörlerinden ziyade medyanın ve ekran maruziyetinin çocukların beslenme davranışlarını değiştirdiği ve çocukluk çağı obezitesi açısından tehdit oluşturduğu belirlenmiştir (Karaçor & ark., 2018).

Medyanın ve ekran maruziyetinin obeziteye etkisi iki ana mekanizmaya dayanmaktadır. Bunlardan birincisi fiziksel aktivitenin yerini ekran süresinin alması ile çocukların enerji harcamasını

azaltması, ikincisi ise gıda reklamlarının bir sonucu olarak çocukların sağlıklı yiyecekler yerine reklamlarda tanıtılan yüksek kalorili ve sağlıksız yiyeceklere özendirilmesidir (Jordan, 2007). Medya çocukların duygu, düşünce ve davranışlarını şekillendiren önemli faktörlerden biridir. Günümüzde çocuklar çok erken yaşlarda medya ile tanışmakta ve zamanın çoğunu ekran başında geçirmektedir (Karaboğa Tahir, 2018; Roberts & Foehr, 2008). Amerika Birleşik Devletleri'nde Common Sense Media (2011) tarafından yapılan bir anketin sonuçları 0-8 yaş arasındaki çocukların günde ortalama 2 saat 16 dakikayı medya araçlarıyla geçirdiğini göstermektedir. Ayrıca çocukların medya kullanımının televizyondan öteye geçtiği, çocukların ekran karşısında geçirdiği sürenin çoğunu bilgisayar, cep telefonları, iPod'lar ve iPad'ler'in oluşturduğu belirlenmiştir. Türkiye'de ise TÜİK (2021) verilerine göre benzer şekilde çocukların ekran karşısında geçirdiği sürenin fazla olduğu ve cep telefonu/akıllı telefon kullanan çocukların oranının %64,4 olduğu bildirilmiştir (Türkiye İstatistik Kurumu [TÜİK], 2021). Çocuklarda ekran süresinin artması çocukların medyanın ve pazarlamacıların hedefi haline gelmesine neden olmaktadır. Medya yaptığı reklamlar ile çocukların tüketici olarak sosyalleşmesine yardımcı olurken çoğunlukla çocukların görsellik algılarını uyarmaktadır. Böylece sağlıksız ürünlere ilgilerini arttırarak ve ekran karşısında hareketsiz kalmalarına yol açarak obeziteye neden olmaktadır. Ekran başında geçen sürenin artması, bir taraftan atıştırma tüketimini artırarak beslenme dengesinin bozulmasına neden olurken, diğer taraftan fiziksel aktivitenin azalmasına ve metabolik hızın yavaşlamasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca gıda reklamlarının özellikle çocuklar üzerindeki özendirici etkisini de göz ardı etmemek gerekir (Baranowski & ark., 2011). Ekran süresi arttıkça, düzensiz beslenme, doyma hissinin anlaşılması, porsiyon kontrolünün sağlanamaması gibi durumlar ve sağlıksız ürünlerin ve hazır besinleri tüketimi artmaktadır (Cleland & ark., 2008; Ortega & ark., 2007). Obezite riskini arttıran sağlıksız ya da az sağlıklı gıda ve içecekleri çocuklara pazarlamak için kullanılan bir diğer unsur da reklamlarda ve ürün ambalajlarında kullanılan medya karakterleridir (Lapierre & ark., 2011; Linn, 2004). Çocukların sevdikleri ve güvendikleri popüler karakterler başta olmak üzere medya karakterlerinin pazarlanmak istenen sağlıksız ürünlerin reklam ve ambalajlarında kullanılması çocuklarda o ürüne sahip olma arzusu uyandırarak gıda tercihlerini etkilemektedir (Dal & Dal, 2015; Evans & ark., 2008; Weber & ark., 2006).

Sonuç ve Öneriler

Obezite sıklığı çocuk ve yetişkinlerde giderek büyüyen bir sorundur. Yapılan araştırmadan elde edilen sonuçlar genetik yapı, yaş, cinsiyet, beslenme alışkanlıkları, sedanter yaşam tarzı, sosyo-ekonomik ve kültürel düzey gibi faktörlerin yanısıra medya ve ekran maruziyetinin çocukluk çağı obezitesine neden olan en önemli etkenler olduğunu göstermiştir. Bu kapsamda, çocukların çevresi ile birlikte ele alınarak hem ebeveynlere hem de çocuklara verilecek beslenme eğitimleri planlanmalıdır. Bu beslenme eğitimleri ile ailelerde farkındalık oluşturulmalı, çocuklara ise sağlıklı beslenme davranışları kazandırılmalıdır. Her yaş grubundaki çocuklara yönelik güvenli ve erişilebilir fiziksel aktivite ortamları oluşturulmalıdır. Çocukların, adölesanların ve ebeveynlerinin Evrensel Sağlık Hakkı kapsamında ihtiyaç duydukları obeziteyi önleme noktasında koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerine erişim sağlaması kolaylaştırılmalıdır. Medyanın çocukluk çağı obezitesine olan olumsuz etkisini azaltmak ve çocukların ekran maruziyeti ile izleme paternleri hakkında daha detaylı bilgi edinmek amacıyla çalışmalar yapılması, bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar ışığında çocukların yaşadığı, oynadığı ve öğrenim gördüğü ortamların iyileştirilmesi önerilebilir.

KAYNAKÇA

1. Akbulut, G. ve Rakıcioğlu, N. (2010). Şişmanlığın beslenme tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Genel Tıp Dergisi*, 20(1), 35-42.
2. Akgün, S., Bakar, C., Kut, A., & Kınık, ST. (2006). Başkent üniversitesi hastanesi pediatri polikliniklerine başvuran beş yaş altı çocuklarda obezite görülme sıklığı ve etkileyen faktörler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 15, 60-67.
3. Aksoy, A., Oğur, S., Aksoy Kendilci, E. (2016). Bitlis ili'ndeki obez çocuğa sahip ebeveynlerin obeziteye ve çocuklarına yaklaşımı. *BEU Journal of Science.*, 5(2), 210-224.
4. Authier, K.I., Krajicek, M.J. (2013). Obesogenic environment: a concept analysis and pediatric perspective. *J Spec Pediatr Nurs.*, 18, 202–10. doi:[10.1111/jspn.12027](https://doi.org/10.1111/jspn.12027)
5. Baranowski, T., Baranowski, J., Thompson, D., et al. (2011). Video game play, child diet, and physical activity behavior change: A randomized clinical trial. *American Journal of Preventive Medicine*, 40(1), 33-8. doi: [10.1016/j.amepre.2010.09.029](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2010.09.029)
6. Bundak, R., Furman, A., Günöz, H., Darendeliler, F., Baş, F., Neyzi, O. (2006). Body mass indeks references for Turkish children. *Acta Paediatr.*, 95, 194-198.
7. Corsica, J.A., ve Hood, M.M. (2011). Eating disorders in an obesogenic environment. *J Am Diet Assoc.*, 111, 996–1000. doi: [10.1016/j.jada.2011.04.011](https://doi.org/10.1016/j.jada.2011.04.011)
8. Cleland, V.J., Schmidt, M.D., Dwyer, T., Venn, A.J. (2008). Television viewing and abdominal obesity in young adults: is the association mediated by food and beverage consumption during viewing time or reduced leisure-time physical activity?. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(5), 1148-1155. doi: [10.1093/ajcn/87.5.1148](https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1148)
9. Dal, N.E., ve Dal, V. (2015). Çocukların tüketici olarak sosyalleşme sürecinde TV reklamlarının ve ailenin rolü hakkında teorik bir çalışma. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 7(13), 371-388.
10. Doğan, A. (2010). Ekolojik sistemler kuramı çerçevesinde akran zorbalığının incelenmesi. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 17, 149–162.
11. Evans Schmidt, M., Bickham, D., Branner, A., & Rich, M. (2008). Media-related policies of professional health organizations. In: *The handbook of children, media, and development* (503-526). Malden, MA: Wiley-Blackwell.
12. Golan, M., Weizman, A. (2001). Familial approach to the treatment of childhood obesity: conceptual model. *J Nutr Educ.*, 33, 102-107. doi: [10.1016/s1499-4046\(06\)60173-5](https://doi.org/10.1016/s1499-4046(06)60173-5)
13. Hurt, R.T., Frazier, T.H., McClave, S.A., & Kaplan, L.M. (2011). Obesity epidemic: overview pathophysiology, and the intensive care unit conundrum. *J Parenter Enteral Nutr.*, 35, 4S–13S. doi: [10.1177/0148607111415110](https://doi.org/10.1177/0148607111415110)
14. İnal, S., ve Canbulat Şahiner, N. (2013). Çocukluk çağı obezitesine genel bakış. *Güncel Pediatri*, 11, 27-30.
15. Jordan, A.B. (2007). Heavy television viewing and childhood obesity. *Journal of Children and Media*, 1(1), 45-54. doi: [10.1080/17482790601005124](https://doi.org/10.1080/17482790601005124)
16. Johnson, R., Welk, G., Saint-Maurice, P.F., Ihmels, M. (2012). Parenting styles and home obesogenic environments. *Int J Environ Res Public Health*, 9, 1411–1426. doi: [10.3390/ijerph9041411](https://doi.org/10.3390/ijerph9041411)
17. Karaboğa Tahir, M. (2018). Medya çağında çocuk ve çocuk kültürü: Şiddet ve tüketim kültürünün yansımaları. *Uluslararası Çocuk Edebiyatı ve Eğitim Araştırmaları Dergisi*, 2(2), 1-17.

18. Karaçor, S., Tuncer, T., & Bulduklu, Y. (2018). Çocuklarda obezite artışı ile yiyecek ve içecek reklamları arasındaki ilişki. *PESA International Journal of Social Studies*, 4(1), 134-141.
19. Lapierre, M., Vaala, S., & Linebarger, D. (2011). Influence of licensed spokescharacters and health cues on children's ratings of cereal taste. *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine*, 165, 229-234. doi: [10.1001/archpediatrics.2010.300](https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.300)
20. Linn, S. (2004). *Consuming kids: The hostile takeover of childhood*. NY: New Press.
21. Oreskovic, N.M., Kuhlthau, K.A., Romm, D., Perrin, J.M. (2009). Built environment and weight disparities among children in high- and low-income towns. *Acad. Pediatr.*, 9(5), 315-321. doi: [10.1016/j.acap.2009.02.009](https://doi.org/10.1016/j.acap.2009.02.009)
22. Ortega, F.B., Ruiz, J.R., & Sjörström, M. (2007). Physical activity, overweight and central adiposity in Swedish children and adolescents: The European youth heart study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 4(1), 61. doi: [10.1186/1479-5868-4-61](https://doi.org/10.1186/1479-5868-4-61)
23. Öztora, S., Hatipoğlu, S., Barutçugil, M.B., Salihoğlu, B., Yıldırım, R., & Şevketoğlu, E. (2006). İlköğretim çağındaki çocuklarda obezite prevalansının belirlenmesi ve risk faktörlerinin araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi*, 2, 11-14.
24. Quelly, S.B. (2014). Childhood obesity prevention: a review of school nurse perceptions and practices. *J Spec Pediatr Nurs.*, 19, 198-209. doi: [10.1111/jspn.12071](https://doi.org/10.1111/jspn.12071)
25. Roberts, D.F., ve Foehr, U.G. (2008). Trends in media use. *The Future of Children*, 18(1), 11-37. doi: [10.1353/foc.0.0000](https://doi.org/10.1353/foc.0.0000)
26. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2019). *Çocukluk çağı obezitesinin önlenmesi ile ilgili eylem planı 2019-2023*. Erişim tarihi: 20 Ocak 2022. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/TSBHHP_2019-2023_Cocukluk_Cagi/Cocuk_Eylem_Plani_2019-16.12.2019.pdf.
27. TÜİK, (2021). *Çocuklarda bilişim teknolojileri kullanım araştırması*. Erişim tarih: 20 Ocak 2022, <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Cocuklarda-Bilisim-Teknolojileri-Kullanim-Arastirmasi-2021-41132>.
28. Weber, K., Story, M., & Harnack, L. (2006). Internet food marketing strategies aimed at children and adolescents: a content analysis of food and beverage brand web sites. *Journal of the American Dietetic Association*, 106(9), 1463-1466. doi: [10.1016/j.jada.2006.06.014](https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.06.014)
29. WHO *Health topics*. (2004). Erişim tarihi: 20 Ocak 2021. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/data-and-statistics>.
30. World Health Organization. (2007). *The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response*. Copenhagen. Erişim tarihi: 20 Ocak 2022. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/98243/E89858.pdf.

Hemşirelikte Eleştirel Düşünebilme ve Doğru Klinik Karar Verebilmenin Problem Çözmedeki Önemi

Yasemin CEYHAN¹

GİRİŞ

Sağlık hizmetlerinin bütüncül bir anlayışla sürdürülmesinde ekibin en önemli üyelerinden biri şüphesiz ki hemşirelerdir. Hemşireler, nitelikli hasta bakımını bağımsız rolleri ile sunarken, bilgi ve becerilerini kullanarak ta tedavi ve bakım kalitesini artırır. Hemşirelerin bu rollerini yerine getirebilmesi için belirli tekniklerle sistematik bir şekilde planlama yapması gerekir.

Klinik ortamda hasta birey kadar sağlıklı bireylerin de sağlığının korunması ve sürdürülmesinden sorumlu olan hemşireler, teorik ve pratik uygulamaları belirli yeterlilikler ile sunmalıdır. Çalışma ortamında sürekli olarak problemlerle karşı karşıya kalan hemşireler, bu krizleri kısa sürede ve etkin şekilde çözmek durumundadır. Hemşirenin problem çözümünü yönetebilmesindeki en önemli donanımı; eleştirel düşünme becerisi ve doğru klinik karar verebilmesidir.

Klinik problemlerin çözüme kavuşması için eleştirel düşünen ve karar verebilen hemşire sayesinde hasta bakımında kalitenin artması amaçlanır. Hemşirelik mesleğinin temelini oluşturan hasta bakımının, mesleki değerlere ve profesyonel ilkelere dayanması hemşireliğin güçlü yönleridir. Bu temeller doğrultusunda her geçen gün bakım hedefleri ve sağlanan hizmetin geliştirilmesi gerekir. Bu nedenle ele alınan yazıda, hemşirenin klinikte karşılaşılabileceği problemlerde kullanması gereken eleştirel düşünme becerisinin önemi ve klinik karar verme yöntemleri sunulmuştur. Bu doğrultuda her hemşirede geliştirilmesi gereken yönler ve çözüm önerilerine karşı farkındalık oluşturulması amaçlanmıştır.

Eleştirel Düşünme, Tarihçesi ve Önemi

Eleştirel düşünme; Amerikan Felsefe Derneği (American Philosophical Association (APA) tarafından bireyin ne yapacağına ve neye inanacağına karar vermesi için çözümleyici, değerlendirmeye yönelik bilinçli olarak yargılarda bulunması ve bu yargıları ifade etmesi, şeklinde tanımlanmıştır (Facione, 1990:1). Aslında tanımdan da anlaşılacağı gibi eleştirel düşünme bir görüşü ya da olayı, sürekli eleştirip yanlışlarını ortaya koyma süreci değil, farklı alternatifler üretmenin bir aşamasıdır. Bir konu üzerinde söyleneni düşünmeden, doğru ve yanlışları değerlendirmeden ya da ahlaki ve etik değerlerle uyup uymadığına bakmadan olduğu gibi kabul etmek eleştirel düşünme ile bağdaşmaz. Bu şekilde düşüncenin ne olursa olsun kabul edilmesi; yenilenmenin, öğrenmenin, araştırmanın hatta bilimin durmasına neden olabilecek ciddi bir yanılgıdır.

Düşünce tarihi hakkındaki bilgilerin çoğu eski Yunan tarihine dayanır. Özellikle ünlü filozoflardan Sokrates, öğrencisi Platon ve onun da öğrencisi olan Aristoteles baskıcı kilise kurallarına karşı önemli düşüncelerini dile getirmişler, farklı yollarla düşünmenin öneminden bahsetmişlerdir. Bir diğer düşünür Descartes, olayları şüpheli bakış açısı ile değerlendirmenin önemini vurgulayarak eleştirel düşünmenin tarihçesine katkı sağlamıştır (Warburton, 2015:11-30).

Ülkemizde bilimsel anlamda eleştirel düşünme ile ilgili olarak 1980'li yıllarda çalışmalar yoğunlaşmıştır. Eleştirel düşünmenin tanımı ile ilgili çeşitli yaklaşımlar sergilenmiş ancak tam da

¹ Yasemin CEYHAN, Dr. Öğretim Üyesi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Hemşirelik Bölümü

eleştirel düşünebilen insanı tarif edecek şekilde tek tanımda birleşilememiştir. Özgün bir düşünce tarzı olan eleştirel düşünme, doğru bilgiye ulaşmadaki en iyi yolların başında gelmektedir. Çünkü olaylara eleştirel bakabilen biri eksikleri fark eder ve bu alanı geliştirmeye yoğunlaşabilir. Bu yönüyle eleştirel düşünme tarzı hem kişinin eksiklerini hem de bilimin, toplumun ve çevrenin eksiklerini ortaya çıkararak alternatifler üretmeyi amaçlar. Eleştirel düşünmenin, sağlıklı karar vermeyi de sağlayacağı böylece bireyi doğruya ulaştıracağı söylenebilir (Asi Karakaş et al., 2016:117-121). Toplumsal açıdan ise, demokratik kültürün önemli bir bileşenini oluşturur. Bunu yakalayabilen bir toplumun güçlü yapıya sahip olduğu söylenebilir. Eleştirel düşünme tarzı bunun için tek başına yeterli olmasa da gerekli bir beceridir (Açıkgöz, 2015:193-194).

Eleştirel Düşünmenin Özellikleri ve Süreci

Eleştirel düşünmenin en önemli özelliği sorgulayıcı olmasıdır. Neden sorusuna yanıt aranır. Muhakemeye açıktır ve akıl yürütmeyi sağlar. Böylece eleştirel düşünme ürünleri özgündür ve bağımsızdır. Bu bağımsızlık başkalarının düşüncesine olduğu kadar kendi düşüncesine de sıkı sıkıya bağlanmamaktır (Yıldırım, 2010b). Fikrinin kabul edilmesinde ısrarcı olmaz. Ayrıca bir fikir üretirken tüm ihtimaller hesaba katılır, ancak odak noktadan da uzaklaşmaz (Gündoğdu, 2009:61-62). Eleştirel düşünmenin bu özellikleri bir anda ortaya çıkmaz. Bunun için beş kural belirtilmiştir: Tutarlı, birleştirilebilen, uygulanabilen, yeterli olan ve iletişim kurulabilen durumlarda iyi bir eleştirel düşünme süreci yürütülebilir. Eleştirel düşünmenin temel özellikleri şöyle sıralanabilir (Gündoğdu, 2009:61-64):

- ❖ Yeni düşüncelere açık,
- ❖ Aktif yürütülen bir süreç,
- ❖ Bağımsız düşünme,
- ❖ Düşünceleri destekleyen nedenleri dikkate alan,
- ❖ Organizasyonel yürütülen bir beceri.

Eleştirel Düşünme Modelleri

Eleştirel düşünme çeşitli modellerle desteklenerek daha güçlü kılınmaya çalışılmıştır. Düşünmenin boyutları, uygulama odaklı eğitimde eleştirel düşünme, Dreyfus ve Dreyfus'un beceri kazanma, Kataoka-Yahiro ve Saylor hemşirelikte eleştirel düşünme, eleştirel düşünce etkileşim modelleri gibi modeller çeşitli düşünce tarzlarının gelişimine katkı sağlayarak en etkili eleştirel düşünme yönteminin kazanılmasına yardımcı olmayı amaçlar (Dreyfus & Dreyfus, 1980:1-16; Kataoka-Yahiro & Saylor, 1994; Şenşekerci & Bilgin, 2008:28-30).

Bu modeller arasından özellikle Kataoka-Yahiro ve Saylor hemşirelikte eleştirel düşünme modeli bir hemşirenin iyi bir hemşirelik bakımı verebilmesi için, eleştirel düşünme becerisinden oluşan beş önemli klinik deneyime sahip olması gerektiğini vurgular (Kataoka-Yahiro & Saylor, 1994).

- ❖ *Hemşirelikte Temel Mesleki Bilgi*; meslek için esas olan, hümanistik ve hemşirelik bilgi alanlarını içeren kavramlardır.
- ❖ *Hemşirelik Deneyimi*; hemşirenin eleştirel düşünebilme düzeyinin gelişmesini bunun için deneyimlerin kullanılmasını kapsar.
- ❖ *Eleştirel Düşünme Yeterliliği*; bilişsel ilerleyen bu süreç sonunda hemşirelik kararları verilir. Klinik ortamda bütün seçenekler değerlendirilir ve en uygun olana karar verilmeye çalışılır. Hemşireliğe özgü olan bu boyut problem çözme ve karar vermeyi kapsayan önemli bir adımdır.

- ❖ *Eleştirel Düşünme İçin Gerekli Tutumlar*; bu tutumlar arasında bağımsız düşünme, dürüstlük, güven, sorumluluk, risk üstlenme, azim, yaratıcılık, merak, alçak gönüllülük, disiplin, sabır, tarafsızlık, entegrasyon gibi özellikler yer almaktadır.
- ❖ *Eleştirel Düşünme Standartları*; bunun için entelektüel ve profesyonel standartlar gereklidir. Entelektüel standartlar arasında; alçak gönüllülük, sabır, açık olma, kararlı olma, özel olma, doğru olma, tutarlı davranma, ilgili olma, dürüst olma, mantıklı olma, büyük düşünme, sonlandırma, derin bakabilme gibi çeşitli özellikler sayılabilir. Profesyonel standartlar arasında da; etik ve ahlaki değerlere uyma, değerlendirme kriterleri, profesyonel sorumluluk yer almaktadır. Bunlar hemşireliğin en üst standartlarıdır.

Eleştirel Düşünebilen Kişi ve Eleştirel Düşünmeyi Etkileyen Faktörler

Amerikan Felsefe Derneği'nin belirttiğine göre eleştirel düşünebilen kişi, araştırmayı seven, merak duygusu taşıyan, olayları sorgulayan, donanımlı, fikirlerini açıkça ifade edebilen, kritik durumlarda en doğru sonuçları çıkarabilen kişilerdir (Facione, 1990:14-16). Eleştirel düşünen birey, hırslı ve istikrarlı olmalıdır. Bu hırsını sürekli gelişmeye yönelik kullanmalıdır. Bunun için aklında onu düşünmeye sevk edecek olayları araştırabilmelidir. Düşünürken de sadece düşüneceği konuya odaklanır ancak etkileyen faktörleri de düşünme süreci içinde tutar. Merak duyguları onları araştırmaya iter. Araştırdıkça, öğrenir böylece kendine olan güvenleri artar. Kendi düşünceleri kadar farklı düşüncelere de önem verir ve yeni fikirler üzerinde kafa yorar. Somut fikirlerin yanında soyut olanlarla da ilgilenir ve bunlar için de gerekli bilgiyi toplar. Elindeki verileri kullanarak sağlıklı sonuçlara ulaşır (Şenşekerci & Bilgin, 2008:21-28; Yıldırım & Taşçı, 2013:187-188). Aslında tüm bu becerilerini geliştirmesi belki de en çok, zor bir anda seçim yapması gerektiğinde ya da seçime yeni ve etkili alternatifler eklemesi gerektiğinde işe yarayacaktır. Ancak birey bu son adıma gelene kadar onun düşünce sürecini ve eleştirel bakabilme kabiliyetini etkileyecek bir takım etkenlerle karşı karşıya kalabilir.

Bireylerin eleştirel düşünmesini etkileyen faktörlerden biri yaş olarak belirtilmektedir. Kimi çalışmalar yaşın artması ile eleştirel düşünebilme arasında ilişki olmadığını belirtirken (Kawashima & Petrini, 2004:290; Mangena & Chabeli, 2005:297; Tiwari et al., 2003:303), ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda yaş ilerledikçe eleştirel düşünme becerisinin geliştiği bulunmuştur (Açıkgöz, 2015:130-131; Öztürk & Ulusoy, 2008:22). Bu durum eğitimle de paralellik göstermektedir. Yaş arttıkça eğitim düzeyinin artması, beraberinde eleştirel düşünebilme becerisinin de artmasına katkı sağlamıştır (Dil Coşkun, 2001:62; Öztürk & Ulusoy, 2008:22). Deneyim de eleştirel düşünme üzerinde etkili önemli bir unsurdur. Bu konuda yapılan çalışmalardan bazıları alanında deneyimli olmanın eleştirel düşünme becerisini artırdığını ifade ederken (Martin, 2002:246), bazı çalışmalar zamanla mesleğin yıpratıcılığı ve yoruculuğuna bağlı olarak eleştirel düşünme becerilerinin azaldığını göstermektedir (Zhang & Lambert, 2008:180). Bunların yanı sıra cinsiyet, medeni durum, anne-baba eğitim düzeyi/mesleği, bireyin mesleği isteyerek seçmesi gibi değişkenlerin de eleştirel düşünmeyi etkileyebildiği bildirilmiştir (Gürol Arslan et al., 2009:75-78; Özdelikara et al., 2012:222; Öztürk & Ulusoy, 2008:22; Yuva, 2011:146).

Eleştirel Düşünmeyi Geliştirmeye Yönelik Yöntemler

Eleştirel düşünme gelişen ve değişen bir beceridir. Etkilendiği faktörlerin üzerinde yapılacak manipülasyonlar ile eleştirel düşünme becerisi değişebilir. Özellikle bireyi düşünmeye sevk etme, düşüncesi üzerinde yorumlarda bulunma ya da ortada var olan bir olay üzerinden nasıl bir çözüme gidileceği yönünde fikir üretmesini bekleme eleştirel düşünme becerisini artırabilecek eylemlerdir. Bununla ilgili olarak yapılabilecekler arasında soru sorma, tartışma ve problem çözme yer alabilir (Yıldırım, 2010b). İyi soru sormak, konu üzerinde derinlemesine düşünmek ve o konuyu anlamayı istemekle ilişkilidir. Kişinin etkili soru sorması aynı zamanda olayın çözümü için de arayış içerisinde

olduğunu gösterir. Soru sormak gibi iyi sorularla karşılaşmak ta bireyi etkili düşünmeye iter. Bu süreçte öğrenme ve öğretmenin önemi artar, eleştirel düşünme, problem çözme, yaratıcı düşünme kavramları gelişir (Kılıç Akça & Taşçı, 2009:193; Şenşekerci & Bilgin, 2008:30; Yıldırım & Taşçı, 2013:188).

Tartışma ile farklı bakış açıları ortaya çıkarılır ve üzerinde fikir birliği sağlanmaya çalışılır. Bu dinamik süreç bireyi canlı tutar ve ayrıntıları gözden kaçırmamasını sağlar, böylece tartışılan konu üzerinde karar vermek kolaylaşır. Tartışmadan olumlu sonuçlar elde edebilmek için; düşünerek konuşma, söylemleri bir temele dayandırma, neden-sonuç ilişkisi kurabilme, farklı görüşleri kabul edebilme, açık fikirli olma ve iyi bir dinleyici olma becerilerine sahip olmalıdır (Şenşekerci & Bilgin, 2008:23-24).

Problem çözme aşaması insanın sürekli ve farkında olmaksızın içinde olduğu bir süreçtir. Pek çok konu, üzerinde düşünmeyi ve çözüme kavuşmayı bekler. Bireyin zekâsı, etkili karar verebilme yeteneği, zamanın etkinliği, stres yaşaması gibi özellikleri bu süreci olumsuz etkileyebilirken, soğukkanlı kalıp kaygısını kontrol edebilmesi problemi çözüme kavuşturması açısından önemlidir. Yapılan çalışmalar da yaşanan yüksek kaygı durumunun problemleri etkili çözüme başarısızlığa yol açtığını göstermiştir (Saracaloğlu et al., 2001:128-131).

Eleştirel Düşünme Eğitimi

Eleştirel düşünmenin geliştirilip değiştirilebilen bir kavram olması nedeniyle üzerinde çalışılmış ve gelişim göstermesine katkı sağlayacak yollar belirlenmiştir. Bu doğrultuda yürütülen eleştirel düşünme eğitimi; bireyin kendisinin ve diğer insanların fikirlerinin farkında olmasını, kendi düşünme sürecinde düşebileceği hata ve yanlışlıkları bilmesini amaçlar. Başarılı bir eğitim sayesinde bireyden beklenenler arasında; gerekli ve gereksiz bilgiyi ayıklayabilmesi, kaynağın güvenilirliğini test etmesi, önyargısının ve bilişsel hatasının farkına varması, tutarsız yargılarından arınması, etkili soru sorabilmeyi öğrenmesi, sözlü ve yazılı dili iyi kullanabilmesi, meta-cognition olarak bilinen düşünmeyi düşünme becerisini kazanması yer alır (Yıldırım, 2010).

Eleştirel düşünme eğitimi konu ve beceri temelli yaklaşım modelleri ile yapılabilir. *Konu temelli yaklaşımda*; özellikle konunun özüksendikten sonra ileride beceriye yönelik olmasına dikkat çekilir (Huitt, 1998). Aslında bu yaklaşım, ders içeriğinde eleştirel düşünmeyi değerlendirip, eksiklerin belirleneceğinin açıkça ifade edilmesini önerir (Yıldırım, 2010a:138-140). Bu yaklaşımı kullanmak için eğitimciler de kendi eleştirel becerilerini geliştirmek ve kullanmak zorundadır. Bunun için açık fikirli ve farklı görüşleri önemseyen bir tarzı yakalamaları gerekir. Aslında eğitimcinin iyi bir model olacağı düşünülürse iyi bir eleştirel düşünürde bulunması gereken özellikleri taşıyor olması da beklenir (Kılıç Akça & Taşçı, 2009:194). Konular tek bir bakış açısı yerine ya da bir kişinin kabul ettiği doğrular yerine, çeşitlilikleri içeren farklı fikir ve doğruların da tartışılabilceği bir alan oluşturulmuş olur. *Beceri temelli yaklaşımda* ise; konu üzerinde fikirlerin oluşturulması aşaması tamamlanmış ve uygulamaya geçilmiştir. Bu sürecin uygulanması zaman alır. Bu yaklaşımda kullanılacak bazı adımlar şöyle sıralanabilir; iyi model olma, düşünen öğrenci üzerinde ısrarlı olma, düşünmeyi sağlayacak davranışlar geliştirme, uygun düşünme eğilimi gösteren davranışın güdülenmesi (Yıldırım, 2010a).

Eleştirel düşünme eğitimi ile ilgili olarak Blomm yaptığı sınıflama uzun yıllar eğitimcilere yol göstermiştir. Bu sınıflama sayesinde bilgi, kavrama, uygulama, analiz, sentez ve değerlendirme kategorilerinde eğitimcinin neler yapabileceği hangi sorulara yanıt arayacağı belirlenmiştir (Huitt, 2011). Ancak zamanla bu sınıflamaya gelen eleştiriler ile sistemin eksiklikleri vurgulanmıştır. Eleştirel düşünmenin daha kompleks ve ilerleyici doğası gereği yeniliklere de ihtiyaç olduğu gerçeği anlaşılmıştır (Krathwohl, 2002:214-215).

Hemşirelikte Eleştirel Düşünme ve Önemi

Hemşirelik mesleği; klinikte, toplumda, yönetimde kısacası hayatın her yerinde hasta ve sağlıklı birey için, aslında toplum için, en iyi bakımı sunmayı hedeflemiş önemli bir disiplindir. Bu mesleğin mensupları hasta bakımı yaparken ya da bireyin sağlığını korurken, optimal hedefler belirler. Nitelikli yapılan hemşirelik uygulamalarının çıktısı, kaliteli hasta bakımındır. Hemşirenin niteliklerini geliştirmesi ise günümüz koşulları ile doğrudan ilişkilidir. Çağın getirdiği hastalıklar, beklenmeyen iş kazaları, bilinmeyen virüsler, artan kronik hastalıklar, tedavi edilemeyen ancak yaşam şansını artıran yeni tedaviler hemşirelerin sürekli olarak gelişimini, değişimini ve karşılaştıkları bu sorunlarla baş etmesini gerektirir. Bu baş ediş biçimi ise aslında karar verme sürecini oluşturur. Hemşire en iyi kararı vermek için çeşitli düşünce sistemleri ile hasta için en iyisine ulaşmayı hedeflerken, bireysel olarak daha az yorulmayı, kurumsal olarak daha az maliyetli olmayı, toplumsal olarak ta hastalıklarla kısa sürede mücadele etmeyi amaçlar. Tüm bu kompleks durumlar içerisinde hemşirenin aynı anda birden fazla şeyi düşünerek yol alması onun eleştirel düşünme becerisi sayesinde olur (Yıldırım, 2010b). Hemşire, en kritik hasta bakımının vazgeçilmez parçasıdır. Hasta bakımı süreci aslında sürekli olarak karar verme eylemini gerçekleştirmektir. Ancak önemli olan yapılan eylemin görünür kılınması ve çıktılarının en doğru şekilde sunulmasıdır. Bu da eleştirel düşünme becerisinin gelişmesi ve ekip içerisinde bu yetkinliğin paylaşılması ile gerçekleşebilir (Yıldırım & Taşçı, 2013:190).

Hasta bakımında eleştirel düşünmesi gereken hemşirenin aynı zamanda bireye bütüncül bakım vermesi, bu esnada da her bireyi öznel ve biricik olarak değerlendirmesi gerekir. Her hastanın beklentisi ve tepkileri farklıdır. Bu nedenle düşünme süreçleri de bu farklılıklardan şekillenmelidir. Açık sistem olarak tanımlanan insan, girdileri/çıktıları olan bir varlıktır. Bu durum verilen kararın her insanda farklı sonuçlar ortaya çıkarabileceğini akla getirir. Bu nedenle bireysel bakım veren hemşire, eleştirel düşünme becerisini hasta bakımının her aşamasında kullanmalıdır. Bu esnada bilgisi ve önceki deneyimleri en büyük yardımcısıdır. Bunu sağlayarak eleştirel düşünüp karar verebilen hemşire, problemlere de kısa sürede çözüm üretir (Azak & Taşçı, 2009:182-183).

Eleştirel düşünmenin önemli bir faydası da mesleğedir. Hemşirelik mesleğinin profesyonel kimliği yükselir. Çünkü eleştirel düşünmede tutarsız bilgiye, bir temele dayanmayan uygulamaya, sabit bir düşünceye, önyargıyla yaklaşmaya yer yoktur. Eleştirel düşünmenin temellerinde; açık görüşlü olmaya, fikirleri rahatça beyan edebilmeye, diğer görüşleri mantık çerçevesinde kabul edebilmeye, araştırmalara açık olmaya, kendini geliştirmeye ve en üst düzeyde düşünmeyi düşünebilmeye yer verilir. Bunların olduğu bir meslek bireysel ve toplumsal saygınlığa rahatlıkla ulaşır. Bu durum meslek otonomisinin güçlenmesine katkı sağlar. Böylece hemşireliğin bağımsız rolleri daha da artar ve meslek üyeleri bilime ve onun getirdiklerine bağlı kişilerden oluşur (Yıldırım, 2010b).

Hemşirelik mesleği için oldukça uygun, kullanımı avantajlı ve yüksek fayda sağlayacak olan eleştirel düşünme ne yazık ki hemşireler arasında henüz istendik düzeyde değildir. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında hemşirelerin ve hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme becerilerinin düşük ve orta düzeyde olduğu bildirilmiştir (Açıkgöz, 2015:191; Asi Karakaş et al., 2016:120; Atay et al., 2009:45; Beşer & Kissal, 2009:94; Çelik et al., 2015:82; Dil Coşkun, 2001:90; Durmuş İskender & Karadağ, 2015:10; Erkus & Bahcecik, 2015:7; Gürol Arslan et al., 2009:79; Küçükgüçlü & Kanbay, 2011:24; Öztürk & Ulusoy, 2008:22; Yuva, 2011:144). Bu durum yurt dışında yapılan bazı çalışmalarda da benzer seviyededir (Ip et al., 2000:89; Kawashima & Petrini, 2004:291; Profetto-McGrath et al., 2003:335). Hemşireler arasında eleştirel düşünme becerisi istendik düzeyde olmasa da hemşire eğitimcilerle yapılan bazı çalışmalarda, bu becerinin yüksek seviyede olması sevindiricidir (Profetto-McGrath et al., 2009:206; Raymond & Profetto-McGrath, 2005:215). Bu durum eğitimcilerin çalışma ortamları ve eğitim seviyeleri sayesinde ortaya çıkmıştır. Hemşire eğitimcilerin bu becerilerinin kliniğe yansması, eleştirel düşünebilen öğrencilerin yetiştirilmesi ile sağlanabilir. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ve hemşirelik müfredatlarındaki derslerin eleştirel düşünme becerisini geliştirmeye odaklı olarak sunulmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Karar Verme

Karar isim olarak, bir iş veya sorun hakkında düşünülerek verilen kesin yargı şeklinde tanımlanırken karar vermek, bu yargının harekete geçirilmesi olarak tarif edilir (*Türk Dil Kurumu*). Karar verme süreci, bireyin yaşadığı ikilem ya da çelişkiler arasından en doğru olana ya da mevcut sıkıntıyı giderici seçeneğe yönelmesidir. Karar verme aşamasında olan kişi uzak ya da yakın geleceğe yönelik bir seçim yapar. Gelecek ise bilinmediğinden dolayı kişi kendine aslında bir risk yüklemiş olur (Yıldırım, 2010b).

Karar verme sürecinde olan kişi kendisini dinamik bir süreç içerisinde bulur. Karar verme süreci aşamaları; durum analizi, alternatif belirleme, alternatif değerlendirme ve en iyi alternatifin seçimi olarak tanımlanmıştır (Mucuk, 2011:380-384). Bu aşamaları içeren bir süreç, zihnin karmaşık durum arasından çıkmayı sağlayabilecek çok yönlü düşünme ve muhakeme gücü ile sağlanabilecek bir olaydır. Aslında zihnin karmaşık durumu olarak tabir ettiğimiz tavır, kritik düşünmenin bir bileşenidir. Kritik düşünmede; bilgiyi analiz etme, mantık, deneyim ve evrensel değerler çerçevesinde olayı her yönüyle düşünme söz konusudur (Taşçı, 2005:74). Bunun için durumu iyi saptama, gözlem yeteneği ve beraberinde problem çözmenin de kullanılması gereken bir dizi zihinsel aktivite olarak karar verme aşamasını tarif edebiliriz. Bu aşamada ise kognitif becerilerini kullanacak olan kişi, en doğru sonuca varıp, çelişkileri sonlandırabilmesi için eleştirel ve yaratıcı bir bakış açısı ile olaylara bakabilmek durumundadır (Yıldırım & Taşçı, 2013:188-189). Yaratıcı düşünebilen birey sorunları daha bilinçli olarak çözebilir ve durumlar üzerinde daha etkin bir şekilde karar verebilir.

Klinik Karar Verme

Karar verme süreci, karar verme eyleminin klinik ortamda hasta için gerçekleştirilmesidir. Pek çok ciddi problemle karşı karşıya olan hasta için en doğru ve hızlı karar vermesi gereken hemşirelerin klinik karar verme becerilerini oldukça iyi kullanması gerekir. Bunu için iyi bir gözlem, bilgiyi sentez edebilme yeteneği ve en iyiyi seçebilme aşamalarını içeren karmaşık bir süreç yürütülmelidir (Yıldırım & Taşçı, 2013:188). Bu karmaşıklık ise çeşitli bilgilerin bir arada kullanılması ve sonuçların belirli olmaması ile ilişkilendirilebilir.

Klinik Karar Vermeyi Etkileyen Faktörler

Hemşirelerin çalışma şartları düşünüldüğünde oldukça yoğun ve sürekli olarak dinamik bir yapının olduğu hastanelerde çalışırlar. Değişen hasta sirkülasyonu, hasta yakınları, ekip arkadaşları ve diğer hastane çalışanlarının bulunduğu ortamlar kimi zaman kliniklerin yoğunluklarını artırmakta bu durumda düşünce süreçlerini ister istemez etkilemektedir. Bu duruma bir de kliniklerin özelliklerine göre ağır hasta bakımları eklendiğinde gerçekten sağlıklı zihinsel süreçle doğru karar verebilmek güçleşebilmektedir. Hastanın durumundaki karmaşıklık hemşirenin hasta ile ilgili ipuçlarını yakalamasında güçlükler neden olabilir. Bu durumda hemşirenin meslektaşları ile işbirliği içinde hastayı değerlendirmesi fayda sağlayacak bir yaklaşım olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun yanında hemşirelerin kendi kişisel özellikleri de verilecek kararı etkileyebilir. Özellikle kendine güvenmeyen, eleştirel düşünemeyen hemşirelerin doğru klinik karar vermede başarısız olacakları bildirilmiştir (Sucu et al., 2012:55).

Klinik karar vermeyi etkileyen diğer bir durum ise hemşirelerin işi ile ilgili sahip olduğu deneyimdir. Daha öncede bahsettiğimiz klinik karar verme teorik ve tıbbi temele dayanan bir süreçtir. Bunun şekillenmesinde ise yaşanan tecrübeler önemli etkiler bırakmaktadır. Bir sorun karşısında hemşire bazen önceki yaşadıklarından tecrübe ederek hızlıca doğru karar verebilmekte iken eğer yaşanan deneyim olumlu değilse karar verme süreci gecikebilmekte ve yerini tereddüte bırakabilmektedir (Azak & Taşçı, 2009:178-179; Sucu et al., 2012:54). Ayrıca hemşire teorik bilgisini hastanın sorununu saptamada önemli ipuçları yakalamada kullanılmalıdır. Eğer hemşirenin temel

teorik bilgisi yetersiz ise doğru hipotezler oluşturulamaz ve problem saptanamaz, böyle bir durumda da karar verme mekanizmasının doğru işlemesi beklenemez.

Klinik Karar Vermeyi Geliştirmeye Yönelik Yöntemler

Klinik Yollar (Clinical Pathway)

Klinikte sağlık profesyonelleri tarafından hastanın tedavisi ve bakımı için en doğru karar vermeye çalışılır. Özellikle hemşireler bu yoğun süreçte sürekli olarak bilinçli ve bilinçsiz karar verme aşamalarını yaşar. Bu nedenle çeşitli klinik yollar uygulanarak karar aşaması kolaylaştırılabilir. Klinik yollar diğer adıyla da bakım protokolleri; literatürde karşımıza kritik yol, bakım yolu, bakım haritaları, yönetim planı şeklinde de çıkmaktadır (Daş, 1999:12-14; Every et al., 2000:461).

Klinik yol; hasta için mümkün olan en kısa zaman içerisinde, en iyi sağlık çıktılarını elde edebilmek için, sağlık ekibi tarafından, hastanın bakım ve tedavisini kapsayan klinik yönetim şeklini uygulamak olarak tanımlanmaktadır. Aslında bu kapsamda hazırlanan ilk bakım protokollerinin hemşireler tarafından hasta bakımlarını yapmak amacıyla geliştirildiği daha sonra diğer disiplinlerin de kullandığı bildirilmektedir (Daş, 1999:12). Burada dikkat edilmesi gereken nokta klinik rehberlerle bakım protokollerini karıştırmamaktır. Klinik rehberler, bakım protokollerinin uygulanmasında aracı olarak kullanılırlar. Rehberler bilimsel geçerliliği olan, uzmanlara klinikte tanı ve tedaviler için tavsiye niteliğinde güvenilir ve kullanılabilir araçlardır (Yakışan & Set, 2013:26). Protokoller ise; tıbbi olarak tedavinin yanı sıra bakım ya da diğer tıbbi sistemi de içeren daha geniş anlamdaki yol göstericilerdir.

Klinik yolların amacı; maliyeti düşürmek ve etkin bakım sağlamak, sistematik bir bakım sunmak, hastanın etkin bir bakım almasını sağlamak ve hastanede kalışı azaltmak, multidisipliner çalışmayı artırmak, hasta memnuniyeti ve personelin iş doyumunu artırmaktır (Daş, 1999:12; Every et al., 2000:462; Özata & Aslan, 2004:15-16; Schrijvers et al., 2012:5-6; Yakışan & Set, 2013:27). Bu amaçlar doğrultusunda kaliteli hasta bakımı sunulurken bakımın devamlılığı da korunmuş olur. Yeni iş deneyimine sahip hemşireler belirlenen yollar sayesinde yapılacak iş sırasını bilir ve hata yapma oranı en aza indirilir.

Klinik yollar oluşturulmasında hastanın tanısı ve kurum politikası etkilidir. İlk olarak yapılması gereken hasta kayıtlarının incelenerek genel hasta problemlerinin ve uygulanabilecek girişimlerin belirlenmesidir. Daha sonra konu seçimi yapılır, özellikle kompleks, maliyeti yüksek, uygulamada çeşitliliği olabilecek ve personelin ilgisini çekecek konular üzerinde çalışılması kolay hale gelir. Konu belirlendikten sonra ekip kurulur ve tercihen hemşire liderli multidisipliner bir ekip oluşturulur. Ardından mevcut bakım prosedürü değerlendirilir, ulusal ve uluslararası literatür incelenir. İncelemeler sonrasında format belirlenir, personel eğitimi yapılır, pilot uygulama gerçekleştirilir. Uygulama sonrasında varyans değerlendirmesi yapılarak uygun olmayan sonuçlar belirlenir ve bunların sebebi araştırılır. Son adımda klinik yollar güncellenir yeni bakım ve tedavi protokolleri son literatür ışığında değerlendirilir (Alşan, 2009:50; Every et al., 2000:462-465).

Klinik Uygulama Rehberleri

Klinik uygulama rehberleri (KUR), klinikteki özel durumlarda sağlık profesyoneline yardımcı olmak amacıyla hazırlanan, sistematik açıklamaları içeren araçlardır (Yakışan & Set, 2013:26). Diğer bir ifadeyle; bir hastalığın, sorunun veya sürecin/işlemin kabul edilmiş yönetiminin kanıta-dayalı özetidir (Akalin, 2009:174). KUR'lar uygulaması zorunlu olan bakım protokolleri değildir. Hasta sonuçlarını etkileyebilecek olan bakım çeşitliliğini azaltmak ve etkili uygulama sağlamak için güçlü verilere dayandırılan araştırma tabanıdır. Ayrıca klinisyenler ve hastalar için karar verme sürecine yardımcı olacak kanıt temelli araçlardır.

Klinik uygulama rehberlerinin hazırlanmasındaki en önemli amaçlardan biri kaliteli bir sağlık hizmeti sunmaktır. Gereksiz ve etkinliği olmayan uygulamaları azaltarak maliyet etkinliği

sağlamaktır. Diğer önemli bir amacı da hastaların tedavisini maksimum yarar ve minimum risk çerçevesinde sürdürmektir (Akalın, 2009:174).

Klinik uygulama rehberleri bu amaçlar doğrultusunda hem hasta için güvenli bakım sunar, hem kurum için maliyet etkinliği sağlar hem de çalışanlar için hata yapma riskini azaltarak iş memnuniyetinin artmasına da katkıda bulunur. Ayrıca rehberler gerekli durumlarda isterlerse hastalarla da paylaşarak onların da tedaviye katılmalarını böylece hasta-ekip işbirliğini sağlamaya yol açar. Bu durumda ise hastanın tedaviye uyumu artar. KUR'ların diğer bir yararı da güncel bilgilerin geliştirilmesi üzerinedir. Kanıta dayalı olarak geliştirilen rehberler, bilimsel gelişmeyi teşvik eder ve gelecekte yapılması gereken araştırmalara da ışık tutar. Bu yönüyle de hazırlanmasının bağımsız bilim adamlarınca, meslek kuruluşlarınca ya da uzmanlık derneklerince yapılması tavsiye edilir (Akalın, 2009:174-175; Kurtçu & Kızılkaya Beji, 2015:79; Yakışan & Set, 2013:27).

Karar Destek Sistemleri

Klinik karar verme aşamasında yardımcı olabilecek araçlardan biri de karar destek sistemleridir (KDS). Yapay zeka teknolojileri kullanılarak elde edilen KDS, hızlı ve doğru karar verebilmek için kullanılan, kullanıcıya alternatifler arasından en uygun kararı sunan bilgisayar sistemleridir. Yapay zeka ise; insan zekâsına özgü olan, algılama, öğrenme, çoğul kavramları bağlama, düşünme, fikir yürütme, sorun çözme, iletişim kurma, karar verme gibi yüksek bilişsel etmenleri ya da otonom davranışları sergilemesi beklenen yapay bir işletim sistemi olarak tanımlanmaktadır (Özata & Aslan, 2004:12). KDS'yi kullanan kişi, öncelikle çözüm seçeneklerini formüle eder ve bilgisayara gönderir. Bilgisayarda bu iş için geliştirilmiş özel yazılımlar sayesinde önerileri karşılaştırır ve kullanıcıya yollar. Kullanıcı da içlerinden en doğru olanı seçer ya da yeni bilgilere göre farklı alternatifler hazırlayarak tekrar bilgisayara gönderir (Aydın, 2011:61).

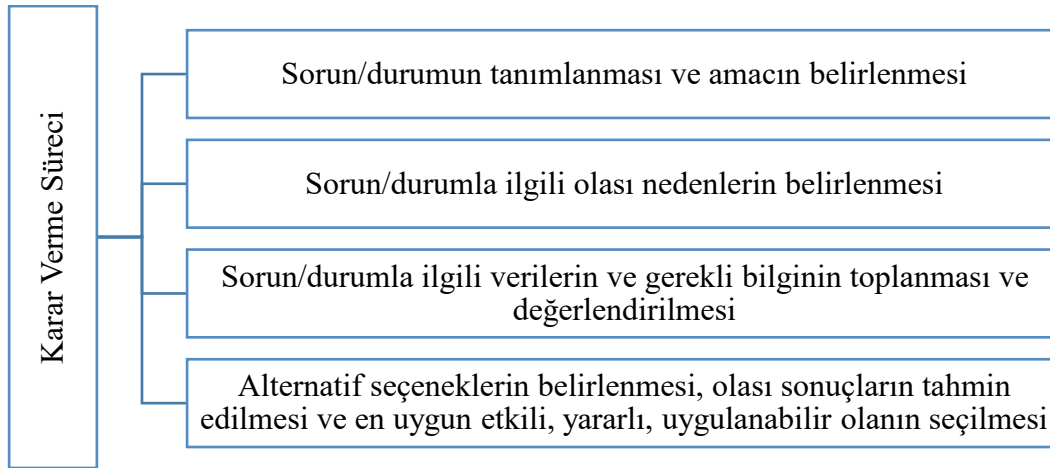
Karar destek sistemleri üzerine ilk olarak 1950'li yıllarda çalışmaya başlandığı ve 1960'larda ilişkilendirilebilir Bilgi Ağı ile glokom hastalarının tanı ve tedavisinde, 1970'te Mevcut Hastalık Programı ile böbrek hastalarında, 1980'de ise Asit-Baz ve Elektrolit Programı'nın ilgili hastalıklarda kullanıldığı bildirilmektedir (Aydın, 2011:61). Bu şekilde ortaya çıkan KDS'ler zamanla geliştirilmiş ve pek çok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle hekimlerin bilginin kaydı, depolanması ve açıklanması ile bu sistemleri kullanıyor olması zaman içerisinde laboratuvar sonuçlarını değerlendirmeye, reçete yazmaya ve denetimini yapmaya karar verecek şekilde kapsamlı tasarımlarla karşımıza çıkmaktadır.

Bu sistemlerin hemşirelikte kullanılması ise 1980'lerin sonunda Hemşirelik Minimum Bilgi Seti ile hemşirelik girişimlerinin ve hasta sonuçlarının belirlenmesi ile başladığı daha sonra 1993 yılında Hemşirelik Yönetimi Minimum Bilgi Seti ile kullanımının yönetim alanına da geçtiği bildirilmektedir (Aydın, 2011:61). Bu ilk kullanımlardan sonra KDS çalışmaları hız kazanmış ve Tıpta Sistematik İsimlendirme, hasta bakımında kullanılacak işlemleri belirlemek için Hasta Bakımı Veri Seti, perioperatif hemşirelik bakımı için Perioperatif Hemşirelik Karar Destek Sistemi kullanılmaya başlanmıştır. Zaman içerisinde hemşirelikte kullanımı artan bu sistemlerin özellikle evde bakım hizmetlerinin sağlanmasında kullanıldığı bildirilmektedir (Alexander, 2008:4).

Hemşirelikte Klinik Karar Vermenin Önemi

Klinik ortamlar sürekli olarak hasta sirkülasyonunun olduğu ve hastaların değerlendirildikleri yerlerdir. İnsan açık bir sistemdir ve pek çok faktörden etkilenmektedir. Özellikle bir hastalık nedeni ile hastaneye gelen birey, hassaslaşmakta ve çevresel etkilere karşı maruziyeti normal durumuna göre artmaktadır. Daha da önemlisi her birey kendi içinde özeldir ve biriciktir. İnsan olmanın doğası gereği herkesin yaşadığı olay ve onlara yüklediği anlamlar birbirinden farklıdır. Bu durumda bireylerdeki hastalıklar, uygulanan tedavi hatta tedaviyi uygulayan kişiler aynı dahi olsa, kişilerdeki etkileri ve sonuçları birbirinden farklıdır. İşte tüm bu farklılıklar içerisinde hasta ile en fazla vakit geçiren hemşirelerin, önemli rollerinden biri olan “karar verici”

olması gerekmektedir (Yıldırım, 2010b). Klinikte böylesi kompleks bir yaratılışa sahip olan insanın anlaşılması ve çıktılarının doğru değerlendirilmesi hemşireleri klinik karar verme yollarını aramaya itmektir. Hemşireler çoğu zaman aslında farkında olmaksızın sürekli olarak kararlar verirler. Örneğin hastanın ağrısının giderilmesi için girişimde bulunulması, ziyaretçi kısıtlaması yapılması, diyetindeki değişiklikler gibi hasta yararına karar verirler. Bu aşamada hemşirenin sürekli değişen hasta popülasyonu içinden, her hasta için en doğru olan bilgiyi analiz etmesi, bu bilgiyi doğru yorumlaması ve problemi çözmek için alternatif seçenekler içinden yine en doğrusuna karar vermesi beklenir (Yıldırım, 2010b). Tüm bunları yaparken de zamanı ve tedavi olanakları en etkin şekilde kullanabilmelidir. Bu nedenle yukarıda da bahsedildiği gibi eleştirel düşünme, yaratıcı fikir üretme ve problem çözme becerisine sahip olma, klinik karar verme aşamasında bir hemşirede bulunması gereken özellikler arasındadır. Hemşireler klinik bir olayda kısa sürede en doğru kararı verebilmek için hemşirelik bilgisinin yanında tecrübelerini, sezgisini de işin içine katar. Temel bilginin yanında güncel bilginin kullanılması da son derece önemlidir. Buna göre ise klinik karar vermede hemşireden; hastayı çok iyi gözlemlemesi, gözlem verilerini doğru yorumlayabilmesi, soruna yol açan nedenleri eleştirel bir yaklaşımla sorgulayabilmesi ve çözüm önerileri niteliğinde alternatif hipotezler sağlayabilmesi beklenmektedir (Sucu et al., 2012:58). Hemşire elde ettiği bilgileri çözümler ve kendi tıbbi alt yapısı ile harmanlayarak sorunun ne olduğuna karar verir. Sucu ve ark. (Sucu et al., 2012:53) yaptıkları çalışmada, klinik karar vermede doğru karara götüren dört adım olduğundan bahsetmektedir (Şekil 1). Bu adımların doğru uygulanması ile ortaya çıkacak etkin hasta bakım sonuçları sayesinde, profesyonel hemşirelik uygulamalarının gerçekleştirileceği bildirilmektedir.

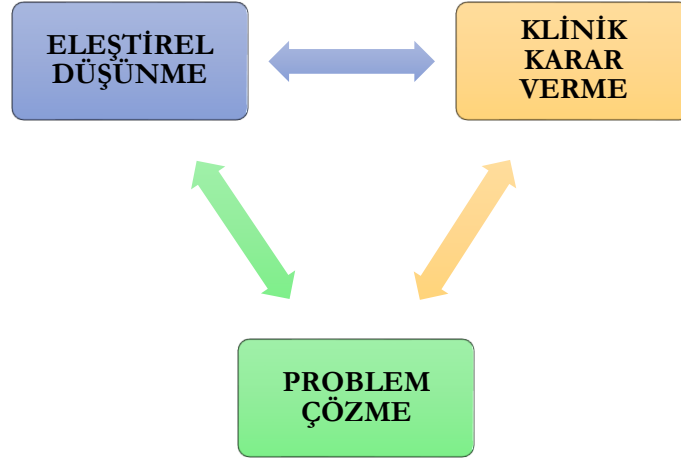


Şekil 1. Karar Verme Sürecinde İzlenmesi Gereken Adımlar (Sucu et al., 2012:53)

Eleştirel Düşünebilme, Doğru Klinik Karar Verebilme ve Problem Çözme Üçgeni

Hemşireler, hasta bakımında her zaman hastanın iyiliği ve daha kaliteli bir yaşam için uğraşır. Bireyin ağrılarını gidermek, yaşam kalitesini artırmak, öz bakımını yapmak ya da yardımcı olmak, uyku düzenini ya da beslenme alışkanlığını değiştirmek gibi çok geniş perspektifte yüklendiği sorumlulukları vardır. Tüm bu görevleri doğrultusunda bireye bakım verirken aslında onun adına pek çok kez karar alır. Alınan kararların; hasta, ailesi, kurum ve iş ahlakı içinde kabul edilebilir ve en etkili olması beklenir. Bu nedenle doğru karara ulaşabilmede eleştirel düşünme yeteneğinin gelişmesi ve kullanılması son derece önemlidir. Problem çözme süreci ile paralel olan karar verme aşamasında hemşire; sadece çözüm odaklı düşünüp deneyimlerine, alışkanlıklarına ya da kurum prosedürüne göre bazen de diğer ekip arkadaşlarının yaptıklarına göre belirli eylemleri yapıyorsa sonuçta karar vermiş olsa bile eksik kalan yanları olabilir. Kısa vadede sorun çözülmüş gibi görünse de elde edilecek daha makul ve olumlu sonuçlar kaçırma ihtimali vardır. Bunun yerine eleştirel düşünme becerisini geliştiren hemşire, karar verme sürecinde olduğunda içinde olduğu durumun farkındadır. Böylece hasta, kurum, kendisi ve ekip arkadaşları için en etkili, hızlı ve

güvenilir çözüm ne ise ona odaklanır. Yapılacak uygulamaların güvenilir temellere dayanmasını sağlayarak hataları en aza indirir. Bu sayede tedavi ve bakımın daha etkin olmasını sağlar. Bu fayda hastanın kalış süresini ve tekrarlı yatışlarını azaltarak ortaya çıkar. Hem kendisinin hem de ekibin çalışma kalitesi ve iş doyumunu artır (Yıldırım, 2010b). Yani hemşire problem çözme ve karar verme sürecini düşünüp irdeleyerek birbirini zincir gibi takip eden eleştirel düşünme becerisi ile de mesleğini güçlendirmiş olur (Şekil 2).



Şekil2. Eleştirel Düşünme, Klinik Karar Verme ve Problem Çözme Arındaki İlişki

Hemşireliğin temel felsefesi olan holistik ve hümanistik hasta bakımı birey için en iyiye ulaşmayı hedefler. Bu doğrultuda öğrenilecek ve geliştirilecek yaklaşımlar her zaman desteklenmeli ve kabul görmelidir. Düşünme süreçlerinin öğrenilmesi, geliştirilmesi eleştirel düşünmenin ilk basamağını oluşturması açısından önemlidir. Bu öğrenim klinikte kullanılacak karar mekanizmaları ile güçlendirilmelidir. Tüm bunların hemşirelik mesleği içerisinde sergilenmesi aslında çokça vakit ve enerji alan aynı zamanda motivasyon düşüren problemlere karşı kalıcı çözümler getirebilir. Aslında net olarak söylenebilecek şey; problemi çözmek için eleştirel düşünme ve klinik karar vermenin bir bütün içinde yürütülmesidir. Bu nedenle hem öğrenci hemşirelere hem de klinik hemşirelere bu yetkinliklerin kazandırılması ve geliştirilmesi günümüzün önemli gerekliliklerinden biri olmalıdır.

KAYNAKÇA

- Açıkgöz, G. (2015). *Hemşirelerin eleştirel düşünme eğilimlerinin ve profesyonellik davranışlarının belirlenmesi* [Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezSorguSonucYeni.jsp>
- Akalın, H. E. (2009). *Klinik uygulama rehberleri ve kanıta dayalı tıp*. Türk İç Hastalıkları Uzmanlık Derneği.
- Alexander, G. L. (2008). A descriptive analysis of a nursing home clinical information system with decision support. *Perspectives in Health Information Management*, 5(12), 1–22.
- Alaşan, Y. (2009). Koah Üzerine Klinik Yol Çalışması: Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde Bir Uygulama. Başkent Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.
- Asi Karakaş, S., Şahin Altun, Ö., Ekinci, M., Olçun, Z., & Taşkın, M. (2016). Hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeyleri ve kitap okuma alışkanlıkları arasındaki ilişki. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 19(2), 116–121.
- Atay, S., Ekim, E., Gökkaya, S., & Sağım, E. (2009). Sağlık Yüksekokulu Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Düzeyleri. *Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi*, 39–46.
- Aydın, N. (2011). Klinik Karar Destek Sistemleri ve Hemşirelikte Kullanımı. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 8(3), 59–63.
- Azak, A., & Taşçı, S. (2009). Klinik Karar Verme ve Hemşirelik. *Türkiye Klinikleri J Med Ethics*, 17(3), 176–183.
- Beşer, A., & Kissal, A. (2009). Critical Thinking Dispositions and Problem Solving Skills Among Nursing Students. *DEUHYO ED*, 2(3), 88–94. <http://acikerisim.deu.edu.tr:8080/xmlui/handle/20.500.12397/4526>
- Çelik, S., Yılmaz, F., Karataş, F., Al, B., & Karakaş, N. S. (2015). Hemşirelik Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Eğilimleri ve Etkileyen Faktörler. *Hyp*, 2(1), 74–85.
- Daş, Z. (1999). Vaka yönetimi ve bakım protokolü. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 3(2), 11–17.
- Dil Coşkun, S. (2001). Hacettepe üniversitesi hemşirelik yüksekokulu öğrencilerinin eleştirel düşünme düzeyleri. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Dreyfus, S. E., & Dreyfus, H. L. (1980). *A Five-Stage Model of the Mental Activities Involved in Directed Skill Acquisition*. University of California. https://www.researchgate.net/publication/235125013_A_Five-Stage_Model_of_the_Mental_Activities_Involved_in_Directed_Skill_Acquisition
- Durmuş İskender, M., & Karadağ, A. (2015). Hemşirelik Son Sınıf Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Düzeylerinin Belirlenmesi. *Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi*, 8(1), 3–11. <https://dergipark.org.tr/en/pub/deuhfed/issue/46805/586903>
- Erkus, B., & Bahcecik, N. (2015). Özel Hastanelerde Çalışan Yönetici Hemşirelerin ve Hemşirelerin Eleştirel Düşünme Düzeyi ve Problem Çözme Becerileri. *MÜSBED*, 5(1), 1–9. <https://doi.org/10.5455/musbed.20141106035312>
- Every, N. R., Hochman, J., Becker, R., Kopecky, S., & Cannon, C. P. (2000). Critical pathways. *Circulation*, 101, 461–465.

Facione, P. A. (1990). Critical Thinking : A Statement of Expert Consensus for Purposes of Educational Assessment and Instruction Executive Summary “ The Delphi Report. *The California Academic Press*, 650, 1–21. http://www.insightassessment.com/pdf_files/DEXadobe.PDF

Gündoğdu, H. (2009). Eleştirel düşünme ve eleştirel düşünme öğretimine dair bazı yanılgılar. *Sosyal Bilimler*, 7(1), 57–74.

Gürol Arslan, G., Demir, Y., Eşer, İ., & Khorshid, L. (2009). Hemşirelerde Eleştirel Düşünme Eğilimini Etkileyen Etmenlerin İncelenmesi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*, 12(1), 72–80. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunihem/issue/2644/34016>

Huitt, W. (1998). *Critical thinking: An overview*. Educational Psychology Interactive. <http://www.edpsycinteractive.org/topics/cogsys/critthnk.html>

Huitt, W. (2011). *Bloom et al.'s taxonomy of the cognitive domain*. Educational Psychology Interactive. <http://www.edpsycinteractive.org/topics/cognition/bloom.html>

İp, W. Y., Lee, D. T. F., Lee, I. F. K., Chau, J. P. C., Wootton, Y. S. Y., & Chang, A. M. (2000). Disposition towards critical thinking: A study of Chinese undergraduate nursing students. *Journal of Advanced Nursing*, 32(1), 84–90. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2000.01417.x>

Kataoka-Yahiro, M., & Saylor, C. (1994). A Critical Thinking Model for Nursing Judgment. *Journal of Nursing Education*, 33(8), 351–356. <https://doi.org/10.3928/0148-4834-19941001-06>

Kawashima, A., & Petrini, M. A. (2004). Study of critical thinking skills in nursing students and nurses in Japan. *Nurse Education Today*, 24(4), 286–292. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2004.02.001>

Kılıç Akça, N., & Taşçı, S. (2009). Hemşirelik eğitimi ve eleştirel düşünme. *Mersin Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 5(2), 187–195.

Krathwohl, D. R. (2002). A revision of Bloom's taxonomy: An overview. *Theory into Practice*, 41(4), 212–219.

Küçükgüçlü, Ö., & Kanbay, Y. (2011). Hemşirelik öğrencilerinin eleştirel düşünme eğilimleri ile klinik başarıları arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(3), 21–25.

Kurtçu, A., & Kızılkaya Beji, N. (2015). Klinik Uygulama Rehberleri. *F.N. Hem. Derg.*, 23(1), 76–82.

Mangena, A., & Chabeli, M. M. (2005). Strategies to overcome obstacles in the facilitation of critical thinking in nursing education. *Nurse Education Today*, 25(4), 291–298. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2005.01.012>

Martin, C. (2002). The theory of critical thinking of nursing. *Nursing Education Perspectives*, 23(5), 243–247.

Mucuk, İ. (2011). *Modern İşletmecilik* (17. Basım). Türkmen Kitabevi.

Özata, M., & Aslan, Ş. (2004). Klinik Karar Destek Sistemleri ve Örnek Uygulamalar. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(1), 11–18.

Özdelikara, A., Bingöl, G., & Görgeç, Ö. (2012). Hemşirelik Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Eğilimleri ve Etkileyen Faktörler. *İ.Ü.F.N.Hemşirelik Dergisi*, 20(3), 219–226. <https://doi.org/10.17681/hsp.27211>

Öztürk, N., & Ulusoy, H. (2008). Lisans ve Yüksek Lisans Hemşirelik Öğrencilerinin Eleştirel Düşünme Düzeyleri ve Eleştirel Düşünmeyi Etkileyen Faktörler. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi*, 1(1), 15–25.

Profetto-McGrath, J., Hesketh, K. L., Lang, S., & Estabrooks, C. A. (2003). A study of critical thinking and research utilization among nurses. *Western Journal of Nursing Research*, 25(3), 322–337. <https://doi.org/10.1177/0193945902250421>

Profetto-McGrath, J., Smith, K. B., Hugo, K., Patel, A., & Dussault, B. (2009). Nurse educators' critical thinking dispositions and research utilization. *Nurse Education in Practice*, 9(3), 199–208. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2008.06.003>

Raymond, C. L., & Profetto-McGrath, J. (2005). Nurse educators' critical thinking: Reflection and measurement. *Nurse Education in Practice*, 5(4), 209–217. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2004.10.004>

Saracaloğlu, S., Serin, O., & Bozkurt, N. (2001). Dokuz eylül üniversitesi eğitim bilimleri enstitüsü öğrencilerinin problem çözme becerileri ile başarıları arasındaki ilişki. *M.Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 14, 121–134.

Schrijvers, G., van Hoorn, A., & Huiskes, N. (2012). The care pathway: concepts and theories: an introduction. *International Journal of Integrated Care*, 12, 1–7.

Şenşekerci, E., & Bilgin, A. (2008). Eleştirel düşünme ve öğretimi. *U.Ü. Fen-Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 9(14), 15–43.

Sucu, G., Aklime, D., & Saka, O. (2012). Hemşirelikte Klinik Karar Verme , Etkileyen Etmenler ve Karar Verme Modelleri. *Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi*, 9(1), 52–60.

Taşçı, S. (2005). Hemşirelikte problem çözme süreci. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14, 73–78. <http://sagens.erciyes.edu.tr/dergi/hemsire/Sultan2.pdf?ref=carstuning.biz>

Tiwari, A., Avery, A., & Lai, P. (2003). Critical thinking disposition of Hong Kong Chinese and Australian nursing students. *Journal of Advanced Nursing*, 44(3), 298–307. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2648.2003.02805.x>

Türk Dil Kurumu. (n.d.). http://www.tdk.gov.tr/index.php?option=com_gts&arama=gts&guid=TDK.GTS.56ab6c95b52a45.45560168

Warburton, N. (2015). *Felsefenin kısa tarihi* (G. Ateşoğlu (Ed.); 4.Baskı). Alfa Felsefe.

Yakışan, R. Ş., & Set, T. (2013). Klinik Uygulama Rehberleri. *TURKISH JOURNAL OF FAMILY MEDICINE AND PRIMARY CARE (TJFMPC)*, 7(2), 26–28. <https://doi.org/10.17672/fnhd.22723>

Yıldırım, A., & Taşçı, S. (2013). Hemşirelikte eleştirel düşünmenin klinik karar vermeye etkisi. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2(3), 187–191. <https://doi.org/10.5505/bsbd.2013.75046>

Yıldırım, B. (2010a). Beceri temelli eleştirel düşünme öğretiminin öğrenci hemşirelerde eleştirel düşünme gelişimine etkisi. Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.

Yıldırım, B. (2010b). *Hemşirelikte Eleştirel Düşünme Uygulamalı Yaklaşım* (S. Özsoy Altuğ (Ed.)). Tuna Matbaacılık.

Yuva, E. (2011). Ankara üniversitesi tıp fakültesi cebeci araştırma ve uygulama hastanesi hemşirelerinin eleştirel düşünme eğilim düzeylerinin bazı değişkenler açısından incelenmesi. Atılım Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü.

Zhang, H., & Lambert, V. (2008). Critical thinking dispositions and learning styles of baccalaureate nursing students from China. *Nursing and Health Sciences*, 10(3), 175–181. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2018.2008.00393.x>

**SAĞLIK bilimlerinde
GÜNCEL TARTIŞMALAR**

5

