

## SÖZLEŞME

İşbu sözleşme, İKSAD YAYINEVİ ile **Prof. Dr. Recep AKKAYA & Prof. Dr. Birnur AKKAYA** arasında karşılıklı çalışma koşulları kayıt altına almak üzere düzenlenmiş bulunmaktadır

- 1.İksad Yayınevi tarafından yayınlanan kitabın telif hakları İksad Yayınevine aittir.
- 2.İksad Yayınevi tarafından yayınlanan eser İksad ve İksad Yayınevine ait olan ve İksad Yayınevi'nin bilgisi dahilinde olan web sitelerinden açık erişim olarak yayınlanacaktır.
- 3.Kitabın dijital kütüphanelerde ve indekslere kaydedilmesi ile üniversiteler gibi bütün platformlarda elektronik ya da basılı olarak kataloglanmasından İksad Yayınevi sorumludur.
4. İksad Yayınevi editör- yazar-yazarlara kitap yayını nedeniyle telif ücreti ödememektedir.
5. Söz konusu kitap elektronik olarak yayınlanacaktır.
6. Grafik tasarımı, dizgisi ve diğer ilgili işlemler için yazardan bir defaya mahsus **500 TL** masraf tahsil edilecektir.
7. Yazar, Eser üzerinde hiçbir üçüncü kişi veya kuruluşun herhangi bir hakkının var olmadığını, Eser'in sahibinin kendisi olduğunu, üçüncü kişi veya kuruluşlardan **Eser'in tamamı veya bir bölümü hakkında hak talep edildiği takdirde** bundan doğabilecek tazminat ve yasal sorumlulukların kendisine ait olacağını kabul ve beyan eder.
8. Eser'de, üçüncü kişilerin kişilik haklarına müdahale niteliğinde ifadeler olması halinde bundan doğacak yasal sorumluluk Eser'i kaleme alan Yazar'a aittir.
9. Yayınevi istediği zaman ilgili internet sitesinden yayını kaldırabilir ve veya erişime kapatabilir.
- 10.Bölümün Adı: **REM UYKU YOKSUNLUĞUNUN EPİLEPTİK NÖBETLER ÜZERİNE ETKİSİ**

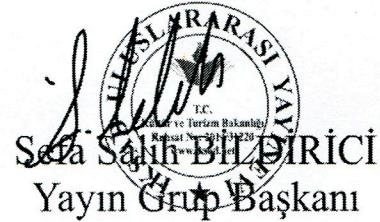
11. ÜAK Anahtar Kelimeler: 1-

2-

3-

12. Adı Soyad\* – İmza- Tarih: **Prof. Dr. Birnur AKKAYA**  
& **Prof. Dr. Recep AKKAYA**

\*(Yazar- Bölüm Yazarı-Editör)



**Sefa Sait BİLDİRİCİ**  
Yayın Grup Başkanı



👁 1 kişi tarafından görüntüleniyor

## HASTALIK MEKANİZMALARINDA YENİ GÖRÜŞLER

Bilim insanlarının kendi alanlarında elde ettiği tecrübeleri diğer bilim insanları ile paylaşmalarının en iyi yöntemlerinden biri, ilgili konuda derleme yazmalarıdır. Çeşitli çalışmalar yaparak pek çok

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK

Doç. Dr. Orhan ÖZATİK

# HASTALIK MEKANİZMALARINDA YENİ GÖRÜŞLER

## YAZARLAR

Prof. Dr. Birnur AKKAYA

Prof. Dr. Filiz ALTUĞ

Prof. Dr. Recep AKKAYA

Doç. Dr. Fulya TAŞÇI

Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bahadır DEMİR

Öğr. Gör. Dr. Okan ÖZOCAK

Op. Dr. Ali Kemal TAŞKIN

Uzm. Dr. Mehmet ERTEN

Arş. Gör. Pakize Nurgül ŞEN

Dyt. Didem ÇAVUŞMİRZA



İKSAD  
Publishing House

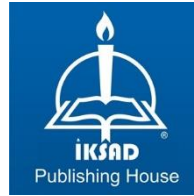
# HASTALIK MEKANİZMALARINDA YENİ GÖRÜŞLER

## EDİTÖRLER

Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK  
Doç. Dr. Orhan ÖZATİK

## YAZARLAR

Prof. Dr. Birnur AKKAYA  
Prof. Dr. Filiz ALTUĞ  
Prof. Dr. Recep AKKAYA  
Doç. Dr. Fulya TAŞÇI  
Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY  
Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bahadır DEMİR  
Öğr. Gör. Dr. Okan ÖZOCAK  
Op. Dr. Ali Kemal TAŞKIN  
Uzm. Dr. Mehmet ERTEN  
Arş. Gör. Pakize Nurgül ŞEN  
Dyt. Didem ÇAVUŞMİRZA



Copyright © 2022 by iksad publishing house  
All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,  
distributed or transmitted in any form or by  
any means, including photocopying, recording or other electronic or  
mechanical methods, without the prior written permission of the publisher,  
except in the case of  
brief quotations embodied in critical reviews and certain other  
noncommercial uses permitted by copyright law. Institution of Economic  
Development and Social  
Researches Publications®  
(The Licence Number of Publisher: 2014/31220)  
TURKEY TR: +90 342 606 06 75  
USA: +1 631 685 0 853  
E mail: iksadyayinevi@gmail.com  
www.iksadyayinevi.com

It is responsibility of the author to abide by the publishing ethics rules.  
Iksad Publications – 2022©

**ISBN: 978-625-8405-58-3**  
Cover Design: İbrahim KAYA  
March / 2022  
Ankara / Turkey  
Size = 16x24 cm

## **İÇİNDEKİLER**

### **EDİTÖRDEN / ÖNSÖZ**

*Doç. Dr. Fikriye Yasemin ÖZATİK*

*Doç. Dr. Orhan ÖZATİK*.....1

### **BÖLÜM 1**

#### **KALPROTEKTİNİN HÜCRE İÇİ VE HÜCRE DIŞI ETKİLERİ**

*Uzm. Dr. Mehmet ERTEN*.....3

### **BÖLÜM 2**

#### **REM UYKU YOKSUNLUĞU VE EPİLEPTİK**

#### **NÖBETLER ÜZERİNE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN BAKIŞ**

*Prof. Dr. Birnur AKKAYA &*

*Prof. Dr. Recep AKKAYA* .....19

### **BÖLÜM 3**

#### **HEMOROİD HASTALIĞI VE TEDAVİSİ**

*Op. Dr. Ali Kemal TAŞKIN* .....31

### **BÖLÜM 4**

#### **GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE GÜNCEL KLAVUZLAR**

#### **EŞLİĞİNDE ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİ**

*Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY* .....43

## **BÖLÜM 5**

### **ANTİK ÇAĞLARDAN GÜNÜMÜZE PROSTAT VE KOMPLİKASYONLARINA AİT CERRAHİ GİRİŞİMLERDE NELER DEĞİŞTİ VE GELECEK NEYİ GÖSTERECEK**

*Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY*.....59

## **BÖLÜM 6**

### **PERİFERİK ARTER HASTALIĞI**

*Öğr. Gör. Dr. Okan ÖZOCAK* .....69

## **BÖLÜM 7**

### **KETOJENİK DİYET**

*Dyt. Didem ÇAVUŞMİRZA*

*Doç. Dr. Fulya TAŞÇI* .....95

## **BÖLÜM 8**

### **FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYONDA SANAL GERÇEKLİK EĞİTİMİNİN KULLANIM ALANLARI**

*Arş. Gör. Pakize Nurgül ŞEN &*

*Dr. Öğr. Üyesi, Oğuzhan Bahadır DEMİR &*

*Prof. Dr. Filiz ALTUĞ* .....131

## ÖNSÖZ

Bilim insanlarının kendi alanlarında elde ettiği tecrübeleri diğer bilim insanları ile paylaşmalarının en iyi yöntemlerinden biri, ilgili konuda derleme yazmalarıdır. Çeşitli çalışmalar yaparak pek çok farklı dergide yayınlayan bilim insanlarının tüm çalışmalarını okumak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu sebeple aynı konuda yapılan pek çok çalışmayı özetleyerek bir bütün halinde sunmak son derece önemlidir. Bu kitapta da farklı bilim disiplinlerinde yapılan çok kıymetli derlemeler ve akademik çalışmalar bulunmaktadır.

Bu kitapta bulunan tüm yazılar, yazarların tecrübeleri ile elde ettikleri bilgileri bizlerle paylaşması sebebi ile önemlidir.

Tüm yazarlarımıza katkıları için teşekkür ediyoruz.

**Fikriye Yasemin ÖZATİK<sup>1</sup>**  
**Orhan ÖZATİK<sup>2</sup>**

---

<sup>1</sup> Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD.

<sup>2</sup> Doç. Dr., Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.





## **BÖLÜM 1**

### **KALPROTEKTİNİN HÜCRE İÇİ VE HÜCRE DIŞI ETKİLERİ**

Uz. Dr. Mehmet ERTEN<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Halk Sağlığı Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya Bölümü, Malatya, Türkiye. Orcid: 0000-0002-6664-4568, Email:mehmeter23@gmail.com



## GİRİŞ

Kalprotektin, omurgalılarda kalsiyum bağlayıcı S100 lökosit proteinleri ailesinin bir üyesidir ((Donato ve diğerleri, 2013). Kalprotektin; memelilerde S100A8 ve S100A9 adlı iki monomerden oluşan bir yapıya sahiptir ((Donato ve diğerleri, 2013; Jukic, Bakiri, Wagner, Tilg ve Adolph, 2021; Zimmer, Eubanks, Ramakrishnan ve Criscitiello, 2013).

Kalprotektin, bağımsız inflamatuvar koşullarda varlığı tespit edilmiş bir protein kompleksidir (Andersson ve diğerleri, 1988). Kalprotektin ismini de kalsiyum bağlama ve *Candida albicans*'a karşı antimitotik aktivitelerinin bileşiminden almaktadır (Steinbakk ve diğerleri, 1990).

### 1. KALPROTEKTİNİN SENTEZLENMESİ

Kalprotektin nötrofillerin toplam sitozolik proteinlerinin yarısına yakın bir miktara tekabül edecek seviyede bol miktarlarda sentez edilir (Edgeworth, Gorman, Bennett, Freemont ve Hogg, 1991). S100A8 ve S100A9 genleri insanlarda kromozom 1 (q21) üzerinde bulunur. Ayrıca monositler, dendritik hücreler, aktive edilmiş makrofajlar, oral keratinositler ve skuamöz mukozal epitel tarafından da olarak eksprese edilir (Jukic ve diğerleri, 2021; Rowicka, Dylağ, Chełchowska, Weker ve Ambroszkiewicz, 2020). Bununla birlikte, ekspresyon spesifik olarak inflamasyon sırasında indüklenebilir (Calcaterra ve diğerleri, 2018; Chatziparasidis ve Kantar, 2021; Jukic ve diğerleri, 2021). Başka bir ifadeyle, sağlıkta kalprotektinin ekspresyonu özelleşmiş hücrelerle sınırlıdır (Donato ve diğerleri, 2013; Kotsiou, Papagiannis, Papadopoulou ve Gourgoulanis, 2021; Zimmer ve diğerleri, 2013).

Çeşitli hücresel yolların ve ilgili transkripsiyon faktörlerinin insanlarda S100A8 ve S100A9 ekspresyonunu (pozitif veya negatif olarak) kontrol ettiği gösterilmiştir (Swindell ve diğerleri, 2013). Örnek verecek olursak bakteriyel antijenler ve inflamatuvar mediyatörler; monositlerde lipopolisakkaritler (LPS), tümör nekroz faktörü-alfa ile kalprotektin ekspresyonunu uyarır (Suryono, Kido, Hayashi, Kataoka ve Nagata, 2005).

Benzer şekilde, inflamasyon insan keratinositlerinde kalprotektin ekspresyonunu uyarır (Mørk, Schjerven, Mangschau, Søyland ve Brandtzaeg, 2003). Bununla birlikte, IL-10 gibi anti-inflamatuvar mediyatörler de miyeloid hücrelerde S100A9 ekspresyonunu kolaylaştırır (Bah, Kumbhare,

Nguyen, McCall ve el Gazzar, 2018). Ayrıca, eozinofiller, bağırsak yaralanması sırasında bir CP kaynağı olabilir (Reichman ve diğerleri, 2017). Çinko eksikliğinin CP seviyelerini arttırdığı ve glukokortikoidlerin S100A8 ekspresyonunu pozitif olarak düzenlediği de bilinmektedir (Hsu ve diğerleri, 2005; Lienau, Rink ve Wessels, 2018). S100A8 ve S100A9 monomerleri, kalsiyuma bağlı bir şekilde heterodimerler ve tetramerler oluşturabilir (T. Vogl, Roth, Sorg, Hillenkamp ve Strupat, 1999). 2007'de, kalsiyuma bağlı kalprotektin heterotetramerinin kristal yapısı çözüldü ve her heterodimerde metali bağlama bölgeleri gösterildi (Korndörfer, Brueckner ve Skerra, 2007). Bu bağlanma bölgeleri iki değerlikli metal iyonlarının yüksek konsantrasyonlarda bağlanabildiği bölgelerdir (Zygiel ve Nolan, 2018). İnsanlarda S100A8, 93 amino asitten (molekül ağırlığı 10.8 kDa), S100A9 ise 113 amino asitten (molekül ağırlığı 13.2 kDa) oluşur (Hunter ve Chazin, 1998). S100A8 ve S100A9 proteinleri; kalsiyum bağlanmasını sağlayan ve kalprotektin kompleksini oluşturan iki alfa heliks yapıdan meydana gelir (Jukic ve diğerleri, 2021; Leukert ve diğerleri, 2006; Thomas Vogl, Gharibyan ve Morozova-Roche, 2012).

Kalsiyumun bağlanması üzerine, iki heterodimer, bir (S100A8/S100A9) heterotetramer oluşturmak üzere kendi kendine birleşebilir (T. Vogl ve diğerleri, 1999). Bu tetramerlerin kalsiyuma bağlı olmasının kalprotektinin hücre içi ve hücre dışı biyolojik fonksiyonları için temel olduğu kabul edilir (Leukert ve diğerleri, 2006; Thomas Vogl ve diğerleri, 2012). Böylece bu oluşumun proteazlara karşı direnci arttırdığı ve bağlanma affinitelerini arttırdığı söylenebilir (Brophy, Hayden ve Nolan, 2012; Stephan ve Nolan, 2016). Kalprotektinin hücre dışı boşluğa salınmasının altında yatan mekanizma, klasik endoplazmik retikulum-Golgi yolunu izlemeyebilir. Bu konudaki çalışmalardan biri, kalprotektinin protein kinaz C tarafından kontrol edilen, yeni bir lökosit aktivasyon mekanizması yoluyla salınabileceğini öne sürmektedir (Rammes ve diğerleri, 1997). Özellikle, her iki monomer de metiyonin ve sistein kalıntıları üzerinde oksidasyona karşı hassastır, ancak işlevsel sonuçlar tam olarak anlaşılmamıştır (Sroussi, Köhler, Agabian, Villines ve Palefsky, 2009).

## 2. KALPROTEKTİNİN HÜCRE İÇİ ETKİLERİ

S100A8/S100A9 kompleksi, bağışıklık hücrelerinin hücre içi yolaklarını dolayısıyla inflamatuvar yanıtı regüle ederler (Donato ve diğerleri, 2013). Kalprotektin, lökosit fonksiyonları için önemli olan hücre iskeleti yeniden düzenlemelerini modüle eder ve araşidonik asidin inflamasyon bölgelerine taşınmasını kolaylaştırır ((Mørk ve diğerleri, 2003; Rammes ve diğerleri, 1997) .Ayrıca, nükleer S100A9 inflamatuvar süreçler ve malign dönüşümler sırasında koaktivatör olarak görev yapar (Song ve Struhl, 2021) Transgenik farelerde yapılan bir çalışmada S100 proteinlerinin, muhtemelen hücre iskeleti metabolizmasının organizasyonu ve yeniden düzenlenmesi ile fagositlerin transendotelyal göçü için gerekli olduğunu göstermiştir (Leukert ve diğerleri, 2006). Örneğin, mikrotübül polimerizasyonu ve yeniden düzenlenmesi, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) aracılı S100A9 fosforilasyonu tarafından modüle edilen ve kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olan S100A8/S100A9 kompleksinin oluşumunu gerektirir (Donato ve diğerleri, 2013; Jukic ve diğerleri, 2021; Pettit ve Fay, 1998; Thomas Vogl ve diğerleri, 2004) Buna paralel olarak, S100A9 eksikliğinde yara iyileşmesinde inflamasyon sırasında nötrofil aktivitesinde azalma olduğu raporlandı (Thomas Vogl ve diğerleri, 2004). Kandan inflamasyon bölgesine nötrofillerin göçü selektinler ve  $\beta 2$  integrinler (CD11b/CD18) tarafından tetiklenen bir dizi adezyon olayına dayanır (Chatziparasidis ve Kantar, 2021; Jukic ve diğerleri, 2021) . S100A8 ve S100A9,  $\beta 2$  integrin Mac-1'in (CD11b/CD18) aktivasyonu yoluyla fibrinojene nötrofil yapışmasını kontrol eder (Calcaterra ve diğerleri, 2018; Chatziparasidis ve Kantar, 2021; Jukic ve diğerleri, 2021). Benzer şekilde, S100A8/S100A9, artan CD11b ekspresyonu yoluyla monositlerin transendotelyal göçünü etkiler (Calcaterra ve diğerleri, 2018; Chatziparasidis ve Kantar, 2021; Jukic ve diğerleri, 2021). Bu bulgular, S100A9'un lökosit göçünü kolaylaştıran işlevsel bir alt birim olduğu kanısına varabilir (Thomas Vogl ve diğerleri, 2004). Ayrıca kalprotektin bir yağ asidi bağlayıcı protein olarak da tanımlanmaktadır (Klempt ve diğerleri, 1997). Başka bir çalışma, S100A8/A9 kompleksinin insan nötrofillerindeki ana araşidonik asit bağlayıcı protein olduğunu ve kalsiyuma bağımlı olduğunu ve bu spesifik S100 proteini için özel olabileceği gösterildi (Claus Kerkhoff, Klempt, Kaever ve Sorg, 1999; Sopalla, Leukert, Sorg ve Kerkhoff, 2002). Kalprotektinin, lokal bağışıklık tepkilerini oluşturmak için çoklu doymamış yağ asitlerini

inflamasyon bölgelerine transfer ettiği düşünülebilir (Claus Kerkhoff, Vogl, Nacken, Sopalla ve Sorg, 1999) Sepsis sırasında, S100A9'un, immüno-supresif mediatörlerin ekspresyonunu arttırmak için farklı miyeloid hücrelerde sitozolden çekirdeğe göç ettiği bulundu (Dai, Kumbhare, Youssef, McCall ve Gazzar, 2017). Nükleer S100A8/A9, meme kanserinde onkojenik yolları tetikleyebilir ve transformasyonu güçlendirebilir (Song ve Struhl, 2021). S100A9, keratinositlerdeki büyük olasılıkla kromatin yeniden şekillenmesi yoluyla C3 transkripsiyonunu modüle ettiği söylenebilir (Schonthaler ve diğerleri, 2013).

### **3. KALPROTEKTİNİN HÜCRE DIŞI ETKİLERİ**

S100A8/S100A9 kompleksi, Toll benzeri reseptör 4'ün (TLR4) ve gelişmiş glikasyon son ürünleri (RAGE) için reseptör aracılı hücre dışı kalprotektin fonksiyonları için salgılanır (Ma, Sun, Zhang, Zhang ve Yao, 2017). Bununla birlikte, hücre dışı kalprotektin, bu sinyal yollarından başka karmaşık protein konfigürasyonları oluşturabilir. Örneğin, CP, çoklu doymamış yağ asitleri ile oluşum sırasında CD36 reseptörü ile etkileşime girebilir (C. Kerkhoff, Sorg, Tandon ve Nacken, 2001). Benzer şekilde, kemik iliği genişlemesine S100A9 ile indüklenen CD33 sinyalli aracılık edebilir ve S100A9, TLR2/3 kaskatlarının düzenler (Chen ve diğerleri, 2013; Moles ve diğerleri, 2014; Tsai ve diğerleri, 2015). Bu nedenle, kalprotektin muhtemelen hücre tipi ve dokuya özgü bir şekilde inflamasyonda rol alır. Örneğin, S100A8/S100A9'in nötrofil kemotaksisini ve endotelial yapışmayı tetiklediği bilinmektedir (Ryckman, Vandal, Rouleau, Talbot ve Tessier, 2003). Ayrıca, hücre dışı kalprotektin; bakteriyel enzimatik fonksiyonlara, hücrel homeostazise ve sinyal kaskadları için önemli olan metal iyonlarını şelatlayarak antimikrobiyal aktivite gösterir (Waldron, Rutherford, Ford ve Robinson, 2009; Wang, Zhang, Wei, Lv ve Jiang, 2020). Ancak çok sayıda suş kalprotektinin oluşturduğu metal açıklığına direnç geliştirmiştir (Diaz-Ochoa ve diğerleri, 2016; Kehl-Fie ve diğerleri, 2013). Bununla birlikte, farelerde S100A8/S100A9 eksikliği bağırsak mikrobiyotasını değiştirir ve S100A9'dan yoksun fareler Streptococcus pneumoniae enfeksiyonuna yatkınlık gösterir (de Filippo ve diğerleri, 2014; Jukic ve diğerleri, 2021; Kehl-Fie ve diğerleri, 2013). Kalprotektin ayrıca proinflamatuvar ve antiinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonlarını da uyarır. S100A9 ile

uyarılan monositler, oksidatif stres ile ilişkili olarak IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF- $\alpha$  salgılar ((Simard ve diğerleri, 2013). Kalprotektin, TLR4 aktivasyonu ile başlatılan gutta kristaller tarafından indüklenen IL-1 $\beta$  salgısını tevik eder (Holzinger ve diğerleri, 2014). Ayrıca makrofajlarda S100A8 ve S100A9'un aşırı ekspresyonu, anti-inflamatuar IL-10'un ekspresyonunu indüklediği gösterildi (Yang ve diğerleri, 2018). Buna karşılık, S100A9 inhibe edilmesiyle miyeloid hücrelerdeki proinflamatuvar sinyal yollarının bloklandığı raporlanmıştır (Marinković ve diğerleri, 2019). Akut inflamasyondaki rolünün yanı sıra, kalprotektin ayrıca hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını ve apoptozisi de kontrol eder (Zha ve diğerleri, 2019). Kalprotektin ile indüklenen proliferasyonun tümör hücrelerinde RNF- $\kappa$ B aktivasyonu aracılığıyla olduğu gösterilmiştir (Ghavami ve diğerleri, 2008). Ayrıca S100A9, MAPK sinyalini ve monositik hücre farklılaşmasını desteklemek için TLR4'e de bağlanabilir (Laouedj ve diğerleri, 2017). Ek olarak, kalprotektinin immünosupresif ve self toleransın devam ettirilmesinde de etkileri vardır (Lin ve diğerleri, 2015). CP'nin ayrıca doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive ettiği ve interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (Narumi ve diğerleri, 2015) Belirgin S100A8 ve S100A9 konsantrasyonlarının murin embriyonik ve insan dermal fibroblastlarının büyümesini engellediği ve tümör hücrelerinin apoptozunu indüklediği bilinmektedir (Qin ve diğerleri, 2010; Yui, Mikami, Tsurumaki ve Yamazaki, 1997). Epidermal keratinositlerde ise kalprotektinin, daha yüksek konsantrasyonlarda apoptozisi uyarırken daha düşük konsantrasyonlarda da hücre devamlılığını sağladığı raporlanmıştır (Sakaguchi ve diğerleri, 2014). Kalprotektinin hücre ve moleküler inflamasyonu şekillendirebileceğini fikri ortaya atılabilir (Calcaterra ve diğerleri, 2018; Chatziparasidis ve Kantar, 2021; Jukic ve diğerleri, 2021). Ancak kalprotektinin periferik lökositler için kemorepulsif etki gösterdiği de raporlanmıştır. Hatta bu kemorepulsif etki S100A9 molekülünün aminoasit diziliminin 63 ve 83. Pozisyonlarındaki metiyoninin okside olması ile geri döndürülebilmiştir. Tüm bu olgu birlikte düşünüldüğünde kalprotektinin fonksiyonunun oksidatif koşullarla değişebileceği fikrini doğurmaktadır (Goyette ve Geczy, 2011).

S100A8 ve S100A9'un esas olarak sinerjik olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Uzun bir süre boyunca S100A9'un olmadığı durumlarda S100A8'in de etkisinin olmayacağı varsayılmaktaydı (Hobbs ve diğerleri,



2003). Ancak S100A8'in S100A9'un eksikliğinde TNF alfa sinyal yolağında aktif olmasıyla bu varsayımdan uzaklaşmıştır (Thomas Vogl ve diğerleri, 2018). Dahası S100A9 olmayan farelerin sağlıklı olabileceği görülmüş fakat S100A8 eksikliğinde fetal hayatta ölümcül olduğu raporlanmıştır (Passey ve diğerleri, 1999). Bu sonuç erken embriyonik preimplantasyon evresinde S100A8'in plasenta olgunlaşması için önemli olduğunu gösterdi (Baker ve diğerleri, 2011). Ancak Cesaro ve arkadaşları son dönemde yaptıkları bir çalışmada S100A8 bulunmayan farelerin sağlıklı olabileceğini de gösterdiler (Cesaro ve diğerleri, 2019). Bu çelişkilerin giderilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır.

## KAYNAKÇA

- Andersson, K. B., Sletten, K., Berntzen, H. B., Dale, I., Brandtzaeg, P., Jellum, E. ve Fagerhol, M. K. (1988). The leucocyte L1 protein: identity with the cystic fibrosis antigen and the calcium-binding MRP-8 and MRP-14 macrophage components. *Scandinavian journal of immunology*, 28(2), 241–5. doi:10.1111/j.1365-3083.1988.tb02437.x
- Bah, I., Kumbhare, A., Nguyen, L., McCall, C. E. ve el Gazzar, M. (2018). IL-10 induces an immune repressor pathway in sepsis by promoting S100A9 nuclear localization and MDSC development. *Cellular immunology*, 332, 32–38. doi:10.1016/J.CELLIMM.2018.07.003
- Baker, J. R., Jeffery, R., May, R. D., Mathies, M., Spencer-Dene, B., Poulosom, R. ve Hogg, N. (2011). Distinct roles for S100a8 in early embryo development and in the maternal deciduum. *Developmental dynamics : an official publication of the American Association of Anatomists*, 240(9), 2194–2203. doi:10.1002/DVDY.22709
- Brophy, M. B., Hayden, J. A. ve Nolan, E. M. (2012). Calcium ion gradients modulate the zinc affinity and antibacterial activity of human calprotectin. *Journal of the American Chemical Society*, 134(43), 18089–18100. doi:10.1021/JA307974E
- Calcaterra, V., de Amici, M., Leonard, M. M., de Silvestri, A., Pelizzo, G., Buttari, N., ... Cena, H. (2018). Serum Calprotectin Level in Children: Marker of Obesity and its Metabolic Complications. *Annals of nutrition & metabolism*, 73(3), 177–183. doi:10.1159/000492579
- Cesaro, A., Defrêne, J., Lachhab, A., Pagé, N., Tardif, M. R., Al-Shami, A., ... Tessier, P. A. (2019). Enhanced myelopoiesis and aggravated arthritis in S100a8-deficient mice. *PloS one*, 14(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0221528
- Chatziparasidis, G. ve Kantar, A. (2021). Calprotectin: An Ignored Biomarker of Neutrophilia in Pediatric Respiratory Diseases. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(6). doi:10.3390/CHILDREN8060428
- Chen, X., Eksioglu, E. A., Zhou, J., Zhang, L., Djeu, J., Fortenbery, N., ... Wei, S. (2013). Induction of myelodysplasia by myeloid-derived suppressor cells. *The Journal of clinical investigation*, 123(11), 4595–4611. doi:10.1172/JCI67580
- Dai, J., Kumbhare, A., Youssef, D., McCall, C. E. ve Gazzar, M. el. (2017). Intracellular S100A9 Promotes Myeloid-Derived Suppressor Cells

- during Late Sepsis. *Frontiers in immunology*, 8(NOV). doi:10.3389/FIMMU.2017.01565
- de Filippo, K., Neill, D. R., Mathies, M., Bangert, M., McNeill, E., Kadioglu, A. ve Hogg, N. (2014). A new protective role for S100A9 in regulation of neutrophil recruitment during invasive pneumococcal pneumonia. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 28(8), 3600–3608. doi:10.1096/FJ.13-247460
- Diaz-Ochoa, V. E., Lam, D., Lee, C. S., Klaus, S., Behnsen, J., Liu, J. Z., ... Raffatellu, M. (2016). Salmonella Mitigates Oxidative Stress and Thrives in the Inflamed Gut by Evading Calprotectin-Mediated Manganese Sequestration. *Cell host & microbe*, 19(6), 814–825. doi:10.1016/J.CHOM.2016.05.005
- Donato, R., Cannon, B., Sorci, G., Riuzzi, F., Hsu, K., J. Weber, D. ve L. Geczy, C. (2013). Functions of S100 Proteins. *Current molecular medicine*, 13(1), 24. doi:10.2174/156652413804486214
- Edgeworth, J., Gorman, M., Bennett, R., Freemont, P. ve Hogg, N. (1991). Identification of p8,14 as a highly abundant heterodimeric calcium binding protein complex of myeloid cells. *Journal of Biological Chemistry*, 266(12), 7706–7713. doi:10.1016/S0021-9258(20)89506-4
- Ghavami, S., Rashedi, I., Dattilo, B. M., Eshraghi, M., Chazin, W. J., Hashemi, M., ... Los, M. (2008). S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway. *Journal of leukocyte biology*, 83(6), 1484–1492. doi:10.1189/JLB.0607397
- Goyette, J. ve Geczy, C. L. (2011). Inflammation-associated S100 proteins: new mechanisms that regulate function. *Amino acids*, 41(4), 821–842. doi:10.1007/S00726-010-0528-0
- Hobbs, J. A. R., May, R., Tanousis, K., McNeill, E., Mathies, M., Gebhardt, C., ... Hogg, N. (2003). Myeloid cell function in MRP-14 (S100A9) null mice. *Molecular and cellular biology*, 23(7), 2564–2576. doi:10.1128/MCB.23.7.2564-2576.2003
- Holzinger, D., Nippe, N., Vogl, T., Marketon, K., Mysore, V., Weinlage, T., ... Roth, J. (2014). Myeloid-related proteins 8 and 14 contribute to monosodium urate monohydrate crystal-induced inflammation in gout. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 66(5), 1327–1339. doi:10.1002/ART.38369

- Hsu, K., Passey, R. J., Endoh, Y., Rahimi, F., Youssef, P., Yen, T. ve Geczy, C. L. (2005). Regulation of S100A8 by glucocorticoids. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 174(4), 2318–2326. doi:10.4049/JIMMUNOL.174.4.2318
- Hunter, M. J. ve Chazin, W. J. (1998). High level expression and dimer characterization of the S100 EF-hand proteins, migration inhibitory factor-related proteins 8 and 14. *The Journal of biological chemistry*, 273(20), 12427–12435. doi:10.1074/JBC.273.20.12427
- Jukic, A., Bakiri, L., Wagner, E. F., Tilg, H. ve Adolph, T. E. (2021). Calprotectin: from biomarker to biological function. *Gut*, 70(10), 1978–1988. doi:10.1136/gutjnl-2021-324855
- Kehl-Fie, T. E., Zhang, Y., Moore, J. L., Farrand, A. J., Hood, M. I., Rathi, S., ... Skaar, E. P. (2013). MntABC and MntH contribute to systemic *Staphylococcus aureus* infection by competing with calprotectin for nutrient manganese. *Infection and immunity*, 81(9), 3395–3405. doi:10.1128/IAI.00420-13
- Kerkhoff, Claus, Klempt, M., Kaever, V. ve Sorg, C. (1999). The two calcium-binding proteins, S100A8 and S100A9, are involved in the metabolism of arachidonic acid in human neutrophils. *The Journal of biological chemistry*, 274(46), 32672–32679. doi:10.1074/JBC.274.46.32672
- Kerkhoff, Claus, Vogl, T., Nacken, W., Sopalla, C. ve Sorg, C. (1999). Zinc binding reverses the calcium-induced arachidonic acid-binding capacity of the S100A8/A9 protein complex. *FEBS letters*, 460(1), 134–138. doi:10.1016/S0014-5793(99)01322-8
- Kerkhoff, C., Sorg, C., Tandon, N. N. ve Nacken, W. (2001). Interaction of S100A8/S100A9-arachidonic acid complexes with the scavenger receptor CD36 may facilitate fatty acid uptake by endothelial cells. *Biochemistry*, 40(1), 241–248. doi:10.1021/BI001791K
- Klempt, M., Melkonyan, H., Nacken, W., Wiesmann, D., Holtkemper, U. ve Sorg, C. (1997). The heterodimer of the Ca<sup>2+</sup>-binding proteins MRP8 and MRP14 binds to arachidonic acid. *FEBS letters*, 408(1), 81–84. doi:10.1016/S0014-5793(97)00394-3
- Korndörfer, I. P., Brueckner, F. ve Skerra, A. (2007). The crystal structure of the human (S100A8/S100A9)<sub>2</sub> heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting alpha-helices can determine specific association of two EF-hand proteins. *Journal of molecular biology*, 370(5), 887–898. doi:10.1016/J.JMB.2007.04.065

- Kotsiou, O. S., Papagiannis, D., Papadopoulou, R. ve Gourgouljanis, K. I. (2021). Calprotectin in Lung Diseases. *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1–24. doi:10.3390/IJMS22041706
- Laouedj, M., Tardif, M. R., Gil, L., Raquil, M. A., Lachhab, A., Pelletier, M., ... Barabé, F. (2017). S100A9 induces differentiation of acute myeloid leukemia cells through TLR4. *Blood*, 129(14), 1980–1990. doi:10.1182/BLOOD-2016-09-738005
- Leukert, N., Vogl, T., Strupat, K., Reichelt, R., Sorg, C. ve Roth, J. (2006). Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. *Journal of molecular biology*, 359(4), 961–972. doi:10.1016/J.JMB.2006.04.009
- Lienau, S., Rink, L. ve Wessels, I. (2018). The role of zinc in calprotectin expression in human myeloid cells. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 49, 106–112. doi:10.1016/J.JTEMB.2018.04.022
- Lin, C. R., Wei, T. Y. W., Tsai, H. Y., Wu, Y. T., Wu, P. Y. ve Chen, S. T. (2015). Glycosylation-dependent interaction between CD69 and S100A8/S100A9 complex is required for regulatory T-cell differentiation. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(12), 5006–5017. doi:10.1096/FJ.15-273987
- Ma, L., Sun, P., Zhang, J. C., Zhang, Q. ve Yao, S. L. (2017). Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells. *International journal of molecular medicine*, 40(1), 31–38. doi:10.3892/IJMM.2017.2987
- Marinković, G., Grauen Larsen, H., Yndigegn, T., Szabo, I. A., Mares, R. G., de Camp, L., ... Schiopu, A. (2019). Inhibition of pro-inflammatory myeloid cell responses by short-term S100A9 blockade improves cardiac function after myocardial infarction. *European heart journal*, 40(32), 2713–2723. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ461
- Moles, A., Murphy, L., Wilson, C. L., Chakraborty, J. B., Fox, C., Park, E. J., ... Mann, D. A. (2014). A TLR2/S100A9/CXCL-2 signaling network is necessary for neutrophil recruitment in acute and chronic liver injury in the mouse. *Journal of hepatology*, 60(4), 782–791. doi:10.1016/J.JHEP.2013.12.005
- Mørk, G., Schjerven, H., Mangschau, L., Søyland, E. ve Brandtzaeg, P. (2003). Proinflammatory cytokines upregulate expression of calprotectin (L1 protein, MRP-8/MRP-14) in cultured human keratinocytes. *The British*

- journal of dermatology*, 149(3), 484–491. doi:10.1046/J.1365-2133.2003.05536.X
- Narumi, K., Miyakawa, R., Ueda, R., Hashimoto, H., Yamamoto, Y., Yoshida, T. ve Aoki, K. (2015). Proinflammatory Proteins S100A8/S100A9 Activate NK Cells via Interaction with RAGE. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 194(11), 5539–5548. doi:10.4049/JIMMUNOL.1402301
- Passey, R. J., Williams, E., Lichanska, A. M., Wells, C., Hu, S., Geczy, C. L., ... Hume, D. A. (1999). A null mutation in the inflammation-associated S100 protein S100A8 causes early resorption of the mouse embryo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 163(4), 2209–16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10438963> adresinden erişildi.
- Pettit, E. J. ve Fay, F. S. (1998). Cytosolic free calcium and the cytoskeleton in the control of leukocyte chemotaxis. *Physiological reviews*, 78(4), 949–967. doi:10.1152/PHYSREV.1998.78.4.949
- Qin, F., Song, Y., Li, Z., Zhao, L., Zhang, Y. ve Geng, L. (2010). S100A8/A9 induces apoptosis and inhibits metastasis of CasKi human cervical cancer cells. *Pathology oncology research : POR*, 16(3), 353–360. doi:10.1007/S12253-009-9225-2
- Rammes, A., Roth, J., Goebeler, M., Klempt, M., Hartmann, M. ve Sorg, C. (1997). Myeloid-related protein (MRP) 8 and MRP14, calcium-binding proteins of the S100 family, are secreted by activated monocytes via a novel, tubulin-dependent pathway. *The Journal of biological chemistry*, 272(14), 9496–9502. doi:10.1074/JBC.272.14.9496
- Reichman, H., Moshkovits, I., Itan, M., Pasmanik-Chor, M., Vogl, T., Roth, J. ve Munitz, A. (2017). Transcriptome profiling of mouse colonic eosinophils reveals a key role for eosinophils in the induction of s100a8 and s100a9 in mucosal healing. *Scientific reports*, 7(1), 7117. doi:10.1038/S41598-017-07738-Z
- Rowicka, G., Dylağ, H., Chelchowska, M., Weker, H. ve Ambroszkiewicz, J. (2020). Serum Calprotectin and Chemerin Concentrations as Markers of Low-Grade Inflammation in Prepubertal Children with Obesity. *International journal of environmental research and public health*, 17(20), 7575. doi:10.3390/ijerph17207575
- Ryckman, C., Vandal, K., Rouleau, P., Talbot, M. ve Tessier, P. A. (2003). Proinflammatory activities of S100: proteins S100A8, S100A9, and S100A8/A9 induce neutrophil chemotaxis and adhesion. *Journal of*

- immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 170(6), 3233–3242.  
doi:10.4049/JIMMUNOL.170.6.3233
- Sakaguchi, M., Murata, H., Aoyama, Y., Hibino, T., Putranto, E. W., Ruma, I. M. W., ... Huh, N. H. (2014). DNAX-activating protein 10 (DAP10) membrane adaptor associates with receptor for advanced glycation end products (RAGE) and modulates the RAGE-triggered signaling pathway in human keratinocytes. *The Journal of biological chemistry*, 289(34), 23389–23402. doi:10.1074/JBC.M114.573071
- Schonthaler, H. B., Guinea-Viniegra, J., Wculek, S. K., Ruppen, I., Ximénez-Embún, P., Guío-Carrión, A., ... Wagner, E. F. (2013). S100A8-S100A9 protein complex mediates psoriasis by regulating the expression of complement factor C3. *Immunity*, 39(6), 1171–1181. doi:10.1016/J.IMMUNI.2013.11.011
- Simard, J. C., Cesaro, A., Chapeton-Montes, J., Tardif, M., Antoine, F., Girard, D. ve Tessier, P. A. (2013). S100A8 and S100A9 induce cytokine expression and regulate the NLRP3 inflammasome via ROS-dependent activation of NF- $\kappa$ B(1). *PloS one*, 8(8). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0072138
- Song, R. ve Struhl, K. (2021). S100A8/S100A9 cytokine acts as a transcriptional coactivator during breast cellular transformation. *Science advances*, 7(1). doi:10.1126/SCIADV.ABE5357
- Sopalla, C., Leukert, N., Sorg, C. ve Kerkhoff, C. (2002). Evidence for the involvement of the unique C-tail of S100A9 in the binding of arachidonic acid to the heterocomplex S100A8/A9. *Biological chemistry*, 383(12), 1895–1905. doi:10.1515/BC.2002.213
- Sroussi, H. Y., Köhler, G. A., Agabian, N., Villines, D. ve Palefsky, J. M. (2009). Substitution of methionine 63 or 83 in S100A9 and cysteine 42 in S100A8 abrogate the antifungal activities of S100A8/A9: potential role for oxidative regulation. *FEMS immunology and medical microbiology*, 55(1), 55–61. doi:10.1111/J.1574-695X.2008.00498.X
- Steinbakk, M., Naess-Andresen, C. F., Fagerhol, M. K., Lingaas, E., Dale, I. ve Brandtzaeg, P. (1990). Antimicrobial actions of calcium binding leucocyte L1 protein, calprotectin. *Lancet (London, England)*, 336(8718), 763–765. doi:10.1016/0140-6736(90)93237-J
- Stephan, J. R. ve Nolan, E. M. (2016). Calcium-induced Tetramerization and Zinc Chelation Shield Human Calprotectin from Degradation by Host and Bacterial Extracellular Proteases. *Chemical science*, 7(3), 1962–1975. doi:10.1039/C5SC03287C

- Suryono, Kido, J.-I., Hayashi, N., Kataoka, M. ve Nagata, T. (2005). Calprotectin Expression in Human Monocytes: Induction by *Porphyromonas gingivalis* Lipopolysaccharide, Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ , and Interleukin-1 $\beta$ . *Journal of periodontology*, 76(3), 437–442. doi:10.1902/jop.2005.76.3.437
- Swindell, W. R., Johnston, A., Xing, X., Little, A., Robichaud, P., Voorhees, J. J., ... Gudjonsson, J. E. (2013). Robust shifts in S100a9 expression with aging: A novel mechanism for chronic inflammation. *Scientific Reports*, 3. doi:10.1038/SREP01215
- Tsai, S.-Y., Segovia, J. A., Chang, T.-H., Shil, N. K., Pokharel, S. M., Kannan, T. R., ... Bose, S. (2015). Regulation of TLR3 Activation by S100A9. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(9), 4426–4437. doi:10.4049/JIMMUNOL.1500378
- Vogl, Thomas, Gharibyan, A. L. ve Morozova-Roche, L. A. (2012). Pro-inflammatory S100A8 and S100A9 proteins: self-assembly into multifunctional native and amyloid complexes. *International journal of molecular sciences*, 13(3), 2893–2917. doi:10.3390/IJMS13032893
- Vogl, Thomas, Ludwig, S., Goebeler, M., Strey, A., Thorey, I. S., Reichelt, R., ... Roth, J. (2004). MRP8 and MRP14 control microtubule reorganization during transendothelial migration of phagocytes. *Blood*, 104(13), 4260–4268. doi:10.1182/BLOOD-2004-02-0446
- Vogl, Thomas, Stratis, A., Wixler, V., Völler, T., Thurainayagam, S., Jorch, S. K., ... Roth, J. (2018). Autoinhibitory regulation of S100A8/S100A9 alarmin activity locally restricts sterile inflammation. *The Journal of clinical investigation*, 128(5), 1852–1866. doi:10.1172/JCI89867
- Vogl, T., Roth, J., Sorg, C., Hillenkamp, F. ve Strupat, K. (1999). Calcium-induced noncovalently linked tetramers of MRP8 and MRP14 detected by ultraviolet matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 10(11), 1124–1130. doi:10.1016/S1044-0305(99)00085-9
- Waldron, K. J., Rutherford, J. C., Ford, D. ve Robinson, N. J. (2009). Metalloproteins and metal sensing. *Nature*, 460(7257), 823–830. doi:10.1038/NATURE08300
- Wang, C., Zhang, R., Wei, X., Lv, M. ve Jiang, Z. (2020). Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Advances in immunology*, 145, 187–241. doi:10.1016/BS.AI.2019.11.007
- Yang, J., Anholts, J., Kolbe, U., Stegehuis-Kamp, J. A., Claas, F. H. J. ve Eikmans, M. (2018). Calcium-Binding Proteins S100A8 and S100A9:



- Investigation of Their Immune Regulatory Effect in Myeloid Cells. *International journal of molecular sciences*, 19(7). doi:10.3390/IJMS19071833
- Yui, S., Mikami, M., Tsurumaki, K. ve Yamazaki, M. (1997). Growth-inhibitory and apoptosis-inducing activities of calprotectin derived from inflammatory exudate cells on normal fibroblasts: regulation by metal ions. *Journal of Leukocyte Biology*, 61(1), 50–57. doi:10.1002/JLB.61.1.50
- Zha, H., Li, X., Sun, H., Duan, L., Yuan, S., Li, H., ... Zhou, L. (2019). S100A9 promotes the proliferation and migration of cervical cancer cells by inducing epithelial-mesenchymal transition and activating the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *International journal of oncology*, 55(1), 35–44. doi:10.3892/IJO.2019.4793
- Zimmer, D. B., Eubanks, J. O., Ramakrishnan, D. ve Criscitiello, M. F. (2013). Evolution of the S100 family of calcium sensor proteins. *Cell calcium*, 53(3), 170–179. doi:10.1016/J.CECA.2012.11.006
- Zygiel, E. M. ve Nolan, E. M. (2018). Transition Metal Sequestration by the Host-Defense Protein Calprotectin. *Annual review of biochemistry*, 87, 621–643. doi:10.1146/ANNUREV-BIOCHEM-062917-012312

## BÖLÜM 2

### REM UYKU YOKSUNLUĞU VE EPİLEPTİK NÖBETLER ÜZERİNE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN BAKIŞ

Prof. Dr. Birnur AKKAYA<sup>1</sup> & Prof. Dr. Recep AKKAYA<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Cumhuriyet Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, pergamonchem@gmail.com – bakkaya@cumhuriyet.edu.tr; Orcid: 0000-0003-1879-8965

<sup>2</sup> Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Bilimler, Biyofizik Anabilim Dalı, recepakkaya5835@gmail.com – rakkaya@cumhuriyet.edu.tr; 0000- Orcid: 0002-3477-7198



## GİRİŞ

Beyindeki bazı hücre gruplarının aşırı senkron elektrik deşarjı ile meydana gelen epilepsi, yaygın ve ciddi nörolojik bir bozukluktur. Dünya üzerinde yaklaşık 50 milyon epilepsi hastası olduğu tahmin edilmektedir (~%1 prevalans). Epilepsi insidansı çocukluk çağında ve yaşlılıkta en yüksek düzeydeyken, erken erişkinlikte daha düşüktür (Zupec-Kania ve ark., 2009). Klinik veriler ve EEG (elektroensefalografi) değişikliklerine göre epilepsiler basitçe jeneralize nöbetler (tonik, klonik, miyoklonik, absans vs.), parsiyel nöbetler (basit parsiyel, kompleks parsiyel vs.) ve sınıflandırılmayan nöbetler (uykuda oluşan bazı tonik klonik nöbetler) olarak ayrılırlar (Altay ve ark., 1999). Hayvan modellerinde oluşturulan epileptik nöbetlerin insanlardakine çok benzemesi nedeniyle primer jeneralize nöbetlerin oluşturulmasında Pentylenetetrazole (PTZ) en çok kullanılan ajanlardandır (Ziylan ve ark., 1989).

PTZ, Merkezi Sinir Sistemi (MSS) uyarıcı etkisini gama amino bütirik asit (GABA)/ benzodiazepin (BZD) reseptör kompleksin epikrotoksin bağlanma yerine bağlanarak ve Cl<sup>-</sup> kanallarının açılmasını engelleyerek gösterir. PTZ, GABA sinapslarının etkinliğini GABA reseptör-BZD-kloridiyonofor kompleksi üzerinden azaltır ve nöronların depolarizasyonunu kolaylaştırır (parades ve ark., 1999; Mcdonald ve ark., 1978). Hayvanlara 60 mg/kg tek doz PTZ enjeksiyonuyla akut epileptik nöbetler oluşturularak, otuz dakika boyunca gözlemlenir. Racine skalası kriter alınarak epileptik nöbet evreleri belirlenir. Hayvanların ilk miyoklonik jerk gösterdiği zaman FMJ (First Myoclonic Jerk) saniye cinsinden kaydedilir.

Uyku değişiklikleri nörodejeneratif hastalıklarda yaygın olarak görülür ve çoğu durumda uyku bozukluğu ve hastalığın şiddeti arasında iki yönlü bir ilişki mevcuttur. Genel görüş uyku bozukluklarının primer hastalık durumuna ikincil olarak geliştiğini ileri sürse de, bu yaklaşım uyku yoksunluğunun bu grup hastalıkların tek başına bir semptom olmaktan öte hastalıkla etkileşim içerisinde bulunduğu görüşüne evrilmektedir (Pallier ve ark., 2009). Nöbet ve uyku arasındaki ilişki antik çağlardan beri bilinse de (Temkin ve ark 1971), altta yatan mekanizma anlaşılamamıştır. Epilepsili hastaların üçte birinin uyku sırasında nöbet geçirdiği bilinmektedir. Uyku yoksunluğunun epileptik eşiği azaltabilecek şekilde kortekste inhibitor ve eksitator fenomen arasındaki dengeyi değiştirerek kortikal eksitabiliteyi

modifiye edebileceği gösterilmiştir (Scalise ve ark., 2006). Ayrıca REM uykü eksikliğinden sonra beynin farklı bölgelerinde lipid peroksidasyonunda artış, serbest radikal oluşumu ve serbest radikal kaynaklı nöronal hasar rapor edilmiştir (Mathangi ve ark., 2012). Dolayısıyla REM uyküsü ve epilepsi arasındaki etkileşimin aydınlatılması epilepsili hastaların optimal tedavisi için önemli bir adım olacaktır.

Bu çalışmada amacımız, farelerde farklı sürelerde uygulanan REM uykü yoksunluğunun beyin oksidan-antioksidan sistem ile eksitatör-inhibitör balans üzerindeki olası değişikliklerini ölçerek PTZ ile oluşturulan epileptik nöbetler üzerine etkisini ve etki mekanizmalarını araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epilepsi**

Epilepsi beyindeki nöronların anormal aktivasyonu sonucu oluşan tekrarlayan nöbetlerle karakterize kronik bir hastalıktır. Nöbetin klinik belirtileri kas seğirmesinden şiddetli kasılmalara kadar değişebilmektedir. Epilepsi eski bir hastalıktır ve tarihsel olarak eski Babillerin zamanında tarif edilmiştir. Sıklıkla çocukluk çağında ve yetişkinlikte ortaya çıkan iki modlu başlangıcı olan epilepsi, her yaştan insanı etkileyen yaygın bir hastalıktır (Zupec-Kania ve ark., 2009).

Çocuklar ve daha yaşlı yetişkinler, yeni epilepsi vakalarının en dinamik bölümüne karşılık gelmektedir. Epilepside ani beklenmedik ölümden kaybedilen hastalarının sayısı (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP), her 10.000'den bir olarak belirlenmiştir (Zupec-Kania ve ark., 2009). Nöbetleri ve epilepsiyi anlamak için, bu alanda kullanılan terminolojinin tam olarak kavranması gerekir. Nöbet ve epilepsi ile ilgili terminolojiden sorumlu ana yönetim organı olan Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği 'ne (International League Against Epilepsy, ILAE) göre nöbet, bir nöron ağından kaynaklanan anormal bir elektriksel bozulma olarak tanımlanmaktadır (Berg ve ark., 2010). Ancak 2014 yılında bir ILAE görev grubu tarafından epilepsi tanımını revize edildi (Fisher ve ark., 2014). Buna göre, bir kişinin 24 saat arayla meydana gelen en az iki provoke edilmemiş nöbet ve bir epilepsi sendromu tanısı durumlarından herhangi birini karşılaması durumunda epilepsi hastası olduğu kabul edilir:

Bu nedenle, etiyolojiye ve elektro-klinik sendroma bağılı olarak bir nöbet geçirmiş birine epilepsi tanısı konması mümkündür. Epilepside daha önce yapılmış tüm sınıflandırma sistemlerinde, nöbetler arasındaki ayırım öncelikle, serebral korteks içindeki bu olayların başlangıcının fokal (odaksal) veya generalize (yaygın) bir kökene sahip olup olmamasına bağılıydı. Bu nedenle, önceki tüm sınıflandırma sistemleri fokal ve generalize nöbetler olarak ikiye bölünmüştü. Bununla birlikte, ILAE'nin 2017'de revize edilmiş sınıflandırmasında “bilinmeyen başlangıçlı (unknown onset)” olarak yeni bir başlık eklenmiştir.

## 2.2. Patofizyoloji

Sağlıklı bir beynin epileptik hale gelme süreci “epileptogenez” olarak tanımlanır. Mekanistik olarak epileptogenez, daha önce normal olan bir beyin ağının, fonksiyonel olarak artan nöbet duyarlılığına doğru değiştirildiği, böylece “spontan olarak tekrarlayan nöbetler” üretme olasılığının artmış olduğu bir süreci kapsar (Dudek ve Staley 2012). Nöbetlerin beyindeki eksitator ve inhibitör nöronların aktiviteleri arasındaki bir dengesizlikten kaynaklandığı bilinmektedir. Nöbet beyin yarım kürelerinde fokal olarak bulunan bir odak tarafından (fokal epileptik nöbetler) başlatılabileceği gibi, bilateral olarak da (generalize epileptik nöbetler) oluşabilir. Klinik olarak fokal epileptik nöbetler otomatizm ve değişmiş farkındalık ile ilişkilidir. Generalize nöbetler ise bilinç kaybı ile ilişkili olup tonik-klonik, atonik, miyoklonik ve absans nöbetleri kapsar.

Çoğu nöbet, birkaç dakika veya daha kısa sürer ve beyindeki henüz açıklığa kavuşturulamamış endojen antikonvülzan mekanizmalar tarafından sonlandırılır. Status epileptikus (SE), “belirli bir süre devam eden nöbet” veya “ataklar arasında iyileşme gerçekleşmeyecek kadar sık tekrarlanan nöbet” olarak tanımlanan yaşamı tehdit edici, nörolojik bir acil durumdur. Nöbetlerin farmakolojik müdahale olmaksızın 5-10 dakika içinde sonlanmadığı bilinmektedir. Bu yüzden SE, bilincin geri gelmediği en az 5 dakika süren nöbet olarak da tanımlanabilir.

## 2.3. Teşhis

Öykü ve nörolojik muayene nöbet ve epilepsi tanısının temel taşlarıdır, laboratuvar değerlendirmeleri ek testler olarak kullanılır. Öyküde nöbet öncesi ön işaretler, nöbetin kendisinin detayları ve postiktal durum gibi

özellikler ön plandadır. Nörolojik muayene serebral patolojiyi etkileyebilecek odak belirtilerini değerlendirir. Örneğin vücudun bir tarafında artan ton, kortikal displazi gibi kontralateral yarımküredeki patolojiyi gösterebilir. Genel fizik muayene hastanın altta yatan bir rahatsızlık olup olmadığını belirlemek için önemlidir. Örneğin anormal cilt izleri, epilepsinin tüberoz skleroz veya nörofibromatozis gibi yaygın olduğu nörokutanöz bir bozukluğa işaret edebilir.

EEG beynin elektriksel aktivitesinin bir kayıdır. EEG, fokal sivri dalgalar (fokal epilepsi) veya diffüz bilateral sivri dalgalar (generalize epilepsi) gibi anormal elektriksel aktiviteleri tespit edebilir. Rutin bir EEG tercihen uyanıklık ya da uykulu hali içerebilir, çünkü epileptiform aktivite prevalansı bu farklı bilinç durumlarında değişmektedir. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon, epileptik aktivite verimini arttırmak için EEG sırasında gerçekleştirilen aktivasyon prosedürleridir. 3 dakika boyunca hiperventilasyon, hastada solunumsal alkalozun nöbet-tetikleyici etkisine bağlı olarak absans nöbetlere yol açar (Schuchmann ve ark., 2006). Fotik stimülasyon generalize epilepsiye duyarlı bir kişide generalize bir nöbet ortaya çıkarılabilir (Verrotti ve ark., 2012). Öte yandan gün boyunca eşzamanlı video-EEG izleme, epileptik bir nöbeti epileptik olmayan bir olaydan ayırarak tanısal verimliliği artırabilir.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR) taramaları nöbet geçiren bir kişinin değerlendirilmesinde klinik muayene ve EEG'ye önemli katkılar sunar. Nörogörüntüleme teknikleri özellikle merkezi sinir sisteminin yapısal lezyonlarına duyarlıdır. Muayenede fokal nörolojik bulguların (örn. tek taraflı zayıflık, asimetric refleksler) varlığı nörogörüntülemeyi zorunlu kılar. MR, BT'den daha hassastır ve bu nedenle, özellikle kortikal malformasyon ya da hipokampal sklerozun tespiti için tercih edilir. BT akut durumlarda kanama, kireçlenme veya tümörleri saptamada daha değerlidir.

## 2.4. Tedavi

Yaklaşık 20 ilaçtan oluşan antiepileptikler ile epilepsi için yeni tanı almış kişilerin % 70'i başarıyla tedavi edilebilir. Epilepsiyi tedavi etmek için kullanılan ilaçlar genel olarak beynin elektriksel aktivitesini azaltarak etki gösterirler. Bunu ya sodyum kanallarını veya kalsiyum kanallarını bloke

ederek, ya da potasyum kanal fonksiyonunu arttırarak başarabilirler. Benzer şekilde nörotransmitter glutamatın aracılık ettiği uyarmayı önleyerek veya GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonu teşvik ederek, sonuçta yine beynin elektriksel aktivitesini azaltarak çalışırlar (Tablo 2). Bu ilaçların etkinliği etiyolojiye göre değişir.

**Tablo 1.** Antiepileptik İlaçlar Etki Mekanizmaları

<b>İlaç</b>	<b>Etki Mekanizması</b>
Benzodiazepinler	Na <sup>+</sup> kanal blokajı ve GABA artışı
Karbamazepin	Na <sup>+</sup> kanal blokajı
Fenobarbital	Na <sup>+</sup> kanal blokajı, GABA artışı, glutamat inhibisyonu
Valproat	Na <sup>+</sup> kanal blokajı ve GABA artışı
Fenitoin	Na <sup>+</sup> kanal blokajı, Ca kanal blokajı, GABA inhibisyonu
Lamotrijin	Na <sup>+</sup> kanal blokajı, L tipi Ca <sup>2+</sup> kanal blokajı
Lakozamid	Na <sup>+</sup> kanalı yavaş inaktivasyonunu arttırarak
Okskarbazepin	Na <sup>+</sup> kanal blokajı, L-tipi Ca <sup>2+</sup> kanal blokajı
Etosüksimid	T tipi Ca <sup>2+</sup> kanal blokajı
Gabapentin	L tip Ca <sup>2+</sup> kanal blokajı, GABA artışı

Bir klinisyenin epilepsi hastasına Tablo 2'de yer alan ilaç grubundan birini başlatmaya karar vermesi nöbet tipine, hastanın yaşına ve olası yan etki süreçlerine dayanır. Genellikle ilk planda geniş spektrumlu bir ilaç kullanılır. Önceleri Karbamazepin fokal nöbetler için ve generalize nöbetler için Valproik Asit birinci seimken, Levetirasetam son yıllarda etkinliği, kolay titrasyonu ve iyi bilinen yan etki profili nedeniyle ilk tedavi olarak popüler hale gelmiştir. Genel bir prensip olarak, yan etkileri önlemek için ilaç düşük dozda başlatılmalıdır.



Gerekirse doz artışları düzenli aralıklarla yapılabilir. Amaç, en düşük dozda nöbetleri kontrol etmektir. İlk ilaç başarısız olduğunda, çoğu klinisyen ikinci ilacı eklemeyi seçmektedir. İlaç etkileşimleri nedeniyle kombinasyon tedavisi yüksek toksisite potansiyeline sahiptir; bununla birlikte, bazı kombinasyonlar (lamotrigin + valproik asit) generalize nöbetler için gibi önemli bir etkinliğe sahiptir. Bununla birlikte mevcut antiepileptik ilaçlar, çoğunda tekrarlayan nöbetleri başarıyla önleyebilse de, hastaların yaklaşık üçte biri mevcut tedavilere dirençlidirler. Ek olarak, antiepileptikler altta yatan patofizyolojiyi ve hastalığın ilerlemesini etkilemezler ve çoğunlukla semptomatiklerdir. Bu nedenle, hastalığın ilerlemesini önleyen veya azaltan yeni tedavilerin ve antiepileptojenik ilaçların geliştirilmesi epilepsili insanların yaşamında önemli bir etkiye sahip olacaktır.

## 2.5. Uyku

Uyku bilişsel aktivitenin azalarak uyarılma eşiğinin arttığı, karakteristik bir postürün eşlik ettiği tekrarlayıcı ve geri dönüşümlü bir davranış olarak tanımlanabilir. Uyku birçok canlı türünde (böcekler, kuşlar, balıklar, memeliler) korunmuş olup tüm hayatın önemli bir süresini işgal eder. İlk bakışta avcılara açık olma, besin kaynaklarının elde edilmesini engelleme ve sosyal etkileşime ara verme gibi dezavantajlara sahip gibi görünmesine rağmen uykunun birçok organizma grubunda var oluşu şaşırtıcıdır. Elektrofizyolojik ve davranışsal kriterler kullanılarak uyku-uyanıklık durumlarını regüle eden mekanizmaların belirlenmesinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Uyku-uyanıklığın düzenlenmesinde işe karışan beyin bölgeleri, nöronal devreler, nörotransmitterler ve genler tanımlanmış olsa da en temel soru cevapsız kalmıştır: Niçin uyuruz?

Uykunun fonksiyonu için öne sürülen hipotezler enerji kaynaklarının yenilenmesi, termoregülasyon, metabolik düzenleme, immün fonksiyon gibi bazı homeostatik süreçlere odaklanmıştır (Rasch ve ark., 2013). Uyku sırasında beynin elektrik dalgalarının EEG ile ölçülmesi uykunun üniter bir süreç olmayıp en az iki aşamadan oluşan bir durum olduğunu göstermiştir: Hızlı göz hareketleri REM (Rapid Eye Movement) uykusu ve Non-REM (NREM) uykusu bulunmaktadır. EEG'nin (elektromiyografi) yanı sıra, uyku sırasında alınan EOG (elektrookülogram) ve EMG kayıtları da uyku aşamalarının karakteristiklerini yansıtan desenler sunar. REM ve NREM

uykusunun düzenli olarak birbirini izlediği bir uyku döngüsü insanlarda yaklaşık olarak 90 dakikadır ve böylece bir gece 4-6 uyku döngüsünden oluşur. REM uyku dönemleri arasında geçen süre beyin büyüklüğü ile değişir; insanda 90 dakika olan bu süre farelerde 10 dakika kadardır (Benington ve Frank 2003). Uykunun başlangıç döneminde NREM uykusu baskınken, sonlara doğru REM uykusu baskın hale gelir. Her ne kadar isimlendirme uyku esnasında göz hareketlerinin olup olmayışına göre yapılmış olsa da, iki uyku aşaması arasında çok daha fazla farklar mevcuttur.

Beyin sapının pontomesensefalik kavşağında, LDT (laterodorsal tegmentum) ve PPT (pedunculopontin tegmentumda) iki kolinerjik nöron popülasyonu vardır (Mccarley ve ark., 1995). Bu popülasyonlardan biri REM uykusunda en aktifken, diğeri hem REM uykusunda hem de uyanıklıkta aktiftir. REM uykusunda spontan ateşlenme oranı en yüksek olan nöronlardan bazıları, içe doğru kalsiyum akımı nedeniyle “spontan patlama depolarizasyon paterni” gösterir. REM uykusu düşük voltajlı hızlı EEG aktivitesiyle (gama ve teta dalgaları) uyanık EEG’ye oldukça benzerlik gösterir. Bu yüzden REM uykusuna paradoksal uyku da denir. Göz ve solunum kasları hariç iskelet kas tonusunda azalma (atoni), senkronize göz hareketleri, artmış solunum ve kalp hızı ve rüya görme REM uykusunun karakteristiklerindedir (Wang ve ark., 2011). Kaslardaki bu atonik durum spinal korddaki motor nöronların glisinerjik ara nöronlar tarafından inhibe edilmesiyle başlar. REM uykusu sırasında neokortikal piramidal nöronların tonik olarak depolarize olması EEG’de senkronize olmayan desenler oluştururken, hipokampal nöronların tonik depolarizasyonları senkronize teta ritimlerine (4-6 Hz) yol açar (Benington ve Frank 2003).

Bu hipokampal ritmik aktivite kemirgenlerde keşfetmeye yönelik motor davranışlar ve uzamsal navigasyonun öğrenilmesi esnasında da gözlenmiştir (Klimesch ve ark., 2001). Epileptik hastaların üçte birinde uyku sırasında nöbetler görülür (Al-Biltagi 2011). Öte yandan, uyku bozuklukları insomni, hipersomni, sirkadiyen ritim bozuklukları, obstrüktif uyku apnesi ve diğer uykuya bağlı bozuklukları kapsamaktadır. Bunların hepsi, prevalansı % 24 ile % 55 arasında değişen oranlarda epileptik hastalarda daha yaygındır (Quigg ve ark., 2016).

Epilepsili kişilerde yapılan polisomnografik çalışmalarda tespit edilen kalitatif ve kantitatif değişiklikler epilepsinin uyku mimarisini etkilediğine işaret etmektedir (Derry ve Duncan 2013). NREM uykusu sırasında nöbetlerin ortaya çıkma eğilimi daha fazladır. NREM de epilepside olduğu gibi senkronize bir beyin aktivitesini temsil etmektedir. NREM uykusu ile ilgili veriler fonksiyonel nörogörüntüleme, nörofizyolojik ve klinik verilerle birleştirildiğinde, NREM uykusu ve idiyopatik jeneralize epilepsinin (IGE) aynı talamokortikal ağları paylaştığı ortaya çıkmaktadır (Halasz 2013). Uzun dönemli bir EEG izleme çalışmasında uyku yoksunluğu sonrası diken dalga deşarj artışının NREM uykusu sırasında olduğu gözlenmiştir (Halasz 2013). Beyin sapından yükselen kolinerjik bağlantılar aracılık ettiği REM uykusu, EEG’de düşük voltaj ve hızlı ritim bir aktivite ile karakterizedir. NREM uykusunun aksine, çok sayıda bağımsız çalışma, REM uykusunda dikkat çekici bir şekilde düşük nöbet oranı olduğunu (% 1 veya daha az) doğrulamıştır (Soto-Rodriguez ve ark., 2016).

## KAYNAKLAR

- Altay, E.E. Bilir, E. (1999). Demans ve epilepsi. Demans Dizisi. 116-128.
- Al-Biltagi, M.A. (2014). Childhood epilepsy and sleep. *World J Clin Pediatr* 3(3), 45-53.
- Benington, J.H. Frank, M.G. (2003). Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity, *Prog Neurobiol*, 69, 71 -101.
- Berg, A. Berkovic, S. Brodie, M.J. Buchalter, J. Cross, J.H. van Emde Boas, W. Engel, J. French, J. Glauser, T.A. Mathern, G.W. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51, 676–685.
- Derry, C.P. Duncan, S, (2013). Sleep and epilepsy. *Epilepsy Behav*, 26, (3), 394-404.
- Dudek, F.E. Staley, K.J. (2012). The time course and circuit mechanisms of acquired epileptogenesis. In Jasper's basic mechanisms of the epilepsies (ed. Noebels JL, et al.). National Center for Biotechnology Information, Bethesda, MD.
- Fisher, R.S. Acevedo, C. Arzimanoglou, A. Bogacz, A. Cross, J.H. Elger, C.E. Engel, J. Jr, Forsgren, L. (2014). ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 55, 475–482.
- Halasz, P. (2013). How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*, 42, (5), 69- 75.
- Klimesch, W. Doppelmayr, M. Yonelinas, A. Kroll, N.E. Lazzara, M. Röhm, D. (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: Neural correlates of conscious awareness. *Cogn Brain Res*. 12, 33-38.
- McCarley, R.W. Greene, R.W. Rainnie, D. Portas, C.M. (1995). Brainstem neuromodulation and REM sleep. *Semin Neurosci*, 7(5), 341-354.
- Mathangi, D.C. Shyamala, R. Subhashini, A.S. (2012). Effect of REM sleep deprivation on the antioxidant status in the brain of Wistar rats. *Ann Neurosci*. 19(4), 161–164.
- Mcdonald, R.L. Barker, J.L. (1978). Differentiations of anticonvulsant and anesthetic barbiturates revealed by use of cultured mammalian neurons. *Science*. 200, 775-780.
- Pallier, P.N. Morton, A.J. (2009). Management of sleep/wake cycles improves cognitive function in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *Brain Res*. 1279, 90–98.
- Paredes, G.S. Otero, R.S. Alvers, E.M. (1989). Experimental spike-and-wave discharges induced by pentylenetetrazol and tolerancetorepeated injections: an electrophysiological and biochemical study. *Epilepsy Res*. 4, 139-146.

- Rasch, B. Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev* 93, 681 -766.
- Schuchmann, S. Schmitz, D. Rivera, C. Vanhatalo, S. Salmen, B. Mackie, K. Sipilä, S.T. Voipio, J. Kaila, K. (2006). Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. *Nat Med* 12, 817–823.
- Scalise, A. Desiato, M.T. Gigli, G.L. Romigi, A. Tombini, M. Marciani, M.G. (2006). Increasing cortical excitability: a possible explanation for the proconvulsant role of sleep deprivation. *Sleep* 29(12), 59- 65.
- Temkin, O. (1971). *The falling sickness: a history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology*. 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press.
- Soto-Rodriguez, S. Lopez-Armas, G. Luquin, S. Ramos-Zuñiga, R. Jauregui-Huerta, F. Gonzalez-Perez, O. (2016). Rapid Eye Movement Sleep Deprivation Produces LongTerm Detrimental Effects in Spatial Memory and Modifies the Cellular Composition of the Subgranular Zone. *Front Cell Neurosci*. 10(132), 1 -13.
- Quigg, M. Gharai, S. Ruland, J. Schroeder, C. Hodges, M. Ingersoll, K.S. (2016). Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life. *Epilepsy Res* 122, 91 -96.
- Verrotti, A, Beccaria, F. Fiori, F. Montagnini, A. Capovilla, G. (2012). Photosensitivity: Epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disord* 14, 349–362.
- Wang, G. Grone, B. Colas, D. (2011). Appelbaum L, Mourrain P. Synaptic plasticity in sleep: learning, homeostasis, and disease. *Trends Neurosci*, 34(9), 452-463.
- Zupec-Kania, B.A. Spellman, E. (2009). An overview of the ketogenic diet for pediatric epilepsy. *Nutr Clin Pract*. 23(6), 589-596.
- Ziylan, Y.Z. Ates, N. (1989). Age-related changes in regional pattern of blood-brain barrier break down during epileptiform seizures induced by pentylentetrazol. *Neurosci Lett*. 96, 179-184.

# **BÖLÜM 3**

## **HEMOROİD HASTALIĞI VE TEDAVİSİ**

Op. Dr. Ali Kemal TAŞKIN<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Bursa, Türkiye alik8161@hotmail.com, Orcid: 0000-0002-9932-1917



## GİRİŞ

Hemoroid hastalığının tarihçesi Hipokrat dönemine dayanmaktadır. Hemoroid yunanca hem(kan) ve roos(akış) kelimelerinden türetilmiştir. Hipokrat m.ö. 460 yıllarında hemoroid hastalığının anal kanal venlerinden kaynaklandığını söylemiştir. Ayrıca ligasyon ve cerrahi tedavi yöntemini yazılarında derlemiştir. Hemoroid hastalığı ile ilgili makaleler 18. yy başlarından itibaren yazılmaya başlanmıştır. Günümüzde hala hemoroid hastalığına yaklaşımda farklı yeni tedavi tekniklerin uygulandığı makale yazılarını görmekteyiz. Bunun da sebebi hasta konforu ve postoperatif komplikasyon açısından en ideal tedavi yaklaşımına ulaşabilmek arzusudur.

*Hemoroid hastalığı, anal kanalda bulunan submukoza, bağı dokusu, sinüzoidler ve bazı kas liflerini içeren yastıkçıkların semptom verdiği bir durumdur. Dünyadaki prevalansı % 10 civarındadır (Sökücü, 2007).*

### 1. ETYOPATOGENEZ

Anal kanalı, treitz ve parks ligamentleri askıda tutar. Bu ligamanların çeşitli sebeplerle sarkması ile hemoroid hastalığı gerçekleşir (Thomson, 1975).

*Predispozan faktörler: Kabızlık, ishal, aşırı ıkınma, yaşlılık, dik duruş, sinüzoidlerde kapakçık olmaması, venöz dönüşün engellenmesidir (Johanson ve Sonnenberg, 1990). Hemoroidal kanama presinüzoidal arteriollerden olması sebebiyle kırmızı renktedir. Kanama büyüyen yastıkçıklara oluşan travma nedeniyledir.*

Hemoroid hastalığının genetik yapısı net bilinmemektedir. Ancak bazı kişilerde genç yaşta görülebilmekte, bunun nedeni genetik ven duvarındaki zayıflık olabilir.

Portal hipertansiyon da hemoroid kanamasına neden olabilir. Bu kanamalar abondan olabilir.

**2. HEMOROİD SINIFLAMASI** (Beck, Roberts, Rombeau, Stamos ve Wexner, 2009)

#### 2.1. İnternal Hemoroid

**2.1.1. Grade I;** *Kavernöz yastıkçıklarda treitz ligamentinin sarkması ve dentate-line çizgisinin proximalinde oluşan kabarıklık durumudur. Fizik muayene ile tespit edilemez. Sadece semptomatik olursa anoskop ile teşhis konulabilir.*

**2.1.2. Grade II;** *Trietz ligamentinin sarkmasının artması hatta liflerinin kopması ile oluşur. Özellikle ıkınma ile dentate-line distaline inebilir. Fakat anal kanaldan çıkmaz.*



**2.1.3. Grade III;** *Trietz ligamentinin dejenerasyonunun artması sonucu kavernöz yastıkçıklar anal kanal dışına çıkabilir. Hatta içeriye elle koymak zorunda bile kalınabilir.*

**2.1.4. Grade IV;** *Bu evrede trietz ligamentine parks ligamentinin hasarı da eşlik etmiştir. Kavernöz yastıkları arka kaslara bağlayan hiçbir ligament bulunmaz. Kavernöz yastıklar hep anal kanal dışındadır.*



**Resim 1:** Grade IV Hemoroid

**Resim 2:** Grade III Hemoroid

## 2.2. External Hemoroid

Dentate-line çizginin hemen altında olan kavernöz yapıların büyümesiyle external hemoroid oluşur. Bu bölgedeki sensitif doku yapısı daha fazla olması nedeniyle internal hemoroidlere nispeten daha ağrılıdır.

## 2.3. Mix Tip Hemoroid

Dentate-line çizgisinin hem üstünde hem de altındaki kavernöz yapılar belirginleşmesiyle oluşur.

## 3. SEMPTOMLARI

Kanama, en sık görülen semptomdur. Başlangıçta gaytaya bulaş şeklinde iken, zamanla büyük abdestten sonra bir kaç dakika kan gelmesi şeklindedir. Kanama kronik olarak anemiye neden olabilir. Hatta masif kan kaybı nedeniyle dışkılama isteği doğurur. Masif kanamalarda, kanama bir anda duruverir.

Çıkıntı, başlangıçta ıkınma ile oluşurken grade-IV hemoroid de kalıcı olarak dışarı çıkar.

Ağrı, genelde tromboze durumlarda görülür ve external hemoroid trombozunda daha sık gözükür.

Deşarj ve tahriş, grade III-IV de daha daha fazla görülür. İç çamaşıra mukus bulaşır.

Anal bölgede ağırlı kitle, genelde prolabe grade III-IV de tromboze hemoroidlerde gözükür.

#### **4. KLİNİK MUAYENE**

Hemoroid, tanısında ayrıntılı öykü çok önemlidir. Kanamanın rengi ve yapısı, ayrıca prolabe hemoroidin redüksiyonunu hasta tarif etmesi çok önemlidir. Hemoroidin varlığı diğer kanama nedenlerini dışlamaz. Tromboze olduğu zaman hasta hemoroid pakesini sert doku şeklinde ve şiddetli ağrı hissedebilir.

#### **5. DİJİTAL REKTAL MUAYENE**

Komplike olmayan hemoroidler palpabl değildirler. Özellikle grade III-IV hemoroid dentate-line üzerinde yumuşak olarak parmak muayenesinde hissedilebilirler.

#### **6. ENDOSKOPIK MUAYENE**

Anoskop; Hemoroidin tanısı yanında derecesi hakkında da bilgi verir. Rektosigmoidoskopi; Diğer patolojileri dışlamak için kullanılabilir. Diğer anorektal polip, kanser, mukuzal veya tamkat prolapsus gibi patolojilerin de aynı semptomlarla ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Kolonoskopi; Fizik muayenede hemoroid ile ilgili bir durum yoksa, dışkıda gizli kanama olduğunda, hastanın kolon neoplazmi veya başka bir kolonik hastalıktan dolayı endikedir.

#### **7. TEDAVİLER**

Hemoroid hastalığın tedavisi, cerrahi olmayan tedavilerden cerrahi tedavilere kadar çeşitlidir. Genel ilke akut acil (tromboz) durumlar dışında genellikle cerrahi olmayan tedavilerin uygulanmasıdır. Spesifik tedaviler hastanın yaş, ek hastalık, hastalığın şiddeti, hemoroidin derecesine bağlı değişir.

##### **7.1. Konservatif Tedavi**

*Konservatif tedavide beslenme şekli önem arz eder. Diyetle lifli gıdalar ile beslenme, semptomların şiddetini ve kanamayı %50 azalttığı bildirilmiştir (Alonso-*

Coello vd. 2006). Günlük bol su içilmesi uygundur. Ikinmadan uzak durulması, ılık suda oturma banyosu yapılması, gayta yumuşatıcı ilaç ve gıdaların alınması uygundur.

Topikal tedaviler ise; Çeşitli lokal anestezipler, kortikosteroidler veya anti inflamatuvar ilaçlar kullanılabilir.

*Gliseril nitrat % 0.2 lik, özellikle gade I ve II hemoroidlerde anal sfinkter tonusunu düşürür. Fakat % 43 hasta da şiddetli baş ağrısı yaptığı tespit edilmiştir (Tjandra vd. 2007).*

*Ayrıca vasokonstrüktan ve koruyucu olan fenilefrin, mineral yağ, köpek balığı karaciğer yağı kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ağrılı defakasyon ve kanamanın azalmasını sağlar (Sneider ve Maykel, 2010).*

Kortikosteroidli kremler kullanılmaktadır. Fakat etkinlikleri kanıtlanmamıştır. Tromboze hemoroidler dışındaki hemoroidlerde bu tedaviler semptomların azalması veya kaybolmasına çok katkı verirler. Ancak tıbbi tedaviler yetersiz kaldığı durumlarda cerrahi seçenekler kullanılmaktadır.

## **7.2. Minimal İnvaziv Tedaviler**

İç hemoroidler için skleroterapi, lastik bant ligasyonu, infrared koagülasyon, doppler klavuzluğunda hemoroidal arter ligasyonu, krioterapi, lazer yöntemi yaygın kullanılan seçeneklerdir. Fakat, tedavi konusunda optimal fikir birliği yoktur. Bu prosedürlerin genel ilkesi, vaskülariteyi ve prolapsusu azaltarak hemoroidal dokuyu anorektal duvarına fikse etmektir.

### **7.2.1. Lastik Bant Ligasyonu**

Grade II-III internal hemoroid de endikedir. Lokal anestezi gerektirmez. Hastalara işlem jack-knife veya sol lateral pozisyonda anoskop eşliğinde yapılır. Küçük lastikler hemoroidin iç tabanına yerleştirilir. Somatik innervasyondan kaçınmak için en az 5 mm dentate-line üzerine yerleştirilmelidir. *Lastik bant ligasyonu hemoroid doku nekrozu ve rektal mukoza fiksasyonu yapar. Lastik bandın sıkıldığı hemoroid dokusunu iskemiye uğratar. Hemoroid yatağı 3-5 gün sonra ülser olur. Tam iyileşme birkaç hafta çeker. Postoperatif dönemde posalı gıdalar ve ıkmamasını söylemek gereklidir. Kesinlikle postoperatif dönemde gayta yumuşatıcı ilaç kullanılmamalıdır. Komplikasyon çok nadirdir. Bunlar arasında ağrı, idrar retansiyonu, gecikmiş kanama ve çok nadiren de olsa perineal enfeksiyon yer almaktadır. Lastik bant ligasyonu ile %80 başarı elde*

edilebilmektedir (Iyer, Shrier ve Gordon, 2004). Genel olarak bantlama yöntemi güvenli, hızlı ve etkili bir yöntemdir.

Kontrendikasyon: External hemoroid, koagülapatisi olan veya kronik anti-koagülan kullanan hastalardır.

### **7.2.2. Skleroterapi**

Grade I-II internal hemoroidlerde endikedir. Anti-koagülan kullanan hastalarda iyi bir seçenek olabilir. Lokal anestezi gerektirmez. Anoskop yardımı ile bitkisel yağın içerisindeki fenol submukozal alana enjekte edilir. *Sklerozan madde fibrozise, hemoroid pakesinin anal kanala fiksasyonuna, sonuçta hemoroid dokusunun oblitere olmasına neden olur. Skleroterapinin komplikasyonları arasında hafif rahatsızlık veya kanama yer alır. Bununla birlikte, yanlış uygulanmış enjeksiyonlar nedeniyle çok nadiren rektal fistül veya perforasyon oluşabilir (Barwell, Watkins, Lloyd-Davies ve Wilkins, 2009).*

### **7.2.3. İnfrared Koagülasyon**

Grade I-II hemoroidlerde kullanılır. Anestezi uygulanmadan işlem yapılabilir. İnfrared ışık dalgaları direkt hemoroid pakesine uygulanır. *İnfrared aplikatör ucu iç hemoroid pake tabanına 2 saniye uygulanır. Her bir pake için 3-5 işlem yapılır. İnfrared ışık dalgaları ısıya dönüşerek hemoroid pakesini nekroze uğratur. Zamanla fibrozis gelişir ve prolabe olan hemoroid pakesi retrakte olur. Bu işlem çok güvenilirdir. Sadece hafif ağrı ve kanama izlenebilir (Helen ve McLeod, 1995).*

### **7.2.3.4. Doppler Klavuzluğunda Hemoroidal Arter**

#### **Ligasyonu**

Doppler yardımı ile süperior hemoroidal arter uç dallarının bulunup bağlanmasıdır. *Grade II-III internal hemoroid hastaları endikedir. Prob, dentate-line 3-4 cm proximalinden distale doğru dairesel olarak arter uçlarını arayarak nabız vuruları alınmaya çalışılır. Alındığı yerde 8 şeklinde sütür atılır. Dış derinliği 4.5-5.5 mm olmalıdır. 1,3,5,7,9,11 saat hizasına 6 adet sütür koyulur. Sütürlerin dentate-line çizgisine 2 cm den daha yakın olmamasına dikkat edilmelidir. Sütürlerden sonra dış ve iç hemoroidlerin söndüğü izlenir. Kanama %96, ağrı %95 oranında azalmaktadır. Grade IV hemoroid olan hastalarda niüks olması veya hastalığın devam etmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (De Nardi, Capretti, Corsaro ve Staudacher, 2014). En sık komplikasyonu rezidüel protrüzyon, kanama ve trombozudur.*

### 7.2.3.5. Kriyoterapi (Baykan, Füzün ve Zorluoğlu, 2007)

Grade I-II hemoroidlerde kullanılır. Genel veya spinal anestezi altında olmak zorundadır. *Sıvı nitrojenin -96 °C' ye getirilen prob ucu hemoroid pakesine temas ettirilerek işlem yapılır. İlerleyen zamanda doku nekrozu gelişir. Burada hem fibrozis hemde alttaki kas dokusuna fikse olması düşünülerek bu işlem yapılmaktadır. İşlemin yeterli olmamasına bağlı nüks ya da fazla uygulanımına bağlı anal stenoz komplikasyonları görülebilmektedir. Ayrıca anal akıntı, kanama görülebilmektedir.*

### 7.2.3.6. Lazer Cerrahisi

Son yıllarda popüler tedavi yöntemlerindedir. Grade II-III hemoroidlerde endikedir. Hemoroid pakesinin distalinden submokoza alana lazer prob ucu ile girilerek pakenin proksimal ucuna kadar ilerlenir. Hemoroid proximalinden başlayarak distaline doğru genelde 12 watt güçte 3 saniyelik bir duraklama ile her biri 3 saniyelik standart 3-5 atış ile hemoroidoplasti yapılır. Her pake lazer işlemi bitiminde eldiven içindeki buz ile işlem olan pake üzerine 1 dakika soğutma uygulanır.

Operasyondan sonra ağrı, ödem, kanama çok çok nadir görülmektedir. Hasta operasyon sonrası günlük aktivitesine cerrahi işlemlere nazaran daha kısa zamanda ulaşabilmektedir. *Lazer kanama kontrolü yapması, çevre dokulara ısı hasarı yapmaması, bakterilere karşı etkili olması, postoperatif ağrının olmaması nedeniyle tercih sebebi olmaktadır (Smith,1992).*



**Resim3:** Grade III Lazer öncesi

**Resim 4:** Grade IV Lazer sonrası

### 7.3. Cerrahi Prosedürler

Konservatif tedaviler veya minimal invaziv işlem sonrası şikayetleri kaybolmayan hemoroid hastalarına cerrahi endikasyon doğmuş olur. Ayrıca grade IV veya strangüle internal hemoroid hastalar endikedir. Semptomatik grade III hemoroid ve tromboze hemoroid hastaları da endikedir.

#### 7.3.1. Tromboze Hemoroid

Genelde eksternal hemoroidlerde gözlenir. Trombozektomi işlemi lokal anestezi altında steril her ortamda uygulanabilir. Basit bir drenaj yeterlidir. Yetersiz işlemde tekrarlayabilir. Trombozdan sonraki ilk 72 saatteki dönemde ağrı ve ödem pik yaptığından dolayı cerrahi rahatlatıcıdır. Yetmiş iki saatin üzerinde ağrı azalarak ve tromboz organize olarak semptomlar azalır. Yetmiş iki saatin üzerinde trombozektomi yapılırsa ağrıyı daha da arttırmış oluruz. Bu yüzden tromboza ilk 72 saatte cerrahi işlem tercih edilir. Postoperatif analjezik ve oturma banyosu yeterlidir.

#### 7.3.2. Hemoroidektomi

Diğer işlemlere kıyasla daha invaziv ve morbiditesi yüksek bir işlemdir. Dentate-line distalindeki eksizyondan dolayı ağrı daha şiddetli olabilir. Normal yaşama dönüş birkaç hafta sürebilir. *Postoperatif ağrı için analjezikler, oturma banyosu ve kabızlıktan kaçınma önerilir (Bleday, Pena, Rothenberger, Goldberg ve Buls, 1992). Gangrenli hemoroid pakelerinde sıklıkla tercih edilir. Preoperatif ful bağırsak temizliğinin ve antibiyotik katkısı yoktur (Wesarachawit ve Pattana-arun, 2007).*

Operasyondan sonra 1 haftalık dönemde % 1-2 oranında kanama, %1 oranında apse görülebildiği gibi, çok çok nadiren de olsa nekrotizan enfeksiyon veya şiddetli fasiitis görülebilir. İdrar retansiyonu % 34 oranında görülebilir. Gayta inkontinansı sfinkter yaralanmasına bağlı olarak % 2-10 görülebilir. Son olarak fazla pake eksizyonu veya çok sütür atmaya bağlı geç komplikasyon olan anal stenoz görülebilir. Nüks açısından cerrahi yöntem, lastik bant ligasyon yönteminden daha iyidir. *Grade III-IV hemoroid hastalarında cerrahi yöntem daha yararlıdır (Gravié vd. 2005).*

##### 7.3.2.1. Milligan-Morgan Tekniği

Anestezi altında litotomi pozisyonunda anal kanal retraktörü yerleştirilir. Eliptik kesi yapılmadan pakenin proximaline kanama kontrolü için sütür atılır. Daha sonra eliptik kesi ile internal kas üzerinden hemoroid pakesi eksize edilir. *Ultrasonik makaslar, bipolar damar tıkaçıcı yeni gelişmiş cihazlar ile de bu işlem yapılabilir (Nienhuijs ve De Hingh, 2009).*

##### 7.3.2.2. Ferguson Tekniği

Bu cerrahi yöntem, sadece pake eksizyonu sonrası kalan mukozal dokunun birbirine yaklaştırılarak sütüre edilmesi ile Milligan-Morgan yönteminden ayrılır.

### 7.3.2.3. Whitehead Ameliyatı

Yaygın komplikasyon nedeniyle günümüzde pek kullanılmamaktadır. En korkulan komplikasyonu geç komplikasyon olan anal stenozdur. Haricen anal striktür, anal duyu kaybı, mukozal ektropiyon gelişebilmektedir. Anestezinin ardından anoskopun yardımı ile anoderm internal sfinkterden ayrıştırılır. *Rektal mukoza dentate-line hizasının üstünde kesilir. İnternal ve eksternal kas dokuları ortaya koyulur. Daha sonra rektal mukoza 4 noktada geriye kaçmaması için dentate-line çizginin olduğu yerde sütüre edilir. Rektal mukoza tek tek anoderme sütüre edilir (Baykan vd., 2007).*

### 7.3.3. Stapler Hemoroidektomi

İç hemoroid pakelerini eksize ederek ve kalan mukozal dokuyu rektal mukoza dokusuna fikse ederek iş yapar. Stapler hattı dentate-line üzerinde olması nedeniyle postoperatif hasta daha az ağrı duyar. Prolabe olan mukoza anüsten sokulan stapler içine alınır ve eksize edilir. Burada rektosel var ise vajen yapısının stapler içine girmesini önlemek gerekir. Enterosel var ise hasta telendelenburg pozisyonuna getirilmelidir. Genelde 33 mm'lik stapler kullanılır. Stapler dışında sirküler anal dilatatör bulunur. Anodermin dışından geçen 4 kadrana birer sütür atılır. Dilatatör anal kanala yerleştirilir ve dış deliklerden bağlanır. Dentate-line görülür hale gelir. Bu aşamadan sonra yarım şeffaf anoskop ile mukoza ve submukozadan geçerek ve simetrik olacak şekilde kese ağzı sütür çepeçevre atılır. Sütür hattı internal hemoroid pakelerin 1-2 cm proximalinden geçmelidir. Stapler anvili sütür hattının üstünde kalacak şekilde sütüre edilen mukoza büzülür. Stapler üzerindeki 4-5 cm'lik alan anal verge hizasına gelecek şekilde stapler kapatılır. Stapler geri bir tur döndürülmesiyle anal kanaldan çıkarılır. Kanama varsa hemostaz sütürler atılır.

*Erken ve geç kanama komplikasyonu görülebilmektedir. Postoperatif ağrı ve nüks oranı diğer cerrahi tekniklere göre daha az görülmektedir (Jayaraman, Colquhoun ve Malthaner, 2006). Deneyimli ellerde grade III-IV hemoroid vakalarında daha yararlı olmaktadır.*

## KAYNAKÇA

- Alonso-Coello, P., Mills, E. D., Heels-Ansdell, D., López-Yarto, M., Zhou, Q., Johanson, J. F., & Guyatt, G. (2006). Fiber for the treatment of hemorrhoids complications: a systematic review and meta-analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology/ ACG*, 101(1), 181-188.
- Barwell, J., Watkins, R. M., Lloyd-Davies, E., & Wilkins, D. C. (1999). Life-threatening retroperitoneal sepsis after hemorrhoid injection sclerotherapy: report of a case. *Diseases of the colon & rectum*, 42(3), 421-423.
- Baykan, A., Füzün, M., & Zorluoğlu, A. (2007). Hemoroid Hastalığı ve Tedavisi. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, İstanbul*.
- Beck, D. E., Roberts, P. L., Rombeau, J. L., Stamos, M. J., & Wexner, S. D. (2009). Benign Anorectal: Hemorrhoids. In *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery* (pp. 225-257). Springer, New York, NY.
- Bleday, R., Pena, J. P., Rothenberger, D. A., Goldberg, S. M., & Buls, J. G. (1992). Symptomatic hemorrhoids: current incidence and complications of operative therapy. *Diseases of the colon & rectum*, 35(5), 477-481.
- De Nardi, P., Capretti, G., Corsaro, A., & Staudacher, C. (2014). A prospective, randomized trial comparing the short-and long-term results of doppler-guided transanal hemorrhoid dearterialization with mucopexy versus excision hemorrhoidectomy for grade III hemorrhoids. *Diseases of the colon & rectum*, 57(3), 348-353.
- Gravié, J. F., Lehur, P. A., Hutten, N., Papillon, M., Fantoli, M., Descottes, B., ... & Arnaud, J. P. (2005). Stapled hemorrhoidopexy versus milligan-morgan hemorrhoidectomy: a prospective, randomized, multicenter trial with 2-year postoperative follow up. *Annals of surgery*, 242(1), 29.
- Helen M. MacRae, Robin S. McLeod, (1995). Comparison of hemorrhoidal treatment modalities, *Diseases of the Colon & Rectum* volume 38, pages 687-694 (1995)
- Iyer, V. S., Shrier, I., & Gordon, P. H. (2004). Long-term outcome of rubber band ligation for symptomatic primary and recurrent internal hemorrhoids. *Diseases of the colon & rectum*, 47(9), 1364-1370.
- Jayaraman, S., Colquhoun, P. H., & Malthaner, R. A. (2006). Stapled versus conventional surgery for hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD005393.
- Johanson JF, Sonnenberg A, (1990). The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1990;98 (2):380-386
- Nienhuijs S, de Hingh I, (2009). Conventional versus LigaSure hemorrhoidectomy for patients with symptomatic Hemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1):CD006761
- Smith LE, (1992). Hemorrhoidectomy with Lasers and Other Contemporary Modalities, *Surgical Clinics of North America*, Volume 72, Issue 3, June 1992, Pages 665-679
- Sneider EB, Maykel JA, (2010). Diagnosis and management of symptomatic hemorrhoids. *Surg Clin North Am* 2010;90(1):17-32



- Sökücü, N. (2007). Hemoroid hastalığı ve tedavisi, Tarihçe. Editörler, Baykan, A., Füzün, M., Zorluoğlu, A. *Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi*, 1-11.
- Thomson, W. H. F. (1975). The nature of haemorrhoids. *British Journal of Surgery*, 62(7), 542-552.
- Tjandra, J. J., Tan, J. J. Y., Lim, J. F., Murray-Green, C., Kennedy, M. L., & Lubowski, D. Z. (2007). Rectogesic®(glyceryl trinitrate 0.2%) ointment relieves symptoms of haemorrhoids associated with high resting anal canal pressures. *Colorectal Disease*, 9(5), 457-463.
- Wesarachawit, W., & Pattana-arun, J. (2007). Antibiotics and early post operative complications of closed hemorrhoidectomy: a retrospective matched pair study. *Journal-Medical Association Of Thailand*, 90(9), 1828.

## **BÖLÜM 4**

### **ANTİK ÇAĞLARDAN GÜNÜMÜZE PROSTAT VE KOMPLİKASYONLARINA AİT CERRAHİ GİRİŞİMLERDE NELER DEĞİŞTİ VE GELECEK NEYİ GÖSTERECEK**

Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye. muhammetguzelsoy@yahoo.com.tr, Orcid no: 0000-0002-7249-4332



## GİRİŞ

Prostat 21 gr ağırlığında aksesuar bir glanddır. Yaşlandıkça büyür (McNeal, 1988 ). 30 yaşından sonra hiperplazi gelişmeye başlar. Otopsi raporlarında 51-60 yaşlarında %50, dokuzuncu dekatta ise %90 oranında benign prostat hiperplazisi ( BPH ) tespit edilmiştir ( Berry vd., 1984).

Prostat bezinin tarifini ilk yapan hekimin Herephilos ( MÖ 335-280) olduğu düşünülmektedir. Chalcedon ( Kadıköy; İstanbul ) doğumludur, İskenderiye’de mesleğini icra etmiştir. Herophilos, insan kadvralarının sistematik diseksiyonları yoluyla insan anatomisinin öğrenilmesinde ve öğretilmesinde bir öncüydü, bu yüzden ‘İnsan Anatomisinin Babası’ olarak kabul edilmiştir. Bilinen en eski anatomisttir. 600 civarında kadvrada diseksiyon yaptığı ileri sürülmüştür (Bay vd., 2010 ).

Antik çağlarda prostata yönelik yapılan ilk müdahale sonda takılma işlemidir. Sonraki müdahaleler ise prostatın komplikasyonu olarak gelişen mesane taşlarına yöneliktir. Tarihte direkt olarak prostata müdahale çok geç zamanlarda olmuştur.

### 1. SONDA TAKILMASI İŞLEMİ

Tıbbın babası olarak kabul edilen Hipokrat ( MÖ 5-4 yy ) kurşun boruların kullanıldığı sonda işleminden bahseder. Doğum yeri Batı Anadolu’nun karasal devamı olan İstanköy (Kos) adasıdır. İdrar yolunun doğal seyrini takip edebilecek seviyede yumuşaklığı ve eğilebilirliğinden dolayı kurşun tüplerin kullanımını önermiştir ( Tesarová, 2012 ).

Celsus ( M.Ö.25-M.S.50 ) ise bronzdan yapılmış kataterlerin kullanımından bahseder. Kadın ve erkek için farklı katater boyları kullanılmasını, pürüssüz olması gerektiğini ve erkekler için kataterin ‘S’ tarzında kıvrık olmasını önermiştir (Tefekli vd., 2013 ).

İbn-i Sina ( MS 980-1037) yaklaşık 200 kitap yazan, Avrupa’da Orta Çağ biliminin kurucusu, hekimlerin önderi olarak bilinen ve ‘Büyük Üstat’, filozofların prensi ve en yaygın kullanımı Avicenna ismi ile tanınan büyük bir alimdir. Bir çok sonda çeşidini tarif etmiş, uygulamış ve bunlara ‘Kaster’ adını vermiştir ( Kardeh vd., 2014 ). Kateterizasyonun yumuşak bir peynir ile yağlandıktan sonra nazik ve kuvvetsiz bir şekilde yapılmasını tavsiye etmiştir. Mesane inflamasyonunda kateterizasyon yapılmaması gerektiğini belirtmiştir. Hayvan derileri gibi yumuşak malzemelerden imal edilmiş kataterlerin efektif olduğunu, ayrıca altın, gümüş, kurşun ve kalaydan yapılmış esnek kataterleri de kullandığını ifade etmiştir. Üriner retansiyon durumlarında ve mesane içine ilaç uygulamalarında kateter kullanmıştır ( Sadeghi vd., 2020 ). İslam tıbbının sentezi olan al-Qanun fi'l tıbb (Tıbbın Kanunu), birkaç yüzyıl boyunca Avrupa’da tıbbi konularda nihai otoriteydi. Bilim tarihinin babası George Sarton, “Bilim Tarihine Giriş”te şöyle yazmıştır: Müslüman evrenselciliğinin en ünlü savunucularından biri ve İslami ilim alanında seçkin bir figür İbn Sînâ idi. 1000 yıl boyunca tarihin en büyük düşünürlerinden ve tıp bilginlerinden biri olarak orijinal ününü korumuştur ( Mohamed, 2008 ).

Altuncuzade adında Fatih Sultan Mehmet döneminde yaşamış bir hekimin de kendisinin imal ettiği kalaydan sondaları kullandığı bazı kaynaklarda belirtilmiştir (Türk İslam Ansiklopedisi 1989).

Zamanda biraz ilerlersek, Mercier 1836'da, 1841'de Reynart ilk defa 'balonlu sondayı', daha sonra Nelaton kendi adları ile anılan sondalarını tarif etmişlerdir ( Solok, 1986).

## 2. MESANE TAŞI AMELİYATI

BPH'ne sekonder gelişen mesane taşı ile ilgili olarak litotomi çok eski zamanlardan beri yapılmıştır.

Hipokrat'tan 100 yıl önce ve çok uzak bir diyarda Sushruta adlı Hindu bir cerrah bu işlemi yapıyordu. Sushruta ( yaklaşık MÖ 600 ) Hindistan'da yaşayan bir cerrahı ve perineal litotomi dahil 300'den fazla cerrahi prosedürü tanımladığı 'Sushruta Samhita' kitabının yazarıdır ( Chakravorty,1969 ve 1982 ).

Hipokrat ise ilan ettiği tıp etiği yemininde 'ben taş için kesme yapmayacağım, bunu, bu konuda uzman kişilere bırakacağım' şeklinde uyarıda bulunmuştur. Hipokrat perineal litotomiye yoğun ve ölümcül komplikasyonları nedeni ile doktorlara men etmiştir. O dönemlerde hekimlerin haricinde perineal insizyon yoluyla litotomi yapan bir meslek grubu vardı.

Hipokrat'tan yüzyıl, Sushruta'dan üçyüz yıl sonra sonra İskenderiye'li Yunan cerrah Ammonius Lithotomos ( MÖ 276 ) perineal litotomiye yapmıştır. Batı dünyası medeniyetin ve ilimin kaynağı olarak antik Yunan dünyasını kabul eder. Bu bakış açısı ile bakıldığında cerrahi tarihinde ilk litotomist (perineal litotomi ) olarak kayıtlara ismi ilk geçen kişi Ammonius olmuştur. Taşın çıkarılmasını kolaylaştırmak için ezilmesini öneren ilk kişiydi ve bu işlem için bir alet icat etmiştir. Ayrıca MÖ 3. yüzyılda mesane taş tıkanıklığını gidermek için litoklastik sistotomiye ilk uygulayan kişidir. Taşı çıkarmak için metalik bir kanca veya ağ kullanmıştır ( Tsoucalas vd., 2017 ). Metodunu taşı kesmeyi ifade eden "lithotomus" kelimesi ile ifade etmiştir. Bu kelimeyi ilk kullanan kişi olduğu için bu lakabı almıştır ( Riches, 1968 ).

Fakat perineal litotomi denince ilk akla gelen isim Roma'lı Aulus Cornelius Celsus'tur ( M.Ö.25-M.S.50 ). De Medicina adında bir tıp ansiklopedisi yazmıştır. Hiç ameliyat yapmadığı hatta doktor olmadığı hakkında bazı bilgiler olmasına rağmen, perineal litotomiye teferruatlı bir şekilde tanımlaması üroloji tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Celsian tekniği adı verilen bu teknik 1500 yıl değişmeden veya çok az modifikasyonla antik Yunan, Romalı, Avrupalı, Arap, Türk ve Fars doktorlar tarafından kullanılmıştır. Calus Plinus Secundus ( MS 23–79 ), Galen ( MS 131–200 ) ve Aegine'li Paule ( MS 625–690 ), temel olarak Celsus tarafından tarif edilen tarzda litotomiye uygulayan diğer seçkin Yunan doktorlarıdır (Shah, 2002;

Riches, 1968; Urquhart-Hay 1999 ). Rektal ve karın üzerinden bimanuel yolla mesane taşının nasıl teşhis edileceğini tarif etmiştir.

Perineal yaklaşımın kullanıldığı Celcian tekniği haricinde başka bir insizyon ilk defa Colot tarafından 1475'te kullanılmıştır. Suprapubik yolla bir suçludan taş çıkarmıştır. Bundan sonra, Fransa'daki Colot ailesi iki yüzyıl boyunca bu litotomi tekniğini tekellerinde tutmuşlardır. Cerrahi Koleji'nin üyeleriydiler ve yüksek itibarları vardı ( Shah, 2002; Ellis, 1979 ).

15. yüzyılda hemen hemen aynı dönemde, iki Türk hekim, Sabuncuoğlu Şerafettin ve Ahi Ahmed Çelebi, bağımsız olarak yeni bir transüretal taş parçalama ve mesane irrigasyonu tekniği tanımladılar ( Verit vd., 2003 ). Ayrıca metinlerinde taş geçişine ve dağılmasına yardımcı olacak kapsamlı reçeteler yazdılar.

### **3. PROSTAT AMELİYATLARI**

Mercier'in ( 1841 ) çalışmalarıyla prostat hipertrofisi hakkında güncel bilgilere ulaşılmaya başlanmıştır ( Solok, 1986 ).

Leopold Ritter Von Dittel prostat orta lobunun kesilmesini tarif etmiş, 1885'de de, perineal prostatektomi yapmış, ancak ilk vakasında şansını yaver gitmemiştir ( Solok, 1986 ). Mesaneyi gören ilk cerrah olduğu iddia edilir. Nitze sistoskopu kullanarak önceden var olan bir sistostomi aracılığı ile planlanan ilk suprapubik parsiyel prostatektomi gerçekleştirilmiştir. Buna ek olarak, 1890'da perineal prostatektomi için yenilikçi yöntem "Prostatektomi Lateralisi" geliştirmiş ve prostat apsesinin drenajında perineal yaklaşımın avantajlarını kanıtlamıştır ( Abdulmajed vd., 2011 ).

Mac-Gill hipogastrik bölgeden prostata yaklaşımı ileri sürmüştür (Solok, 1986 ).

Transvezikal prostatektomi ilk olarak 1894 yılında New York'tan Eugene Fuller yapmıştır ( McAninch vd., 1996 ).

Sir Peter Johnson Freyer (1852-1921) 1900'lerde kendi adıyla anılan transvezikal prostatektomi ameliyatını tanımlamış ve yapmıştır. 1912 yılında 1000 serilik hasta sonuçlarını sunmuştur ( McAninch vd., 1996 ). Bu çabası nedeni ile üroloji camiasında transvezikal prostatektomi işlemi 'Freyer yöntemi' olarak adlandırılır.

Harris çevre sütürünü tarif etmiştir ( Solok, 1986 ). Ama gene de kanama kontrolü yetersizdi ve mortalite oranları yüksekti. Ünlü üroloji hocası Vural Solok'un kendi ifadesi ile '1945 yılında Millin'in dâhiyâne buluşu olan Millin ameliyatı prostat ameliyatlarını korkulu rüya olmaktan çıkarmıştır' (Solok, 1986 ). Bu yöntemde prostatın enükleasyonu görülerek yapılmaktadır. Kanama oranları daha azdır. Terance Millin 1945'te 20 hastalık retropubik prostatektomi serisini yayınlamıştır ( Millin, 1945 ). Her iki yöntem de günümüzde kullanılmaya devam etmektedir. Ama endoskopik yöntemler dev adımlarla ve çok hızlı ilerliyordu.

#### 4. ENDOSKOPI

1826 yılında Segalas “üretrosistik” adıyla anılan âletini tanıtmıştır. "Üretra için spekulum" kullanılmasında ısrar etmiştir. Ségalas, tarihte ilk kez ürolojiyi bir uzmanlık dalı gibi uygulayan hekimdir ( Ségal, 2008 ).

1827’de Boston’da Fisher, 1833’de Fransa’da Gabriel Guillon “sistoskop” adıyla bilinen âletlerini tatbikat sahasına sunmuşlardır (Solok, 1986)

Antonin Jean Desormeux 1865 yılında ışıklı sistoskobu tarif etmiştir. Desormeux, erkek uretrasının optik muayenesini düzenli olarak yapan ilk kişidir. Üretra hastalığı ve üretra darlıklarının tedavisi konusundaki bilgilerini ilerletmiş ve endoskopinin gelişmesinin yolunu açmıştır ( Léger, 2004 ).

Maximilian Carl-Friedrich Nitze ( 1848 – 1906 ), üroloji için temel enstrümantasyon olan modern sistoskopyu tasarlamıştır. Berlin’de Üroloji Profesörü olarak çalışan Max Nitze, Edison tarafından geliştirilen elektrik ampulünü kullanarak 1877’de elektrikle aydınlatılan sistoskopun patentini almış ( Ellis, 2007 ) ve 1886 yılında 16. Alman Cerrahi Kongresi’nde bu aleti sunmuştur. Nitze tarafından sistoskopun icadı endoskopide devrim yarattı. Ayrıca ilk ameliyatlı sistoskopyu tasarladı, ilk endoskopik fotoğrafları çekti ve ürolojide ilk ders kitabını yayınladı. Max Nitze’nin bu keşfi ona üroloji uzmanlığı ve ürolojinin babası ünvanını kazandırdı ( Herr, 2006 ).

Joaquin Albarran Küba’da doğmuş, İspanya’da tıp eğitimini almış ve mesleğini Fransa’da icra etmiş 19. yüzyıl sonlarının olağanüstü bir ürologuydu ( Casey vd., 2006 ). 1897 yılında Joaquín Albarran, sistoskopya ilâve ettiği tırnakçığı Moskova Kongresi’nde tanıtmıştır. Bu şekilde böbreklere kateter sevk edilmesi ve “separation d ’urine” denilen bir yöntemin gelişmesini sağlamıştır ( Solok, 1986 ).

1874’de Bottini (Martini vd., 2018 ) ve 1887’de Mac-Gill ( Solok, 1986) bu âletlere elektrik enerjisi ekleyerek koterizasyon sağlamaya çalışmışlardır.

1911’de Hugh Young, transüretral prostatektomi yapmak için delme cihazı olan bir sistoskop kullanmıştır ( Ellis, 2007 ).

Prostatın ilk elektrozeksiyonu Edvard Keyes 1924 ve Davis 1931 tarafından yapılmıştır ( Solok, 1986 ).

Caulk 1930’da diyatermi sistemi kullanarak, vakaların %85’ini ameliyat etmiştir ( Solok, 1986 ).

1936’da, rezeke edilen prostat miktarı 5 ilâ 10 gram arasında iken aynı yıl Thompson ve Buchtel, 20 gr. çıkardıklarını bildirmişler, 1941’de Creevy ortalama 30 gr. kadar prostat dokusu çıkarabildiğini deklare etmiştir (Creevy, 1959 ). Amerika’da İkinci Dünya Savaşı’ndan sonra prostat hipertrofinin tedâvisinde “Transüretral rezeksiyon” ( TUR ) yöntemi standart hâle gelmeye başlamıştır.

1970’li yıllarda fiber-optik sistemi geliştirilmiştir ( Kieser, 2008).

1976 yılında ise Hopkins yeni bir optik sistemi (Rod Lens) ortaya koyarak yeni ufuklar açmıştır ( Ellis, 2007 ).

1980’de, Iglesias continu irrigasyonu bulmuş ve cerrahinin devamlılığını sağlamıştır ( Solok, 1986 ). Yıllar içinde TUR açık prostatektominin tahtını yıkmıştır. TUR benzeri Transüretral insizyonel prostatektomi ( TUIP ) de gelişmiş ve ejakulasyonun korunmasını isteyen hastalar için güzel bir seçenek olmuştur ( Orandi, 1978 ). Tüm dünyada TUR açık prostatektomiden daha fazla yapılmaya başlanmıştır.

## 5. GÜNÜMÜZ

1990’lardan sonra cerrahide ve prostatektomi işleminde yeni enerji kaynakları kullanılmaya başlanmıştır. 1990’larda termoterapi ve benzeri yöntemler popülerize olmaya başlarken laser kaynaklarının TUR sistemine entegre edilmesiyle 2000’li yıllarda Green Light fırtınası esmiştir. Green Light kadar eski olan Holmium laserin enükleasyon tarzındaki cerrahisinin popülerize olmasıyla Green Light fırtınası belli belirsiz esintiye dönüşmüştür. Günümüzde prostat için yapılan birçok cerrahi yöntem vardır. Bunlar: Transüretral Prostatektomi ( TUR-P monopolar/bipolar ), Transüretral Prostat İnsizyonu ( TUIP ), açık prostatektomi, Transüretral Mikrodalga Tedavisi (TUMT ), Transüretral Prostat İğne Ablasyonu ( TUNA ), lazer kaynaklarının kullanıldığı cerrahiler, prostatik stentler, prostatik üretral lift ( PUL ) ve REZUM’dur (Gravas vd., 2021). Şimdilerde ise su buharını enerji kaynağı olarak kullanan REZUM yöntemi popülerize olmaya başlamaktadır.

## 6. GELECEK

Zaman içinde cerrahide bazı değişimler olsa da temel kural, prostat kapsülünün içindeki benign hiperplastik dokunun tamamen ortadan kaldırılmasıdır. İkinci temel kural ise kısa veya uzun vadede minimum komplikasyon gelişmesidir. Bu iki kural sağlandığı zaman hem cerrahi başarılı olmakta, hem de hasta memnuniyeti artmaktadır. Bu iki kurala uymayan tüm cerrahi yöntemler zaman içinde popüleritesini kaybetmekte veya kullanımdan kalkmaktadır. Bu perspektiften bakıldığı zaman geleceği görebiliriz. Her ürolog hastalarının açık cerrahiden çok daha fazla fayda gördüğünün farkındadır. Ama açık cerrahinin hala belirli bir morbiditesi vardır.

Bu açmazı gelecekte açacak olan kilit nedir? REZUM yönteminin çok kısa zamanda akamete uğrayacağını hep beraber göreceğimizi zannediyorum. Yakın ve orta uzak gelecekte ise laser kaynaklı enükleasyonun ve açık prostatektomiye taklit eden minimal invaziv cerrahilerin popüler olacağını ve açık prostatektominin ve transüretral cerrahilerin gerilemeye devam edeceğini gene hep beraber göreceğimizi tahmin ediyorum. Uzak gelecekte ise moleküler seviyedeki çalışmaların sonucunda veya popüler olan gen terapisi marifetiyle böyle bir hastalığımız olmayacağını düşünebiliriz.



## KAYNAKÇA

- Abdulmajed, M. I., Thomas, M., & Shergill, I. S. (2011). 108 Professor leoPold ritter von dittel: distinguished surgeon of vienna. *European Urology Supplements*, 2(10), 60.
- Bay, N. S. Y., & Bay, B. H. (2010). Greek anatomist herophilus: the father of anatomy. *Anatomy & cell biology*, 43(4), 280-283.
- Berry, S. J., Coffey, D. S., Walsh, P. C., & Ewing, L. L. (1984). The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *The Journal of urology*, 132(3), 474-479.
- Casey, R. G., & Thornhill, J. A. (2006). Joaquin Maria Albarran Y Dominguez: Microbiologist, histologist, and urologist—a lifetime from orphan in Cuba to Nobel nominee. *International journal of urology*, 13(9), 1159-1161.
- Chakravorty, R. C. (1969). The treatment of wounds and abscesses in the Sutrasthanam of the Sushrutasamhita. *Indian Journal of Surgery*, 31, 261-6.
- Chakravorty, R. C. (1982). Urinary stones their cause and treatment as described in the sushrutasamhita. *Histoire des sciences medicales*, 17(Spec 2), 328-332.
- Creevy, C. D. (1959). Transurethral prostatic resection: prevention and treatment of complications. *Medical Clinics of North America*, 43(6), 1749-1767.
- Ellis, H. (1979). A history of bladder stone. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 72(4), 248-251.
- Ellis, H. (2007). The Hopkins rod-lens system. *The Journal of Perioperative Practice*, 17(6), 272.
- Gravas, S., Cornu, JN, Gacci, M., Gratzke, C., Herrmann, TRW, Mamoulakis, C., Rieken, M., Speakman, MJ, & Tikkinen, KAO (2021). Disease Management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO).(European Association of Urology Guidelines)
- Herr, H. W. (2006). Max Nitze, the cystoscope and urology. *The Journal of urology*, 176(4), 1313-1316.
- Kardeh, S., Choopani, R., Nezhad, G. S. M., & Zargaran, A. (2014). The urinary catheter and its significant applications described by Avicenna (980-1037 AD) in the canon of medicine. *Urology*, 84(5), 993-996.
- Kieser, C. W. (2008). Introduction of cold light to endoscopy. *Aktuelle Urologie*, 39(2), 130-134.
- Léger, P. (2004). Antonin Jean Desormeaux. *Progres en Urologie: Journal de L'association Francaise D'urologie et de la Societe Francaise D'urologie*, 14(6), 1231-1238.

- Martini, M., & Bragazzi, N. L. (2018). Enrico Bottini (1835-1903), Italian Physician and Politician: A Master of Antisepsis and a Pioneer of Modern Surgery. *Acta Medico-historica Adriatica: AMHA*, 16(2), 293-302.
- McAninch, J. W., Peters, C. A., Kavoussi, L. R., & Marshall, F. F. (1996). *Textbook of Operative Urology*. WB Saunders.
- McNeal, J. E. (1988). The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr. Urol.*, 9, 36-54
- Millin, T. (1945). Retropubic prostatectomy a new extravesical technique: report on 20 cases. *The Lancet*, 246(6379), 693-696.
- Mohamed, W. M. (2008). Arab and Muslim contributions to modern neuroscience. *IBRO History of Neuroscience*, 169(3), 255.
- Orandi, A. (1978). Transurethral incision of prostate. Seven-year follow-up. *Urology*, 12(2), 187-189.
- Riches, E. (1968). The history of lithotomy and lithotripsy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 43(4), 185.
- Sadeghi, S., Ghaffari, F., Heydarirad, G., & Alizadeh, M. (2020). Galen's place in Avicenna's *The Canon of Medicine*: Respect, confirmation and criticism. *Journal of Integrative Medicine*, 18(1), 21-25.
- Ségal, A. (2008). Outline of the work of Pierre Solomon Ségalas of Etchépare (1792-1875). *Histoire des Sciences Medicales*, 42(2), 199-204.
- Shah, J., & Whitfield, H. N. (2002). Urolithiasis through the ages. *BJU international*, 89(8), 801-810.
- Solok, V. (1986). Urolojinin Temel Taşları. *Tip tarihi araştırmaları= History of medicine studies*, 1, 46-50.
- Tefekli, A., & Cezayirli, F. (2013). The history of urinary stones: in parallel with civilization. *The Scientific World Journal*, 2013.
- Tesarová, D. (2012). The history of medicine in the ancient time. *Casopis Lekarů Ceskych*, 151(1), 26-29.
- Tsoucalas, G., & Sgantzios, M. (2017). Ammonius Lithotomos (3rd Century BC), the Alexandrian innovative surgeon who introduced lithoclastic cystotomy. *Surgical Innovation*, 24(2), 183-185.
- Türk İslam Ansiklopedisi, 2. Cilt, sayfa 544, 1989
- Urquhart-Hay, D. (1999). The knife and the stone. *Australian and New Zealand journal of surgery*, 69(4), 267-275.
- Verit, A., Aksoy, S., Kafali, H., & Verit, F. F. (2003). Urologic techniques of Serefeddin Sabuncuoglu in the 15th century Ottoman period. *Urology*, 62(4), 776-778.



## **BÖLÜM 5**

### **GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE GÜNCEL KLAVUZLAR EŞLİĞİNDE ÜST ÜRİNER SİSTEM TÜMÖRLERİ**

Doç. Dr. Muhammet GÜZELSOY<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Tıp Fakültesi Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye. muhammetguzelsoy@yahoo.com.tr, Orcid no: 0000-0002-7249-4332



## GİRİŞ

Üst üriner sistem tümörleri ( Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma; UTUC ) ile ilgili bilgilerimizde ve tedavi seçimlerimizde zaman içinde ciddi değişimler oldu ( Catalona vd.,1992 ). Otuz yıl önce ürotelyal karsinomların en sonunda bir bölüm olarak yer alırken günümüzde guidelinelerde ayrı başlık olarak incelenmektedir ( Rouprêt vd.,2021 ). Gelişen teknoloji, ciddi bilgi birikimleri, yeni tedavi seçenekleri bu konunun daha ciddi olarak değerlendirilmesine neden oldu.

Günümüzdeki bilgilere göre; UTUC, ürotelyal karsinomların bir alt bölümüdür ve nadir görülür. Yıllık insidans 100.000’de iki vaka civarında tahmin edilmektedir (otuz yıl önce 100.000’de on olarak biliniyordu ). Eş zamanlı mesane kanseri görülme ihtimali de vardır ve bu oran %17’dir (Cosentino vd.,2013 ). Mesane tümörlerinin aksine tanı anında vakaların üçte ikisi invaziv karakterdedir (Margulis vd., 2009 ). Bunun sebebi muhtemelen üst üriner sistemde muskularis propria tabakasının bulunmamasıdır. Ve maalesef hastaların yaklaşık %9’u metastaz ile hekime müracaat etmektedir (Soria vd., 2017 ). Erkeklerde iki kat daha sık görülür ve 70 yaş sonrası insidansı artar ( Shariat vd., 2011 ).

Risk faktörü olarak sıklıkla Lynch sendromu, tütün ve alkol suçlanmaktadır. Bölgesel olarak Çin ve Tayvan’da arsenik ( Chen vd., 2011 ) ve aristolochic asit ( Chen vd.,2012 ) risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Lynch adlı araştırmacı tarafından tanımlanan, genetik geçişli Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser veya daha sık bilinen adı ile Lynch sendromu olan hastalarda UTUC sık görülmektedir ( Audenet vd., 2019 ). Lynch sendromuna bağlı UTUC’da hastalığa yatkınlık yaratan MMR (yanlış eşleşme onarımı) gen mutasyonu numunelerin %98’inde görülür ( Therkildsen vd., 2018 ). Lynch sendromunu tanımlayan DNA MMR genlerindeki germline mutasyonları, UTUC’lu hastaların %9’unda bulunur ( Ju vd., 2018 ). Bunun haricinde tütün kullanımı ( Crivelli vd., 2014 ) ve alkol tüketimi UTUC gelişimi ile ilişkilidir ( Zaitso vd., 2017 ).

## 1.SEMPTOMLAR

En yaygın semptom makroskopik veya mikroskopik hematüridir; vakaların %70-80’inde görülür ( Inman vd., 2009 ). Pıhtı veya tümör dokusu obstrüksiyonuna bağlı renal kolik veya lokal büyümeyle bağlı künt vasıflı yan

ağrısı vakaların yaklaşık %20-32'sinde ortaya çıkar. Anoreksiya, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, ateş, gece terlemesi, öksürük gibi sistemik semptomlar kötü prognozu ve metastazı düşündürür ( Raman vd., 2011 ). Tanısal araçların yaygın kullanımı ile insidental olarak tanı konulan vaka sayıları da azımsanmayacak seviyededir.

## 2.TANI ARAÇLARI

Bilgisayarlı tomografi ( BT ) ürografi, mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal doğruluğa sahiptir ( Cowan vd., 2007 ). Yakın zamanda yapılan bir meta analizde lezyonları tanımda BT ürografinin sensitivitesinin %92, spesifitesinin %95 olduğu tespit edilmiştir ( Janisch, F., 2020 ). Kitle etkisi oluşturmamış lezyonlar ve epitelyal “flat lezyonlar” genellikle BT ile görülmez ( Verhoest vd., 2011 ). Manyetik rezonans ( MR ) ürografi, BT ürografisi uygulanamayan hastalarda kullanılır ( Takahashi vd., 2010 ). Bu hastalarda 18 F-Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi ( PET ) de kullanılmaya başlanmıştır. %82 sensitivite, %84 spesifite oranına sahiptir ( Voskuilen vd., 2020 ). Otuz yıl önce intravenöz pyelografi ( İVP ), retrograd ürografi, antegrad pyelografi ilk üç adımda bahsedilen tetkiklerdi. Sonrasında BT, MR gelirdi, PET'den ise doğal olarak bahsedilmezdi ( Catalona vd., 1992 ).

Üretrosistoskopi, eşlik eden mesane kanserini ekarte etmek için UTUC tanısının ayrılmaz bir parçasıdır ( Soria vd., 2017 ). Anormal sitoloji, mesane sistoskopisi normal olduğunda ve mesane ve prostat üretrasında CIS yokluğunda yüksek dereceli UTUC'yi gösterebilir ( Witjes vd., 2010 ).

Tanısal üreteroskopi (URS) olarak sıklıkla flexible üreteroskopi ( f-URS ) kullanılır. Bu yöntem ile ureter, renal pelvis ve toplayıcı sistem görüntülenir ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınır. Narrow-band imaging teknik kullanılarak flat lezyonlar da tanınabilmektedir ( Knoedler vd. 2018 ). Flexible URS, hastaların takip protokollerinde vazgeçilmez bir enstrümandır.

Otuz yıl öncesinde ‘URS’nin son yıllarda geliştiği, UTUC’de kullanılmaya başladığı’ belirtilmiştir. %58-83 doğru tanı konulduğu, URS’nin komplikasyon oranını %7 olduğu, üreteral perforasyon ile tümör extravazasyonu, üreteral mukozanın soyulması, üreteral avulsiyon ve strüktürün en can sıkıcı komplikasyonlar olduğundan bahsedilmektedir (Catalona vd., 1992 ).

### 3.PROGNOZ

Kasa invaze UTUC genellikle kötü seyredir. 5 yıllık spesifik sağkalım, pT2/pT3 için  $< \%50$  ve pT4 UTUC için  $< \%10$ 'dur ( Lughezzani vd., 2012 ). Hastalığın prognozunu belirleyen hastaya ve tümöre ait birçok faktör tanımlanmıştır. Hastalığın değerlendirilmesinde klasik olarak TNM sistemi kullanılır. Yıllar içinde TNM sisteminde birçok değişiklikler olmuştur.

#### 3.1.Hastaya ait olumsuz faktörler

İleri yaş, tütün tüketiminin devam etmesi, gecikmiş cerrahi, obezite ve bazı biokimyasal parameterelerdir. İleri yaş kanser spesifik sağkalımı olumsuz olarak etkiler ( Kim vd., 2017 ). Ancak tedavi için kontrendike değildir. Zira ileri yaştaki hastalar bile radikal nefroüretrektomiden ( RNU ) fayda görmektedir ( Chromecki vd., 2011 ). Erkeklerde daha sık görülmesine karşın cinsiyet prognozu etkilemez. Prognozu etkileyen en önemli faktör, risk faktörü olarak da kabul edilen tütünün kullanımına devam edilmesidir ( Shigeta vd., 2019 ). Tam tersine sigarayı bırakmanın olumlu etkisi tespit edilmiştir ( Rink vd., 2013 ). Mesane kanserindeki gibi UTUC'da da radikal cerrahinin geciktirilmesi prognozu olumsuz etkiler ( Xia vd., 2018 ).

#### 3.2. Tümöre ait faktörler

Evre, grade, lokalizasyon, tümör boyutu, histopatoloji, lenfovasküler invazyon, pozitif cerrahi sınırlar, CIS varlığı prognozu olumsuz etkileyen tümöre ait faktörlerdir. Üreteral yerleşim, multifokalite, hidronefroz varlığı, 2 cm den büyük tümörler, varyant histolojiler, cerrahi spesimende + lenf nodu oranının  $\%30$ 'dan fazla olması, tümör nekrozunun  $\%10$ 'dan fazla olması diğer olumsuz prognostik faktörlerdir ( Rouprêt vd., 2021). Tümör evresi ve grade temel belirleyici faktörlerdir.

Bu faktörleri kullanarak hasta **düşük riskli** veya **yüksek riskli** olarak sınıflandırılır. Unifokal hastalık, tümör boyutunun 2 cm'den küçük olması, negatif sitoloji, low grade URS biopsisi ve BT'de yayılım bulunmuyorsa bu hastalar **düşük riskli** olarak değerlendirilir. Multifokal hastalık, tümör boyutu  $\geq 2$  cm, high-grade sitoloji, URS biopsisi high grade, BT'de lokal invazyon var, hidronefroz var, variant histoloji var ve radikal sistektomi uygulanmış hastalar ise **yüksek riskli** UTUC olarak değerlendirilir. Bu ayırıma göre hangi



hastaya radikal cerrahi, hangisine böbrek koruyucu cerrahi yapılacağı planlanabilir.

#### **4.TEDAVİ**

Hastalığın evresine ve risk faktörüne göre planlanır. Günümüzde ilk adımda primer tedavi modalitesi cerrahi işlemlerdir. Kombine olarak tedaviye devam edilmesi gerektiği zaman kemoterapi planlanır. Radyoterapi günümüzde efektif bir seçenek değildir. Ancak otuz yıl öncesinde radyoterapinin lokal rekürrens riski yüksek hastalarda düşünüleceği, yapılan çalışmalarda hasta sayısının çok az olmasına rağmen bazı yararları olduğunun rapor edildiği, kemik metastazı sonucu oluşan ağrı palyasyonunda faydalı olabileceği belirtilmiştir ( Catalona vd., 1992 ).

##### **4.1. Düşük riskli nonmetastatik lokalize hastalık**

**Böbrek koruyucu cerrahi:** Düşük riskli hastalıkta, soliter böbrekte ve böbrek yetmezliğinde uygulanır. Düşük riskli hastalarda onkolojik prensiplere uyulduğunda böbrek koruyucu cerrahinin sağkalım oranları RNU seviyesindedir. Diğer iki koşulda ise hasta karara dahil edilerek bu cerrahi yapılır.

**Üreteroskopi:** Endoskopik olarak tümör rezeksiyonu veya ablasyonu yapılır. Bu seçenekte hasta uyumu çok önemlidir. Düzenli kontroller şarttır. Bu kontroller genellikle URS ile yapılır. Renal pelvis tümörlerinde f-URS kullanılır.

**Perkütan yaklaşım:** Flexible URS ile ulaşılamayan tümörlerde düşünülür. Ancak tümör ekimi riski mevcuttur.

**Üreteral rezeksiyon:** Özellikle distal üreterde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Gerekirse üreteroneosistostomi, psoas hitch, Boari flep yapılır. İleal segmentin kullanıldığı modifiye operasyonlar teorik olarak mevcuttur.

**Topikal ajanların instilasyonu:** BCG veya mitomisin C kullanılır. Perkütan yol, retrograd yol (tek J stent kullanılır) veya double j stent kullanılabilir. Ancak bu işlemlerden arzu edilen optimum sonuç alınamama ihtimali vardır (Rouprêt vd., 2021 ). Otuz yıl öncesinde URS ve perkütan yol ile tedavi için sınırlı bilgilere sahip olduğu belirtilmiştir ( Catalona vd., 1992 ).

## 4.2. Yüksek riskli nonmetastatik lokalize hastalık

### 4.2.1 Cerrahi

**Açık RNU + mesane kaf eksizyonu** yüksek riskli UTUC'nin standart tedavisidir ( Margulis vd., 2009 ).

**Minimal invaziv RNU** laparoskopik veya robotik yöntemle yapılır. Bu cerrahi yaklaşımda trokar aracılığı ile tümörün yayılma riski vardır. Bunu engellemek için klavuzların bazı önerileri vardır. Bunlar aletlerin tümöre doğrudan temasından kaçınılması, tümörün endobag ile çıkarılması, böbrek, üreter ve mesane kafının enblok çıkarılması ve her şeyden önemlisi idrar yolunun açılmamasıdır. İnvaziv veya büyük T3/T4 ve/veya N+/M+ tümörlerin tedavisinde bu kriterler sağlanamayacağı için minimal invaziv RNU kontrendikedir. Açık RNU ile alınan sonuçlar bu hasta grubunda daha iyidir ( Peyronnet vd., 2019 ). Ancak laparoskopik RNU, katı onkolojik ilkelere bağlı kaldığında deneyimli ellerde gene de güvenlidir. Guidelinenin tespiti ve önerisi ise ‘Organa sınırlı UTUC için açık, laparoskopik ve robotik yaklaşımlar benzer onkolojik sonuçlara sahiptir. Organla sınırlı olmayan UTUC'da açık RNU gerçekleştirin’.

Açık veya laparoskopik RNU’de önemli bir step distal üreterin rezeksiyonu ve mesane kafının eksizyonudur. Bu işlemin yeterli seviyede yapılmaması mesanede nüks riskini artırır. Kaf eksizyonuna alternatif koparma tekniği, stripping, intramural üreterin transüretal rezeksiyonu ve invajinasyon gibi çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Ancak bu tekniklerin hiçbirinin komplet mesane kaf eksizyonuna eşit olduğu net bir şekilde gösterilememiştir ( Xylinas vd., 2014 ). Guidelinenin tespiti ve önerisi ‘Mesane manşetinin tamamen çıkarılmaması mesane kanserinin tekrarlama riskini artırır. Önerisi ise; mesane manşetini tamamen çıkarın’

RNU’de rutin olarak lenf nodu diseksiyonu ( LND ) tartışmalıdır. Ancak belirli bir şablon kullanılarak LND yapılması kas invaziv UTUC’ta lokal nüks riskini azaltır, kansere özgü sağkalımı iyileştirir ( Dominguez-Escrig vd., 2019 ). LND yapılmasının lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda da sağkalımı iyileştirdiği düşünülür ( Dong vd., 2019 ). Kural olarak Ta-T1 evre UTUC hastalarına LND gereksiz olduğu için yapılmaz ( Zareba vd., 2017 ). Ancak pre-op evreleme hatası olabileceği göz önüne alınarak şablon temelli LND’nuna klavuzlar artık sıcak bakmaktadır ( Rouprêt vd., 2021 ). Guidelinenin tespiti ve önerisi ‘Lenfadenektomi, kasa invaziv UTUC'de

sağkalımı iyileştirir; önerisi ise: kas invaziv UTUC'li hastalarda şablon tabanlı lenfadenektomi yapılmasıdır'.

### **4.2.2. Kemoterapi**

Bu tedavi modalitesi primer olarak yüksek riskli hastalar için uygulanır.

#### **4.2.2.1. Neoadjuvan kemoterapi**

UTUC hastalarında neoadjuvan kemoterapisini destekleyen veriler yetersizdir. Ancak pre-op renal kayıp olmadan daha iyi tolere edileceği ve hastaların fayda göreceği öngörülerek neoadjuvant kemoterapi düşünülmüştür. Retrospektif çalışmalarda evre düşme, tam yanıt oranları gibi yüz güldüren sonuçlar elde edilmiştir ( Martini vd., 2019; Meng vd., 2019 ). Ancak randomize kontrollü çalışma henüz mevcut değildir. Ancak 2020 yılında yayınlanan prospektif olarak dizayn edilen bir faz II çalışmasından elde edilen veriler bu konuda umutları artırmıştır. RNU öncesi GFR 50 ml/dk üzerinde olan hastalara methotrexate, vinblastine, doxorubicin ve cisplatin rejimi verilmiş ve %14 patolojik tam yanıt elde edilmiştir. Bu sonuç UTUC hastalarında neoadjuvan kemoterapi kullanımının önünü açmıştır ( Margulis vd., 2020 ).

#### **4.2.2.2. Adjuvant kemoterapi**

Yüksek riskli UTUC hastalarında uygulanan bir rejimdir. Son zamanlarda yapılan bir prospektif randomize faz 3 çalışmasında; RNU sonrasında 90 gün içinde başlatılan gemsitabin+platin kombinasyonu içeren adjuvant kemoterapinin pT2-pT4 veya LN+ hastalarında hastaliksız sağkalımı iyileştirdiği bulunmuştur ( Birtle vd., 2020 ). Adjuvant kemoterapinin değerlendirilmesinde en önemli handikap böbrek kaybının olmasıdır. Bu yapılan çalışma oldukça önemli sonuçlar içermektedir ve nihai raporunun ciddi bir yol haritası oluşturacağı tahmin edilmektedir. Guidelinenin tespiti ve önerisi 'Adjuvant kemoterapi hastaliksız sağkalımı artırır. Kas invaziv UTUC'lu hastalara ameliyat sonrası sistemik platin bazlı kemoterapi planlayın'.

RNU sonrası mesane nüksü %22-47 gibi yüksek bir orana sahiptir (Xylinas vd., 2014 ). Post-op 2-10 gün arasında yapılan tek bir intravezikal kemoterapinin ( mitomisin C, pirarubisin ) mesane nüksü riskini azalttığı

gösterilmiştir ( Ito vd., 2013 ). Guidelinenin tespiti ve önerisi ‘Ameliyat sonrası tek intravezikal kemoterapi uygulaması mesane kanseri nüks oranını düşürür. Önerisi ise nüks oranını azaltmak için post-op mesaneye intravezikal kemoterapi insitlasyonunun yapılmasıdır.

### **4.3. Metastatik hastalık**

#### **4.3.1. Radikal nefroüretrektomi**

İlerlemiş hastalıkta primer odağın cerrahi olarak total ektirpasyonunun sağkalıma katkısı olduğu birçok tümörde kanıtlanmıştır. Ancak metastatik UTUC’da bu bulgu net olarak tespit edilememiştir. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışmada RNU’nun tek bir bölgede metastazı olan hastalarda faydalı olduğu, daha fazla metastazı olan hastalarda ise yararı olmadığı tespit edilmiştir ( Moschini vd., 2020 ).

#### **4.3.2. Metastazektomi**

İlerlemiş hastalığı olan hastalarda metastazektominin rolünü destekleyen UTUC'a özgü bir çalışma yoktur ( Rouprêt vd., 2021 ). 2000’li yıllarda yapılan düşük hasta sayısına sahip bazı çalışmalarda metastazektominin faydalı olabileceğine ait bilgiler mevcuttur. Sonraki yıllarda metastazektomiye yönelik olarak retrospektif olarak yapılan başka bir çalışmada ise daha net sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmadaki hasta sayısı 497 ile diğer çalışmalara göre kıyaslanamayacak kadar çok fazladır. Yazarlar ‘Makul bir yaşam beklentisi olan, iyi seçilmiş UTUC hastalarında, metastatik lezyonların rezeksiyonu güvenlidir ve uzun süreli sağkalım sağlar ve potansiyel kür şansını taşır’ sonucuna varmışlardır ( Faltas vd., 2018 ). Ancak bu karar çok zor bir karardır ve muhakkak hastanın bu karara katılması sağlanmalıdır.

#### **4.3.3. Sistemik tedaviler**

Primer olarak cisplatin ve kombinasyonları ilk etapta kullanılır. Ayrıca gemsitabin, karboplatin, avelumab, atezolizumab, pembrolizumab, tremelimumab, nivolumab, durvalumab, vinfluninin, erdafitinibin gibi çeşitli ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanlar ve kombinasyonları ile ilgili yürütülen çeşitli çalışmalar devam etmektedir ( Rouprêt vd., 2021 ).

UTUC’da yıllar içinde en çok tedavi seçeneklerinde gelişmeler olmuştur. Teknolojik gelişmeler aletlerin daha efektif ve daha az

komplasyonla kullanılmasına imkan vermiş, yeni enerji kaynakları ile daha güvenli hale gelmiştir. Kemoterapi alanındaki gelişmeler zaten baş döndürücü bir hızda devam etmektedir.

Fakat ne olursa olsun önemli olan hastanın sağlığına kavuşmasıdır. Geçmişte de günümüzde de en önemli tedavi seçeneği **'cerrahi'** olarak karşımızda durmaktadır. Ve cerrahide teknik ne kadar gelişirse gelişsin gene de major bir cerrahi olarak önümüzdedir ( Catalona vd., 1992; Rouprêt vd., 2021 ).

## KAYNAKÇA

- Audenet, F., Isharwal, S., Cha, E. K., Donoghue, M. T., Drill, E. N., Ostrovnaya, I., ... & Solit, D. B. (2019). Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 25(3), 967-976.
- Birtle, A., Johnson, M., Chester, J., Jones, R., Dolling, D., Bryan, R. T., ... & Hall, E. (2020). Adjuvant chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma (the POUT trial): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet*, 395(10232), 1268-1277.
- Catalona, WJ.(1992). Urothelial tumors of the urinary tract. In Campbell's Urology 6th Ed. Saunders Co
- Chen, C. J., & Chiou, H. Y. (2011). *Health hazards of environmental arsenic poisoning: From epidemic to pandemic*. World Scientific..
- Chromecki, T. F., Ehdaie, B., Novara, G., Pummer, K., Zigeuner, R., Seitz, C., ... & Shariat, S. F. (2011). Chronological age is not an independent predictor of clinical outcomes after radical nephroureterectomy. *World journal of urology*, 29(4), 473-480.
- Cosentino, M., Palou, J., Gaya, J. M., Breda, A., Rodriguez-Faba, O., & Villavicencio-Mavrich, H. (2013). Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World journal of urology*, 31(1), 141-145.
- Cowan, N. C., Turney, B. W., Taylor, N. J., McCarthy, C. L., & Crew, J. P. (2007). Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. *BJU international*, 99(6), 1363-1370.
- Crivelli, J. J., Xylinas, E., Kluth, L. A., Rieken, M., Rink, M., & Shariat, S. F. (2014). Effect of smoking on outcomes of urothelial carcinoma: a systematic review of the literature. *European urology*, 65(4), 742-754.
- Dominguez-Escrig, J. L., Peyronnet, B., Seisen, T., Bruins, H. M., Yuan, C. Y., Babjuk, M., ... & Rouprêt, M. (2019). Potential benefit of lymph node dissection during radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the European Association of Urology Guidelines Panel on Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European urology focus*, 5(2), 224-241.
- Dong, F., Xu, T., Wang, X., Shen, Y., Zhang, X., Chen, S., ... & Ding, Q. (2019). Lymph node dissection could bring survival benefits to patients diagnosed with clinically node-negative upper urinary tract urothelial cancer: a population-based, propensity score-matched study. *International Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 296-305.

- Faltas, B. M., Gennarelli, R. L., Elkin, E., Nguyen, D. P., Hu, J., & Tagawa, S. T. (2018, January). Metastasectomy in older adults with urothelial carcinoma: Population-based analysis of use and outcomes. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 1, pp. 9-e11). Elsevier.
- Inman, B. A., Tran, V. T., Fradet, Y., & Lacombe, L. (2009). Carcinoma of the upper urinary tract: predictors of survival and competing causes of mortality. *Cancer*, *115*(13), 2853-2862.
- Ito, A., Shintaku, I., Satoh, M., Ioritani, N., Aizawa, M., Tochigi, T., ... & Arai, Y. (2013). Prospective randomized phase II trial of a single early intravesical instillation of pirarubicin (THP) in the prevention of bladder recurrence after nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: the THP Monotherapy Study Group Trial. *Journal of clinical oncology*, *31*(11), 1422-1427.
- Janisch, F., Shariat, S. F., Baltzer, P., Fajkovic, H., Kimura, S., Iwata, T., ... & Abufaraj, M. (2020). Diagnostic performance of multidetector computed tomographic (MDCTU) in upper tract urothelial carcinoma (UTUC): a systematic review and meta-analysis. *World journal of urology*, *38*(5), 1165-1175.
- Ju, J. Y., Mills, A. M., Mahadevan, M. S., Fan, J., Culp, S. H., Thomas, M. H., & Cathro, H. P. (2018). Universal Lynch syndrome screening should be performed in all upper tract urothelial carcinomas. *The American journal of surgical pathology*, *42*(11), 1549-1555.
- Kim, H. S., Jeong, C. W., Kwak, C., Kim, H. H., & Ku, J. H. (2017). Association between demographic factors and prognosis in urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, *8*(5), 7464.
- Knoedler, J. J., & Raman, J. D. (2018). Advances in the management of upper tract urothelial carcinoma: improved endoscopic management through better diagnostics. *Therapeutic advances in urology*, *10*(12), 421-429.
- Lughezzani, G., Burger, M., Margulis, V., Matin, S. F., Novara, G., Roupert, M., ... & Zigeuner, R. (2012). Prognostic factors in upper urinary tract urothelial carcinomas: a comprehensive review of the current literature. *European urology*, *62*(1), 100-114.
- Rouprêt, M., Babjuk, M., Burger, M., Compérat, E., Cowan, N. C., Gontero, P., ... & Soukup, V. (2021). Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *EAU Guidelines*.
- Margulis, V., Shariat, S. F., Matin, S. F., Kamat, A. M., Zigeuner, R., Kikuchi, E., ... & Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. (2009). Outcomes of

- radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*, 115(6), 1224-1233.
- Margulis, V., Puligandla, M., Trabulsi, E. J., Plimack, E. R., Kessler, E. R., Matin, S. F., ... & Hoffman-Censits, J. (2020). Phase II trial of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by extirpative surgery in patients with high grade upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of urology*, 203(4), 690-698.
- Martini, A., Daza, J., Poltiyelova, E., Gul, Z., Heard, J. R., Ferket, B. S., ... & Sfakianos, J. P. (2019). Pathological downstaging as a novel endpoint for the development of neoadjuvant chemotherapy for upper tract urothelial carcinoma. *BJU international*, 124(4), 665-671.
- Meng, X., Chao, B., Vijay, V., Silver, H., Margolin, E. J., Balar, A., ... & Huang, W. C. (2019). High response rates to neoadjuvant chemotherapy in high-grade upper tract urothelial carcinoma. *Urology*, 129, 146-152.
- Moschini, M., Xylinas, E., Zamboni, S., Mattei, A., Niegisch, G., Evan, Y. Y., ... & RISC Investigators. (2020). Efficacy of surgery in the primary tumor site for metastatic urothelial cancer: analysis of an international, multicenter, multidisciplinary database. *European urology oncology*, 3(1), 94-101.
- Peyronnet, B., Seisen, T., Dominguez-Escrig, J. L., Bruins, H. M., Yuan, C. Y., Lam, T., ... & Roupret, M. (2019). Oncological outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: an European Association of Urology guidelines systematic review. *European urology focus*, 5(2), 205-223.
- Raman, J. D., Shariat, S. F., Karakiewicz, P. I., Lotan, Y., Sagalowsky, A. I., Roscigno, M., ... & Group, U. T. U. C. C. (2011, November). Does preoperative symptom classification impact prognosis in patients with clinically localized upper-tract urothelial carcinoma managed by radical nephroureterectomy?. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 29, No. 6, pp. 716-723). Elsevier.
- Rink, M., Xylinas, E., Margulis, V., Cha, E. K., Ehdaie, B., Raman, J. D., ... & Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. (2013). Impact of smoking on oncologic outcomes of upper tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy. *European urology*, 63(6), 1082-1090.
- Shariat, S. F., Favaretto, R. L., Gupta, A., Fritsche, H. M., Matsumoto, K., Kassouf, W., ... & Novara, G. (2011). Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *World journal of urology*, 29(4), 481-486.
- Shigeta, K., Kikuchi, E., Abe, T., Hagiwara, M., Ogihara, K., Anno, T., ... & Oya, M. (2020). A novel risk-based approach simulating oncological surveillance



- after radical Nephroureterectomy in patients with upper tract urothelial carcinoma. *European urology oncology*, 3(6), 756-763.
- Soria, F., Shariat, S. F., Lerner, S. P., Fritsche, H. M., Rink, M., Kassouf, W., ... & Thalmann, G. N. (2017). Epidemiology, diagnosis, preoperative evaluation and prognostic assessment of upper-tract urothelial carcinoma (UTUC). *World journal of urology*, 35(3), 379-387.
- Takahashi, N., Glockner, J. F., Hartman, R. P., King, B. F., Leibovich, B. C., Stanley, D. W., ... & Kawashima, A. (2010). Gadolinium enhanced magnetic resonance urography for upper urinary tract malignancy. *The Journal of urology*, 183(4), 1330-1336.
- Therkildsen, C., Eriksson, P., Höglund, M., Jönsson, M., Sjö Dahl, G., Nilbert, M., & Liedberg, F. (2018). Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Molecular oncology*, 12(8), 1286-1295.
- Verhoest, G., Shariat, S. F., Chromecki, T. F., Raman, J. D., Margulis, V., Novara, G., ... & Bensalah, K. (2011). Predictive factors of recurrence and survival of upper tract urothelial carcinomas. *World journal of urology*, 29(4), 495-501.
- Voskuilen, C. S., Schweitzer, D., Jensen, J. B., Nielsen, A. M., Joniau, S., Muilwijk, T., ... & Hendricksen, K. (2020). Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography for lymph node staging in patients with upper tract urothelial carcinoma. *European urology oncology*, 3(1), 73-79.
- Witjes, J. A., Redorta, J. P., Jacqmin, D., Sofras, F., Malmström, P. U., Riedl, C., ... & Babjuk, M. (2010). Hexaminolevulinic acid-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations. *European urology*, 57(4), 607-614.
- Xia, L., Taylor, B. L., Pulido, J. E., & Guzzo, T. J. (2018, January). Impact of surgical waiting time on survival in patients with upper tract urothelial carcinoma: A national cancer database study. In *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* (Vol. 36, No. 1, pp. 10-e15). Elsevier.
- Xylinas, E., Rink, M., Cha, E. K., Clozel, T., Lee, R. K., Fajkovic, H., ... & Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. (2014). Impact of distal ureter management on oncologic outcomes following radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *European urology*, 65(1), 210-217.
- Xylinas, E., Kluth, L., Passoni, N., Trinh, Q. D., Rieken, M., Lee, R. K., ... & UTUC Collaboration. (2014). Prediction of intravesical recurrence after radical nephroureterectomy: development of a clinical decision-making tool. *European urology*, 65(3), 650-658.

- Zaitso, M., Kawachi, I., Takeuchi, T., & Kobayashi, Y. (2017). Alcohol consumption and risk of upper-tract urothelial cancer. *Cancer epidemiology*, *48*, 36-40.
- Zareba, P., Rosenzweig, B., Winer, A. G., & Coleman, J. A. (2017). Association between lymph node yield and survival among patients undergoing radical nephroureterectomy for urothelial carcinoma of the upper tract. *Cancer*, *123*(10), 1741-1750.



## **BÖLÜM 6**

### **PERİFERİK ARTER HASTALIĞI**

Öğr. Gör. Dr. Okan ÖZOCAK<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi, Kayseri, Türkiye  
okanozocak@erciyes.edu.tr. ORCID: 0000-0002-2339-0131



## **GİRİŞ**

Periferik arter hastalığı (PAH) alt ekstremitte arterlerinin kronik tıkaçıcı hastalığıdır. Etiyolojisinde en sık sebep aterosklerozdur. Aterosklerotik damar hastalıkları arasında koroner arter hastalığı (KAH) ve serebro-vasküler hastalıktan (SVH) sonra üçüncü sıklıkla karşılaşılmaktadır. Ateroskleroz dışında fibromusküler displazi, vaskülitler, Buerger hastalığı, tuzak sendromları diğer nadir sebepler arasındadır.(Gerhard-Herman et al., 2017)

Alt ekstremitte arterlerinin tıkaçıcı hastalığı tanımlamasında periferik arter hastalığı yanı sıra; kronik arteriyel oklüzyon, periferik damar hastalığı, periferik arteriyel tıkaçıcı hastalık, aterosklerozis obliterans gibi pek çok isimlendirme kullanılmaktadır. (Campia, Gerhard-Herman, Piazza, & Goldhaber, 2019)

Anatomik lokalizasyon olarak aorto-iliak, femoro-popliteal ve infrapopliteal arter segmentlerindeki aterosklerotik tutulumu olan hastalar periferik arter hastalığı tanımı içerisinde değerlendirilmektedir. (Campia et al., 2019; Gerhard-Herman et al., 2017).

## **1. EPİDEMİYOLOJİ**

PAH tüm dünya genelinde özellikle ileri yaş grubunda sık karşılaşılmaktadır. Yapılan çalışmalarda tüm dünya genelinde 200 milyondan fazla periferik arter hastası olduğu tahmin edilmektedir. 50 yaş altında nadir olarak görülmektedir. Buna karşın 50 yaş üzerinde görülme sıklığı yaşla beraber artmaktadır ve hatta 8. dekatta görülme sıklığı %20'lere ulaşmaktadır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık karşılaşılmaktadır. Bununla birlikte erkeklerde periferik arter hastalığı seyri kadınlara göre daha kötüdür.(Criqui & Aboyans, 2015; Fowkes et al., 2017).

## **2. RİSK FAKTÖRLERİ**

Sigara kullanımı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), dislipidemi, obezite, hiperhomosisteinemi periferik arter hastalığı için başlıca risk faktörleri arasındadır. (Campia et al., 2019; Morley, Sharma, Horsch, & Hinchliffe, 2018)

Sigara kullanımının periferik arter hastalığı riskini 4 kat arttırdığı bildirilmektedir. Sigara kullanımı ile periferik arter hastalığı arasındaki ilişki

diğer aterosklerotik damar hastalıklarına kıyasla daha güçlü olarak tespit edilmiştir. Sigaranın bırakılması hem periferik arter hastalığı ile ilgili semptomların iyileşmesinde hem de mortalitenin azalmasına katkı sağlamaktadır.(Joosten et al., 2012).

DM hastalığının periferik arter hastalığı riskini 2-4 kat arttırdığı bildirilmektedir. DM hastalığının şiddeti ve süresi ile periferik arter hastalığı görülme sıklığı artmaktadır. Öte yandan DM hastalarında periferik arter hastalığı seyri daha kötüdür. DM eşlik eden periferik arter hastalarında ampütasyon riski 5 kat, mortalite 3 kat artmaktadır.(Criqui & Aboyans, 2015)

HT hastalarında periferik arter hastalığı riski 1,5-2 kat artmaktadır. Özellikle sistolik kan basıncı(SKB) yüksekliği artmış periferik arter hastalığı riski ile ilişkilendirilmektedir. (Campia et al., 2019).

Dislipidemi tanımlamasında son yıllarda total kolesterol/yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol oranı lipid profili değerlendirilmesinde en iyi yöntem olarak kabul edilmektedir. Total kolesterolün PAH ile doğrudan ilişkili olduğu yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolün ise periferik arter hastalığından korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Kandaki trigliserid düzeyleri özellikle de PAH progresyonu ile ilişkilendirilmiştir.(Aday et al., 2018).

Obezite ile PAH arasında doğrudan ilişki net olarak gösterilememiştir. Buna karşın vücut ağırlığı kontrolünün PAH progresyonunda gerilemeye sebep olduğu ortaya konmuştur. Obezite periferik arter hastalığına sebep olan tip II DM, HT, dislipidemi gibi diğer risk faktörleri için predispozisyon oluşturmaktadır.(Campia et al., 2019).

Periferik arter hastalığının diğer aterosklerotik damar hastalıkları (KAH ve SVH) ile birlikteliği sıktır. Miyokard infarktüsü geçiren hastalarda periferik arter hastalığı prevalansı 2 kat daha fazladır. Eşlik eden periferik arter hastalığı varlığı; hem KAH hem de SVH morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır.(Bauersachs et al., 2019).

### **3. PATOFİZYOLOJİ**

Normalde endotelden salınan nitrik oksit ile endotelin-1, arteriyel homeostazın sağlanmasından sorumludur. Periferik arterlerin elastikiyeti sistolik kan basıncının alt ekstremiteye iletilmesine olanak sağlar. Egzersiz esnasında meydana gelen periferik vazodilatasyon kaslarda artan metabolik

talebi karşılamaya katkı sağlamaktadır. Ateroskleroz varlığında ise endotel aktivasyonu sebebiyle endotelin-1 salınımının artmasıyla vazokonstriktör tonus ve tromboza yatkın bir ortamın oluşumuna neden olmaktadır. Darlığının hemodinamik etkileri arasında türbülant akım oluşumu, sistolik basıncın iletiminde yavaşlama ve damar elastikiyetinin kaybını içermektedir. Egzersiz sırasında artan perfüzyon talebine karşı yetersiz sunum kas iskemisine sebep olur. Kas dokusunda meydana gelen iskeminin ardından, istirahat esnasında kas dokusunun reperfüze olmasıyla beraber serbest oksijen radikallerinin salınımı ile iskemi/reperfüzyon hasarı meydana gelir. Tekrarlayan iskemi/reperfüzyon hasarı sonucunda; artan oksidatif stres metabolik değişikliklere, mitokondriyal disfonksiyona, kas lifi tipinde değişime, değişen miyozin ağır zincir ekspresyonuna, miyosit apoptozisine, kas lifi denervasyonuna, yağ infiltrasyonuna ve sonuç olarak kas artrofisine sebep olmaktadır. (Hamburg & Creager, 2017; Hiatt, Armstrong, Larson, & Brass, 2015).

#### **4. KLİNİK**

PAH klinik sınıflaması Fontaine veya Rutherford sınıflamasına göre yapılmaktadır. Bu sınıflamalar temelde hastaları asemptomatik, intermittan kladikasyo ve kritik bacak iskemisi olarak gruplandırmaktadır. (Tablo 1)

##### **4.1. Asemptomatik Hastalık**

PAH ile ilişkili ana semptom egzersizle bacaklarda ağrı olmasına karşın hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Asemptomatik hasta grubunda atipik semptomlar gözlenebilmektedir. Arteriyel akım formları semptomatik hastalarinkine benzer seviyede olabilir. Çoğunlukla tarama esnasında tespit edilir. Asemptomatik hastalarda kollateral dolaşımın iyi gelişmiş olması, hastanın yürüme kısıtlılığına zaman içerisinde adaptasyonu hastalığın tanı konulmasını güçleştirmektedir. (Aboyans et al., 2018; Gerhard-Herman et al., 2017).

##### **4.2. İntermittan Kladikasyo (İK)**

PAH ana semptomu egzersizle ortaya çıkan ve istirahatle ortadan kalkan bacak ağrısıdır. Bu semptom “İntermittan Kladikasyo” olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak hastalar; belirli bir mesafe yürüdüktan sonra bacakta özellikle de baldır bölgesinde kramp tarzında ağrı hisseder, birkaç



dakika dinlendikten sonra rahatlar ve aynı mesafe yürüyünce yeniden ağrı oluşur. Ağrının lokalizasyonu sıklıkla baldır bölgesindedir ancak tutulan arter segmentine göre farklılık gösterebilir. Ağrı aorto-iliak tutulumunda kalçadan başlayarak uyluk ve baldıra yayılırken, iliak tutulumunda uylukta, femoral tutulumda baldır bölgesinde hissedilmektedir. İntermittan kladikasyo periferik arter hastalığı için karakteristik olmasına karşın hastaların %15-20'sinde mevcuttur. (Aboyans et al., 2018; Gerhard-Herman et al., 2017; McDermott et al., 2010).

**Tablo 1:** Fontaine ve Rutherford Sınıflaması (Fontaine, Kim, & Kieny, 1954; Rutherford et al., 1997)

Fontaine Sınıflaması				Rutherford Sınıflaması		
Evre		Semptomlar		Evre	Kategori	Semptomlar
I		Aseptomatik	=	0	0	Aseptomatik
II	Ila	Kısıtlayıcı olmayan intermittan kladikasyo	=	I	1	Hafif kladikasyo
				I	2	Orta kladikasyo
	Iib	Kısıtlayıcı intermittan kladikasyo		I	3	Şiddetli kladikasyo
III		İskemik istirahat ağrısı	=	II	4	İskemik istirahat ağrısı
IV		Ülser veya gangren	=	III	5	Minör doku kaybı
				III	6	Major doku kaybı

### 4.3. Kronik Ekstremitte Tehdit Edici İskemi (KETİ)

Daha önceden “Kritik Bacak İskemisi” olarak tarif edilen klinik durum günümüzde “Kronik Ekstremitte Tehdit Edici İskemi” olarak tanımlanmaktadır. Periferik arter hastalığının ileri formu olarak değerlendirilir. Bu tanımlama içerisinde en az iki hafta süredir var olan; iskemik istirahat ağrısı, iyileşmeyen yara/ülserler ve gangren yer almaktadır. KETİ; doku kaybı, ampütasyon ve kardiyovasküler olaylar için yüksek risk ile ilişkilidir. (Conte et al., 2019).

## 5. TANI

Hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez alınması önemlidir. Anamnez alınırken bacak ağrısının yürüme ile ilişkisi detaylıca sorgulanmalıdır. Yürüme güclüğü, ağrısız yürüme mesafesi, maksimum yürüme mesafesi sorgulanmalıdır. Ayrıca anamnezde aterosklerotik risk faktörleri detaylı olarak irdelenmelidir. Fizik muayenede nabızların palpasyonunda nabız amplitüdünde azalma veya nabız alınamaması PAH için anlamlıdır. Femoral arter üzerinden oskültasyon ile üfürüm alınabilir. İncelemede bacak kıllarında dökülme, ciltte kuruluk, ayak tırnaklarında distrofi, kas atrofisi görülebilir. (Aboyans et al., 2018; Gerhard-Herman et al., 2017)

KETİ durumunda hasta istirahat ağrısı, iyileşmeyen ayak ülserleri ve gangren şikayeti ile başvurur. İstirahat ağrısı genellikle ayak bileği distalinde tarif edilir ve geceleri artar. Sıklıkla opiyat analjezik ihtiyacı olur. Ayak ülserleri genellikle ayak parmakları ve ayak dorsumunda lokalizedir. Gangren benzer şekilde genellikle ayak bileği distalinde meydana gelir. Fizik muayenede periferik arter hastalığı bulgularına ek olarak ciltte siyanoze görünüm, kapiller geri dolmada yavaşlama (>5 sn) tespit edilebilir. Diyabetik hastalarda eşlik eden periferik nöropati nedeniyle duyu kaybı olabilir. Ayak ülserlerine eşlik eden enfeksiyona ait bulgular saptanabilir. (Aboyans et al., 2018; Conte et al., 2019).

### 5.1. Ayak Bileği/Kol İndeksi (AKİ)

PAH tanısında ilk yapılması gereken tanısal test ayak bileği/kol indeksi (AKİ) ölçümüdür. Sağlıklı bireylerde SKB distale doğru giderek yükselir. Alt ekstremitede SKB üst ekstremiteden yüksektir. Hemodinamik olarak anlamlı darlık varlığında darlığın distalinde sistolik kan basıncında darlığın şiddeti ile orantılı olarak azalma olur. PAH tanısında ayak bileği arterlerinin brakial arter sistolik kan basıncına oranı AKİ kullanılmaktadır. (Aboyans et al., 2012).

AKİ ölçümü manuel tansiyon manşonu ile el doppleri vasıtasıyla ya da dijital cihazlar vasıtasıyla yapılabilmektedir. Önce her iki üst ekstremitede brakial arter SKB değerleri ölçülür. Bu değerlerden yüksek olan baz alınır. Daha sonra her iki ekstremitede için posterior tibial ve dorsalis pedis arterleri SKB değerleri ölçümü yapılır. Bu değerlerden yüksek olanı baz alınarak her

iki ekstremite için ayrı ayrı AKİ hesaplanır. Normal bireylerde AKİ 1-1,40 olarak kabul edilir. AKİ <0,9 olması PAH tanısı konulmasına yeterlidir. AKİ 0,9-1,00 olması borderline olarak kabul edilir; bu durumda egzersiz AKİ ölçülmesi önerilmektedir. AKİ>1.40 olması durumunda alt ekstremite arterlerinin komprese edilemediğini göstermektedir; bu durumda ayak parmağı/brakial indeks ölçümü tanı için kullanılır. Ayak parmağı/brakial indeks <0,7 olması periferik arter hastalığı için tanısaldır. (Aboians et al., 2012; Crawford, Welch, Andras, & Chappell, 2016; Singh et al., 2017).

KETİ varlığında AKİ belirgin olarak azalmıştır (<0,4). Ayak bileği basıncı genellikle <30mmHg'nın altındadır. Yapılan çalışmalar KETİ prognozu açısından ayak parmağı/brakial indeksin daha değerli olduğunu göstermektedir.(Conte et al., 2019).

Ayırıcı tanıda semptomatik Baker kisti, venöz klodikasyon, kronik kompartman sendromu, spinal stenoz, sinir kök basısı, artrit düşünülmelidir. Bu hastalarda bacak ağrısı semptomu bulunurken AKİ normaldir.(Gerhard-Herman et al., 2017).

## **5.2. Görüntüleme Yöntemleri**

Tanıyı doğrulamak, arteriyel yapılarıdaki tıkanıklığın yaygınlığını ve şiddetini ortaya koymak ve revaskülarizasyon için karar vermek açısından periferik arter hastalığında vasküler anatomisinin görüntülenmesi gerekmektedir. Görüntüleme yapılırken pedal arterler dahil görüntülenmesi özellikle infrapopliteal tutulumun olduğu hastalarda önem arz etmektedir. Anamnez ve fizik muayene bulguları genellikle hangi yöntemin seçileceği konusunda yeterli bilgi vermektedir. Günümüzdeki teknolojik gelişmelere paralel olarak bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) cihazları distal damar anatomisini gösterme konusunda oldukça başarılı sonuçlar vermektedir. Ancak hala özellikle distal damar yatağı görüntülenmesinde konvansiyonel DSA altın standart olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık olarak BT ve MR arteriyel kalsifikasyonların değerlendirilmesinde konvansiyonel DSA'ya göre üstündür.

### **5.2.1. Doppler Ultrasonografi (DUS)**

Periferik arteriyel görüntülemeye ilk tercih edilen yöntemdir. Lezyonun anatomik yerleşimi, yaygınlığı ile vasküler akım hacmi ve hızı hakkında bilgi sağlar. Aorto-iliak lezyonların görüntülenmesinde obezite,

barsak gazı ve hareket nedeniyle güçlük yaşanabilmektedir. Öte yandan common femoral arterdeki akım formundaki bozulmalar olası aorto-iliak lezyon hakkında dolaylı bilgi verebilmektedir. İnfrapopliteal segmentlerde özellikle doku kaybı varlığında ya da ileri derece kalsifikasyon varlığında değerlendirme teknik olarak güçleşmektedir. DUS anjiyografik tetkiklere kıyasla vasküler haritalamada faydası kısıtlıdır. Ama non-invaziv olması, düşük maliyetli olması, kontrast madde kullanılmaması, radyoaktive içermemesi ve hasta başı tetkik edilebilmesi gibi avantajları da bulunmaktadır. Ana dezavantajları ise radyoloğun tecrübesine bağlı olması, zaman alıcı olması ve yeterli lezyon haritalaması yapılamamasıdır. Ayrıca DUS kollateral varlığını göstermede yetersiz kalmaktadır.

### **5.2.2. BT anjio (BTA)**

Günümüzde BT cihazlarının geliştirilmesinde önemli aşamalar kaydedilmiştir. BTA ile hızlı bir şekilde, birden fazla düzlemde (koronal, aksiyel ve sagittal) yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilebilmekte ve üç boyutlu hale getirilebilmektedir. Yapılan çalışmalar aorto-iliak ve femoropopliteal lezyonların görüntülemesinde DSA'ya göre sensitivite ve spesifitesinin daha iyi olduğu, infrapopliteal lezyonlarda ise daha kötü olduğunu göstermektedir. Aşırı kalsifiye lezyonların oluşturduğu artefaktlar lezyonun değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Bu da infrapopliteal seviyede olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır. Bu nedenle aorto-iliak ve femoropopliteal segmentlerin tutulumunda öncelikli olarak BTA tercih edilmektedir. BTA dezavantajları arasında önemli dozda radyasyona maruziyet ve kontrasta bağlı nefropati riski taşınmasıdır. İşlem öncesi renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kontrast nefropatisi gelişme riski yüksektir.

### **5.2.3. MR anjio (MRA)**

İyonize radyasyon ve iyotlu kontrast madde olmadan vasküler anatomiye görüntülemeye MRA faydalı bilgiler vermektedir. Özellikle infrapopliteal lezyonların değerlendirilmesinde, distal runoff'un yeterliliğini göstermede faydalı bilgiler sunmaktadır. Damar duvarındaki kalsifikasyonları görüntüleyememesi zayıf kaldığı noktalar arasındadır. Gadolinium bazlı kontrast kullanılarak yapılan kontrastlı MRA daha iyi görüntü kalitesine sahiptir. BTA olduğu gibi üç boyutlu damar haritalamasına olanak vermektedir. MRA darlıkların potansiyel olarak daha fazla görülmesinin

yanısına stent içi stenoza göstermede yetersiz kalmaktadır. MRA dezavantajları arasında çekim süresinin uzun olması, pahalı olması, kalp pili ve diğer implantlara uyum sorunları yer almaktadır. Ayrıca kapalı alan klostrofobisi olan hastalar çekim işlemini tolere edememektedir. Godilinyuma bağlı nadiren de olsa kontrast nefropatisi gelişebilmektedir.

#### **5.2.4. Konvansiyonel DSA**

Günümüzde DUS, BTA ve MRA kullanımının yaygınlaşması ile konvansiyonel DSA'nın tanı amacıyla kullanımı son derece azalmıştır. Ancak özellikle infrapopliteal lezyonların görüntülenmesinde hala altın standart görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme ile eş zamanlı müdahaleye de olanak vermesi diğer görüntüleme yöntemlerine göre avantajları arasındadır. Kontrast maddeye bağlı nefropati riski bulunmaktadır.

#### **5.2.5. Karbondioksit Anjiyografi**

Kontrast madde alerjisi olanlarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda kullanılabilir. Görüntü kalitesi kontrastlı DSA'ya göre distal damarlara geçildikçe bozulmaktadır.

### **6. PROGNOZ**

Periferik arter hastalığına diğer aterosklerotik damar hastalıkları sıklıkla eşlik etmektedir. İntermittan kladyasyonu periferik arter hastalarında MI, iskemi ve vasküler ölüm oranı yıllık tahmini %5-7 arasındadır. Periferik arter hastalarının en sık ölüm nedeni KAH ve SVH'dir.(Bauersachs et al., 2019) KETİ olan hastalarda 1 yıllık ölüm riski %25 kadardır. (Criqui & Aboyans, 2015) İntermittan kladyasyonu hastalarda majör ampütasyon oranı 5 yılda %1-3 arasındadır. Kritik bacak iskemisi varlığında bu oran 1 yılda %50 civarındadır.(Norgren et al., 2007)

### **7. TEDAVİ**

PAH tedavisinde amaç semptomların giderilmesi, ağrısız ve maksimum yürüme mesafesinin artırılması, ekstremitte kaybının önlenmesi ve kardiyovasküler risklerin azaltılmasıdır.

#### **7.1. Risk Faktörlerinin Yönetimi**

Yaşam şekli değişiklikleri arasında akdeniz tipi diyet, orta derece alkol alımı ve düzenli egzersizin PAH gelişimini azalttığı bildirilmektedir.

Periferik arter hastalığının tüm evrelerinde önlenebilir aterosklerotik risk faktörlerinin ortadan kaldırılması öncelikli tedavi planı içerisinde bulunmalıdır.

### **7.1.1. Sigaranın bırakılması**

Sigara alışkanlığı PAH için en güçlü risk faktörlerinden biridir. PAH tanısı alan hastaların üçte birinden fazlası yine de sigara tüketmeye devam etmektedir. Sigaranın bırakılması hem kardiyovasküler olaylar hem de ekstremitte kaybı üzerine olumlu yönde etki etmektedir. Sigaranın bırakılmasından 10 yıldan sonra risk normale dönmektedir. (Armstrong et al., 2014)

### **7.1.2. Diyabet regülasyonu**

DM varlığında PAH artmış amputasyon riski ile beraberdir. Bu sebeple DM hastalarda glisemik kontrolün iyi yapılması gerekmektedir. Hedef HbA1c düzeyi  $<7\%$  olması amaçlanmalıdır. ("6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021," 2021)

### **7.1.3. Lipid düşürücü tedavi**

Periferik arter hastalarında *statin* kullanımının hem mortalite hem de amputasyon riskinde azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar *PCSK9 inhibitörleri*'nin periferik arter hastalarında hem kardiyovasküler olayların önlenmesinde hem de ekstremitte kaybı riskini azaltmada faydalı olduğunu göstermektedir. Periferik arter hastalarında lipid düşürücü tedavide hedef LDL kolesterolün  $<70$  mg/dL olması (başlangıç LDL seviyesi 75-135 mg/dL olanlarda  $50\%$  azaltmak) şeklindedir. Statin tedavisi ile yeterli yanıt alınamayan hastalarda *ezetimib* tedaviye eklenmesi önerilmektedir. (Bonaca et al., 2018; Kumbhani et al., 2014)

### **7.1.4. Hipertansiyon kontrolü**

Periferik arter hastalığı olanlarda HT tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (*ramipril*) kullanımının kardiyovasküler olaylarda azalma ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunun yanı sıra anjiyotensin reseptör blokörlerinin benzer şekilde etki ettiğine dair çalışmalar bulunmaktadır. Kalsiyum kanal blokörleri periferik vazodilatasyona sebep oldukları için periferik arter hastalığı olan hastalarda HT kontrolü için tercih edilmelidir. (Östergren, 2004)

## 7.2. Egzersiz Tedavisi

İntermittan kladikasyo olan hastalarda yürüme egzersizinin ağrısız yürüme mesafesini arttırdığı bildirilmektedir. Yürüme egzersiz tedavisinde en az 6 ay boyunca haftada en az 3 kez maksimum ağrıyı tolere edecek şekilde 30 dakikadan fazla yürüme en etkili yöntemdir. Erişilebilir olması durumunda “Gözetimli Egzersiz Programı” daha etkin sonuçlar verebilmektedir. (Hageman, Fokkenrood, Gommans, Van Den Houten, & Teijink, 2018)

Egzersiz tedavisi ile yapılan çalışmalarda intermittan kladikasyolu hastaların hem ağrısız yürüme mesafesini hem de maksimum yürüme mesafesinin arttığı bildirilmektedir. Bunun yanısıra femoro-popliteal hastalık nedeniyle greftleme yapılan hastalarla ilgili bir klinik araştırmada greft açıklığının üzerine olumlu sonuçlar elde edilmiştir. (Kobayashi et al., 2021)

Egzersiz tedavisinin semptomları iyileştirmenin ötesinde eşlik eden kardiyovasküler olayları azatma üzerine etkisi net olarak tarif edilememiştir. Kronik uzuv tehdit edici iskemi durumunda egzersiz tedavisi uygun değildir. Ancak revaskülarizasyon uygulandıktan sonra uygulanabilir. (Jakubsevičienė et al., 2014)

## 7.3. Antiagregan tedavi

Antiagregan ilaçların kardiyovasküler olayları önlemedeki faydaları bilinmektedir. Bu nedenle periferik arter hastalığının tüm evrelerinde antiagregan kullanımı önerilmektedir. PAH ile ilişkili ekstremitte olaylarını azaltma üzerine etkinlik açısından yapılan araştırmalar *klopidogrel*'in, *aspirin*'den daha iyi olduğunu ortaya koymaktadır. Revaskülarizasyon sonrası ilk bir ayda ikili antiagregan tedavi kullanımı önerilmektedir. Bunun dışında ikili antiagregan tedavinin kanama riskini arttırmasından dolayı yarar/zarar oranı gözetilerek kullanımı önerilmemektedir. (Berger, Krantz, Kittelson, & Hiatt, 2009; Kaplovitch, Rannelli, & Anand, 2019; Tsigkou, Siasos, Rovos, Tripyla, & Tousoulis, 2018)

Antiagregan tedavi ile düşük doz antikoagülan tedavi birlikteliği üzerine yapılan bir klinik çalışma (*aspirin + rivaroksaban*) umut verici sonuçlar vermiştir. Bu çalışmanın sonucunda hem kardiyovasküler hem de ekstremitte ile ilişkili olaylarda azalma saptanmıştır. (Eikelboom et al., 2017)

## **7.4. Vazo-aktif ilaçlar**

*Silostazol* (fosfodiesteraz tip 3 inhibitörü) etki mekanizması tam olarak belli olmamasına karşın; yürüme mesafesini yaklaşık %50 kadar ya da 42 metre arttırmaktadır. Semptomatik tüm periferik arter hastalığı kullanılması önerilmektedir. (Bedenis et al., 2014)

*Pentoksifilin* uzun yıllarca periferik arter hastalığı tedavisinde vazo-aktif ajan olarak kullanılmasına karşın günümüzde periferik arter hastalığı üzerine etkinliğinin olmaması nedeniyle kullanımı önerilmemektedir. (Stevens et al., 2012)

## **7.5. Revaskülarizasyon**

Periferik arter hastalarında semptomların iyileşmesi ve ekstremitte kaybının önlenmesi için en iyi tedavi seçeneği revaskülarizasyondur. Revaskülarizasyon endovasküler ya da açık cerrahi olarak yapılabilmektedir. Endovasküler yöntemler arasında balon anjioplasti, stentleme, aterektomi gibi seçenekler bulunmaktadır. Cerrahi revaskülarizasyon için ise bypass greftleme operasyonları yapılabilmektedir.

### **7.5.1. İntermittan Klodikasyo Tedavisinde**

#### **Revaskülarizasyon**

İntermittan klodikasyolu hastaların 5 yıllık takiplerinde %10-15'inde KETİ geliştiği bilinmektedir. İntermittan klodikasyolu hastalarda revaskülarizasyonun amacı hastanın semptomlarında iyileşme, yürüme mesafesinin arttırmaktır. İntermittan klodikasyolu hastalarda yapılan bir araştırmada endovasküler revaskülarizasyon ile egzersiz tedavisi karşılaştırılmıştır. Bu araştırmanın sonucunda endovasküler revaskülarizasyon uygulanan hastalarda yürüme mesafesinin ilk 6 ayda daha iyi olmasına karşın 12. aydan sonra yürüme mesafesindeki farkın olmadığı ortaya konmuştur. Bu sebeple intermittan klodikasyolu hastalarda revaskülarizasyon öncesi hasta dikkatlice değerlendirilmelidir. En az 6 ay süre ile egzersiz tedavisi ile birlikte medikal tedavi almasına rağmen hastanın günlük aktivitelerini kısıtlayan klodikasyo varlığında revaskülarizasyon yapılması önerilmektedir. Hastanın günlük aktivitelerinin kısıtlanması en iyi hasta tarafından tanımlanır. Bu sebeple intermittan klodikasyolu hastaların tedavi yönetimi hasta bazlı ayarlanmalıdır. (Klaphake et al., 2018)



### **7.5.1.1. Aorto-İliak Hastalık**

İzole aorto-iliak lezyonlar intermittan kladikasyonun sık karşılan sebebidir. İliak arterlerdeki kısa segment darlık ya da tıkanıklıkları içeren lezyonların tedavisinde endovasküler tedavi düşük komplikasyon ve yüksek açık kalma oranına sahip olması nedeniyle öncelikli olarak düşünülmelidir. İlio-femoral tutulumun varlığında hibrid yaklaşım; iliak lezyona endovasküler, femoral bölgeye endarterektomi ya da bypass cerrahisi önerilmektedir. İnfra-renal aortayı içeren lezyonlarda kaplı stentler ile endovasküler yaklaşım önerilmektedir. Renal arter ve iliak arterlere uzanım gösteren lezyonlarda aorto-bifemoral bypass cerrahisi endikasyonu mevcuttur. Bu lezyonlarda endovasküler tedavinin uzun dönem açık kalma oranları düşüktür. Aorto-iliak tıkanıklıkta intra-abdominal cerrahi açısından enfeksiyon gibi risk oluşumu varsa ekstra anatomik bypass cerrahisi yapılabilmektedir. Bu amaçla aksillo-bifemoral bypass cerrahisi akılda tutulmalıdır.(Indes et al., 2013).

### **7.5.1.2. Femoro-Popliteal Hastalık**

İntermittan kladikasyo olan hastalarda sık görülen diğer tutulum bölgesidir. Aorto-iliak lezyonların aksine femoro-popliteal bölgenin hareketliliği sebebiyle endovasküler tedavinin başarı oranları düşüktür. Profunda femoral arterin akımı yeterli ise ilk planda egzersiz tedavisi düşünülmeli; egzersiz tedavisi ile semptomatik rahatlama olmaması durumunda revaskülarizasyon düşünülmelidir. Endovasküler tedavi yöntemleri açısından ilaçlı balon anjioplasti ve aterektomi ile stent uygulamalarına kıyasla daha olumlu sonuçlar alınabilse de mevcut klinik çalışmalar femoro-popliteal bypass cerrahisinin uzun dönem sonuçlarının daha iyi olduğu yönündedir. Kısa lezyon varlığında ya da cerrahi riski arttıran komorbidite varlığında endovasküler tedavi öncelikli olarak düşünülmelidir. Femoro-popliteal bypass cerrahisinde ise greft seçiminde büyük safen venin tercih edilmesi önerilmektedir. Yapılan çalışmalar safen ven greftinin 5 yıllık açık kalma oranının sentetik greftlere kıyasla üstün olduğunu göstermektedir. (Klinkert, Post, Breslau, & Van Bockel, 2004).

## 7.5.2. KETİ Tedavisinde Revaskularizasyon

Ekstremitte canlılığını tehdit eden klinik durumlar yeni tanımlama ile tek bir çatı altında toplanmıştır. Daha önceden tarif edilen kritik bacak iskemisinde ekstremitte kayıbdaki tek risk ekstremitte perfüzyonunun şiddetli olarak bozulması olarak değerlendirilmekteydi. KETİ tanımında ise; ekstremitte canlılığında ana faktörün ekstremitte perfüzyonu olmasının yanı sıra eşlik eden diyabetik ayak yarası ya da enfeksiyon varlığını da içerecek tedavi yöntemlerini kapsamaktadır.

KETİ varlığında hastaya yaklaşım için günümüzde PLAN yaklaşımı uygulanmaktadır (P=Patient risk, L=Limb severity, AN=Anatomic pattern). (Conte et al., 2019)

Kronik ekstremitte tehdit edici iskemisi olan hastalar çoğunlukla ileri yaş, eşlik eden hastalıklar ve kırılmalığa sahiptirler. KETİ tedavisinin ana amacı ağrının giderilmesi, yaraların iyileşmesi ve fonksiyonel ekstremitenin korunmasını içermektedir. KETİ olan hastalarda revaskularizasyon yaklaşımları morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Bu sebeple hastaya ait risklerin ve uzun dönem yaşam beklentisinin işlem öncesi ortaya konması gereklidir. Yapılması planlanan revaskularizasyon açısından riskli ya da yaşam beklentisi düşük olan hastalarda primer amputasyon veya palyatif tedaviler uygulanabilir.

KETİ durumunda ekstremitte tehdidin ortaya konması için WIFI sınıflaması kullanılması önerilmektedir. WIFI sınıflamasına aşağıda değinilmiştir.

Kronik ekstremitte tehdit edici iskemi hastalarında etkilenen ekstremitedeki hastalığın anatomik paterni ve şiddetini değerlendirmek için GLASS sistemi ile sınıflanması önerilmektedir. GLASS sistemine aşağıda değinilmiştir.

### WIFI sınıflaması

Kronik ekstremitte tehdit edici iskeminin şiddetini ve riskini tanımlamak için kullanılmaktadır. İstirahat ağrısı (hemodinamik olarak doğrulanmış; AKİ <0,40, ayak bileği basıncı <50mmHg, ayak parmağı basıncı <30mmHg, TcPO2 <30mmHg) varlığında, diyabetik ayak ülseri varlığında, 2 haftadan uzun süredir iyileşmeyen alt ekstremitte ya da ayak ülseri varlığında veya ayağın ya da alt ekstremitenin herhangi bir kısmını içeren gangren

varlığında başlangıçta WIFI sınıflaması yapılması önerilmektedir. WIFI sınıflaması yara (W=wound), iskemi(I=ischemia) ve ayak enfeksiyonu (FI=foot infection) içeren ekstremitte tehdidinden sorumlu faktörleri içermektedir. Her bir faktör dört kategoriye ayrılır. (Tablo 2)

**Tablo 2:** WIFI sınıflaması (Mills et al., 2014)

Bileşen	Skor	Açıklama		
W (Yara)	0	Ülser yok (İskemik istirahat ağrısı)		
	1	Küçük yüzeysel ülser (ekstremitte distali veya ayakta gangren olmayan)		
	2	Derin ülser (kemik, eklem ya da tendonun açığa çıktığı ve/veya parmaklarla sınırlı gangrenöz değişiklikler)		
	3	Çok derin ülser (tam kat topuk ülseri ve/veya kalkaneus tutulumu ve/veya geniş gangren)		
I (İskemi)		AKI	ABB (mmHg)	APB veya TcO2
	0	≥0,80	>100	≥60
	1	0,60-0,79	70-100	40-59
	2	0,40-0,59	50-70	30-39
	3	≤0,40	<50	<30
FI (Ayak Enfeksiyonu)	0	Enfeksiyon belirti ya da bulguları yok		
	1	Cilt ve cilt altı dokuları ile sınırlı lokal enfeksiyon		
	2	Cilt ve cilt altı dokulardan daha derin enfeksiyon		
	3	Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu		

(AKI: Ayak bileği-kol indeksi, ABB: Ayak bileği basıncı, APB: Ayak parmağı basıncı, TcPO2: Transkutanöz oksijen basıncı)

WIFI sınıflaması ile ekstremitenin amputasyon açısından risk profili ortaya konulabilmektedir. Ekstremitte kurtarılabirliği öngörüldüğünde revaskularizasyon için uygun yaklaşım planı yapılması gerekmektedir. (Tablo 3)

**Tablo 3:** WIFI sınıflamasına göre amputasyon riski (Mills et al., 2014)

	İskemi-0				İskemi-1				İskemi-2				İskemi-3			
<b>W-0</b>	ÇD	ÇD	D	O	ÇD	D	O	Y	D	D	O	Y	D	O	O	Y
<b>W-1</b>	ÇD	ÇD	D	O	ÇD	D	O	Y	D	O	Y	Y	O	O	Y	Y
<b>W-2</b>	D	D	O	Y	O	O	Y	Y	O	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<b>W-3</b>	O	O	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
<b>FI</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>

(W=yara, FI=ayak enfeksiyonu, Y: yüksek risk, O: orta risk, D: orta risk, ÇD: çok düşük risk)

### **GLASS (Global Limb Anatomic Staging System)**

KETİ varlığında tıkanıklığın anatomik paternini ortaya koymak ve revaskülarizasyon için uygun yaklaşım tercihini belirlemek için GLASS sınıflaması kullanılmaktadır.

GLASS sınıflamasının temelinde ayağa doğrusal bir kan akış yolu sağlanması yer almaktadır. Ana hedef kasıktan ayağa kadar arteriyel akımın ulaşabileceği damar yolunun sağlanmasıdır. İnfra-inguinal bölgenin sınıflaması yapılırken inflow tıkanıklıklar ayrıca değerlendirilir (aorto-iliak ve ana femoral arterler). İnfow tıkanıklık varsa bunlar giderilmiş olarak sınıflama yapılır. (Tablo 4)

**Tablo 4:** GLASS sistemine göre inflow hastalık sınıflaması (Conte et al., 2019)

Evre 1	<ul style="list-style-type: none"><li>Ana iliak arter ve/veya eksternal iliak arter stenozu, ana iliak ya da eksternal iliak arterin herhangi birinde total oklüzyon (her ikisi değil), infra-renal aorta stenozu, veya bunların kombinasyonu</li></ul>
Evre 2	<ul style="list-style-type: none"><li>Aortanın kronik total oklüzyonu, ana iliak ve eksternal iliak arterin kronik total oklüzyonu, ana ve eksternal iliak arterin şiddetli yaygın hastalığı ve/veya &lt;6mm altında kalibrasyonu, eşlik eden anevrizmal hastalık, aorto-iliak sistemde şiddetli yaygın stent içi restenoz varlığı</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>A: Önemsiz ana femoral arter hastalığı</li><li>B: Önemli ana femoral arter hastalığı (&gt;%50 stenoz)</li></ul>

GLASS sınıflamasında evreleme yapılırken her bir segmentin evrelemesi o segment için kullanılan kriterlerden en ağır derecede var olanı kabul edilir. Kalsifikasyon çok ciddi ise evrelemeyi bir üste çıkarır. İnfamalleolar/pedal hastalık tanımlayıcı; peroneal arter uç dalları dahil infamalleolar damarlar vasıtasıyla ayağa ulaşan outflow damarların durumunu tanımlar. (Tablo 5)

**Tablo 5:** İnframalleolar/pedal tanımlayıcı (Conte et al., 2019)

P0	Ayak bileğinden ayağa geçen hedef arter vardır, pedal ark sağlamdır
P1	Ayak bileğinden ayağa geçen hedef arter vardır, pedal ark şiddetli hasta ya da yoktur
P2	Ayak bileğinden ayağa geçen hedef arter yoktur

Yüksek kaliteli anjiyografik görüntüler eşliğinde hedef arteriyel yolun seçilmesinden sonra femoro-popliteal ve infra-popliteal segmentlerin dereceleri belirlenir. (Tablo 6-7)

**Tablo 6:** GLASS sistemine göre femoro-popliteal(FP) hastalık evrelemesi (Conte et al., 2019)

FP Evre 0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hafif ya da önemsiz hastalık (&lt;%50)</li></ul>
FP Evre 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Süperfisyal femoral arterin 1/3'ünden kısa (10 cm) hastalık</li><li>• “Flush” oklüzyon olmadığı sürece fokal kronik total oklüzyonu (&lt;5 cm) içerebilir</li><li>• Hafif ya da önemsiz popliteal arter hastalığı</li></ul>
FP Evre 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Süperfisyal femoral arterin 1/3-2/3 arası (10-20 cm) hastalık</li><li>• “Flush” oklüzyon olmaksızın &lt;1/3'ü (10 cm) kronik total oklüzyon içerebilir</li><li>• Trifikasyonu içermeyen fokal popliteal arter stenozu (&lt;2 cm)</li></ul>
FP Evre 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Süperfisyal femoral arterin 2/3'ünden uzun (&gt;20 cm) hastalık,</li><li>• &lt;20 cm “flush” oklüzyon ya da 10-20 cm uzunluğunda “non-flush” kronik total oklüzyon içerebilir</li><li>• Trifikasyonu içermeyen kısa popliteal stenoz (2-5 cm)</li></ul>
FP Evre 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• &gt;20 cm uzun Total süperfisyal femoral arter oklüzyonu</li><li>• Trifikasyona uzanan ya da &gt;5 cm popliteal arter hastalığı</li><li>• Herhangibir popliteal kronik total oklüzyon</li></ul>

**Tablo 7:** GLASS sistemine göre infra-popliteal(IP) hastalık evrelemesi (Conte et al., 2019)

IP Evre 0	<ul style="list-style-type: none"><li>• Primer hedef arteriyel yolda hafif ya da önemsiz hastalık</li></ul>
IP Evre 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tibial arterde fokal stenoz (&lt;3 cm)</li></ul>
IP Evre 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam damar uzunluğunun 1/3 içeren stenoz</li><li>• Fokal kronik total oklüzyon içerebilir (&lt;3 cm)</li><li>• Tibio-peroneal trunkus ya da tibial damar orjinini içermeyen</li></ul>
IP Evre 3	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam damar uzunluğunun 2/3'üne kadar hastalık</li><li>• Damarın 1/3'üne kadar kronik total oklüzyon (tibial damar orjinini içerebilir ama tibio-peroneal trunkusu içermeyen)</li></ul>
IP Evre 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Toplam damar uzunluğunun &gt;2/3 yaygın stenoz</li><li>• Damar uzunluğunun &gt;1/3 kronik total oklüzyonu (damar orjinini içerebilir)</li><li>• Tibio-peroneal trunkusun herhangi bir kronik total oklüzyonu (Anterior tibial arter hedef arter değil ise)</li></ul>

Ekstremitte bazlı açıklık kritik bacak iskemisinde revaskularizasyon yaklaşımları arasında daha doğrudan karşılaştırmaya izin veren önemli bir yeni kavramdır. Cerrahi veya endovasküler girişim öncesi ekstremitte bazlı açıklığı tahmin etmek revaskularizasyon stratejisinin belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır. GLASS evrelemesi ani teknik başarısızlık ve 1 yıllık ekstremitte bazlı açıklık olasılığına göre 3 evreden oluşmaktadır. (Tablo 8)

**GLASS Evre I:** Düşük düzeyde karmaşık hastalık: Beklenen ani teknik başarısızlık olasılığı <%10 ve 1 yıllık ekstremitte bazlı açıklık olasılığı>%70

**GLASS Evre II:** Orta düzeyde karmaşık hastalık: Beklenen ani teknik başarısızlık olasılığı <%20 ve 1 yıllık ekstremitte bazlı açıklık olasılığı %50-70

**GLASS Evre III:** Yüksek düzeyde karmaşık hastalık: Beklenen ani teknik başarısızlık olasılığı > %20; veya 1 yıllık ekstremitte bazlı açıklık olasılığı <%50

**Tablo 8:** GLASS evresinin belirlenmesi (Conte et al., 2019)

	IP Evre 0	IP Evre 1	IP Evre 2	IP Evre 3	IP Evre 4
FP Evre 4	III	III	III	III	III
FP Evre 3	II	II	II	III	III
FP Evre 2	I	II	II	II	III
FP Evre 1	I	I	II	II	III
FP Evre 0	NA	I	I	II	III

(NA= Uygunsuz, I= Düşük düzeyde karmaşık hastalık, II= Orta düzeyde karmaşık hastalık, III= Yüksek düzeyde karmaşık hastalık)

KETİ varlığında önce ekstremite tehdidi WIFI sınıflaması ile değerlendirilir. Ekstremitte kurtarılabilceği öngörülmesi durumunda hastanın uygulanacak revaskülarizasyon işlemleri ve 2 yıllık sağ kalım yönünden değerlendirilmesi yapılır. Revaskülarizasyon planlaması için uygun olan hastalarda girişim planı için GLASS sistemi ile hastalığın anatomik evrelemesi yapılır. Revaskülarizasyona uygun olan hastalarda endovasküler ya da açık cerrahi revaskülarizasyon yapılır.

### **7.5.2.1. Aorto-iliak hastalık**

İzole aorto-iliak oklüzyon nadiren kronik ekstremite iskemisine sebep olsa da KETİ olan hastalarda daha aşağı segment oklüzyonuna sıklıkla eşlik eder. KETİ olan hastada aorto-iliak hastalığın varlığı femoral nabzın alınamaması, DUS'de common femoral arter dalga formunun zayıflaması, aorto-iliak arterlerde veya common femoral arterde anjiyografik olarak  $>50$  stenozun varlığı, istirahatatta aorta ile common femoral arter arasında  $>10$  mmHg sistolik gradient olması durumunda düşünülür. KETİ olan hastalarda önce inflow hastalığa yönelik revaskülarizasyon planlanır. Seçilecek prosedürün karmaşıklığı perioperatif mortalite ve morbiditeyi arttırmaktadır. Bu sebeple anatomik olarak uygun hastalarda öncelikle endovasküler revaskülarizasyon denenmelidir. Bu amaçla perkütan anjiyografik balon ve stent uygulamaları başarılı sonuç vermektedir. Öte yandan riski düşük hastalarda şiddetli iskemi varlığında (WIFI iskemi evresi 2 ve 3) açık cerrahi bypass yapılması önerilmektedir. Anatomik olarak uygun vakalarda common femoral endarterektomi yapılabilmektedir. Uzun dönem açıklık oranları başarılıdır. Endovasküler tedaviler ile hibrit olarak yapılabilir. Cerrahi tedavide profunda femoral arteri içeren hastalık durumunda profundoplasti ya da bypass greftleme önemlidir. (Chiu, Davies, Nightingale, Bradbury, & Adam, 2010; Jongkind, Akkersdijk, Yeung, & Wisselink, 2010)

### **7.5.2.2. Femoro-popliteal hastalık**

İzole süperfisiyal femoral arter oklüzyonu nadiren KETİ'ye sebep olmasına rağmen KETİ olan hastalarda sıklıkla eşlik etmektedir. Femoro-popliteal hastalığın revaskülarizasyonunda hastanın perioperatif riski düşük ve 2 yıllık yaşam beklentisi  $>50$  ise endovasküler ya da açık cerrahi revaskülarizasyon yapılmalıdır. Hastaların WIFI sınıflaması ve GLASS sistemine göre endovasküler ya da açık cerrahi revaskülarizasyon kararı

verilir. Açık cerrahi için safen ven greftinin kullanılabilirliği önemlidir. Safen ven greftinin uzun dönem açık kalma oranı sentetik greftlere kıyasla son derece iyidir. Hastaya endovasküler girişim planlanırken cerrahi anastomoz bölgelerinin korunması son derece önemlidir. Endovasküler tedavide balon anjioplasti ve aterektomi kullanılmaktadır. Femoro-popliteal bölgede stent uygulamasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Femoro-popliteal hastalığın revaskülarizasyonunda hastanın perioperatif riski yüksek ve 2 yıllık yaşam beklentisi  $<50$  ise endovasküler tedavi tercih edilmelidir. (Ambler, Radwan, Hayes, & Twine, 2014)

### **7.5.2.3. İnfrapopliteal hastalık**

Genellikle diyabetik hastalarda daha sık karşılaşılmaktadır. Plantar arkın görüntülemesi için DSA yapılması gerekmektedir. Şiddetli tutulumun olduğu hastalarda (GLASS sistemi P2) pedal ark oklüzyonu durumunda; etkili revaskülarizasyon oldukça güçtür. İnfrapopliteal uzun segment lezyonlarda açık cerrahi bypass olumlu sonuçlar verebilmektedir. Cerrahi riski yüksek ve yaşam beklentisi düşük hastalarda öncelikli olarak endovasküler revaskülarizasyon tedavi tercih edilmelidir.(Fanelli & Cannavale, 2014; Kawarada et al., 2012)

## **7.6. AMPÜTASYON**

Kritik bacak iskemisi olan hastalarda nekrotik dokuların ortadan kaldırılmasına yönelik minör ampütasyon sıklıkla uygulanmaktadır. Revaskülarizasyona uygun anatomik patern olmaması durumunda ya da infeksiyöz gangren, derin nekrotik yara varlığında, ayrıca hastanın eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle primer ampütasyon gerekebilmektedir. Revaskülarizasyonun başarısız olması ya da başarılı revaskülarizasyona rağmen ekstremitte bulgularında kötüleşme olması durumunda da sekonder ampütasyon uygulanması gerekmektedir.(Long et al., 2020; Rudofker, Hogan, & Armstrong, 2018)



## KAYNAKLAR

6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. (2021). *Diabetes Care*, 44(Supplement 1), S73-S84. doi:10.2337/dc21-s006
- Aboyans, V., Criqui, M. H., Abraham, P., Allison, M. A., Creager, M. A., Diehm, C., . . . Treat-Jacobson, D. (2012). Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index. *Circulation*, 126(24), 2890-2909. doi:10.1161/cir.0b013e318276fbc
- Aboyans, V., Ricco, J.-B., Bartelink, M.-L. E. L., Björck, M., Brodmann, M., Cohnert, T., . . . Zamorano, J. L. (2018). Editor's Choice – 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 55(3), 305-368. doi:10.1016/j.ejvs.2017.07.018
- Aday, A. W., Lawler, P. R., Cook, N. R., Ridker, P. M., Mora, S., & Pradhan, A. D. (2018). Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence. *Circulation*, 138(21), 2330-2341. doi:10.1161/circulationaha.118.035432
- Ambler, G. K., Radwan, R., Hayes, P. D., & Twine, C. P. (2014). Atherectomy for peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd006680.pub2
- Armstrong, E. J., Wu, J., Singh, G. D., Dawson, D. L., Pevec, W. C., Amsterdam, E. A., & Laird, J. R. (2014). Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*, 60(6), 1565-1571. doi:10.1016/j.jvs.2014.08.064
- Bauersachs, R., Zeymer, U., Brière, J.-B., Marre, C., Bowrin, K., & Huelsebeck, M. (2019). Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. *Cardiovascular Therapeutics*, 2019, 1-9. doi:10.1155/2019/8295054
- Bedenis, R., Stewart, M., Cleanthis, M., Robless, P., Mikhailidis, D. P., & Stansby, G. (2014). Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003748.pub4
- Berger, J. S., Krantz, M. J., Kittelson, J. M., & Hiatt, W. R. (2009). Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA*, 301(18), 1909. doi:10.1001/jama.2009.623
- Bonaca, M. P., Nault, P., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Pineda, A. L., Kanevsky, E., . . . Sabatine, M. S. (2018). Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering

- With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation*, 137(4), 338-350. doi:10.1161/circulationaha.117.032235
- Campia, U., Gerhard-Herman, M., Piazza, G., & Goldhaber, S. Z. (2019). Peripheral Artery Disease: Past, Present, and Future. *Am J Med*, 132(10), 1133-1141. doi:10.1016/j.amjmed.2019.04.043
- Chiu, K. W., Davies, R. S., Nightingale, P. G., Bradbury, A. W., & Adam, D. J. (2010). Review of direct anatomical open surgical management of atherosclerotic aorto-iliac occlusive disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 39(4), 460-471. doi:10.1016/j.ejvs.2009.12.014
- Conte, M. S., Bradbury, A. W., Kolh, P., White, J. V., Dick, F., Fitridge, R., . . . Wang, S. (2019). Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 58(1), S1-S109.e133. doi:10.1016/j.ejvs.2019.05.006
- Crawford, F., Welch, K., Andras, A., & Chappell, F. M. (2016). Ankle brachial index for the diagnosis of lower limb peripheral arterial disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(9). doi:10.1002/14651858.cd010680.pub2
- Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116(9), 1509-1526. doi:10.1161/circresaha.116.303849
- Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., Dagenais, G. R., Hart, R. G., Shestakovska, O., . . . Yusuf, S. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1319-1330. doi:10.1056/nejmoa1709118
- Fanelli, F., & Cannavale, A. (2014). Endovascular treatment of infrapopliteal arteries: angioplasty vs stent in the drug-eluting era. *European Radiology*, 24(4), 793-798. doi:10.1007/s00330-014-3094-0
- Fontaine, R., Kim, M., & Kieny, R. (1954). [Surgical treatment of peripheral circulation disorders]. *Helv Chir Acta*, 21(5-6), 499-533.
- Fowkes, F. G. R., Aboyans, V., Fowkes, F. J. I., McDermott, M. M., Sampson, U. K. A., & Criqui, M. H. (2017). Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives. *Nature Reviews Cardiology*, 14(3), 156-170. doi:10.1038/nrcardio.2016.179
- Gerhard-Herman, M. D., Gornik, H. L., Barrett, C., Barshes, N. R., Corriere, M. A., Drachman, D. E., . . . Walsh, M. E. (2017). 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

- Guidelines. *Circulation*, 135(12), CIR.000000000000. doi:10.1161/cir.0000000000000470
- Hageman, D., Fokkenrood, H. J., Gommans, L. N., Van Den Houten, M. M., & Tejjink, J. A. (2018). Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(4). doi:10.1002/14651858.cd005263.pub4
- Hamburg, N. M., & Creager, M. A. (2017). Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Artery Disease. *Circulation Journal*, 81(3), 281-289. doi:10.1253/circj.cj-16-1286
- Hiatt, W. R., Armstrong, E. J., Larson, C. J., & Brass, E. P. (2015). Pathogenesis of the Limb Manifestations and Exercise Limitations in Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116(9), 1527-1539. doi:10.1161/circresaha.116.303566
- Indes, J. E., Pfaff, M. J., Farrokhyar, F., Brown, H., Hashim, P., Cheung, K., & Sosa, J. A. (2013). Clinical outcomes of 5358 patients undergoing direct open bypass or endovascular treatment for aortoiliac occlusive disease: a systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther*, 20(4), 443-455. doi:10.1583/13-4242.1
- Jakubsevičienė, E., Vasiliauskas, D., Velička, L., Kubilius, R., Milinavičienė, E., & Vencloviėnė, J. (2014). Effectiveness of a New Exercise Program after Lower Limb Arterial Blood Flow Surgery in Patients with Peripheral Arterial Disease: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11(8), 7961-7976. doi:10.3390/ijerph110807961
- Jongkind, V., Akkersdijk, G. J., Yeung, K. K., & Wisselink, W. (2010). A systematic review of endovascular treatment of extensive aortoiliac occlusive disease. *J Vasc Surg*, 52(5), 1376-1383. doi:10.1016/j.jvs.2010.04.080
- Joosten, M. M., Pai, J. K., Bertoia, M. L., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Mittleman, M. A., & Mukamal, K. J. (2012). Associations Between Conventional Cardiovascular Risk Factors and Risk of Peripheral Artery Disease in Men. *JAMA*, 308(16), 1660. doi:10.1001/jama.2012.13415
- Kaplovitch, E., Rannelli, L., & Anand, S. S. (2019). Antithrombotics in stable peripheral artery disease. *Vascular Medicine*, 24(2), 132-140. doi:10.1177/1358863x18820123
- Kawarada, O., Fujihara, M., Higashimori, A., Yokoi, Y., Honda, Y., & Fitzgerald, P. J. (2012). Predictors of adverse clinical outcomes after successful

- infrapopliteal intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*, 80(5), 861-871. doi:10.1002/ccd.24370
- Klaphake, S., Buettner, S., Ultee, K. H., van Rijn, M. J., Hoeks, S. E., & Verhagen, H. J. (2018). Combination of endovascular revascularization and supervised exercise therapy for intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 59(2), 150-157. doi:10.23736/s0021-9509.18.10346-6
- Klinkert, P., Post, P. N., Breslau, P. J., & Van Bockel, J. H. (2004). Saphenous Vein Versus PTFE for Above-Knee Femoropopliteal Bypass. A Review of the Literature. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, 27(4), 357-362. doi:10.1016/j.ejvs.2003.12.027
- Kobayashi, T., Hamamoto, M., Okazaki, T., Honma, T., Iba, K., Takakuwa, T., . . . Takahashi, S. (2021). Effectiveness of continuous unsupervised exercise therapy after above-knee femoropopliteal bypass. *Vascular*, 29(3), 387-395. doi:10.1177/1708538120957488
- Kumbhani, D. J., Steg, P. G., Cannon, C. P., Eagle, K. A., Smith, S. C., Goto, S., . . . Bhatt, D. L. (2014). Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry. *European Heart Journal*, 35(41), 2864-2872. doi:10.1093/eurheartj/ehu080
- Long, C. A., Mulder, H., Fowkes, F. G. R., Baumgartner, I., Berger, J. S., Katona, B. G., . . . Nehler, M. R. (2020). Incidence and Factors Associated With Major Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 13(7). doi:10.1161/circoutcomes.119.006399
- McDermott, M. M., Ferrucci, L., Liu, K., Guralnik, J. M., Tian, L., Liao, Y., & Criqui, M. H. (2010). Leg Symptom Categories and Rates of Mobility Decline in Peripheral Arterial Disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(7), 1256-1262. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02941.x
- Mills, J. L., Conte, M. S., Armstrong, D. G., Pomposelli, F. B., Schanzer, A., Sidawy, A. N., & Andros, G. (2014). The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: Risk stratification based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI). *Journal of Vascular Surgery*, 59(1), 220-234.e222. doi:10.1016/j.jvs.2013.08.003
- Morley, R. L., Sharma, A., Horsch, A. D., & Hinchliffe, R. J. (2018). Peripheral artery disease. *Bmj*, j5842. doi:10.1136/bmj.j5842
- Norgren, L., Hiatt, W. R., Dormandy, J. A., Nehler, M. R., Harris, K. A., & Fowkes, F. G. R. (2007). Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral

- Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery*, 45(1), S5-S67. doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037
- Östergren, J. (2004). Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *European Heart Journal*, 25(1), 17-24. doi:10.1016/j.ehj.2003.10.033
- Rudofker, E. W., Hogan, S. E., & Armstrong, E. J. (2018). Preventing Major Amputations in Patients with Critical Limb Ischemia. *Current Cardiology Reports*, 20(9). doi:10.1007/s11886-018-1019-2
- Rutherford, R. B., Baker, J. D., Ernst, C., Johnston, K. W., Porter, J. M., Ahn, S., & Jones, D. N. (1997). Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised version. *Journal of Vascular Surgery*, 26(3), 517-538. doi:10.1016/s0741-5214(97)70045-4
- Singh, G. D., Armstrong, E. J., Waldo, S. W., Alvandi, B., Brinza, E., Hildebrand, J., . . . Laird, J. R. (2017). Non-compressible ABIs are associated with an increased risk of major amputation and major adverse cardiovascular events in patients with critical limb ischemia. *Vascular Medicine*, 22(3), 210-217. doi:10.1177/1358863x16689831
- Stevens, J. W., Simpson, E., Harnan, S., Squires, H., Meng, Y., Thomas, S., . . . Stansby, G. (2012). Systematic review of the efficacy of cilostazol, naftidrofuryl oxalate and pentoxifylline for the treatment of intermittent claudication. *British Journal of Surgery*, 99(12), 1630-1638. doi:10.1002/bjs.8895
- Tsigkou, V., Siasos, G., Rovos, K., Tripyla, N., & Tousoulis, D. (2018). Peripheral artery disease and antiplatelet treatment. *Current Opinion in Pharmacology*, 39, 43-52. doi:10.1016/j.coph.2018.01.011

## BÖLÜM 7

### KETOJENİK DİYET<sup>1</sup>

Dyt. Didem ÇAVUŞMİRZA<sup>2</sup> & Doç. Dr. Fulya TAŞÇI<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Bu çalışma, "Ketojenik Diyet" isimli yüksek lisans seminerinden kısaltılmıştır.

<sup>2</sup> Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi, Burdur, Türkiye, didemcvsmrz@gmail.com Orcid: 0000-0002-5814-5259

<sup>3</sup> Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Burdur, Türkiye, fulyatasci@mehmetakif.edu.tr Orcid: 0000-0002-4117-7406



## GİRİŞ

Beslenme, sağlığın ve gelişimin kritik bir parçasıdır (WHO, 2021). Yaşam boyu sağlıklı beslenmenin temel amacı; sağlıklı gebelik dönemini teşvik etmek, normal büyümeyi ve gelişmeyi sürdürmek, sağlıklı yaşlanmayı desteklemek, sağlıklı bir vücut ağırlığının korunmasına yardımcı olmak, genel sağlık ve esenliği devamını sağlamak ve bunu önleyen kronik hastalık risklerini azaltmaktır (Anon, 2021).

Diyet, Yunanca "*daita*", "yaşam tarzı" anlamına gelmektedir. Diyet ve beslenme alışkanlıkları; yaşam kalitesi, sağlık ve uzun ömür üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve coğrafi, dini, etik, kültürel davranışlardan etkilenmektedir (Klement ve Pazienza, 2019). Ancak, diyet aslında organizma tarafından tüketilen gıdaların toplamı iken, genellikle kilo vermeye odaklanan bir gıda rejimi olarak algılanmakta ve kabul edilmektedir (Klement ve Pazienza, 2019). Bilim insanları kilo yönetimi için tasarlanmış diyetlerin yanı sıra sağlık sorunlarını önlemek ve iyileştirmek amacıyla doğru vitamin, mineral ve diğer besinlerle sağlıklı tıbbi ve fonksiyonel diyetler oluşturmak için çeşitli diyet yaklaşımları üzerinde çalışmaktadır (Klement ve Pazienza, 2019).

Ketojenik diyet (KD), düşük karbonhidrat, yüksek yağ ve orta düzeyde protein içeren bir diyeti ifade etmektedir (Barzegar ve ark., 2021; Crosby ve ark., 2021). Çocukluk çağı epilepsilerinin ortalama dörtte biri ilaç tedavisine cevap vermemekte ve ilaç tedavisinin eksik kaldığı durumlarda ketojenik diyet tedavisi uygulanabilmektedir (Sariego-Jamardo ve ark., 2015). Ketojenik diyetin antiepileptik sistemi henüz tam anlamıyla çözülmemiş olsa da, keton cisimleri ve çoklu doymamış yağ asitlerinin önemli bir etkisi olduğu düşünülmektedir (Verma ve Trikha, 2018) Uzun süredir ilaca dirençli epilepsinin tedavisinde kullanılması yanı sıra (Barzegar ve ark., 2021), son zamanlarda obezite, diyabet ve karaciğer hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi amacıyla da uygulanmaktadır (Crosby ve ark., 2021). Temel olarak klasik KD, orta zincirli trigliserit diyeti, Modifiye Atkins diyeti ve düşük glisemik indeks tedavisini içeren bileşimlerinde bazı farklılıklar bulunan çeşitli KD türleri bulunmaktadır (Barzegar ve ark., 2021). Dünya genelinde ketojenik diyete olan ilgi hem bilim dünyasında hem de bireyler arasında artmaktadır. Bu ilginin artmasında medyanın da rolü büyüktür. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaygınlaşmaya başlayan diyet



tedavisi farklı uluslarda da önem kazanmıştır ve artık her ülkede ketojenik diyet tedavisi uygulaması yapan merkezler bulunmaktadır. Fakat her toplumda ketojenik diyetin uygulaması dini, kültürel ve yerel alışkanlıklara göre farklılaşabilmektedir. Örneğin Asya ülkelerinde pirinç toplum beslenmesinin temel besinidir. Toplumun belli beslenme düzenine bağlı kalarak uygulanabilecek ketojenik diyet oranı da 4:1 yerine 2:1 olarak tercih edilebilmektedir (Kossoff ve McGrogan, 2005).

Bu bölüm, ketojenik diyet ve çeşitleri, mekanizmaları, ketojenik diyetin uygulanması, diyetin faydalı olabileceği alanlar, kronik hastalıklar üzerindeki etkileri ve kullanımlarıyla ilişkili olası riskleri incelemek amacıyla hazırlandı.

## **1.KETOJENİK DİYETİN TARİHÇESİ**

Ketojenik diyet ilk olarak epilepsi hastalığını tedavi etmek üzere geliştirilen bir beslenme şekli olarak ortaya çıkmıştır (Goswami ve Meghwal, 2021). Çok eski zamanlardan beri epilepsi hastalarında malnütrisyon neden olmadan uygulanan açlık dönemleri bir tedavi olarak kullanılmıştır (Zarnowska, 2020). Açlık dönemlerinde vücutta görülen ketozis durumu nöbet kontrolü ile ilişkilendirilmiştir (Avin, 2021). Dr. Woodyatt vücudun ketozise girmesinin açlık haricinde çok düşük miktar karbonhidrat ve çok yüksek miktarda yağ içeren diyetlerin uygulanması sonucunda görüleceğini ifade etmiştir (Woodyatt, 1921). Mayo Clinic'ten Dr. Wilder vücutta ketonemi durumunun farklı yollarla sağlandığında da faydalarının görüleceğini belirtmiştir (Wilder, 1921). Aynı zamanda karbonhidrat miktarı düşük, yağ miktarı yüksek bu diyetlere ketojenik diyet tanımlamasını yapmıştır (Sampaio, 2016). Çocuk doktoru olan Peterman, ketojenik diyeti formüle etmiş ve epilepsi hastası olan çocuklarda diyet tedavisinin başarılı sonuçlar elde etmiştir (Peterman, 1925). Ancak, antikonvülsan ilaçlar keşfedildikten sonra ketojenik diyet tedavisi popülerliğini kaybetmiştir (Zarnowska, 2020). Yirminci yüzyılın sonlarına doğru iki yaşında epilepsi hastası bir çocuk olan Charlie'nin hayat hikayesi Amerika Birleşik Devletleri'nde bir programda yayımlandıktan sonra ketojenik diyete olan ilginin arttığı gözlemlenmiştir. Charlie'nin babası oğlunun tedavisi için araştırmalar yaparken ketojenik diyet ile karşılaşmış ve Johns Hopkins Hastanesi'nde ketojenik diyet tedavisi sonucu Charlie'de nöbetlerin

görülmediği belirlenmiştir. Oğlunun hastalığında faydalandığı ketojenik diyeti başka insanlara tanıtılabilmek için Charlie Vakfı'nı kurmuş ve bu süreçlerden sonra ketojenik diyet ile ilgili yapılan bilimsel araştırmalarda çok hızlı bir artış görülmüştür (Sampaio, 2016).

## 2.KETOJENİK DİYET VE ÇEŞİTLERİ

Ketojenik diyet, günde 20 gram'dan az karbonhidrat, yüksek miktarda yağ ve orta miktarda protein alımını içeren ve temel amacı insülin seviyesi ile birlikte kan şekeri seviyesini düşürmek olan bir diyettir (Verma ve Trikha, 2018).

İnsan vücudu hayati fonksiyonlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinim duymakta ve ihtiyacı olan bu enerjiyi ise farklı yollardan sağlayabilmektedir. Bunlardan birisi de keton cisimlerinin metabolizasyonu sonucu enerji üretimidir. Ketojenik diyet keton cisimlerinin vücut tarafından kullanılmasını ve üretimini arttırmayı hedefleyen bir diyet çeşididir (Longo ve ark., 2019). Genel olarak "keto" olarak da ifade edilen ketojenik diyet "ketosis" in kısaltmasıdır ve vücudunuzun yakıt için şeker yerine yağ yaktığı bir metabolik durumdur. Yağın parçalanması sonucu açığa çıkan ketonlar, vücut ve beyin için birincil enerji kaynağı olarak glikozun yerini almaktadır. Böylece vücut, yakıt olarak keton cisimlerini kullanmaya başlamakta ve adenosin trifosfat (ATP) keton cisimleri tarafından üretilmektedir (Alharbi ve Al-Sowayan, 2020). Bu beslenme düzeni, ketosis veya keton üretimini tetiklemeyi amaçlar ki bunlar, yağ asitlerini doğrudan metabolize edemeyen nöronlar ve diğer hücre türleri için alternatif bir enerji kaynağı olarak hizmet eder. İdrarda keton seviyeleri sıklıkla diyete uyumun bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (Crosby ve ark., 2021). Ketojenik diyet, karbonhidratın kısıtlanmasıyla kullanılan **enerjinin  $\leq$  %10'una** düşüren çok yüksek yağlı bir diyet profili çizmektedir. Karbonhidratlarda yapılan bu kısıtlama sonucunda yağ asitleri metabolize olarak keton cisimleri oluşmaktadır. Ketojenik diyet, büyüme ve gelişme için yeterli protein sağlar. Ancak, metabolik gelişim için karbonhidrat yeterli değildir. Bu nedenle, enerji çoğunlukla diyetle alınan yağdan ve vücut yağının kullanılmasından elde edilir. Toplam kaloringin yaklaşık %90'ını yağdan, %6'sını proteinden ve %4'ünü karbonhidratlardan sağlanmaktadır. Günlük protein miktarı büyüme ve gelişme için gerektiği miktarda olmalıdır (Ułamek-Kozioł ve ark., 2019;

Rusek ve ark., 2019). Proteini sınırlamak da önemlidir, çünkü birçok çalışmada fazla proteinin glikoza dönüştüğü ve kan şekeri seviyesini yükseltebileceği kanıtlanmıştır (Verma ve Trikha, 2018).

Glikoz varlığı azaldığında glukoneogenez ve ketogenez devreye giren iki süreçtir. Çok düşük karbonhidrat alımı (günde <50 g), karaciğere, kaslara ve beyne giden glikoz arzının azalmasıyla glikojen olarak depolanan glikoz miktarında düşüşe neden olur. Glikoz varlığı sınırlandığında, vücut glukoneogenez adı verilen süreci aktive eder. Glukoneogenez (endojen glikoz üretimi) ve glikoliz (glikozun parçalanması) aynı anda ve karşılıklı (biri yüksekse, diğeri düşük veya tam tersi) olarak her zaman gerçekleşen süreçlerdir. Glukoneogenezde glikoz sentezi için gerekli olan birincil karbon; laktik asit, gliserol ve alanin ve glutamin amino asitlerinden gelir (Brouns, 2018).

Glikoneogenez yoluyla endojen glikoz üretimi, vücudun esas olarak glikoza dayanan hücrelerin glikoz ihtiyaçlarını karşılamak için çok düşük kaldığında yakıt olarak, glikoza alternatif olarak keton cisimleri üretilir. Bu durumda, kandaki insülin seviyeleri düşer, yağ ve glikoz depolaması için uyarıyı keskin bir şekilde azaltır. Genellikle kilonun korunması ve diyabet risk faktörlerinin azaltılması için yüksek yağlı bir diyet önerilirken başvurulur. Yağ asitlerinin sürekli olarak arttığı bu durumda, tüm yağ asitleri tamamen yanmayacaktır. Daha sonra asetoasetik asit (asetoasetat) oluşturulur ve daha sonra ketonlar  $\beta$ -hidroksibutirik asit (BHB) ve asetona dönüştürülür. Bu nedenle ketonlar “elektrik kesintisi olduğunda devreye giren bir tür acil durum jeneratörü” olarak kabul edilmektedir (Brouns, 2018).

Ketojenik diyet uygularken, her gün yiyeceklerden kana geçen glikoz miktarı, karaciğer ve kaslardaki glikojen depolarını korumak için yetersiz kalmaktadır. Bu, glikojen depolarının ve glikoz salınımının azalmasına, sonuç olarak kan glikoz seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. Vücut bunu stres olarak algılamakta, öncelikle merkezi sinir sistemi ve alyuvarlar için gerekli olan glikozun kullanımını mümkün olduğunca engellemek amacıyla yağ asitlerini yakması için elinden geleni yapmaktadır. Bu durum, insülinde keskin bir düşüş ve stres hormonlarının artmasıyla sağlanır. Yağ asitlerinin aşırı artması sonucu, kısmen tamamlanmamış bir metabolizmaya yol açar ki üretilen asetil-CoA'nın bir kısmından ketonlar üretilir (ketogenez). Bu ketonlar daha sonra beyin ve kaslar tarafından glikoz yerine alternatif bir yakıt

kaynağı olarak kullanılabilir. Yağ asitleri kan-beyin bariyerini geçemezken, glikoz ve ketonlar kan beyin bariyerini geçebilmektedir ve için bu beyin için çok önemlidir. Glikoz eksikliği durumunda, beyin hücreleri ve nöronlar ketonları alternatif bir yakıt kaynağı olarak kullanabilirler. Ayrıca, glukoneogenez yoluyla glikoza dönüştürülen amino asitlerin küçük ila orta düzeyde katkısı vardır (Brouns, 2018).

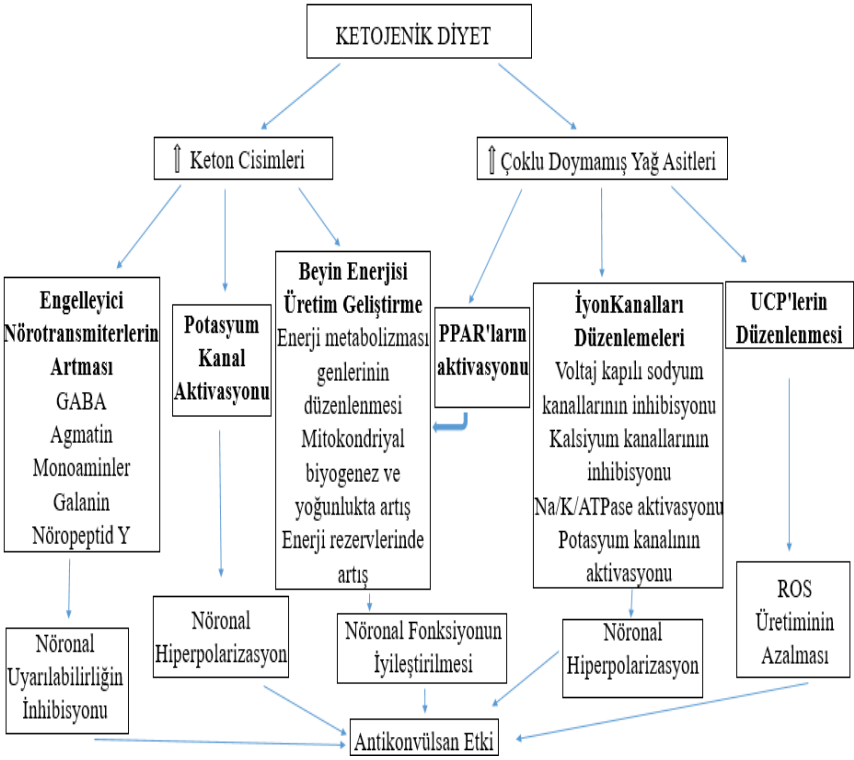
Ketojenik diyet, karbonhidrat kısıtlamasının uygulandığı, 30-50 gram/gün karbonhidrat tüketimine izin veren bir diyet çeşidi olarak tanımlanmaktadır. Kalori miktarları ve makro besin bileşim farklılıklarına göre sınıflandırılabilirler. Çok düşük kalorili ketojenik diyet (VLCKD), düşük kalorili ketojenik diyet (LCKD) ve izokalorik ketojenik diyet (ICKD) olarak 3 farklı diyet varyasyonu bulunmaktadır. VLCKD’de günde 700-800 kalori tüketimine izin verilirken, diğer diyet çeşitlerinde böyle bir kalori kısıtlaması bulunmamaktadır. Makro besin bileşimi açısından VLCKD’de yağ tüketimi günde 30-40 gram iken, LCKD ve ICKD’de yağ tüketimi günlük kalori miktarlarının %70-80’ine çıkabilmektedir (Trimboli ve ark., 2020). Ketojenik diyetin farklı diyet modellerinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Ketojenik Diyet Türlerinin Karşılaştırması (Trimboli ve ark., 2020).

<b>Diyet Türü</b>	<b>Kalori Değeri</b>	<b>Karbonhidrat Miktarı</b>	<b>Yağ Miktarı</b>
<b>Çok Düşük Kalorili Ketojenik Diyet (VLCKD)</b>	<700-800 kalori/gün	<30-50 gram/gün	< 30-40 gram/gün
<b>Düşük Kalorili Ketojenik Diyet (LCKD)</b>	>700-800 kalori/gün	<30-50 gram/gün	> 30-40 gram/gün
<b>İzokalorik Ketojenik Diyet (ICKD)</b>	Enerji harcamasına uyumlu	<30-50 gram/gün	Kalori alımının %70-80’i

### 3.KETOJENİK DİYETİN ETKİ MEKANİZMASI

Ketojenik diyet düşük karbonhidrat, yüksek yağ oranı içermesiyle birincil enerji kaynağı olarak yağ oksidasyonu sonucu oluşan keton cisimleri kullanılmaktadır. Bu durum glikolitik yolun kısıtlanmasına neden olmaktadır. Nöbet başlangıcında enerji ihtiyacı için yüksek glikolitik hız gerekirken glikolitik yolun baskılanması nöbetlerin önlenmesinde faydalı olabilecek bir mekanizma olarak görülmektedir (Longo ve ark., 2019). Ketojenik diyet sonucunda Gama ( $\gamma$ )-Aminobütirik asit (GABA) üretiminin uyarıldığını gözlemlenmiştir. GABA, sinaptik uyarılabilirliği azaltan en önemli nörotransmitterlerden birisidir. Bundan dolayı ketojenik diyetin antiepileptik etkilerinden önemli mekanizmalarından birisinin GABA sistemi olduğu düşünülmektedir (Barzegar ve ark., 2021). Ketojenik diyet beyindeki glikoz kullanımını azaltır ve glikolitik ATP sentezi ile potasyum kanallarını aktifleştirebilmektedir. Bu olay sonucunda beyin elektriksel uyarmaya daha az duyarlı hale gelmektedir (Ułamek-Kozioł ve ark., 2019). Ketojenik diyet tedavisi sonucu hastalarda çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir (Longo ve ark., 2019). PUFA düzeylerinde görülen bu artış peroksizom proliferatörü ile uyarılan reseptörlerin (PPAR'lar) aktifleşmesine yol açmaktadır. PPAR etkinliğinin artması sonucunda antikonvülsan bir etki oluştuğu düşünülmektedir (Barzegar ve ark., 2021). Ketojenik diyetin olası antikonvülsan mekanizmaları Şekil 2'de verilmiştir.



**Şekil 2:** Ketojenik Diyetin Olası Antikonvülsan Mekanizmaları (Barzegar ve ark., 2021).

## 4.KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ

### 4.1.Ketojenik diyet tedavi öncesi hazırlık aşaması

Ketojenik diyet tedavisi kontrol edilmesi gereken bir ekip çalışması olarak uygulanmaktadır. Bu ekibin içerisinde doktor, diyetisyen, gerektiği durumda hemşire ve yardımcı sağlık personeli bulunmaktadır. Ancak, bu ekip çalışmasının en önemli sorumluluğunu hasta ve hastanın beslenmesinde yardımcı olan kişiler üstlenmektedir. Çünkü özellikle klasik ketojenik diyetin beslenme biçiminde oluşturduğu ayrıntılı ve önemli hesaplamalar bu beslenme tarzının uygulanmasında zorluklara neden olmaktadır (Dhamija ve ark., 2013). Ketojenik diyet tedavisine başlamadan önce hasta ve ailesinin eğitim durumu, sosyokültürel yapısı, beslenme tarzı, ekonomik yapısı öğrenilmelidir. Tedavisinin başarılı olabilmesinde diyetin devamlılığı önemlidir. Bu nedenle hastaya ve tüm ailesine gerekli eğitimlerin verilmesi

diyetin sürdürülebilir olmasında çok önemli bir etkidir. Eğitimler verildikten sonra diyet tedavisine başlanmalıdır (Kossoff ve ark., 2018). Diyet tedavisine başlanmadan önce hastaya farklı metabolik hastalıklar konusunda testler yapılmalıdır. Ketojenik diyetin en önemli komplikasyonlarından birisi böbrek taşı riski olduğu için hastadan aile öyküsü de alınmalıdır. Tedavinin etkinliğinin saptanabilmesi için hastadan nöbet ataklarını kayıt altına alması istenmektedir. Gözlemler sonucunda ketojenik diyet tedavisi uygulanan çocukların %75'inde iki hafta sonunda nöbetlerinde düşüşler görülmüştür (Dhamija ve ark., 2013). Tedavinin hastada etkili olduğunu görmek için en az 3 ay uygulanması önerilmektedir. Bu tedavinin neden olduğu bazı yan etkilerden dolayı tedavi sürdürülürken hasta, sağlık ekibi tarafından yakından takip edilmeli ve belirli sıklıklarda sağlık taramaları yapılmalıdır (Zarnowska, 2020). Diyet tedavisine başladıktan sonra nöbetlerde olumsuz etkiler görülür ise diyet tedavisi durdurulmalıdır. Şayet hastada kriz atakları görülmüyorsa veya atakları %50 azalmışsa diyet tedavisinin 2 yıl boyunca devam ettirilmesi önerilmektedir. Hastanın bireysel özellikleri göz önünde bulundurularak günlük alması gereken enerji ve besin öğeleri değerleri beslenme uzmanı tarafından belirlenmeli ve hastanın beslenmesini etkileyecek fiziksel ve gastrointestinal durumlar incelenmelidir (Zarnowska, 2020). Ketojenik diyet tedavisi çeşitlerinin tamamında karbonhidrat miktarları, genel beslenme düzenine kıyasla çok daha düşük seviyede olduğu için ek olarak alabileceği karbonhidrat miktarı belirlenmeli ve gerekli görüldüğü takdirde değişimler yapılmalıdır. Örneğin hastanın kullandığı ilaçlar ve takviye edici besinlerin, karbonhidrat içermeyen veya karbonhidrat miktarı çok düşük olan ilaçlar ve takviye edici besinlerle değiştirilmesi önerilmektedir (D'Andrea Meira ve ark., 2019). Ketojenik diyet tedavisi öncesinde yapılması gereken değerlendirmeler Tablo 2'te gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Ketojenik Diyet Tedavisi Öncesi Değerlendirmeler (Dhamija ve ark., 2013; Uyar ve Şanlıer, 2018).

<b>Danışmanlık Hizmeti</b>	<b>Laboratuvar Testleri</b>	<b>Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi</b>
Hasta ve ailesinin durumu, sosyokültürel yapısı, beslenme tarzı, ekonomik yapısı öğrenilmelidir.	<b>Tedavi Başlangıcında Kan Laboratuvar Testlerinde;</b> açıl karnitin, laktat, açlık lipit profili incelenmelidir. <b>İdrar Laboratuvar Testlerinde;</b> organik asitler, kalsiyum/kreatin oranı, idrar tahlili taranmalıdır.	Vücut ağırlığı, boy uzunluğu, boya göre ideal vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi değerlendirilmelidir.
Hasta ve ailesine gerekli eğitimler verilmelidir.	<b>Tedavi Süresince Kan Laboratuvar Testlerinde (3 ayda bir);</b> tam kan sayımı, albümin, lipaz, alkalın fosfataz, 25-hidroksivitamin D, açlık lipit profili, karnitin, beta-hidroksibutirat seviyeleri analiz edilmelidir.	Besin tüketim kaydı (3 günlük) alınmalı, besin alerjileri ve intoleransları durumu öğrenilmelidir
Tedavi sağlık ekibi tarafından yakından takip edilmelidir.	<b>İdrar Laboratuvar Testlerinde (3 ayda bir);</b> idrar tahlili, kalsiyum/kreatinin oranı, Ekokardiyogram yıllık olarak analiz edilmelidir.	Gerekli görüldüğü durumlarda gıda takviyeleri değerlendirilmelidir.
Hastanın kullandığı ilaçlar incelenmelidir.		Diyet tipine karar verilmeli ve uygulanacak diyeteye göre hesaplamalar yapılmalıdır.

#### 4.2.Ketojenik diyet tedavisi protokolü

Ketojenik diyet tedavisine başlarken yaygın olarak ABD'deki John Hopkins Hastanesi'nin protokolü izlenmektedir. Bu protokole göre; diyet tedavisine başlanmadan önce 1 günlük karbonhidrat kısıtlaması uygulanır. Hastaneye kabul edilen çocuklar muayene edilir. Açlık dönemine akşam saatlerinde başlanması tavsiye edilir.



1. Gün: Açlık hastanede devam ettirilir. Sıvı tüketimi 60-75 mL/kg ile sınırlandırılır. Her 6 saatte bir kan glikozu ölçülür. İlaçlardan karbonhidrat içermeyenler tercih edilir. Aileler beslenme üzerine eğitime tabi tutulur.
2. Gün: Akşam yemeği eggnog (yumurtalı bir karışım krema kıvamında) üçte bir oranında verilir. Kan glikozu akşam yemeğinden sonra ölçülür. Hastanın idrar ketonu aileler tarafından kontrol edilmeye başlanır. Eğitim süreci tamamlanır.
3. Gün: Hesaplanan öğünlerde kahvaltı ve öğle yemeğinin 1/3'ü verilir. Akşam yemeğinin ise 2/3'ü eggnog şeklinde verilir.
4. Gün: Kahvaltı ve öğle yemeğinin 2/3'ü verilir. Akşam yemeğinde ise yumurtalı karışım yerine ilk kez tam ketojenik öğüne geçilir.
5. Gün: Kahvaltıda menüsü ilk kez ketojenik öğün şeklinde verilir. Beslenme programı oluşturulur, gözlem planı hazırlanarak hasta eve taburcu edilir (Kossoff, 2004).

Açlık evresi uygulanan merkezlerde hastalar idrar ketonları pozitif oluncaya kadar aç bırakılır. Kan glikozu kontrollerinde kan glikozu 25-40 mg/dL arasında olan asemptomatik hastalar tedavi edilmez (Sharma ve Jain, 2014). Açlık evresi her tedavi merkezinde uygulanmayabilir. Fakat elde edilen bazı verilere göre açlık evresi damar yolu ile antiepileptik ilaç verilmesindeki etkiyle benzer sonuçlar vermektedir ve çocuklarda olumlu geri dönüşler alınmaktadır (Çetin, 2013). Açlık evresinin uygulandığı tedavilerdeki olumlu etkiler arasında; ketozise girmenin daha kısa sürede gerçekleşmesi, hastanın ailesine verilmesi gereken eğitim için gerekli süre oluşması, hastanın hastanede kalması ile kontrollerde kolaylık sağlanması gibi maddeler bulunmaktadır. Bunun yanı sıra hipoglisemi, psikolojik zorluk, hastanenin maliyetinde artış gibi olumsuz etkileri de bulunmaktadır (Sharma ve Jain, 2014). Ketojenik diyet uygulamasının başka bir modifiye edilmiş şekli ise kademeli ilerlemedir. Bu yöntem de diyetle başlanırken 1:1 oranı olarak ayarlanır ve enerjinin tamamının tüketilmesi sağlanır. Daha sonra 2:1, 3:1, 4:1 oranında kademeli olarak artırılır. Böylece açlık evresinden sonra 4:1 oranında başlanan ketojenik diyetle hastalarda görülen bulantı, besin reddi

görülmez ve böylece hastane kalma süresi kısalmaktadır (Uyar ve Şanlıer, 2018).

Ketojenik diyetin kalori oranlarında yağ içeriği yüksek seviyelerde iken karbonhidrat sınırlandırılmaktadır. Diyet oranları ketojenik diyetin türüne göre farklılaşabilir. Klasik ketojenik diyet oranlarında yağdan elde edilen enerji yüzdeliği %87-90'dır. Yağın diğer makrobesin öğelerine göre oranı 1:1, 2:1, 3:1, 4:1 şeklinde değişebilmektedir. Bu değerler gram olarak alınan yağın, alınan karbonhidrat ve protein toplamına oranını ifade etmektedir. Sıklıkla kullanılan oran 4:1'dir (Herrero ve ark., 2020). Daha düşük oranlar karbonhidrat ya da protein tüketiminin artırılabilmesi için imkân sağlamaktadır. Kalori kısıtlanmasının yararlı olduğuna dair bir çalışma olmadığından birçok tedavi merkezinde kalori kısıtlanması uygulanmamaktadır. Hastaların temel besin gereksinimleri ve 3 günlük besin tüketim kayıtları göz önüne alınarak kalori ihtiyaçları belirlenmektedir. Bunun yanında ketojenik diyet tedavisinde meyve, sebze, tahıl, süt ve süt ürünlerinin tüketimi sınırlandırıldığı için günlük olarak karbonhidrat içeriği düşük besin takviyeleri alınması önerilmektedir (Zarnowska, 2020).

## **5.KLASİK KETOJENİK DİYET TEDAVİSİ HESAPLAMALARI VE ÖRNEK MENÜ PLANI**

### **5.1.Kalori hesaplanması**

Kalori hesaplanmasında; hastanın büyüme-gelişmesi, nöbet durumu, kilosu, ketozis seviyesi ve fiziksel durumuna göre enerji ihtiyaçları belirlenir. Ketojenik diyet planında normal beslenme planına göre yağ oranı çok yüksektir ve öğünlerde tüketilen besinlerin yağ içeriği çok yüksek olduğu için miktarları normal beslenme miktarlarına göre daha az olabilmektedir. Bundan dolayı hastalarda görülebilecek açlık duygusu ve fazla kalori alımına dikkat edilmelidir. Bunun yanında sınırlandırılmış kalori tüketiminin hipoglisemi, ketozis ve epilepsi krizi kontrolünde sorun yaratabilmektedir (Shaw, 2019).

### **5.2.Protein miktarı hesaplanması**

Protein hesaplamaları çocuğun büyüme gelişme düzeyleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Günlük protein gereksinimi en az 1,0-1,5 g/kg olacak şekilde ayarlanmalıdır (Shaw, 2019). Çocuklar ve ergenlerde günlük tüketilmesi gereken protein miktarları Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3:** Çocuklar ve Ergenler İçin Önerilen Protein Miktarları (van der Louw ve ark., 2016; WHO, 2007).

Yaş	Önerilen Günlük Alım Miktarlarına (RDA) Göre Protein Miktarları (g/kg/gün)	WHO'ya Göre Protein Miktarları (g/kg/gün)
1-3	2,0 - 1,6	1,14 - 0,90
4-7	1,5 - 1,3	0,87 - 0,92
7-14	1,2 - 1,0	0,92 - 0,89

### 5.3.Sıvı miktarı hesaplanması

Önceleri ketojenik diyet uygulaması esnasında hafif dehidrasyonun diyet etkinliğini arttırdığına inanılıyordu. Yapılan çalışmalar bu teoriyi kanıtlayamadığı için bu uygulama günümüzde çoğu uygulama merkezinde terk edilmiştir. Aynı zamanda sıvı kısıtlaması böbreklerde taş oluşum riskini artıracığı için RDA'ya göre uygun sıvı tüketimi önerilmektedir (van der Louw ve ark., 2016). Yaşa göre günlük tüketilmesi gereken sıvı miktarları Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Önerilen Günlük Alım Miktarlarına (RDA) Göre Tüketilmesi Gereken Sıvı Miktarı (van der Louw ve ark., 2016).

Yaş	mL/kg/gün
1-3	140-150
4-6	110-120
7-12	90-100

## 6.KLASİK KETOJENİK DİYET ÖRNEK HESAPLAMASI VE MENÜSÜ

Klasik ketojenik diyetle oran 4:1'dir. Alınan yağ miktarının (gram cinsinden) alınan karbonhidrat + protein (gram cinsinden) miktarına bölünmesi 4/1 anlamına gelmektedir. Hem ana hem de ara öğünler bu oranda olacak şekilde hesaplamalar yapılmaktadır (Shaw, 2019).

Ağırlığı 12,2 kg, boyu 87 cm olan 2 yaşında epilepsi tanısı almış bir hastaya ketojenik diyet tedavisi uygun görülmüştür. Besin tüketim kaydı, büyüme ve gelişmesi göz önüne alınarak 1200 kalori/gün olacak şekilde örnek bir beslenme planı hazırlanmış ve örnek menü olarak Tablo 5-7'de gösterilmiştir (Shaw, 2019).

**Tablo 5:** 1200 Kalorilik Örnek Ketojenik Diyet (Shaw, 2019).

### Hesaplama

4:1 oranda kalorinin %90'ı yağ, %10'u karbonhidrat ve proteindir.

$$1200 \times 90/100 = 1080 \text{ kalori yağ}$$

$$1200 \times 10/100 = 120 \text{ kalori karbonhidrat ve protein}$$

$$1080 \text{ kalori} / 9 \text{ kalori (1 gram yağ 9 kaloriye denk)} = 120 \text{ g yağ}$$

$$120 \text{ kalori} / 4 \text{ kalori} = 30 \text{ g karbonhidrat + protein}$$

$$\text{Hedef protein tüketimi } 1,2 \text{ g/kg} = 1,2 \times 12 = 15 \text{ g protein}$$

$$30 - 15 = 15 \text{ g karbonhidrat}$$

**Tablo 6:** 4:1 Oranlı 1200 Kalorilik Örnek Klasik Ketojenik Diyet Günlük Beslenme Planı (Shaw, 2019).

### Günlük Beslenme Planı

Ana ve ara öğünlerin besin bileşenlerinin miktarlarını hesaplamak için bir öğünde tüketilecek kalori miktarı toplam kalori miktarına bölünür. Bulunan değer bir günde tüketilmesi gereken karbonhidrat, protein ve yağ miktarlarıyla çarpılarak öğünlerde tüketilmesi gereken besin öğeleri miktarları belirlenir. Örneğin; bir öğünde 400 kalori tüketilecekse;

$$400/1200 \times \text{günlük } 120 \text{ g yağ} = 40 \text{ g yağ / öğün}$$

$$400/1200 \times \text{günlük } 15 \text{ g karbonhidrat} = 5 \text{ g karbonhidrat / öğün}$$

$$400/1200 \times \text{günlük } 15 \text{ g protein} = 5 \text{ g protein / öğün}$$

Bizim örneğimizin kalori ve besin bileşenleri: 1200 kalori, 120 gram yağ, 15 gram karbonhidrat, 15 gram protein şeklindedir. Yukarıda gösterdiğimiz örnek hesaplamalara göre yaptığımızda günlük besin dağılımımız aşağıda belirtildiği gibi olacaktır.

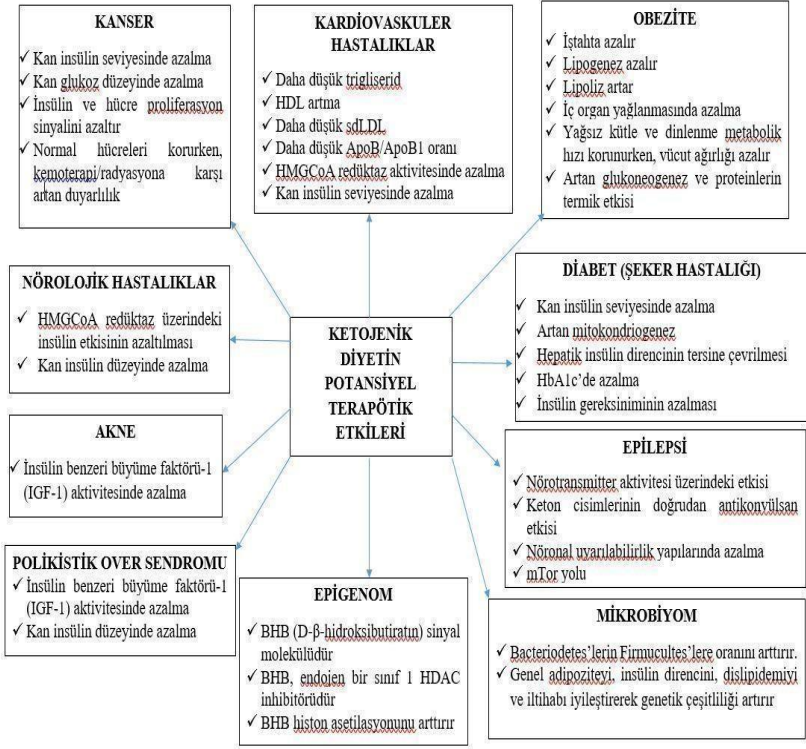
Ana/Ara Öğün	Karbonhidrat Miktarı	Protein Miktarı	Yağ Miktarı
350 Kalori Öğle ve Akşam Yemeği	4,3 gram	4,3 gram	34,9 gram
200 Kalori Kahvaltı	2 gram	3 gram	20 gram
100 Kalori Ara Öğün	1 gram	1,5 gram	10 gram

**Tablo 7:** 4:1 Oranlı 1200 Kalorilik Klasik Ketojenik Diyete Örnek Menü (Shaw, 2019).

Öğün	Besin Bileşenleri	Menü
Kahvaltı	20 g yağ	<b>Domuz Pastırmalı Omllet</b>
	3 g protein	11 g çiğ yumurta
Öğle Yemeği	2 g karbonhidrat	5 g yağsız çiğ pastırma
		47 g çiğ domates
Ara Öğün	35 g yağ	12 g tereyağ
	5,25 g protein	18 g double krema
Akşam Yemeği	3,5 g karbonhidrat	(single krema %18, double krema %48 yağ içerir)
		<b>Somon ve Coleslaw (lahana salatası)</b>
		17 g somon füme
		37 g mayonez
		5 g zeytinyağı
		25 g çiğ lahana, 25 g çiğ havuç
	10 g yağ	<b>Krema ve Yoğurt</b>
	1,5 g protein	17 g tam yağlı yoğurt
	1 g karbonhidrat	17 g double krema
		<b>Mantar Soslu Tavuk</b>
	35 g yağ	14 g tavuk
	5,25 g protein	20 g havuç
	3,5 g karbonhidrat	35 g mantar
		66 g double krema
		3 g zeytinyağı

## 7.KETOJENİK DİYETİNİN KULLANIM ALANLARI

Başta epilepsi tedavisi olmak üzere obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet tip 2 tedavilerinde ketojenik diyetlerin önemli etkileri bulunmaktadır. Bununla birlikte, akne, polikistik over sendromu (PCOS), kanser, nörolojik hastalıklarda ise mevcut verilerde heterojenlik bulunmaktadır (Paoli ve ark., 2013). Ketojenik diyetin potansiyel terapötik etkileri Şekil 3’de verilmiştir.



**Şekil 3:** Ketojenik Diyetin Potansiyel Terapötik Etkileri (Dowis ve Banga, 2021; Paoli ve ark., 2013).

### 7.1. Obezite üzerine etkileri

Son yıllarda besinlerin vücut ağırlığına olan etkilerinde, içerdikleri kalori miktarlarından ziyade vücuda alındıktan sonra gösterdikleri metabolik etki önem kazanmıştır (Ludwig ve Ebbeling, 2018). Beslenme planında yağların yerini basit karbonhidratlar aldığı anda bireylerde açlık artışı ve yağ depolanmasının arttığı bildirilmiştir. Ketojenik diyetin vücut ağırlığı kaybı üzerine kullanımı 1970 senelerinde yaygınlaşmaya başlamıştır (Paoli, 2014). Ketojenik diyetin kilo verme mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte bu konu üzerinde bazı teoriler bulunmaktadır. Bu teorilerden bazıları; diyet protein oranının yüksek olmasından kaynaklı tokluk süresinin uzaması, oluşan keton cisimlerinin iştah baskılama etkileri, iştah kontrolünü sağlayan hormonlar üzerine etkisi, lipolizin artması, proteinlerin termik etkisi, yağ oksidasyon artışı olarak gösterilmektedir (Küçük ve Yıbar, 2021).

Düşük karbonhidratlı diyet örüntüsünün kilo kaybı üzerinde etkisini incelemek için 164 birey üzerinde 20 hafta süren bir inceleme yapılmıştır. Bir gruba karbonhidrat oranı %20 olan bir beslenme planı, diğer gruba ise karbonhidrat oranı %60 olan bir beslenme planı uygulanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında düşük karbonhidrat diyet örüntüsü uygulanan gruptaki bireylerin, diğer gruba göre daha yüksek değerlerde enerji harcadıkları belirtilmiştir (Ebbeling ve ark., 2018). Ketojenik diyetle oluşan keton cisimlerinin açlık hormonunu baskılayıp baskılamadığını göstermek için 15 birey üzerinde yapılan bir çalışmada bir gruba D-β-hidroksibutiratın (BHB) seviyelerini artıran keton ester içecek diğer gruba ise izokalorik dekstroz verilmiştir. Keton ester içecek verilen gruptaki bireylerin içecek verildikten 2-4 saat sonra plazma insülin, grelin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP - 1) ve peptit YY hormonu (PYY) seviyeleri diğer gruba göre anlamlı ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (Stubbs ve ark., 2018). Ketojenik diyet modelinde karbonhidrat oranlarının düşük olmasından kaynaklı kan glikoz düzeylerini belli seviyede tutabilmek için glikojenler parçalanmaktadır. Bu yıkım sonucunda her bir gram glikojen yıkımı sonucu üç gram su kaybı gerçekleşir. Bu da uygulanan ketojenik diyet sonrası ilk açığa çıkan vücut ağırlığı kaybının yağdan ziyade sudan oluştuğunu düşündürmektedir (Kirkpatrick ve ark., 2019). Az miktarda karbonhidrat içeren bir beslenme planı ile (günde 20 gramdan az karbonhidrat) ve düşük yağ (yağ oranı %30'dan daha az) örüntüsü içeren bir beslenme planı vücut ağırlığı kaybı üzerine karşılaştırılmıştır. Çalışma 1 sene boyunca 609 fazla kilolu denek üzerinde uygulanmıştır. Verilerin sonucunda her iki diyet grubu arasında önemli bir fark görülmediği belirtilmiştir (Gardner ve ark., 2018). Düşük karbonhidratlı diyetlerde yeterli protein tüketimi sağlanmadığı takdirde düşük yağlı diyetlere göre daha yüksek oranlarda kas kaybına neden olduğu belirtilmiştir. Kısa bir sürede (6 ay) kalorileri eşit olan düşük ve çok düşük karbonhidrat diyetleri yüksek karbonhidrat düşük yağlı diyetlere kıyasla daha yüksek oranlarda kilo kaybı sağlayabileceği ifade edilmiştir. Fakat uzun sürede (> 6 ay) her iki diyet grubu arasında benzer oranlarda vücut ağırlığı kaybı yaşanacağı düşünülmektedir. Ayrıca düşük karbonhidrat örüntüsüne sahip olan diyetlerin sürdürülebilirliğinin güç olduğu belirtilmiştir (Adam-Perrot ve ark., 2006).

## 7.2.Diyabet tip 2 üzerine etkileri

Ketojenik diyetin olası kullanım alanlarından birisi de tip 2 diyabet hastalığıdır. Özellikle çok düşük kalorili ketojenik diyetin tip 2 diyabet yönetiminde faydalı olabileceğine dair çalışmalar olsa da uzun süreli kullanımında daha fazla veriye ihtiyaç duyulmaktadır. Karbonhidrat tüketim miktarının azalması ile birlikte hepatik trigliserit lipaz seviyelerinin düştüğü ve bunun devamında ise hepatik insülin hassasiyetinde iyileşmeler olduğu görülmüştür. Artmış hepatik insülin hassasiyetinin açlık kan glikozu ve plazma insülin düzeylerinin düşmesine yardımcı olduğu düşünülmektedir (Caprio ve ark., 2019). Tip 2 diyabet hastası olan obez bireylere bir hafta süresince çok düşük kalorili ketojenik diyet uygulanmıştır Bireylerde kilo kaybı görülmesiyle birlikte mekanizması net bir şekilde anlaşılacakla beraber beta hücre işleyişinde önemli bir düzelme kaydedilmiştir. Amerikan Diyabet Derneği (ADA) güncel verilerinde obez tip 2 diyabet hastası bireylerde çok düşük kalorili ketojenik diyetin kullanılabilirliği bildirmiştir (Malandrucco ve ark., 2012). Myette-Côté ve ark. (2018) keton takviyelerinin kan glikoz seviyelerini etkileyip etkilemediğini belirlemek için bir inceleme yapmışlardır. Bu incelemede 18-35 yaş aralığında ki 20 sağlıklı birey iki gruba ayrılmıştır. Her iki gruba 75 gramlık standart bir oral glikoz tolerans testi (OGTT) verilmeden 30 dakika önce bir gruba plasebo (su), diğer gruba ise keton monoester verilmiş ve gözlemlenmiştir. Bu gözleme göre keton takviyesi verilen gruptaki bireylerin glisemik tepkisinde düşme görülmüştür. Bunun nedeninin fazla insülin salgılanmasından ziyade insülin hassasiyetinin arttığından kaynaklandığı belirtilmiştir. Moriconi ve ark. (2021) tarafından yapılan bir çalışmada ise çok düşük kalorili ketojenik diyet ile standart düşük kalorili diyetin obez tip 2 diyabetli hastalarda karşılaştırması yapılmıştır. Bu çalışmaya tip 2 diyabetli obez 30 birey katılmıştır. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Bir sene sonucunda yapılan gözlemlere göre çok düşük kalorili ketojenik diyet uygulanan gruptaki bireylerde vücut kitle indeksleri, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerlerinde anlamlı bir azalma kayıt edilmiştir. Diğer grupta ise önemli seviyelerde bir düşüş görülmemiştir.

## 7.3.Kardiyovasküler hastalıklar üzerine etkisi

Ketojenik diyet makro besin dağılımı açısından düşük karbonhidrat yüksek yağ içeriğine sahip bir diyet türüdür. Tüketilen yüksek yağ ve



kolesterol miktarından kaynaklı kan lipid seviyelerinin yükseleceği düşünülmese de rağmen açlık triaçilgliserol gibi değerlerde düşüşler saptanmıştır (Adam-Perrot ve ark., 2006; Kosinski ve Jornayvaz, 2017). Açlık triaçilgliserol seviyelerindeki düşüş diyetin yağ bileşimine bağlı olmadan kaydedilmiştir. Ancak, çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA) yüksek miktarda bulunduran bir beslenme planındaki etkileri daha belirgin görülmüştür. İnsülin düzeylerinin düşük olması hidroksi-metil glutaril koenzim A (HMG-CoA) liyazı (keton cisimleri sentezinin enzimi) aktifleştirir ve HMG-CoA redüktazı (karaciğerde kolesterol üretiminin enzimi) baskılar. Bu durumda total kolesterol ve lipoprotein-kolesterol (LDL-C) seviyelerinin azalma ya da sabit kalmasının nedenini açıklayabilmektedir (Adam-Perrot ve ark., 2006). Ketojenik diyetin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri diyet yağ bileşimine, diyet uygulanan bireylerin etnik kökeni gibi farklı faktörler doğrultusunda değişebileceği belirtilmiştir (Kosinski ve Jornayvaz, 2017). Valsdottir ve ark. (2021) fazla kilolu ve obez 57 kadını 4 gruba ayırmıştır. Bu gruplar normal diyet, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet, normal diyet ve egzersiz, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet ve egzersiz olarak belirlenmiştir. On hafta sonunda gruplardaki katılımcıların vücut kompozisyonları karşılaştırılmıştır. Tüm gruplarda toplam kolesterol seviyelerinde düşüş kayıt edilmiş, düşük karbonhidratlı yüksek yağlı diyet uygulanan grup haricinde diğer gruplarda LDL'de azalma saptanmıştır.

#### **7.4.Nörodegeneratif hastalıklar üzerine etkisi**

Nörodegeneratif hastalıkların etiyolojisi henüz tam olarak çözülemediği için bir tedavi yöntemi de tavsiye edilememektedir. Yalnızca hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması ya da durdurulması için bazı işlemler yapılmaktadır (Phillips ve ark., 2021). Beyin dejeneratif hastalıklarda mitokondriyal disfonksiyon ve antioksidan yetersizliğinde oluşan oksidatif stres en temel nedeni oluşturmaktadır (Włodarek, 2019). Ketojenik diyet sonucunda çok sayıda oluşan keton cisimleri mitokondriyal solunum faaliyetlerini artırarak serbest radikal sentezini baskılamakta ve bu da nöroprotektif etkisinden birisi olduğu belirtilmektedir (Włodarek, 2019). Philips ve ark. (2021), yaptıkları bir çalışmada 26 Alzheimer hastası üzerine ketojenik diyetin etkisini incelemişlerdir. Hastalara iki dönem 12'şer hafta olmak üzere düşük yağlı (%11 yağ içeriği) ve modifiye ketojenik diyet (%58

yağ içeriği) uygulanmıştır. Sonuçlar incelendiğinde ketojenik diyetle olan hastaların yaşam kalitelerinde olumlu iyileşmeler gözlemlenmiştir. HbA1c değerleri düşmüş, HDL düzeyleri yükselmiştir. Beyin dejeneratif hastalıklardan bir diğeri ise Parkinson hastalığıdır. Uygulanan bir çalışmada 47 Parkinson hastasına düşük yağlı (enerjinin %22'si yağ) ve ketojenik diyet (enerjinin %78'i yağ) 8 hafta uygulanmış ve 2 grup karşılaştırılmıştır. Değerlendirmeler sonucunda her iki grupta da kayda değer iyileşmeler görülürken ketojenik grupta motor olmayan belirtilerde daha önemli iyileşmeler belirlenmiştir (Phillips ve ark., 2018).

#### **7.4.Polikistik over sendromu (PCOS) üzerine etkisi**

Polikistik Over Sendromu (PCOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin hastalıktır. Bu hastalarda menstruasyon problemleri, insülin direnci, hirsutizm, obezite, hiperandrojenizm, aterojenik lipid profilleri görülmektedir. PCOS'lu kadınların beslenme düzeni incelendiğinde basit karbonhidrat, toplam yağ ve doymuş yağ asidine kıyasla kabuklu yemişlerin, zeytinyağının, kuru baklagillerin yani kompleks karbonhidrat ve tekli doymamış yağ asitlerinin daha az tüketiminin olduğu saptanmıştır. PCOS hastası 14 fazla kilolu kadına 3 ay boyunca ketojenik Akdeniz diyeti uygulanmıştır. Değerlendirmeler sonucunda vücut ağırlığı, yağ kütlesi, glikoz, insülin, trigliserid, total kolesterol ve LDL seviyelerinde azalmalar görülmüştür (Paoli ve ark., 2020).

#### **7.6.Kanser üzerine etkisi**

Ketojenik diyetin kanser hücreleri üzerindeki etkisi, kanser hücrelerinin glikoz ve insüline bağılıklarından kaynaklanmaktadır. Ketojenik diyet makro besin dağılımı açısından enerji kaynağı olarak yağı ele almaktadır. Bu durumda kanser hücreleri tarafından uygun olmayan ortam şartları oluşturmaktadır. Bunlar; çoğu kanser hücresi yağı metabolize edememekte, yağ oksidasyonu sonucunda sentezlenen keton cisimlerini kullanamamakta ve oluşan keton cisimleri kanser hücrelerinin glikolitik yollarını baskılayarak gelişmelerini önlemektedir (Cohen ve ark., 2018). Bunun ile birlikte ketojenik diyet sayesinde kan insülin düzeyleri düşürülerek kanser gelişiminde rol oynayan fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) uyarımı baskılanmaktadır. Ketojenik diyetin glioblastoma durumunda ve farklı ilerlemiş kanser çeşitlerinde hayat standardını yükselttiğine dair çalışmalar

bulunmaktadır. Yapılan araştırma sonuçları netlik kazanmamakla beraber günümüzdeki verilere göre ketojenik diyetin en güçlü antikanser etkisi glioblastoma rahatsızlığı üzerine olduğu belirtilmektedir. Günümüzdeki bilgilere göre kanser üzerine yapılan insan çalışmaları sınırlı olduğu için ketojenik diyetin kansere karşı kullanılabilir ilk tedavi seçeneklerinden birisi olmayacağı bildirilmektedir (Hagihara ve ark., 2020).

### **7.7.Diğer hastalıklar üzerine etkisi**

Son dönemlerde bipolar sorunlarda mitokondriyal disfonksiyonun sebep olabileceğine dair varsayım sayıları artmaktadır. Mitokondriyal disfonksiyonda ketojenik diyetin etkinliği temel alınarak bipolar hastalar üzerine ketojenik diyet tedavisi faydalı olup olmayacağını göstermek için bir çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmada 274 bipolar hastası bireyde ketojenik diyet ve kontrol diyet (omega-3 ile zenginleştirilmiş veya vejeteryan) uygulanarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Uzun sürede diğer 2 diyet grubuna göre ketojenik diyet tedavisi alan bireylerin duygu durum semptomlarında daha yüksek oranda iyileşmeler saptanmıştır. Bu konuda net sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Campbell ve Campbell, 2019).

Glikoz taşıyıcı tip 1 eksiklik sendromu (GLUT1DS) Glut-1 proteininin fonksiyonunu yitirmesi ya da eksikliğinden kaynaklı metabolik bir rahatsızlıktır. Kan-beyin bariyerinde glikoz aktarımında oluşan bu sorundan dolayı beynin yetersiz beslenmesi görülmektedir. Nöbet ve hareket problemleri problemleriyle karakterizedir. Ketojenik diyetle üretilen ketonlar glikoza alternatif olabilecekleri için ketojenik diyet GLUT1DS’de bir tedavi şekli olarak kullanılabilir. GLUT1DS tanısı alan 18 çocuğa ketojenik diyet tedavisi uygulanmıştır. Ocak 2009 ve Ağustos 2020 arasında gözlemlenen çocuklarda ketojenik diyet tedavisi öncesine göre hareket sorunlarında ve nöbet sıklıklarında iyileşmeler görüldüğü bildirilmiştir (Herrero ve ark., 2021).

Ketojenik diyetlerin bir başka araştırma alanı ise migren tedavisidir. Ketojenik diyet beyin işleyişini yeniden elde etmesi, nöroinflamasyona karşı koruyuculuğu ve beyin ikaz edilebilirliğini arttırmada faydalı olduğu düşünülmektedir (Barbanti ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada ketojenik ya da standardize edilmiş düşük kalorili bir diyet 45 migren hastası üzerinde

karşılaştırılmıştır. İlk bir ay ketojenik diyet devamındaki beş aylık süreçte kontrollü şekilde diyetlerine karbonhidrat eklenmesi istenmiştir. Ketojenik diyet tedavisi uygulanan migren hastalarında baş ağrısı geçirme sıklıklarında önemli ölçüde azalma kayıt edilmiş fakat sonraki aylarda eklenen karbonhidrat ölçüsünde baş ağrısı ataklarının kötüleştiği bildirilmiştir (Di Lorenzo ve ark., 2015).

## **8.KETOJENİK DİYETLERİN YAN ETKİLERİ**

Ketojenik diyet yıllardır epilepsi tedavisinde uygulanmakta olan bir tedavidir. Ketojenik diyetin epilepsi hastalığının dışında birçok hastalıkta faydalı etkiler sağladığı saptanmıştır. Ancak, birincil enerji kaynağı olarak karbonhidrat yerine yağın kullanıldığı ketojenik diyet tedavisinin, yağ metabolizmasında sorun olan bireylerde kullanılmaması gerektiği bildirilmiştir (Kossoff ve ark., 2009). Ketojenik diyet kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve iskelet sistemi başta olmak üzere vücutta birçok sistemi etkileyebilen yan etkilerine neden olabilmektedir (Wells ve ark., 2020). Ketojenik diyetin kısa vadeli etkileri (2 yıla kadar) tolere edilebilmektedir. Bununla birlikte, uzun vadeli sağlık etkileri sınırlı literatür nedeniyle iyi bilinmemektedir (Masood ve ark., 2021).

Ketojenik diyet ilaca dirençli epilepsi hastalığı başta olmak üzere birçok farklı hastalık üzerinde uygulanmaktadır. Uygulama sırasında ve sonrasında takip isteyen bir diyet çeşidi olarak ifade edilmektedir. Diyet uygulamasının erken ve geç dönemlerinde çeşitli yan etkiler görülebildiği belirtilmiştir. Bu yan etkiler arasında dehidratasyon, hipoglisemi, bulantı, konstipasyon, hipokalsemi, hipoproteinemi, böbrek taşı, büyüme sorunları görülmektedir. Ketojenik diyet tedavisine yönelik verilerin yetersiz kaldığı en önemli nokta uzun süreli ketojenik diyet tedavisi alan hastalarda diyet tedavisi sonrası oluşabilecek yan etkilerin gözlemlendiği çalışmaların sınırlı sayıda olmasıdır (Herrero ve ark., 2020).

Ketojenik diyetler, ilaca dirençli epilepsili bazı kişilerde nöbet sıklığını azaltmaktadır. Ayrıca, bu diyetler uzun vadede diğer diyet yaklaşımlarından daha etkili olmasa da veya enerji alımı için eşleştirildiğinde vücut ağırlığını da azaltabilmektedir. Ketojenik diyetler, kan şekerini de düşürmektedir, ancak etkinlikleri genellikle ilk birkaç ay içinde azalmaktadır. Çok düşük karbonhidratlı diyetler, belirgin risklerle ilişkilidir. LDL-C bazen

çarpıcı biçimde yükselebilir. Bu tür diyetleri uygulayan hamile kadınların, folik asit takviyesi yapsalar bile, nöral tüp defekti olan bir çocuğa sahip olma olasılığı daha yüksektir. Bu diyetler kronik hastalık riskini artırabilir. Ketojenik diyetlerde koruyucu gıdaların (örneğin sebzeler, meyveler, baklagiller, tam tahıllar) alımı tipik olarak azalması, ketojenik diyetlerde tipik olarak artan gıda ve diyet bileşenleri (yumurta, kırmızı et, işlenmiş et, doymuş yağ) kronik böbrek hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, diyabet ve Alzheimer gibi hastalıkların artışı arasında ilişki bulunmaktadır. Mevcut kanıtlar, çoğu birey için bu tür diyetlerin risklerinin faydalarından daha ağır bastığını göstermektedir (Crosby ve ark., 2021). Ketojenik diyetin yararlı olduğu ve kullanılmaması gereken alanlar Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8:** Ketojenik Diyetin Endike ve Kontraendike Durumları (Kossoff ve ark., 2009).

<b>Ketojenik Diyetin Kullanılabileceği Alanlar</b>	<b>Ketojenik Diyetin Kullanılmaması Gereken Alanlar</b>
✓ Glikoz taşıyıcı protein 1 yetersizliği	✓ Primer karnitin yetersizliği
✓ Piruvat dehidrojenaz yetersizliği	✓ CPT I ya da II yetersizliği
✓ Miyoklonik-astatik epilepsi	✓ Karnitin translokaz yetersizliği
✓ Tüberoskleroz kompleksi	✓ $\beta$ -oksidasyon bozuklukları
✓ Rett sendromu	✓ Orta zincirli acil-KoA dehidrojenaz yetersizliği
✓ Bebeklik döneminde ciddi miyoklonik epilepsi (Dravet sendromu)	✓ Uzun zincirli acil-KoA dehidrojenaz yetersizliği
✓ İnfantil spazmlar	✓ Kısa zincirli acil-KoA dehidrojenaz yetersizliği
✓ Bazı mitokondriyal bozukluklar	✓ Uzun zincirli 3-hidroksiasil acil-KoA dehidrojenaz yetersizliği
✓ Landau-Kleffner sendromu	✓ Orta zincirli 3-hidroksiasil acil-KoA dehidrojenaz yetersizliği
✓ SSPE (Subakut sklerozan panensefalit)	✓ Piruvat karboksilaz yetersizliği
✓ Lafora hastalığı	✓ Porfir

### **8.1.Gastrointestinal sistem sorunları**

Bağırsak-mide problemleri ketojenik diyetin yan etkilerinin en yaygın görüldüğü alanlardan birisidir. Bu problemler arasında en sık görüleni ise kabızlıktır (Wells ve ark., 2020). Kabızlık problemi için lif miktarı yüksek olan sebzeler, tüketilmesi gereken sıvı miktarı ve çok zor durumda kalındığında karbonhidrat bulundurmeyen laksatif kullanımı ile ilgili hasta ve aileleriyle görüşülmelidir (Uyar ve Şanlıer, 2018).

### **8.2.Lipid profili bozuklukları**

Ketojenik diyet yüksek oranda yağ içeren bir diyet çeşidi olduğu için kardiyovasküler sistem üzerine bir yan etkisinin olacağı tahmin edilmektedir (Wells ve ark., 2020). Özellikle ketojenik diyetin ilk 6 ayında kolesterol ve trigliserit düzeyleri yükselebileceğinden bu değerlerin izlenmesi gerektiği bildirilmiştir (Uyar ve Şanlıer, 2018). Bunun yanında uygulanan diyetin bileşiminde doymuş yağ miktarının azaltılarak doymamış yağ asitleri miktarının artırılması, MCT (orta zincirli yağ asitleri) ve L-karnitin kullanımının kardiyovasküler sistem üzerine yan etkilerini azaltabileceği ifade edilmiştir (Zarnowska, 2020).

### **8.3.Büyüme geriliği**

Ketojenik diyet tedavisi alan çocuklarda özellikle tedavi süresi uzadıkça büyüme eğrilerinde düşüşler saptanmıştır. Diyet tedavisinin kesilmesi durumunda olması gereken büyüme eğrilerinin yakalandığı bildirilmiştir (Sharma ve Jain, 2014). Aynı zamanda proteinin enerjije oranının 1,5 g/100 kkal sağlanması çocuklarda büyüme gecikmesi sorununu engelleyebildiği belirtilmiştir (Uyar ve Şanlıer, 2018).

## **9.KETOJENİK DİYET TEDAVİSİYLE BİRLİKTE KULLANILMASI GEREKEN BESİN TAKVİYELERİ**

Ketojenik diyet tedavisinde karbonhidrat oranlarının düşük olmasından kaynaklı beslenme planı içerisinde süt ve süt ürünleri, meyveler, tahıl ve tahıl ürünleri ile sebzelerin tüketimi sınırlandırılmaktadır. Belirtilen bu besin grupları 28 mikro besin içeriği açısından zengindir ve tüketimlerinin sınırlandırılmasıyla birlikte mikro besin ögesi yetersizliği görülebilmektedir. 4:1 oranlı ketojenik diyetin 28 mikro besin ögesinden yalnızca üç tanesini

karşılıdığı, 1:1 oranlı ketojenik diyetin ise sadece 12 mikro besin ögesini karşılayabildiği belirtilmektedir. Uygulanan beslenme planı gerekli besin öğelerini sağlayamadığı takdirde gıda ve multivitamin besin takviyeleri kullanımı önerilmektedir (Neal ve ark., 2012).

## **10.KLASİK KETOJENİK DİYETE ALTERNATİF DİYETLER**

Klasik ketojenik diyetin katı kuralları olmasından dolayı diyet tedavisinin sürdürülebilirliği güçleşmektedir. Bu sorunu çözmek amacıyla klasik ketojenik diyeti modifiye ederek yeni diyet yaklaşımları önerilmiştir. Bu modifikasyonlardan ilki uzun zincirli yağ asitlerine [long chain triglycerides (LCT)] alternatif olarak orta zincirli yağ asitlerinin [medium chain triglycerides (MCT)] kullanıldığı bir türüdür. Dr. Huttenlocher tarafından oluşturulmuştur. Orta zincirli yağ asitlerinin kan beyin bariyerini doğrudan geçerek daha fazla keton oluşturduğu bildirilmiştir. Bundan dolayı diyet örüntüsünde daha az miktarda yağa ihtiyaç duyulur. Diyet örüntüsünde oranlara göre değil LCT, MCT, karbonhidrat ve proteinden gelen kalorilere göre düzenleme yapılır. Günlük kalori ihtiyacının %7'i yağlardan karşılanır. Yağ içeriği ise %60'ı MCT, %11'i doğal gıdalardan karşılanacak şekilde düzenlenir. MCT-KD diyetinin bir varyasyonu da yağ içeriğinin %41'i doğal besinlerden %30'unun MCT'den geldiği türüdür. Klasik ketojenik diyetle göre daha az miktarda yağ daha fazla miktarlarda karbonhidrat ve protein içerdiği için diyet tedavisinin sürdürülebilirliği iyileştirilmiştir (Zarnowska, 2020).

Modifiye Atkins Diyeti (MAD) ilk olarak Dr. Robert Atkins tarafından 1970 senelerinde obezite tedavisi için tasarlanmıştır. Johns Hopkins Hastanesi'nde 2003 senesinden itibaren ilaca dirençli epilepsi hastalığına sahip çocuklar ve yetişkin bireyleri tedavi amaçlı uygulanmaktadır. Nöbetleri kontrol altına etkisi klasik ketojenik diyet ile benzer özellikteyken klasik ketojenik diyetle göre daha esnek, lezzetli ve sürdürülebilir bir diyet biçimidir. Klasik ketojenik diyetle karşılaştırıldığında hastaneye yatmayı gerektirmeden diyet tedavisi sürdürülebilir. Çocuğun ya da yetişkinlerin sosyal ortamlarda kendi diyet kurallarına uygun besin bulmalarını kolaylaştırarak diyetle uyumu artırmaktadır. Bunun yanı sıra MAD, başarılı klasik ketojenik diyet tedavisi ardından geçiş diyeti olarak kullanılabileceği önerilmektedir. Normal beslenme tarzına göre yağ içeriği

yüksektir, fakat klasik ketojenik diyetle karşılaştırıldığında yağ miktarlarının daha az olduğu görülmektedir. Günlük kalori ihtiyacının %65'i yağlardan, %25'i proteinlerden %10'u ise karbonhidratlardan sağlanmaktadır. Sıvı ve kalori tüketiminde bir sınırlandırma yoktur. Çocuklarda en fazla 10-20 g/gün, yetişkinlerde ise 15-20 g/gün olacak şekilde karbonhidrat sınırlandırılması vardır (Verrotti ve ark., 2020).

Samsung Tıp Merkezinde 2011-2017 yılları arasında ilaca dirençli 26 pediyatrik hasta MAD ile tedavi edilmiştir. Çalışmanın sonuna kadar 10 hasta tedaviyi devam ettirmiştir. Hastaların altısında nöbetlerin %50'sinde azalma görülmüş, iki hastada nöbet görülmediği bildirilmiştir. Kontrol altına alınamayan nöbetler ve antiepileptik ilaçların neden olduğu konsantrasyon bozukluğu, davranış bozukluğu gibi bilişsel sorunlar görülmesinin aksine MAD tedavisi gören bireylerde bilişsel fonksiyonlarda ve hayat standartlarında iyileşmeler saptanmıştır. Ek olarak diyet tedavisi başlangıcında vücut kitle indeksi değerleri 25 üzeri olan bireyler 3 aylık tedavi sonrası vücut ağırlık kaybı yaşamışlardır. Diyet tedavisini yan etkileri arasında konstipasyon, toplam kolesterol ve trigliserit seviyelerinde artış görülmüştür (Park ve ark., 2018).

İran'da 2010-2012 yılları arasında 18-53 yaş aralığında ki 66 ilaca dirençli epilepsi hastası üzerinde yapılan bir araştırmada; vaka grubuna ilaç ve MAD tedavisi, kontrol grubu ise sadece ilaç tedavisi uygulanmıştır. İki aylık tedavi sonrasında olgu grubundaki hastaların %45,5'inde nöbet sıklığında en az %50'lik azalmalar olduğu belirlenmiştir (Zare ve ark., 2017).

Düşük glisemik indeks tedavisi [Low Glycemic Index Treatment (LGIT)] 2002 yılında Massachusetts General Hastanesinde bildirilmiştir. Bu diyet türünde 40-60 gram karbonhidrata kadar izin verilir. Fakat tüketilen karbonhidrat türü glisemik indeks değeri 50'den az olanlar tercih edilir. Etki mekanizması tam anlaşılammakla birlikte yüksek keton cisimleri konsantrasyondan ziyade kan glikozunun sabit seviyelerde olması hastalığın tedavisini olumlu etkilediği düşünülmektedir (Sharma ve Jain, 2014).

İran'da 2009-2011 yılları arasında 1,5-17 yaş aralığında ki 42 ilaca dirençli epilepsi hastası üzerine bir inceleme yapılmıştır. Birinci ayın sonunda hastaların %59,52'nde nöbet sıklığında %50-100 oranında düşüşler görülmüştür. İkinci ayda ise hastaların %61,11'nde nöbet sıklığında %50-100 azalmalar ve %16,6'sında nöbet yaşanmadığı kaydedilmiştir. Bu Orta



Doğu'nun ilk düşük glisemik indeks tedavisi raporu olarak belirtilmektedir (Karimzadeh ve ark., 2014).

Yaş aralığı 2-8 olarak değişen 40 çocuk üzerinde 2011-2012 seneleri arasında bir çalışma yapılmıştır. Günlük en fazla 40-60 g glisemik indeks değeri 55'ten az olan karbonhidratların tüketilmesine izin verilmiştir. Üç ayın sonunda LGIT uygulanan hastaların 6/20'sinin nöbet sıklığında %50'den fazla düşüşler kaydedilirken sadece ilaç tedavisi uygulanan kontrol grubunda başarı görülmemiştir (Lakshminarayanan ve ark., 2021). Klasik ketojenik diyetle alternatif diyetlerin olumlu ve olumsuz özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** Farklı Ketojenik Diyetlerin Bileşimi ve Artıları/Eksileri (Dhamija ve ark., 2013).

Diyet	Kompozisyon	Artılar	Eksiler
<b>Klasik Ketojenik Diyet</b>	Herhangi bir oran olabilir, ancak genellikle 3-4:1 4:1 oranına göre: %90 yağ, %4 karbonhidrat, %6 protein	Ebeveynler her yiyecekte ne kadar vereceklerini olarak bilirler. Ketonlarda çok az değişim görülür. Ebeveynlerin daha az kayıt tutmasını gerektirir.	Çocuğun iştahına göre tüketilen miktarı ayarlamak zordur. Çocuk tabağındaki her şeyi yemelidir.
<b>Orta Zincirli Trigliserid</b>	Herhangi bir oran olabilir. 4:1 oranına göre: %10 uzun zincirli trigliseridler, %60 orta zincirli trigliseridler, %20 karbonhidrat, %10 protein	Daha fazla protein sağlar; daha büyük porsiyon boyutu, yağların karıştırılması için daha fazla hacim ve artan yiyecek çeşitliliği sağlar.	Yiyeceklerin tartılması ve ölçülmesini içerir; yemeklerin hazırlanması zaman alıcıdır.
<b>Modifiye Atkins Diyeti</b>	Yaklaşık 1.1:1 oranına göre: %65 yağ, %10 karbonhidrat, %25 protein	Yemeğin iştahtaki değişikliklere göre ayarlanması için daha fazla esneklik ve protein sağlar.	Diyette ayarlamalara izin vermek için daha fazla kayıt tutma gerektirir.

Ketojenik diyetle olan ilginin akademik dünyada da artması bu konu üzerine çok sayıda çalışma yapılmasını sağlamıştır. Etki mekanizması, diyetin sağladığı yarar ve olumsuz etkilerini inceleyen birçok araştırma bulunmasının yanı sıra sınıf I ve II çalışmaları yetersiz bulunmaktadır. Diyet tedavisi hakkında fayda sağlayabileceği hastalıklar, tedavinin başarıya ulaşmasında etkili olabilecek faktörler, uygulanabilirlik süresi, diyet tedavisi başlangıcında açlık uygulaması gibi birçok konuda da fikir birliğine varılamamıştır. Bu durumlar göz önüne alınarak ketojenik diyetin gelecekte daha güvenli kullanımını için sağlam kanıtlara ihtiyaç duyduğunu göstermektedir (Zarnowska, 2020).

## SONUÇ

Ketojenik diyetin ortaya çıkışı epilepsi hastalığının tedavisine dayanmaktadır. Ancak, son zamanlarda obezite, diyabet, polikistik over sendromu, Alzheimer, Parkinson, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok farklı alanda kullanılmaktadır. Uygulama alanının genişlemesi ve ketojenik diyetin uygulama zorluklarından dolayı diyet modifiye edilmiştir. Günümüzde hangi hastalıkta hangi ketojenik diyet ya da hangi modifiye edilmiş hali kullanılacak gibi bir sorunun cevabı verilmemiştir. Her modifiye edilmiş şekli farklı hastalıklarda farklı etkiler göstermekte ve bu etkilerin rapor edilebilmesi için uzun süre klinik gözlem gerekmektedir. Günümüzde tedavi seçeneği olarak kullanılmasının haricinde bir beslenme planı olarak benimsenmesi için elimizdeki veriler ışığında "kesinlikle güvenlidir" tanımlaması yapılamamaktadır.

## KAYNAKÇA

- Adam-Perrot, A., Clifton, P., Brouns, F. (2006). Low-carbohydrate diets: nutritional and physiological aspects. *Obes Rev*,7(1), 49-58.
- Alharbi, A., Al-Sowayan, N. S. (2020). The effect of ketogenic-diet on health. *Food Nutr Sci*, 11, 301-313.
- Anon (2021). Why is nutrition important? [https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/U\\_Z/Why-is-nutrition-important](https://ww2.health.wa.gov.au/Articles/U_Z/Why-is-nutrition-important) (Erişim Tarihi: 22.12.2021).
- Auvin, S. (2021). New developments for dietary treatment of epilepsy after a century of history for the ketogenic diet. *Brain Commun*, 3(4), 1-2.
- Barbanti, P., Fofi, L., Aurilia, C., Egeo, G., Caprio, M. (2017). Ketogenic diet in migraine: rationale, findings and perspectives. *Neurol Sci*, 38(1), 111- 115.
- Barzegar, M., Afghan, M., Tarmahi, V., Behtari, M., Khamaneh, S. R., Raeisi, S. (2021). Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*, 24(4), 307-316.
- Brouns, F. (2018). Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr*, 57,1301-1312.
- Campbell, I. H., Campbell, H. (2019). Ketosis and bipolar disorder: controlled analytic study of online reports. *BJPsych Open*, 5(4), e58.
- Caprio, M., Infante, M., Moriconi, E., Armani, A., Fabbri, A., Mantovani, G., Mariani, S., . . . Lenzi, A. (2019). Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*, 42(11), 1365-1386.
- Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Alvarez, R. D., Leath, C. A., Huh, W. K., . . . Gower, B. A. (2018). A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer. *J Nutr*, 148(8), 1253-1260.
- Crosby, L., Davis, B., Joshi, S., Jardine, M., Paul, J., Neola, M., Barnard, N. D. (2021). Ketogenic diets and chronic disease: weighing the benefits against the risks. *Front Nutr*, 8:702802.
- Çetin, B. (2013). Epilepsi hastası çocuklarda ketojenik diyetin epileptik nöbet sayısı üzerine etkisinin araştırılması (Yüksek Lisans Tezi), Ulusal tez merkezi (329787).
- D'Andrea Meira, I., Romão, T. T., Pires do Prado, H. J., Krüger, L. T., Pires, M., da Conceição, P. O. (2019). Ketogenic diet and epilepsy: what we know so far. *Front Neurosci*, 13, 5.

- Dhamija, R., Eckert, S., Wirrell, E. (2013). Ketogenic diet. *Can J Neurol Sci*, 40(2), 158-167.
- Di Lorenzo, C., Coppola, G., Sirianni, G., Di Lorenzo, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., . . . Pierelli, F. (2015). Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol*, 22(1), 170-177.
- Dowis, K., Banga, S. (2021). The potential health benefits of the ketogenic diet: a narrative review. *Nutrients*, 13, 1654.
- Ebbeling, C. B., Feldman, H. A., Klein, G.L., Wong, J. M. W., Bielak, L., Steltz, S. K., . . . Ludwig, D. S. (2018). Effects of a low carbohydrate diet on energy expenditure during weight loss maintenance: randomized trial. *BMJ*, 363, k4583.
- Gardner, C. D., Trepanowski, J. F., Del Gobbo, L. C., Hauser, M. E., Rigdon, J., Ioannidis, J. P. A., Desai, M., King, A. C. (2018). Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion. *JAMA*, 319(7), 667-679.
- Goswamil, J., Meghwal M. (2021). Ketogenic diet for human health. *Clin Nutr Health*, 2, 1-3.
- Hagihara, K., Kajimoto, K., Osaga, S., Nagai, N., Shimosegawa, E., Nakata, H., . . . Kijima, T. (2020). Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer. *Nutrients*, 12(5), 1473.
- Herrero, J. R., Villarroya, E. C., Peñas, J. J. G., Alcolea, B. G., Fernández, B. G., Macfarland, L. A. P., Giner, C. P. (2020). Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet. *Nutrients*, 12(2), 306.
- Herrero, J. R., Villarroya, E. C., Gutiérrez-Solana, L. G., Alcolea, B. G., Fernández, B. G., Macfarland, L. A. P., Pedrón-Giner, C. (2021). Classic ketogenic diet and modified atkins diet in SLC<sub>2</sub>A<sub>1</sub> positive and negative patients with suspected GLUT<sub>1</sub> deficiency syndrome: a single center analysis of 18 cases. *Nutrients*, 13(3), 840.
- Karimzadeh, P., Sedighi, M., Beheshti, M., Azargashb, E., Ghofrani, M., Abdollahe-Gorgi, F. (2014). Low glycemic index treatment in pediatric refractory epilepsy: the first middle east report. *Seizure*, 23(7), 570-572.
- Kirkpatrick, C. F., Bolick, J. P., Kris-Etherton, P. M., Sikand, G., Aspary, K. E., Soffer, D. E., Willard, K. E., Maki, K. C. (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the

- National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol*, 13(5), 689-711.
- Klement, R. J., Pazienza, V. (2019). Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina (Kaunas)*, 55(4), 84.
- Kosinski, C., Jornayvaz, F. R. (2017). Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: evidence from animal and human studies. *Nutrients*, 9(5), 517.
- Kossoff, E. H. (2004). More fat and fewer seizures: dietary therapies for epilepsy. *Lancet Neurol*, 3(7), 415-420.
- Kossoff, E. H., McGrogan, J. R. (2005). Worldwide use of the ketogenic diet. *Epilepsia*, 46(2), 280-289.
- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Amark, P. E., Ballaban-Gil, K. R., Bergqvist, A. G. C., Blackford, R., . . . International Ketogenic Diet Study Group. (2009). Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia*, 50(2), 304-317.
- Kossoff, E. H., Zupec-Kania, B. A., Auvin, S., Ballaban-Gil, K. R., Christina Bergqvist, A. G., Blackford, R., . . . Wirrell, E. C. (2018). Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the international ketogenic diet study group. *Epilepsia Open*, 3(2), 175-192.
- Küçük, S. C., Yıbar, A. (2021). Popüler diyet akımlarının vücut ağırlığı ve sağlık üzerine etkileri. *Akademik Gıda*, 19(1), 98-107.
- Lakshminarayanan, K., Agarawal, A., Panda, P. K., Sinha, R., Tripathi, M., Pandey, R. M., Gulati, S. (2021). Efficacy of low glycemic index diet therapy (LGIT) in children aged 2-8 years with drug-resistant epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Res*, 171, 106574.
- Longo, R., Peri, C., Cricri, D., Coppi, L., Caruso, D., Mitro, N., De Fabiani, E., Crestani, M. (2019). Ketogenic diet: a new light shining on old but gold biochemistry. *Nutrients*, 11(10), 2497.
- Ludwig, D. S., Ebbeling, C. B. (2018). The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond "calories in, calories out". *JAMA Intern Med*, 178(8), 1098-1103.
- Malandrucco, I., Pasqualetti, P., Giordani, I., Manfellotto, D., De Marco, F., Alegiani, F., Sidoti, A. M., Picconi, F., Di Flaviani, A., Frajese, G., Bonadonna, R. C., . . . Frontoni, S. (2012). Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve  $\beta$  cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr*, 95(3), 609-613.

- Masood, W., Annamaraju, P., Uppaluri, K. R. (2021). Ketogenic diet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29763005
- Moriconi, E., Camajani, E., Fabbri, A., Lenzi, A., Caprio, M. (2021). Very-low-calorie ketogenic diet as a safe and valuable tool for long-term glycemic management in patients with obesity and type 2 diabetes. *Nutrients*, 13(3), 758.
- Myette-Côté, E., Neudorf, H., Rafiei, H., Clarke, K., Little, J. P. (2018). Prior ingestion of exogenous ketone monoester attenuates the glycaemic response to an oral glucose tolerance test in healthy young individuals. *J Physiol*, 596(8), 1385-1395.
- Neal, E. G., Zupec-Kania, B., Pfeifer, H. H. (2012). Carnitine, nutritional supplementation and discontinuation of ketogenic diet therapies. *Epilepsiy Res*, 100(3), 267-271.
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J. S., Grimaldi, K. A. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr*, 67, 789-796.
- Paoli, A. (2014). Ketogenic diet for obesity: friend or foe?. *Int J Environ Res Public Health*, 11(2), 2092-2107.
- Paoli, A., Mancin, L., Giacona, M. C., Bianco, A., Caprio, M. (2020). Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*, 18(1), 104.
- Park, E. G., Lee, J., Lee, J. (2018). Use of the modified atkins diet in intractable pediatric epilepsy. *J Epilepsy Res*, 8(1), 20-26.
- Peterman, M. G. (1925). The ketogenic diet in epilepsy. *JAMA*, 84(26), 1979-1983.
- Phillips, M. C. L., Murtagh, D. K. J., Gilbertson, L. J., Asztely, F. J. S., Lynch, C. D. P. (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial. *Mov Disord*, 33(8), 1306-1314.
- Phillips, M. C. L., Deprez, L. M., Mortimer, G. M. N., Murtagh, D. K. J., McCoy, S., Mylchreest, R., . . . Schepel, J. A. C. (2021). Randomized crossover trial of a modified ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 13(1), 51.
- Rusek, M., Pluta, R., Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S. J. (2019). Ketogenic diet in alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 20(16), 3892.
- Sampaio, L. P. (2016). Ketogenic diet for epilepsy treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 74(10), 842-848.

- Sariego-Jamardo, A., García-Cazorla, A., Artuch, R., Castejón, E., García-Arenas, D., Molero-Luis, M., Ormazábal, A., Sanmartí, F. X. (2015). Efficacy of the ketogenic diet for the treatment of refractory childhood epilepsy: cerebrospinal fluid neurotransmitters and amino acid levels. *Pediatr Neurol*, 53(5), 422-426.
- Sharma, S., Jain, P. (2014). The ketogenic diet and other dietary treatments for refractory epilepsy in children. *Ann Indian Acad Neurol*, 17(3), 253-258.
- Shaw, W. (2019). *Clinical Paediatric Dietetics. (Kinik Pediatrik Beslenme). (Meseri, R., Urhan, M., Küçükerdönmez, Ö., Çev. ). Nobel Tıp, Ankara. (Orijinal eserin yayın tarihi 1914).*
- Stubbs, B. J., Cox, P. J., Evans, R. D., Cyranka, M., Clarke, K., de Wet, H. (2018). A ketone ester drink lowers human ghrelin and appetite. *Obesity*, 26(2), 269-273.
- Trimboli, P., Castellana, M., Bellido, D., Casanueva, F. F. (2020). Confusion in the nomenclature of ketogenic diets blurs evidence. *Rev Endocr Metab Disord*, 21(1), 1-3.
- Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S. J., Januszewski, S., Pluta, R. (2019). Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*, 11(10), 2510.
- Uyar, G. Ö., Şanlıer, N. (2018). The effect of ketogenic diet treatment in drug-resistant epilepsies of childhood. *Turk J Neurol*, 24(3), 216-225.
- Valsdottir, T. D., Ovrebo, B., Falck, T. M., Litleskare, S., Johansen, E. I., Henriksen, C., Jensen, J. (2021). Low-carbohydrate high-fat diet and exercise: effect of a 10-week intervention on body composition and CVD risk factors in overweight and obese women-a randomized controlled trial. *Nutrients*, 13(1), 110.
- van der Louw, E., van den Hurk, D., Neal, E., Leiendecker, B., Fitzsimmon, G., Dority, L., . . . Cross, J. H. (2016). Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy. *Eur J Pediatr Neurol*, 20(6), 798-809.
- Verma, P., Trikha, D. (2018). Review on role of ketogenic diet and excessive workout on hormonal imbalances in women. *J Obes Weight Loss Ther*, 8(4), 373.
- Verrotti, A., Lapadre, G., Francesco, L. D., Zagaroli, L., Farello, G. (2020). Diet in the treatment of epilepsy: what we know so far. *Nutrients*, 12(9), 2645.
- Wells, J., Swaminathan, A., Paseka, J., Hanson, C. (2020). Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy-a review. *Nutrients*, 12(6), 1809.
- WHO (2007). Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint WHO/FAO/UNU expert consultation. WHO Technical Report Series,

- 935, Geneva Switzerland, p: 244. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43411> (Erişim Tarihi: 22.12.2021).
- WHO (2021). Nutrition. <https://www.who.int/health-topics/nutrition> (Erişim Tarihi: 22.12.2021).
- Wilder, R. M. (1921). The effect on ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bull*, 2, 307-308.
- Włodarek, D. (2019). Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients*, 11(1), 169.
- Woodyatt R. T. (1921). Objects and method of diet adjustment in diabetes. *Arch Intern Med (Chic)*, 28(2), 125-141.
- Zare, M., Okhovat, A. A., Esmailzadeh, A., Mehvari, J., Najafi, M. R., Saadatnia, M. (2017). Modified atkins diet in adult with refractory epilepsy. *Iran J Neurol*, 16(2), 72-77.
- Zarnowska, I. M. (2020). Therapeutic use of the ketogenic diet in refractory epilepsy: what we know and what still needs to be learned. *Nutrients*, 12(9), 2616.





## BÖLÜM 8

### FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYONDA SANAL GERÇEKLİK EĞİTİMİNİN KULLANIM ALANLARI

Ar. Gör. Pakize Nurgül ŞEN<sup>1</sup> &  
Dr. Öğr. Üyesi, Oğuzhan Bahadır DEMİR<sup>2</sup> &  
Prof. Dr. Filiz ALTUĞ<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Sakarya, Türkiye, pakizesen@subu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-0738-6191>

<sup>2</sup> Sakarya Uygulamalı Bilimler Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Sakarya, Türkiye, oguzhandemir@subu.edu.tr, <https://orcid.org/0000-0002-1601-7486>

<sup>3</sup> Pamukkale Üniversitesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu, Denizli, Türkiye, fkural@pau.edu.tr, 0000-0002-4287-8562



## **GİRİŞ**

Sanal Gerçeklik (SG) uygulamaları Edward Link tarafından 1929 yılında tasarlanan uçak simülasyon kabini ile başlamıştır. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte günümüz teknolojisine kavuşan SG'nin kullanım alanları gittikçe artmaktadır. Tıbbi alanda SG tanı koyma amacıyla, cerrahi müdahalelerin eğitimi ve rehabilitasyon amacıyla kullanılmaktadır (Yiannakopoulou et al., 2015). Exargame olarak adlandırılan, SG sistemlerindeki oyunların rehabilitasyon amacıyla kullanılması, bireylerin fiziksel ve bilişsel performansını artırmaya olanak sağlamaktadır (Botelho et al., 2001; Boulos & Yang, 2013).

### **1. SANAL GERÇEKLİK REHABİLİTASYONUNUN İYİLEŞTİRME MEKANİZMASI**

Sanal Gerçeklik Rehabilitasyonu (SGR) ile yapılan egzersizler aktivite temelli olup, bol ve yoğun tekrar içermektedir. Rehabilitasyon sürecinde nörolojik ve fonksiyonel iyileşmeyi sağlamak için gerekli olan ise kortikal reorganizasyondur (Risedal et al., 2002). Kortikal reorganizasyonda motor hareketlerin yeniden öğrenilmesi sırasında yeni sinaptik bağlantıların oluşması ve mevcut sinapsların yapısında değişikliklerin olması ile beyin plastisitesi gelişir (Johansson, 2000). Plastisitenin oluşması için basit hareketlerin tekrarı yerine motor beceri gerektiren motor öğrenmenin devreye girdiği fonksiyonel aktivitelerin kullanımı ve aktivitelerin zenginleştirilmiş ortamlarda yapılması daha etkilidir. Motor öğrenme bir süreç olup, bu süreçte kişinin aktif katılımı, uygulamada fonksiyonel amaçların yer alması ve bol tekrar motor öğrenmenin temelini oluşturmaktadır (Otman et al., 2001).

Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar nöroplastisite ve motor fonksiyonlardaki gelişmenin kilit noktasını yoğun tekrarlı ve kişisel beceri merkezli egzersizlerin oluşturduğunu göstermiştir (El-Sayes et al., 2019). Ancak geleneksel fizyoterapi yöntemleri ile bu tekrar sayısı için yetersiz kalmaktadır. Bu sebeplerle hastaların evlerinde uygulayabilecekleri yoğun ve eğlenceli ev egzersiz tedavisine ihtiyaç vardır.

### **2. SANAL GERÇEKLİK REHABİLİTASYONUNUN AVANTAJLARI**

SGR'nin interaktif yapısı sayesinde hastanın aldığı anlık geri bildirimler ile oyun esnasında günlük hayattan uzaklaşması, gerçek hayattaki

aktiviteleri tehlikeleri olmadan yapabilmesi, yanlış yaptığında tekrar edebilmesinin motivasyonu ile katılımı artırmaktadır (Budd et al., 2020). SGR, uygulamaların grup egzersizleri şeklinde gerçekleştirilmesine de imkân sağlamaktadır (Warnier et al., 2020). SGR’de hastanın kapasitesi ve tedavinin hedeflerine göre oyunlar çeşitlendirilerek tedavi için istenen ortam ve eğitimin zorluk derecesi kolaylıkla oluşturulabilmektedir (Donath et al., 2016). SGR ile ince ve kaba motor becerileri, denge, koordinasyon tedavisi yüksek güvenlik içerisinde çalıştırılabilmektedir (Fatma & Meral, 2018) (Fatma & Meral, 2018). Örneğin; bardağa çay koyup onu içmekte zorlanan bir hasta ile öncelikle sanal gerçeklik gözlüğü ve uygun bir bilgisayar programı ile sanal ortamda çalışılabilir ve sonrasında gerçek materyallerle ileri düzey egzersizlere geçilebilir.

### **3. SANAL GERÇEKLIK REHABİLİTASYONUNUN DEZAVANTAJLARI**

Sanal gerçeklik gözlükleri ile tedavinin dezavantajlarından ilki maliyeti olmakla birlikte zaman içerisinde ekipman fiyatlarında azalma meydana gelmiştir (Burdea G. C., 2003). Azalan maliyetler ile tedavide gereken diğer cihazlara kıyasla uygun maliyetli bir seçenek haline gelmiştir. Bilgisayar programlarının karmaşık olabileceği ve bazı fizyoterapistlerin kullanmakta zorlanabilecek olması dezavantaj olarak görülebilse de yeni nesil SG uygulamaları kullanım kolaylığı sağlamaktadır (Rizzo et al., 2004; Yiannakopoulou et al., 2015). Bazı çalışmalarda çok az sayıda hastada baş ağrısı, bulantı ve gözlerde hassasiyet bildirilmiştir (Rizzo et al., 2004).

### **4. SANAL GERÇEKLIK REHABİLİTASYONUNUN FİZİYOTERAPİDE KULLANIM ALANLARI**

#### **4.1. Ağrı Rehabilitasyonu**

Ağrı deneyimi sadece nosiseptif faktörlerden meydana gelmeyip; fizyolojik, psikolojik, kognitif ve korku, stres gibi pek çok emosyonel faktörlerden kaynaklanabilmektedir (El-Sayes et al., 2019). Son yıllarda yapılmış olan fonksiyonel nöro görüntüleme çalışmaları emosyonel faktörlerin hem ağrı algısını hem de özellikle anterior singulat korteksin dahil olduğu ağrı ile ilişkili beyin aktivitelerini artırdığını göstermiştir (Berna et al., 2010; Shackman et al., n.d.). SG oyunları ile ağrıyı azaltma tekniği ilk kez 2000 yılında kanser hastaları, yanık hastaları ve çocuklar üzerinde

kullanılmıştır. SG oyunları ile ağrıyı azaltma mekanizması ise dikkat dağıtarak, ağrı ile ilgili nosiseptif sinyalleri engelleyerek ya da değiştirerek ağrı algılamasını azaltmaktadır (Hoffman et al., 2000). 2000 yılından sonra yapılan çalışmalar ise standart anajezi terapisine ek olarak uygulanan SG tedavisinin hastaların ağrı algısında %20 ile %50 arasında azalma sağladığını göstermiştir (Morris et al., 2009; Sharar et al., 2008).

## 4.2. Nörolojik Rehabilitasyon

İnme, Parkinson, Multiple Skleroz ve medulla spinalis yaralanması gibi pek çok hastalıkta SGR kullanılmaktadır. Nörolojik rehabilitasyon süreci hasta ve hasta yakınları için sıkıcı olabilmekte ve egzersizler için zaruri olan hasta katılımı azabilmektedir. İnme sonrasında nöral organizasyonu değiştirmek, motor becerilerin iyileşmesini arttırmak için SG tedavisi kullanılmaktadır. Rehabilitasyon programının başarısı için önemli olan erken müdahale, aktivite temelli rehabilitasyon ve yoğun tekrar sayısı SG ile sağlanmaktadır (Merians et al., 2002).

Kronik inmeli bireylerde sanal gerçeklik temelli terapinin üst ekstremité fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırıldığı makalede, üst ekstremité motor fonksiyonu ve el kavrama kuvvetinde SG uygulanan grupta konvansiyonel tedavi uygulanan gruba göre daha fazla gelişme elde edilmiştir (El-Kafy et al., 2021).

Beyin tümörlü çocuklar üzerinde yapılmış olan bir çalışmada ise bir gruba konvansiyonel tedavi, bir gruba ise SGR (Wii fit) uygulanmış ve gruplar arasında günlük yaşam aktiviteleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. SGR grubunda tedavi sonunda 2 dk. yürüme mesafesinde anlamlı artış olup, konvansiyonel grupta tedavi sonunda 2 dk. yürüme mesafesinde anlamlı bir artış bulunmamıştır. Çalışmanın sonucunda tedaviye teknolojik uygulamaların eklenmesinin hasta ve ebeveyninin memnuniyeti açısından olumlu sonuçlar verdiği bildirilmiştir (Tanrıverdi M. & Mutluay, 2017). Bu çalışmalarda görüldüğü üzere pediatrik hastalıklar ve nörolojik hastalıkların fizyoterapi programına ek olarak uygulanan SG rehabilitasyonu hastaların tedaviye katılımını artırmakta, tedavinin sonuçlarını olumlu olarak etkilemektedir. Hastaların olası stres ve anksiyete düzeyi üzerinde olumlu etki oluşturabilmekte, normal eklem hareket (NEH) açıklığı, denge, kas kuvveti,

fonksiyonellik gibi pek çok parametrede tedavi sonucunda daha fazla ilerleme sağlayabilmektedir (Botelho et al., 2001; Holden, 2005).

Parkinson hastalarında (PH) SG eğitiminin denge üzerine olan etkinliğinin incelendiği bir meta-analizde toplamda 408 makale incelenmiş ve 12 makalenin sonuçları verilmiştir. Makalelerde statik denge, dinamik denge ve yaşam kalitesi incelenmiş ve sonuç olarak, PH grubunda denge fonksiyonlarının iyileştirilmesinde SGR'nin geleneksel tedavilerden daha iyi olduğu ve bu nedenle klinik olarak tedaviye destek olması açısından yardımcı bir teknoloji olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir (Wang et al., 2021).

### **4.3. Pediatrik Rehabilitasyon**

Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (KMFSS) seviyeleri 1 olan 30 hemiparetik serebral palsili (SP) çocuğun katılımı ile gerçekleşen bir çalışmada kontrol grubunu oluşturan 15 çocuğa nörogelişimsel tedavi (NGT), tedavi grubunu oluşturan diğer 15 çocuğa ise nörogelişimsel tedaviye ek olarak Wii Fit ile SGR uygulandıktan sonra tedavi grubunun kaba motor fonksiyon değerleri, dinamik denge düzeyleri, düz ve yumuşak zeminde gözler açık ve kapalı durabilme süreleri ve bağımsız sıçrama sayıları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Sezer Ürgen M. & Akbayrak T., 2013).

Hemiparetik serebral palsili çocuklarda yapılan çalışmada haftada 2 gün ve toplam 12 haftalık eğitim sonucunda (Çalışma: SG, Kontrol: NG) SG grubunda KMFSS, denge, yürüme ve üst ekstremitelerde ABILHAND-kids, Kutu ve Blok Testi (KBT) ve Pediatrik Özürlülük Değerlendirme Envanteri (PÖDE) verilerinde kontrol grubuna nazaran anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir (Yenilmez Ö. & F., 2021).

SP'li çocuklarda SGR denge ve yürüme üzerindeki etkisini araştıran meta-analizde 2015-2021 yılları arasında yapılan 26 makale incelenmiştir. SG uygulamalarının SP'li çocuklarda motor öğrenmeyi artırabilen, dengeyi ve yürüme fonksiyonlarını iyileştirebilen bir yöntem olarak kabul edilmiştir (Warnier et al., 2020).

### **4.4. Romatolojik Rehabilitasyon**

2013 yılında yapılan bir araştırmada bilateral osteoartrit tanısı almış 50-75 yaş arasındaki 40 hasta 3 gruba ayrılarak çalışmaya alınmıştır. Her gruba 45 dakika konvansiyonel fizyoterapi uygulandıktan sonra birinci gruba

diz hareketlerinin ekrandaki oyunda roket hareketlerine yansıtıldığı ve farklı açı ve hızlarda çalışıldığı bir SGR uygulanmış, ikinci gruba konvansiyonel tedaviye ek olarak kinezyolojik bantlama uygulanmış, üçüncü gruba ise ek bir tedavi uygulanmamıştır. Tedavi sonucunda Vizüel Analog Skala (VAS) skorunda her üç grupta da anlamlı değişiklik elde edilmişken, proprioepsiyon değerlendirmesi için kullanılan reproduksiyon testi sonucunda en anlamlı değişim SGR uygulanan grupta elde edilmiştir (Yousef, 2013).

2020 yılında post travmatik osteoartrit hastalarıyla yapılmış olan bir çalışmada ise hastalar SGR, sensorimotor rehabilitasyon ve kontrol grubu olarak üçe ayrılmış. Dört hafta süren tedavinin ardından yapılan değerlendirmede SGR uygulanan grupta ağrı ve fonksiyonellikte değişim daha anlamlı bulunmuştur. Çalışmada katılımcıların aynı zamanda TNF $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-6 gibi inflamatuvar biyomarker analizi de yapılmış ve SGR uygulanan grubun analiz sonucunda diğer iki gruba göre daha pozitif bir sonuç elde edilmiştir (Nambi et al., 2020).

Bu çalışmaların ışığında romatolojik hasta gruplarında ağrı, fonksiyonellik, proinflatuar sitokinler üzerinde SGR'nin etkinliği ortaya konmuş ve fizyoterapi modalitelerine eklenmesinin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Buna ek olarak osteoartrit hastalarında sıklıkla karşılaşılan proprioseptif duyunun azalmasının ilerleyen yaşlarda denge kaybı ve düşme ile sonuçlandığı bilinmektedir ve SGR'nin proprioepsiyon üzerine olumlu etkilerinden dolayı klinikte kullanılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

#### **4.5.Ortopedik Rehabilitasyon**

Literatür incelendiğinde SGR'nin ortopedik hastalıklar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda büyük eksiklik olduğu fark edilmektedir. Pekiyaş ve arkadaşlarının 2017 yılında subakromiyal impingement hastalarının skapulalarını incelemiş oldukları bir çalışmada Wii oyun konsolu kullanılarak yapılan SGR ile ev egzersiz programı karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da ağrı azalma mevcutken Neer testi ile yapılan omuz sıkışması değerlendirmesinde sadece SGR grubunda istatistiksel olarak anlamlı olumlu bir fark bulunmuştur. Skapular retraksiyon ve skapular yardım testinde de sadece SGR grubunda daha fazla anlamlı bir fark bulunmuştur (Pekiyaş & Ergun, 2017).



2017 yılında yapılmış olan randomize kontrollü bir çalışmada kronik boyun ağrısı olan katılımcılar evde SGR, evde lazer tedavisi ve kontrol grubu olmak üzere üçe ayrılmış, hastaların ağrı seviyeleri, kinezyofobi değerleri, yaşam kaliteleri ve boyun hareket açıklıkları değerlendirilmiştir. Çalışmada 4 haftalık tedavi sonucundaki kısa süreli etkiler ve sonrasında 3 haftanın sonunda orta dönemdeki etkiler araştırılmıştır. 4 hafta sonunda SGR grubunda daha fazla olmak üzere, hem SGR grubunda hem de lazer grubunda boyun ağrı indeksi açısından anlamlı derecede azalma gözlenmiştir. Boyun hareket açıklığı değerlendirmesinde SGR grubunda her yönde anlamlı artış görülürken, lazer grubunda sağ tarafa rotasyon hareket açıklığında bir artış elde edilememiştir. Yaşam kalitesinin EQ5D ile değerlendirmesinde sadece SGR grubunda anlamlı bir artış kaydedilmiştir. Kinezyofobinin kısa ve orta dönem değerlendirmesinde SG grubunda anlamlı değişiklik bulurken diğer iki grupta anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir (Sarig Bahat et al., 2017).

Bu çalışmaların sonucunda; SGR'nin ortopedik hastalıkların klinikte tedavisine ve ev rehabilitasyonu protokolüne eklenmesinin önemi vurgulanmıştır. Özellikle pandemi sonrası normalleşme sürecinde telerehabilitasyonun, ev rehabilitasyonunun, hasta ile olan mesafenin ve izolasyonun önemi arttıkça teknoloji destekli evde kendi ortamında yapılabilen tedavilere yönelim artmaktadır.

#### **4.6.Vestibular Rehabilitasyon**

Günümüzde klinikte vertigo hastalarının sayısı her geçen gün artmaktadır. Vestibular rahatsızlıklar santral kaynaklı da olsa periferik kaynaklı da olsa rehabilitasyon prensipleri temel olarak; adaptasyon, habitüasyon, uzaysal oryantasyon ve dengenin geliştirilmesi prensibine dayanmaktadır. SGR'de kişinin ihtiyacına yönelik kayak slalom oyunu, ip üzerinde yürüme, tilt-table denge tahtası oyunu gibi oyunlarla dinamik denge ve gövde dengesi çalışılabilen, bakış stabilitesini artıracak ve hastanın habitüasyonunu sağlayacak oyunlara yer verilmektedir (Meldrum et al., 2015; Tarakci et al., 2016).

65 yaş üstü baş dönmesi (dizziness) şikayeti olan 32 katılımcının dahil edildiği çalışmada hastalar vestibular rehabilitasyon ve SG ile desteklenen vestibular rehabilitasyon olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Vestibular rehabilitasyon grubundaki hastalara sakkadik ve smooth-pursuid göz

hareketlerini içeren göz egzersizleri, Vestibülo-oküler refleks (VOR) ve Vestibülo-spinal refleks (VSR) geliştirmeye yönelik bakış stabilizasyon egzersizleri ile statik ve dinamik postüral stabilizasyon geliştirmeye yönelik egzersizler verilmiştir. Diğer grup ise yine aynı egzersizleri sanal ortamda yapmıştır. Her iki grupta haftada 5 seans ve toplam 15 seans eğitim devam etmiştir. Tedavi sonunda sanal gerçeklikle desteklenmiş Vestibular rehabilitasyon uygulanan grupta Vertigo Semptom Skalası, Baş Dönmesi Engellilik Envanteri, düşme sayısında ve anksiyete seviyelerinde bir azalma ve denge skorlarında da anlamlı artış olmuştur. Sonuç olarak hem geleneksel vestibular rehabilitasyon hem de SG ile desteklenen vestibular rehabilitasyon yaşlı bireylerin dengesinde gelişme, engellilik düzeyinde ve vertigo semptomlarında azalma sağlarken, SG ile desteklenen vestibuler rehabilitasyon hastaların anksiyete seviyelerinde azalma sağlayarak emosyonel açıdan olumlu sonuçlar sağlamıştır (T. & O., 2018).

2019 yılında Micarelli ve arkadaşları ev tabanlı SGR'nin, vestibular bozukluk ile birlikte kognitif bozukluğu olan bireylerde VOR, postüral kontrol ve yaşam kalitesinde artış için kullanılabilecek güvenli bir seçenek olduğunu göstermişlerdir (Micarelli et al., 2019).

Literatürdeki birçok çalışma vestibular problemi olan hastalarda SGR'nin hem hastanede rehabilitasyon programında uygulandığında hem de evde uygulandığında etkili olduğunu göstermektedir. SGR programını klasik tedavi programına eklemenin hastanın gelişimini arttırması açısından önemli olduğu düşünülmektedir.

#### **4.7.Kardiyopulmoner Rehabilitasyon**

Geleneksel pulmoner rehabilitasyon, kronik respiratuar hastalıklarda, lokal kas disfonksiyonunun geri dönüşünde ve mobilite artışında en etkili terapi yöntemi olarak gösterilmiştir (Casaburi & Casaburi, 2018). Ancak yapılan uluslararası çalışmalar geleneksel pulmoner rehabilitasyonun sadece küçük bir grup kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOA) sahip bireyler için uygun olduğunu belirtmiştir (Halpin et al., 2021; Spruit et al., 2014). Bu yüzden alternatif tedavi metodları araştırılmaktadır ve SGR de bunlardan biridir.

Rutkowski ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada KOA'ı olan 106 hasta geleneksel pulmoner rehabilitasyon+endurans eğitimi (ET)

grubu, geleneksel pulmoner rehabilitasyon+SGR grubu ve geleneksel pulmoner rehabilitasyon+SGR+ET grubu olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Katılımcıların alt ve üst ekstremitelerde kas kuvvetleri ve dengeleri değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonunda üçüncü gruba birinci grup karşılaştırıldığında, üçüncü grubun birinci gruba göre dinamik dengesinin, performansının, üst ve alt ekstremitelerde kuvvet ve esnekliğinin daha fazla artmış olduğu gösterilmiştir. Birinci gruba ikinci grup karşılaştırıldığında ise ikinci grubun performans değerleri ile üst ve alt ekstremitelerde kas kuvvetlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla artmış olduğu belirtilmiştir (Rutkowski et al., 2020).

2020 yılında SGR'nin koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların postoperatif pulmoner değerleri üzerine olan etkisini araştıran çalışmada hastaların preoperatif dönemde maksimum inspiratuar basınç (MİP), maksimum ekspiratuar basınç (MEP), vital kapasite (VC), pik ekspiratuar akış hızı (PEF), fonksiyonel bağımsızlık değeri (FİM), zamanla kalk yürü (TUG) değerlendirmeleri yapılmıştır. Postoperatif birinci günde hastalar SGR uygulanan çalışma grubu ve konvansiyonel fizyoterapi uygulanan kontrol grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Kontrol grubuna kol ergometresi, ambulasyon gibi rutin tedavi uygulanmış SGR grubuna ise kol fleksiyon- ekstansiyon-rotasyon ve kalça hareketlerini içeren Kinect ile oyunlar oynatılmıştır. Her iki gruba haftada 2 gün toplam 5 hafta uygulanan rehabilitasyon programı sonrası değerlendirmeler tekrarlanmıştır. Preoperatif ve postoperatif değerlendirmeler sonucunda her iki grupta da cerrahi sonrası MİP, MEP, VC ve PEF değerlerinde anlamlı derecede düşüş tespit edilmiş ve kontrol grubundaki düşüşlerin tüm parametrelerde anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Fonksiyonelliğin değerlendirildiği FİM ve TUG ölçümleri sonucunda ise her iki grubunda fonksiyonelliğinde düşüş gözlenirken, yalnızca kontrol grubundaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi sonucundaki iki grubun fonksiyonellik sonuçları SGR grubunun lehine bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda postoperatif pulmoner fonksiyondaki düşüşü minimize etmek için SGR tedavisi önerilmiştir (Lima et al., 2020).

Açık kalp ameliyatı sonrasında SGR'nin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; 24 katılımcının 12'sine kardiyak rehabilitasyon, 12'sine ise kardiyak rehabilitasyona ek olarak SGR uygulanmıştır. Araştırmanın

sonucunda SGR'nin depresyon, anksiyete, yorgunluk ve ağrı düzeyini düşürdüğü, denge, mobilite ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (Z. & Çırak Y., 2020).

#### **4.8. Geriatrik Rehabilitasyon**

Geriatrik bireylerde denge problemleri ve düşme korkusu; günlük aktivitelerin bozulmasına, düşmelere ve sonunda yaşam kalitesinin düşmesine yol açmaktadır. Bu problemlerin ortadan kaldırılması ve düzeltilebilmesi için düşük riskli eğitim yöntemleri önemlidir. Geriatrik bireylerde denge ve düşme korkusu üzerine Xbox Kinect tabanlı egzersizlerin etkinliği araştırılmıştır. Huzurevlerinde yaşayan 60 geriatrik birey iki gruba ayrılmış bir gruba SG egzersiz eğitimi verilmiş ve diğer grubun ise rutin aktivitelerini haftada 2 gün ve 6 hafta yapması istenmiştir. Berg Denge skalası, Timed Up and Go (TUG) testi ve Düşme Etkinlik Düzeyi değerlendirilmiş. Sonuç olarak; SG grubunda denge ve yürüme düzeyinde önemli ölçüde düzelmeler ile düşme korkusunda azalmalar elde edilmiştir (Zahedian-Nasab et al., 2021).

Yaşlı bireylerin fiziksel olarak daha aktif olmaları için ilgi alanları dahilindeki sanal aktiviteler dengeyi geliştirir. Bir diğer araştırmada; geriatrik bireylerde düşme risklerini azaltmak ve yaşlı yetişkinlerin sosyal ve duygusal iyilik halini geliştirmek için yaşlılar tarafından SGR kullanım durumu incelenmiş ve 30 yaşlı yetişkin üzerinde yapılan çalışmada SG oyunlarının fiziksel aktiviteleri teşvik ettiği, kullanıcıları motive ettiği ve kullanıcılar tarafından eğlenceli bulunduğu vurgulanmıştır. SGR'nin geriatrik bireyler arasında da yüksek oranda kabul gören bir yöntem olduğu ve geriatrik bireylerde aktif yaşlanmayı desteklemek kullanımı kolay ve keyifli bir deneyim olarak kullanılabileceği ifade edilmiştir (Syed-Abdul et al., 2019).

#### **4.9. Kadın Sağlığı ve Pelvik Rehabilitasyon**

Pelvik taban kaslarının herhangi bir kompartmanında meydana gelen patoloji sonucunda ağrı, üriner sistem problemleri, seksüel problemler, bağırsak problemlerini de içeren pelvik taban disfonksiyonu (PTD) meydana gelebilmektedir. PTD sıklıkla kadınlarda görülmekle birlikte zaman içerisinde kas eğitimine ihtiyaç duyulmaktadır. PTD'da uygulanan fizyoterapinin amacı; semptomları azaltmak, cerrahiye önlemek ve/veya geciktirmek, hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. Pelvik taban kas eğitimi (PTKE) için uygulanan rehabilitasyon programında geribildirim, tampon, vajinal kon, üç boyutlu

ultrason ve SG uygulamaları kullanılabilir (Botelho et al., 2001; Virtuoso et al., 2019).

Postmenapozal dönemdeki kadınların pelvik taban kas kuvveti (PTKK) üzerine SGR'nin etkisinin araştırıldığı 60 katılımcıdan oluşan bir çalışmada, bireyler 30'ar kişilik iki gruba ayrılmıştır. Bir gruba pilates topu ile eğitim verilirken diğer gruba SGR uygulanmıştır. Tedaviler sonrasında PTKK ve pelvik taban kas enduransı değerlendirilmiştir. Araştırmanın bulgularında SGR uygulanan grubun kas enduransında daha fazla artış kaydedilirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak çalışmadaki katılımcı sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Martinho et al., 2016).

Yeşilyurt ve ark; 19'u henüz doğum yapmamış ve üriner semptomu bulunmayan kadın, 27'si ise üriner semptomu olan postmenapozal dönemde kadın olan toplam 36 katılımcıdan oluşan çalışmalarında, katılımcılar bir basınç platformunda oturtularak pelvik hareketlerle SG oyunu oynatılmıştır. Tedavi sonunda 19 doğum yapmamış katılımcının dijital palpasyonla değerlendirilen pelvik taban kas kuvvetinde anlamlı artış bulunmuştur. Postmenapozal katılımcıların ise hem üriner semptomlarında azalma hem de dijital palpasyon ve vajinal dinamometre ile değerlendirilen PTKK ve enduransında da bir artış olduğu belirtilmiştir (Yakıt Yeşilyurt et al., 2019).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

SGR'nin maliyetinin görece yüksek olması, uygulayacak olan fizyoterapistin belirli bir düzeyde teknolojik bilgiye sahip olmasının gerekmesi, eğer sterilizasyonuna önem verilmezse bireylerde enfeksiyon riski oluşturması ve hasta seçiminin doğru yapılmaması durumunda hastalarda bulantı, baş dönmesi gibi kontraendikasyonlar meydana getirebilmesi gibi dezavantajları mevcuttur (Heffernan et al., 2021). Bunların yanı sıra SGR'nin kişiye anlık geribildirim vermesi, durağan fizyoterapi yöntemlerinden sıkılan olan hastaları motive etmesi, farklı oyunlar ile farklı zorluk derecelerinde çalışılabilmesi, gerçek hayatta çalışılması hasta için riskli olan durumlarda yüksek güvenlik sağlaması, oyun çeşitliliğinin rahatlıkla artırılabilmesi ve aynı cihazla farklı hasta ve hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılması gibi pek çok avantajları vardır (Morel et al., 2015; Riva et al., 2020; Whitelaw et al., 2020).

Yapılan incelemeler sonucunda; Dünya’da fizyoterapinin, nörolojik rehabilitasyon, ortopedik rehabilitasyon, romatolojik rehabilitasyon, vestibular rehabilitasyon, geriatrik rehabilitasyon, kadın sağlığı rehabilitasyonu, ağrı rehabilitasyonu ve kardiyopulmoner rehabilitasyon gibi çok geniş alanlarında SG uygulamalarının mevcut olduğu ancak bu çalışmaların sayıca yetersiz olduğu görölmektedir. Ayrıca gelecek çalışmalarda yeni alanlarda da SGR’nin kullanılabilceği, kullanımının geliştirilebileceği hatta aynı düzeydeki hastalarda SGR ile grup rehabilitasyonu yapılabileceği düşünölmektedir.

Tıbbi sistemin üç ana bileşeni olan; önleme, tedavi ve rehabilitasyon eşit derecede öneme sahiptir (Feng et al., 2020). SGR ile hastalar rehabilite edilirken hasta ile fizyoterapist arasında gerekli olan sosyal mesafe sağlanarak Covid19 bulaş riski de en aza indirilmektedir ve pandemi koşullarına uygun bir biçimde tedavi sağlanabilmektedir(Gao et al., 2020). Günel ve arkadaşları SGR’nin uzaktan tedavi olanağı sağlayarak sağlık harcamalarını azalttığını belirtmiştir (Kerem et al., 2014). Tüm bu bilgilerin ışığında oldukça etkili sonuçları olan SGR’nin diğer fizyoterapi yöntemlerine alternatif yada birlikte kullanılabilcek ve çağımıza uygun olarak öncelikli tercih edilebilecek bir eğitimidir.

## KAYNAKÇA

- Berna, C., Leknes, S., Holmes, E. A., Edwards, R. R., Goodwin, G. M., & Tracey, I. (2010). Induction of Depressed Mood Disrupts Emotion Regulation Neurocircuitry and Enhances Pain Unpleasantness. *Biological Psychiatry*, 67(11), 1083–1090. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.014>
- Botelho, S., Martinho, N., Silva, V., Marques, J., & Riccetto, C. (2001). ICS abstracts 1-12. *Neurourology and Urodynamics*, 20(4), 371–388. <https://doi.org/10.1002/nau.2>
- Boulos, M. N. K., & Yang, S. P. (2013). Exergames for health and fitness: The roles of GPS and geosocial apps. *International Journal of Health Geographics*, 12, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-12-18>
- Budd, J., Miller, B. S., Manning, E. M., Lampos, V., Zhuang, M., Edelstein, M., Rees, G., Emery, V. C., Stevens, M. M., Keegan, N., Short, M. J., Pillay, D., Manley, E., Cox, I. J., Heymann, D., Johnson, A. M., & McKendry, R. A. (2020). Digital technologies in the public-health response to COVID-19. *Nature Medicine*, 26(8), 1183–1192. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1011-4>
- Burdea G. C. (2003). Virtual rehabilitation--benefits and challenges. *Methods of Information in Medicine*, 42(5), 519–523.
- Casaburi, R., & Casaburi, R. (2018). Pulmonary Rehabilitation: Where We've Succeeded and Where We've Failed Pulmonary Rehabilitation: Where We've Succeeded and Where We've Failed. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 0(0), 1–4. <https://doi.org/10.1080/15412555.2018.1503245>
- Donath, L., Rössler, R., & Faude, O. (2016). Effects of Virtual Reality Training (Exergaming) Compared to Alternative Exercise Training and Passive Control on Standing Balance and Functional Mobility in Healthy Community-Dwelling Seniors: A Meta-Analytical Review. *Sports Medicine*, 46(9), 1293–1309. <https://doi.org/10.1007/s40279-016-0485-1>
- El-Kafy, E. M. A., Alshehri, M. A., El-Fiky, A. A. R., & Guermazi, M. A. (2021). The Effect of Virtual Reality-Based Therapy on Improving Upper Limb Functions in Individuals With Stroke: A Randomized Control Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13(November), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.731343>
- El-Sayes, J., Harasym, D., Turco, C. V., Locke, M. B., & Nelson, A. J. (2019). Exercise-Induced Neuroplasticity: A Mechanistic Model and Prospects for Promoting Plasticity. *Neuroscientist*, 25(1), 65–85. <https://doi.org/10.1177/>

1073858418771538

- Fatma, K., & Meral, S. (2018). *Alzheimer Demanslı Bireylerde Sanal Gerçeklik Uygulamasının Denge, Kas Kuvveti Ve Düşme Üzerine Etkisi* [Kırıkkale Üniversitesi]. Kırıkkale
- Feng, F., Tuchman, S., Denninger, J. W., Fricchione, G. L., & Yeung, A. (2020). Qigong for the Prevention, Treatment, and Rehabilitation of COVID-19 Infection in Older Adults. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(8), 812–819. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.012>
- Gao, Z., Lee, J. E., McDonough, D. J., & Albers, C. (2020). Virtual reality exercise as a coping strategy for health and wellness promotion in older adults during the COVID-19 pandemic. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061986>
- Halpin, D. M. G., Criner, G. J., Papi, A., Singh, D., Anzueto, A., Martinez, F. J., Agusti, A. A., & Vogelmeier, C. F. (2021). Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(1), 24–36. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3533SO>
- Heffernan, A., Abdelmalek, M., & Nunez, D. A. (2021). Virtual and augmented reality in the vestibular rehabilitation of peripheral vestibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97370-9>
- Hoffman, H. G., Doctor, J. N., Patterson, D. R., Carrougher, G. J., & Furness, T. A. (2000). Virtual reality as an adjunctive pain control during burn wound care in adolescent patients. *Pain*, 85(1–2), 305–309. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00275-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00275-4)
- Holden, M. K. (2005). Virtual environments for motor rehabilitation: Review. *Cyberpsychology and Behavior*, 8(3), 187–211. <https://doi.org/10.1089/cpb.2005.8.187>
- Johansson, B. B. (2000). Brain plasticity and stroke rehabilitation: The Willis lecture. *Stroke*, 31(1), 223–230. <https://doi.org/10.1161/01.str.31.1.223>
- Kerem, M., Kaya, O., Ozal, C., & Turker, D. (2014). Virtual Reality in Rehabilitation of Children with Cerebral Palsy. *Cerebral Palsy - Challenges for the Future, Figure 1*. <https://doi.org/10.5772/57486>
- Lima, H. D. J., Souza, R. D. S. P., Santos, A. S. M. S. E., Borges, D. L., Guimaraes, A. R. F., Ferreira, G. V. D. B. A., Barros, R. M., & Cordeiro, A. L. L. (2020). Virtual reality on pulmonary function and functional independence after coronary artery bypass grafting: clinical trial. *American Journal of Cardiovascular Disease*, 10(4), 499–505. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>



/pubmed/33224601%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7675157

- Martinho, N. M., Silva, V. R., Marques, J., Carvalho, L. C., Iunes, D. H., & Botelho, S. (2016). The effects of training by virtual reality or gym ball on pelvic floor muscle strength in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Brazilian Journal of Physical Therapy*, 20(3), 248–257. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0148>
- Meldrum, D., Herdman, S., Vance, R., Murray, D., Malone, K., Duffy, D., Glennon, A., & McConn-Walsh, R. (2015). Effectiveness of Conventional Versus Virtual Reality-Based Balance Exercises in Vestibular Rehabilitation for Unilateral Peripheral Vestibular Loss: Results of a Randomized Controlled Trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(7), 1319–1328.e1. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.02.032>
- Merians, A. S., Jack, D., Boian, R., Tremaine, M., Burdea, G. C., Adamovich, S. V., Recce, M., & Poizner, H. (2002). *Virtual Reality–Augmented Rehabilitation for Patients Following Stroke*. 82(9).
- Micarelli, A., Viziano, A., Micarelli, B., Augimeri, I., & Alessandrini, M. (2019). Vestibular rehabilitation in older adults with and without mild cognitive impairment: Effects of virtual reality using a head-mounted display. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 83, 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2019.05.008>
- Morel, M., Bideau, B., Lardy, J., & Kulpa, R. (2015). Advantages and limitations of virtual reality for balance assessment and rehabilitation. *Neurophysiologie Clinique*, 45(4–5), 315–326. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.09.007>
- Morris, L. D., Louw, Q. A., & Grimmer-Somers, K. (2009). The effectiveness of virtual reality on reducing pain and anxiety in burn injury patients: A systematic review. *Clinical Journal of Pain*, 25(9), 815–826. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181aaa909>
- Nambi, G., Abdelbasset, W. K., Elsayed, S. H., Khalil, M. A., Alrawaili, S. M., & Alsubaie, S. F. (2020). Comparative effects of virtual reality training and sensory motor training on bone morphogenic proteins and inflammatory biomarkers in post-traumatic osteoarthritis. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72587-2>
- Otman, S., Karaduman, A., & Livanelioğlu, A. (2001). Hemipleji rehabilitasyonunda nörofizyolojik yaklaşımlar. *HÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu Yayınları*. Ankara, 16–64.
- Pekyavas, N. O., & Ergun, N. (2017). Comparison of virtual reality exergaming and home exercise programs in patients with subacromial impingement syndrome

- and scapular dyskinesia: Short term effect. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 51(3), 238–242. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2017.03.008>
- Risedal, A., Mattsson, B., Dahlqvist, P., Nordborg, C., Olsson, T., & Johansson, B. B. (2002). Environmental influences on functional outcome after a cortical infarct in the rat. *Brain Research Bulletin*, 58(3), 315–321. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(02\)00796-7](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(02)00796-7)
- Riva, G., Mantovani, F., & Wiederhold, B. K. (2020). Positive technology and COVID-19. *Cyberpsychology, Behavior, and Social Networking*, 23(9), 581–587. <https://doi.org/10.1089/cyber.2020.29194.gri>
- Rizzo, A. A., Strickland, D., & Bouchard, S. (2004). The challenge of using virtual reality in telerehabilitation. *Telemedicine and E-Health*, 10(2), 184–195. <https://doi.org/10.1089/tmj.2004.10.184>
- Rutkowski, S., Rutkowska, A., Kiper, P., Jastrzebski, D., Rachenjuk, H., Turolla, A., Szczegielniak, J., & Casaburi, R. (2020). Virtual reality rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *International Journal of COPD*, 15, 117–124. <https://doi.org/10.2147/COPD.S223592>
- Sarig Bahat, H., Croft, K., Carter, C., Hoddinott, A., Sprecher, E., & Treleaven, J. (2017). Remote kinematic training for patients with chronic neck pain: a randomised controlled trial. *European Spine Journal*, 27(6), 1309–1323. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5323-0>
- Sezer Ürgen M., & Akbayrak T. (2013). *Hemiparalik serebral palsili çocuklarda sanal gerçeklik yönteminin denge ve ileri düzey motor beceriler üzerine olan etkisinin incelenmesi*. Hacettepe Üniversitesi.
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (n.d.). *The Integration of Negative Affect, Pain, and Cognitive Control in the Cingulate Cortex*. <https://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Sharar, S. R., Miller, W., Teeley, A., Soltani, M., Hoffman, H. G., Jensen, M. P., & Patterson, D. R. (2008). Applications of virtual reality for pain management in burn-injured patients. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 8(11), 1667–1674. <https://doi.org/10.1586/14737175.8.11.1667>
- Spruit, M. A., Pitta, F., Garvey, C., ZuWallack, R. L., Roberts, C. M., Collins, E. G., Goldstein, R., McNamara, R., Surpas, P., Atsuyoshi, K., López-Campos, J. L., Vogiatzis, I., Williams, J. E. A., Lareau, S., Brooks, D., Troosters, T., Singh, S. J., Hartl, S., Clini, E. M., & Wouters, E. F. M. (2014). Differences in content and organisational aspects of pulmonary rehabilitation programmes. *European Respiratory Journal*, 43(5), 1326–1337.

<https://doi.org/10.1183/09031936.00145613>

- Syed-Abdul, S., Malwade, S., Nursetyo, A. A., Sood, M., Bhatia, M., Barsasella, D., Liu, M. F., Chang, C. C., Srinivasan, K., Raja, M., & Li, Y. C. J. (2019). Virtual reality among the elderly: A usefulness and acceptance study from Taiwan. *BMC Geriatrics*, 19(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1218-8>
- T., K., & O., T. (2018). *Baş Dönmesi (Dizziness) Olan Yaşlılarda Sanal Gerçeklikle Desteklenen Vestibüler Rehabilitasyonun Baş Dönmesi Ve Denge Üzerine Etkinliği*. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi.
- Tanrıverdi M., & Mutluay, F. K. (2017). *Beyin tümörlü çocuklarda sanal gerçeklik egzersizlerinin denge üzerine etkisi*. İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ.
- Tarakci, D., Ersoz Huseyinsinoglu, B., Tarakci, E., & Razak Ozdinler, A. (2016). Effects of Nintendo Wii-Fit® video games on balance in children with mild cerebral palsy. *Pediatrics International*, 58(10), 1042–1050. <https://doi.org/10.1111/ped.12942>
- Virtuoso, J. F., Menezes, E. C., & Mazo, G. Z. (2019). Effect of Weight Training with Pelvic Floor Muscle Training in Elderly Women with Urinary Incontinence. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 90(2), 141–150. <https://doi.org/10.1080/02701367.2019.1571674>
- Wang, W., Wong, S. S. L., & Lai, F. H. Y. (2021). The effect of virtual reality rehabilitation on balance in patients with parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Electronics (Switzerland)*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/electronics10091003>
- Warnier, N., Lambregts, S., & Port, I. Van De. (2020). Effect of Virtual Reality Therapy on Balance and Walking in Children with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Developmental Neurorehabilitation*, 23(8), 502–518. <https://doi.org/10.1080/17518423.2019.1683907>
- Whitelaw, S., Mamas, M. A., Topol, E., & Van Spall, H. G. C. (2020). Applications of digital technology in COVID-19 pandemic planning and response. *The Lancet Digital Health*, 2(8), e435–e440. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30142-4](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30142-4)
- Yakıt Yeşilyurt, S., Özenin, N., & Bakar, Y. (2019). Pelvic Floor Muscle Training and Virtual Reality. *Türkiye Klinikleri Journal of Health Sciences*, 4(3), 381–389. <https://doi.org/10.5336/healthsci.2018-64206>
- Yenilmez Ö., & F., A. (2021). Hemiparatik Serebral Palsili Çocuklarda Sanal Gerçeklik Eğitiminin Denge, Üst Ekstremitte Fonksiyonları ve Günlük Yaşam Aktivitelerine Etkisi. Pamukkale Üniversitesi, Denizli.

- Yiannakopoulou, E., Nikiteas, N., Perrea, D., & Tsigris, C. (2015). Virtual reality simulators and training in laparoscopic surgery. *International Journal of Surgery*, 13, 60–64. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2014.11.014>
- Yousef, A. A. (2013). *Diz Osteoartriti Olan Hastalarda Sanal Gerçeklik Uygulaması ve Kinezyolojik Bantlamanın Proprioepsiyon Üzerinde Etkinliği ve Kıyaslaması*.
- Tasci, Zubeyr. (2020). Açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda sanal gerçeklik uygulamasının akut dönemde etkisi. İstinye Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. İstanbul
- Zahedian-Nasab, N., Jaber, A., Shirazi, F., & Kavousipor, S. (2021). Effect of virtual reality exercises on balance and fall in elderly people with fall risk: a randomized controlled trial. *BMC Geriatrics*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02462-w>





**ISBN: 978-625-8405-58-3**

Konu:Bölmümlü kitap yazarlık daveti

05/02/2022

Sayın *Birnur AKKAYA & Recep AKKAYA*,

Yayınevimiz tarafından **"REM UYKU YOKSUNLUĞU VE EPİLEPTİK NÖBETLER ÜZERİNE BİYOFİZİKSEL AÇIDAN BAKIŞ "** başlıklı bölümünüz, editörlüğünü *Fikriye Yasemin ÖZATİK 'in ve Orhan ÖZATİK 'in* yapacağı, alanında özgün çalışmalar içeren, **HASTALIK MEKANİZMALARINDA YENİ GÖRÜŞLER** adlı kitapta yayınlanmaya uygun görülmüştür. Uluslararası olarak yayınlanacak olan kitap çalışmamızda bölümünüzün yer almasını düşünmekteyiz. Cevabınızı bekler, çalışmalarınızda başarılar dileriz.

  
T.C.  
Kültür ve Turizm Bakanlığı  
Ruhhat No: 2015/21220  
www.iksad.net  
Sefa Sağır BİLİRİCİ  
Yayın Grup Başkanı

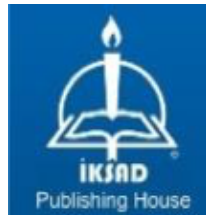


**INSTITUTE OF ECONOMIC  
DEVELOPMENT AND SOCIAL  
RESEARCHES**

[www.iksad.net](http://www.iksad.net) [www.iksad.com](http://www.iksad.com)  
[www.iksadcongress.org](http://www.iksadcongress.org)

# AKADEMİK TEŞVİK BAŞVURUSU YAYINEVİ BİLGİ FORMU

03 OCAK 2022





03 Ocak 2022

**İlgili Makama,**

İksad Yayınevi 2014 yılından itibaren uluslararası düzeyde düzenli olarak faaliyet yürütmektedir. Yayınladığımız kitaplar Türkiye ve birçok ülkede yükseköğretim kurumlarında dijital ve fiziksel ortamda katologlanmaktadır.

**16.01.2020** tarihinde **Resmî Gazetede** yayınlanan "**Akademik Teşvik Ödeneği Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik**" tanımına göre "**Tanınmış Uluslararası Yayınevi**" kategorisinde yer almaktadır.

Bilgilerinize arz ederim.

  
Sema Salih BİLAL DIRİCİ  
Yayın Grup Başkanı

A1 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ			
1	978-625-7954-53-2	Түркілік Отансүйгіштік Дәстүр Негізіндегі Патриоттық Тәрбие	Ақжолова Ақтоты Төлеумұратқызы, Дүйсенбаев Абай Қабақбайұлы
2	978-625-7954-48-8	Особенности Развития Творческих Способностей В Младшем Школьном Возрасте	Гусмановна Гайнуллина
3	978-625-7954-50-1	К Вopросу О Формировании И Развитии Межкультурной Компетенции В Процессе Иноязычной Подготовки Будущих Педагогов	Эльмира Шавкатовна Салимзянова
4	978-625-7954-54-9	Театрализация Как Средство Развития Творческой Самореализации Учащихся При Обучении Иностранным Языкам	Эльвира Мунировна Сафиуллина
5	978-625-7954-57-0	Основа Будущего – Образование	Марияс Садыкова
6	978-625-7029-93-3	European Union's Integrated Educational Policy Background And Involved Political Institutions	Soner Akın
7	978-605-7695-73-4	Socio - Political Functions Of Education Critical Views On The Education	Seyyed Muhammad Reza Husseini , Akbar Valadbigi
8	978-625-7897-01-3	Әлеуметтік Экология Және Тұрақты Даму	Садыкова Дамежан Әділханқызы
9	978-625-7897-03-7	Экотоксикология	Ғ.Ж.Медеуова
10	978-605-7811-86-8	Practical English For Elementary And Pre-intermediate Learners	M.Z. Berkutbayeva, B.M. Sultanova,Vd
11	978-625-7954-69-3	Информатика Сабағында Жеті Модульді Тиімді Пайдалану	Meirhanova Zhanar Toleugazinovna
12	978-625-7954-72-3	Стойкость Материала Индикаторного Электрода Из Никеля В Различных Средах	A.C. Мусина Г.У. Байташева Е.П. Горбуличева Магистрант Г.Е. Амантай
13	978-605-7695-24-6	Fundamental Aspects Of Engineering Science	Editör Fatih Ünal, Ahmet Erhan Akan
14	978-605-7510-35-8	Химия Саласы Бойынша Зерттеулер	Mirzahmetova N.O. , Amisbayeva A.K.,K,Vd
15	978-605-7510-31-0	Биология Саласы Бойынша Зерттеулер	Anuarova L.E.,Azimbayeva G.E., Vd
16	978-605-7510-49-5	Егін Шаруашылығы Және Ютология Саласындағы Зерттеулер	Berik N.T.,Ösetova J.A.,Medeouva Vd
17	978-625-7897-09-9	English For Mathematicians And Physicists	R.O. Ozgambayeva, A.B. Kokazhaeva, B. Zhakashbaev
18	978-605-7811-72-1	Ecology Of Interior: Embodied Carbon Of Housing	Hayrettin Meriç
19	978-625-7897-03-7	Экотоксикология	Ғ.Ж.Медеуова
20	978-625-7897-02-0	Қазақстан Республикасының Экологиялық Проблемалары	Садыкова Дамежан Әділханқызы
21	978-605-7695-24-6	Fundamental Aspects Of Engineering Science	Edited By: Assist.. Prof. Fatih Ünal Lecturer Dr. Ahmet Erhan Akan
22	978-605-7811-72-1	Ecology Of Interior: Embodied Carbon Of Housing	Lecturer Hayrettin Meriç
23	978-625-7139-55-7	Engineering On Energy Materials	Edited By: Dr. Defne Akay
24	978-625-7279-45-1	Strategic Management Of Crisis And Disaster	Dr. Naci Büyükkaracığan
25	978-625-7279-67-3	Multidisciplinary Studies On Recent Advances In Science And Engineering – Experimental And Theoretical	Edited By: Asst. Prof. Dr. Ege Anil Diler
26	978-625-7279-76-5	Innovative Theories In Science And Environment	Edited By: Assist. Prof. Dr. Tülay Gürsoy
27	978-625-7687-10-2	Current Researches In Architecture And Engineering Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Çiğdem Bogenç
28	978-625-7687-12-6	Academic Approaches To Engineering Issues	Edited By: Dr. Ahmet Erhan Akan Dr. Aytaç Perihan Akan
29	978-625-7636-70-4	Recent Advances In Material Science And Engineering Systems	Komisyon
30	978-625-7636-73-5	Experimental And Numerical Advances In Science, Engineering And Technology	Komisyon
31	978-605-7923-21-9	New Approaches In Health Sciences	Komisyon
32	978-625-7279-35-2	Mesenchymal Stem Cells (Especially Adipose-Derived Stem Cells): Innovative Therapeutic Approachs	İlhan Özdemir, Şamil Öztürk
33	978-625-7279-36-9	Evaluation of the Effect of Fresh Embryo and Frozen Embryo Transferred on Pregnancy in Infertile Patients	Assoc. Prof. Dr. Cenap Ekinci, Lecturer İlhan Özdemir
34	978-625-7139-76-2	Medical and Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Seyhan Çankaya
35	978-625-7897-22-8	Health and Science	Edited By: Prof. Dr. Sevi Öz, Assoc. Prof. Dr. Yasemin Taşçı
36	978-625-7687-01-0	Recent Studies In Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Selen Müftuoğlu
37	978-625-7636-85-8	Different Views And Approaches in Health Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Müslüm Toptan Spec. Dr. Zeliha Ayhan
38	978-625-7636-82-7	Important Issues in Health Sciences	Edited By: Prof. Dr. Mehmet Bayraktar
39	978-625-7636-71-1	Overview To Covid-19 Pandemic	Editors: Assist. Prof. Dr. Şerif Kurtuluş Assoc. Prof. Dr. Nebiye Yentur Doni
40	978-605-70345-1-9	The Place and Definition of Fibrous Astrosides In The Studies	Şenay Deveci, Engin Deveci, İlhan Özdemir, Fırat Aşır
41	978-625-7687-41-6	Innovative Approaches In Meadow- Rangeland and Forage Crops	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Seyithan Seydoşoğlu
42	978-625-7687-44-7	Research In Medicinal and Aromatic Plants	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen Özyazıcı
43	978-605-70345-0-2	Aquaculture And Biotechnology	Latife Ceyda İrkin
44	978-625-7636-03-2	Veterinary Medicine And A New Look At Beekeeping	Edited By: Assist. Prof. Dr. Tuba Özge Yaşar
45	978-625-7636-37-7	Crop Production And Influencing Factors	Abdulgani Devlet
46	978-625-7636-90-2	New Development On Medicinal And Aromatic Plants	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen Özyazıcı
47	978-625-7636-89-6	Sustainable Forage Production And Ecological Safety	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Gülcan Demiroğlu Topçu, Assoc. Prof. Dr. Seyithan Seydoşoğlu

48	978-625-7562-11-9	Fertilizers And Their Efficient Use In Sustainable Agriculture	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Korkmaz Bellitürk Assoc. Prof. Dr. Zubair Aslam
49	978-625-7562-09-6	Recent Headways In Pomology	Edited By: Assist. Prof. Dr. Mine Pakyürek
50	978-625-7562-37-9	Theoretical And Practical New Approaches In Cereal Science And Technology	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Karaman
51	978-625-8423-45-7	Organic Agriculture Plant & Livestock Production	Edited By: Assist. Prof. Dr. Gülen ÖZYAZICI Assist. Prof. Dr. Hülya HANOĞLU ORAL
52	978-625-8423-42-6	Legumes Processing And Potential	Edited By: Prof. Dr. Kağan KÖKTEN Assoc. Prof. Dr. Seyithan SEYDOŞOĞLU
53	978-625-8061-07-9	Different Statistical Applications In Agriculture	Edited By: Prof. Dr. İsmail KESKİN Assoc. Prof. Dr. Nazire MİKAIL Dr. Yasin ALTAY
54	978-625-8061-70-3	Cotton Production Under Abiotic Stress	Edited By: Prof. Dr. Emine KARADEMİR Prof. Dr. Çetin KARADEMİR
55	978-625-8061-46-8	Climate-Smart Agriculture For The Real Green Revolution	Editor: Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÇELİK
56	978-625-8061-35-2	Walnut	Editor: Muhammet Ali GUNDESLİ
57	978-625-8423-56-3	Sustainable Agriculture And Livestock For Food Security Under The Changing Climate	Edited By: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Fırat BARAN Assoc. Prof. Dr. Korkmaz BELLİTÜRK Assoc. Prof. Dr. Ahmet ÇELİK Assist. Prof. Dr. Tefide KIZILDENİZ
58	978-625-8423-25-9	Current Studies On Fruit Science	Editor: Assist. Prof. Dr. Mine PAKYÜREK

**A2 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ**

1	978-605-68528-6-2	Қазақ Әдебиеті Бойынша Зерттеулер	Береке Жұмақаева, Алтынай Тымболова, ,vd
2	978-605-68528-9-3	Чыңгыз Айтматовдун Чыгармаларында Үй-Бүлөө Жана Табият	Осекова Токтокан,Жумабаева Динара, vd
3	978-605-7923-98-1	Tebriz Aşıklık Geleneğinde Mehemed İle Güendam Destanı	Nabi Kobotarian
4	978-605-7510-41-9	Кыргыз - Башкурт Тил Жана Адабият Изилдоолору	Akinbekova Ayman, Valiyeva G.D.,Djumayeva J.T.
5	978-605-7695-39-0	Ortaq Türk Leksikasında Qırçaq Mənzəli Sözlər Və Azərbaycan Dilində Arealları	Gönül Samedova
6	978-605-7923-10-3	在幼儿语言文学中修辞艺术的角色	Li Hanlin
7	978-605-7510-30-3	Башкурт Өзәбиәте һәм Ономастикаһы БуйынсаХезмәттәр	Gulgina Şamsutdinova, Mirfatayh Zakiev, Gölfira Abdullina
8	978-605-7510-48-8	Тілдің Дамуы Және Рөлі	Abdirasilova Asel,J.N. Suleimnova,J.A. Abitjanova,vd
9	978-605-7510-45-7	Қазақ Тілі Бойынша Зерттеулер	Jetpisbay Aliya Kojamuratki,Moldagali Bakitgul,vd
10	978-605-7510-46-4	Исследования Произведений М.Гафури И Н.Ф. Катанова	Seferova Fera,Valentina Tugujekova,Seferova Esmat,vd
11	978-625-7954-23-5	The Current Approaches In Tourism	Editör Alper Ateş, Kadriye Alev Akmeşe
12	978-625-7954-09-9	Political And Institutional Reviews On Social Studies	Editör Assoc. Prof. Cengiz Aytun, Assoc Prof. Cemil Serhat Akın
13	978-625-7954-01-3	Current Issues in Business	Editör Prof. Dr. Sadettin Paksoy, Mustafa Latif Emek
14	978-625-7029-87-2	Tax Compliance And Reasons For Taxation Behaviors And Tax Peace In Turkey	Hacı Muhammet Keçeç
15	978-625-7029-90-2	Azərbaycanın Kültürel Gelişimi	Sehrana Kasimi
16	978-625-7029-93-3	European Union's Integrated Educational Policy Background And Involved Political Institutions	Soner Akın
17	978-625-7029-78-0	Academic Research In Social Sciences And Humanities	Editör Dr. Özlem Kaya
18	978-625-7029-60-5	The Basic Studies On Economics And Business	Editör Prof. Dr. Sadettin Paksoy, Prof. Dr. Mehmet Kara
19	978-625-7029-54-4	Main Themes In Tourism	Editör Kadriye Alev Akmeşe
20	978-605-7695-58-1	Beyond Budgeting: Examination Of Applicability And Potential Impacts In Turkey	Gülçin Yıldırım
21	978-605-7695-95-6	New Horizons In Communication Age	Editör Dr. Birgül Alıcı, Dr. Ömer Aydınlioğlu
21	978-605-7695-77-2	Discussions Between Economic Agents: Time Series Analysis in Social Sciences	Editör Okyay Ucan
24	978-605-7695-75-8	Studies On Social Sciences	Editör Dr. Özlem Kaya
25	978-605-7923-72-1	Studies On Economic Development	Editör Assoc Prof. Cemil Serhat AKIN, Assoc. Prof. Cengiz AYTUN
26	978-605-68667-6-0	Tarihi Sana	Üsenbek Rahmet,Kojakeeva L.T.,vd
27	978-605-9885-60-7	Contemporary World Policy, Politics And International Relations	Editör Rahmat Ullah,Editör Sabbir Hasan
28	978-605-7695-26-0	Current Issues And Humanity Sciences	Editör Doç. Dr. Gökhan Oflluoğlu
29	978-605-7875-64-8	Beynəlxalq Münasibətlərin Proqnozlaşdırılması	Prof. Dr. Gülzar İbrahimova
30	978-605-68667-0-8	Білім Беру Жүйесі Зерттеулері: Қазақстан	Medeuova G. J.,Rahimova Z. S.,Kurasbaeva A. J. vd
31	978-605-68667-2-2	Педагогикалық Білім Зерттеулері: Қазақстан	Sadikova Dinura,Adilhan Mariyaş,Beysembaeva,vd
32	978-605-68667-4-6	Заманауи Ақпараттық Қоғам Және Әлеуметтік Ой	Kurmanova Saltanat,Kiyakbaeva U.K., Bekbenbetova K.A., vd
33	978-605-68667-3-9	Семья И Общество Тюркских Народов Евразии	Oksana Sorokina,Asilgugin Rafil,Puškina Klara, Nina Kindikova,vd
34	978-605-68667-1-5	Кәсіптік Білім Беру Жүйесі: Қазақстан	Kırbasova E. A.,Dyuskaliev G.U., Kenesbaev S.M.,vd

35	978-605-68528-7-9	Экология Зерттеулері: Қазақстан	Медеуова Ғалия, Садықова Дамежан, Жайлыбай К.Н., vd
36	978-605-68667-5-3	Қазақстандағы Ұлттық Білім	Kanat Bazarbaev, Üsenbek Rahmet, Serjankızı Jansaya, vd,
37	978-605-68667-7-7	Подготовка Будущих Педагогов В Казахстане	Presnova Lyudmila, Jumahmetova Z.J., Abaeva G.A., Ospanova B.A., vd
38	978-605-7510-01-3	Исследования Тюркской Народной Культуры	Monguş E.D., Ayıcı E.B., Asilguzhin Rafil, Yusupov Gaziz, vd
39	978-605-7510-02-0	Қазақстанда Туризмнің Дамуы	Sadıkova Damejan, Mustafa Latif Emek, Adilhan Dinura, vd
40	978-605-7510-00-6	Исследования В Области Политики	Hucahmetova Gulnara, Nakışjan A.D., vd
41	978-605-7510-24-2	Қазақстан Республикасының Экологиялық Проблемалары	Садықова Дамежан Әділханқызы
42	978-605-7510-44-0	О Праздниках Башкир	Elza Migranova, Galieva Farida, Hisamitdinova Firdaus
43	978-605-7510-38-9	Исследования В Области Башкирской И Южно- Сибирской Истории	Elena Tinikova, Rasih Zaytunov, Gaziz Battalov., vd
44	978-605-7510-42-6	Кыргызстанда Медиа Жана Көчмөн- Жарым Көчмөн Саясаты	Osmonov Samarbek, Mr Nietzhan Ibragimov, Mrs Aigul Niyazgulova
45	978-605-7510-39-6	Исследования В Области Социологии И Антропологии	Albakova Fatima, Raşid Hakimov, Mariyam R. Arpenteva
46	978-605-7510-43-3	Кыргызстанда Жаштар, Улуттук Оюндар Жана Улуттук Кийимдер	Matkarimov N.T., Nazarakunov Ömürbek, Gareeva V.G.
47	978-605-7510-66-2	The Social Media Report Of The Turkish Radio Market In The New Digital Age	Mihalis Kuyucu
48	978-605-7510-96-9	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Editör Okyay Ucan
49	978-605-7923-81-3	Current Studies Over Social Sciences	Editör Mustafa Talas, Abdullah Karataş , Mustafa Latif Emek
50	978-605-7875-25-9	Discussions Between Economic Agents: Trade Policy, Exchange Rates And Growth	Editör Okyay Ucan

**A3 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ**

1	978-625-7687-10-2	Current Researches In Architecture And Engineering Sciences	Edited By: Assist. Prof. Dr. Çiğdem Bogenç
2	978-625-7636-65-0	Planning, Design And Management In Landscape Architecture	Editör: Assoc. Prof. Dr. Arzu Altuntaş
3	978-625-7636-23-0	Artificial Intelligence-Aided Product Design Practices	Lecturer Hayrettin Meriç
4	978-625-8061-43-7	Architectural Sciences And Sustainability	Komisyon
5	978-625-8061-45-1	Architectural Sciences And Protection & Conservation & Preservation	Komisyon
6	978-625-8061-96-3	Tasarım Kavramları Üzerinden Farklı Mekânsal Okumalar	Komisyon
7	978-625-7897-92-1	Tasarım ve Tasarım Süreci	Deniz Demirarslan, Oğuz Demirarslan
8	978-605-7923-82-0	Disiplinlerarası Çevre Araştırmaları	Editör: Dr. Abdullah Karataş
9	978-605-80857-3-2	Kente Karşı İşlenen Suçların Faili İmar Afı	Dr. Mehmet Akalın
10	978-625-7562-46-1	Mimari Tasarımda Farklı Perspektifler	Editör: Dr. Fatma Kolsal
11	978-625-7562-34-8	Konutlarda Mekânsal Kalitenin Kullanıcı Yoluyla Değerlendirilmesi: Samsun Örneği	Dr. Öğretim Üyesi Alper Bodur Arş. Gör. Kader Keskin
12	978-625-7687-89-8	İç Mimaride Perde ve Perde Görevi Gören Elemanlar	Gizem Zincirkıran Can, Deniz Demirarslan
13	978-625-7636-33-9	Yaşlı Bireylerin Mekân Kullanım Tercihleri	Gizem Özer Baş
14	978-625-7897-47-1	Geleneksel ve Çağdaş Mimari Yapılar Üzerine Akademik Çalışmalar	Editör: Doç. Dr. Murat Dal
15	978-625-7914-27-7	Mekân Organizasyonunda Eyvanın Rolü ve Önemi	Arş. Gör. Mazlum Kalak, Arş. Gör. Merve Akdaş
16	978-625-7914-29-1	Gelenekselden Moderne Yapı Tasarımı ve Malzemesi	Editör: Dr. Öğr. Üyesi Berivan Yılmaz Polat
17	978-625-7954-74-7	Enerji Etkin Kent Planlaması	Komisyon
18	978-625-7954-75-4	Enerji Etkin Kent Tasarımı	Komisyon
19	978-605-7695-25-3	Mimarlık Alanında Güncel Çalışmalar	Komisyon
20	978-625-7914-01-7	Kentsel Dönüşüm ve Karabük	Sevilay Doğdu Kaya, Dr. Öğretim Üyesi Kemal Yaman

**A4 BAŞVURU ALANINDA YAYINLANAN BAZI KİTAPLARIMIZ**

1	978-605-7510-07-5	Azərbaycan Musiqisində Bahar Mövzusu Və Novruz Motivlərinin İzləri	İlqar İmamverdiyev
2	978-605-7923-80-6	Academic Studies in Fine Arts And Design	Editör Prof. Dr. Mustafa Hilmi Bulut, Dr. Özlem Kaya
3	978-625-7954-60-0	Семантика Названия Татарских Народных Танцев	Асия Алексеевна Айдарова
4	978-625-7954-59-4	Этноконфессиональное Мировоззрение Наивных И Самодеятельных Художников	Дина Ирековна Ахметова
5	978-625-7954-62-4	Виды Орнаментов В Оформлении Татарских Рукописных Книг Хvii – Начала Хх Веков	Фирдаус Гумаровна Вагапова
6	978-625-7954-61-7	Влияние Гуманистических Идей Джадидизма На Становление Татарского Национального Музыкального Образования (Исторический Аспект)	Альфия Николаевна Валиахметова
7	978-625-7954-71-6	Татар Музыкасы Сәнгәтендә Г. Тукай Мирасы	Эльмира Мөһир Кызы Галимова
8	978-625-7954-66-2	Традиционные Виды Женского Рукоделия Татар Иркутской Области	Наталья Владимировна Герасимова

9	978-625-7954-70-9	Истоки Комплекса Технология-Орнамент В Татарской Ювелирной Традиции Чеканки	Лариса Николаевна Донина
10	978-625-7954-65-5	Национальные Мотивы В Творчестве Художников Татарстана Эпохи Постмодернизма (1960–80-Е Годы)	Г. Ибрагимова
11	978-625-7954-68-6	Национальные Мотивы Творчества Казанской Фотогруппы «Тасма»	Дарья Владимировна Рахманова
12	978-625-7954-64-8	Возрождение Войлочного Ковроделия В Республике Татарстан (Творчество Д. И. Р. Рахматуллиных)	Рауза Рифкатовна Султанова
13	978-625-7954-63-1	Скульптура В Дереве Баки Урманче И Отечественная Деревянная Пластика Второй Половины Хх Века	Дина Диасовна Хисамова
14	978-625-7954-67-9	Хайльям» - Народная Песня На Стихи Габдуллы Тукая	Гузель Файзрахмановна Юнусова
15	978-625-7279-17-8	Azerbaycan Raks Havaları Atlası 1. Cilt	Prof. Dr. İlgar Cemiloğlu İmamverdiyev Ali İmamverdi
16	978-625-7897-32-7	Abdurrahim Bey Hakverdiyev ve Çağdaş Azerbaycan Tiyatrosu	Huseyn Ahmadov
17	978-625-7562-76-8	İran Türklerinde Âşık Düğün Törenleri	Prof.Dr. İlgar Cemiloğlu, Firuze İmamverdi
18	978-625-8007-48-0	Azerbaycan Folkloru	Ramil Aliyev
19	978-625-7562-87-4	مثال تاج العروس من جواهر	Muhammed Ali Muhammedi
20	978-625-8423-68-6	Nature and its textures	Komisyon

**YAYINLANAN BAZI KİTAPLAR**

	ISBN	YAYIN YILI	ESER ADI	YAZAR- EDİTÖR
1	978-605-9885-00-3	2015	Sürdürülebilir Kalkınma ve Yenilenebilir Enerji	Komisyon
2	978-605-9885-07-2	2016	مؤسسات العمل الخيرية الواقع والمأمول دراسة تقييمية للمؤسسات في المملكة العربية السعودية	Maha Hamdan Alanazi
3	978-605-9885-54-6	2017	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy
4	978-605-68528-7-9	2018	Экология Зерттеулері: Қазақстан	Медеуова Ғалия, Садыкова Дамежан, Жайлыбай К.Н., Vd
5	978-605-7923-98-1	2019	Tebriz Âşıklık Geleneğinde Muhammed İle Güleendam Destanı	Nabi Kobotarian
6	978-625-7954-23-5	2020	The Current Approaches In Tourism	Editör Alper Ateş, Kadriye Alev Akmeşe
7	978-625-7687-76-8	2021	Zafer Sedası	Zərangiz Dəmirçi Qayalı

**ÜNİVERSİTELERİN KÜTÜPHANELERİNDE BULUNAN BAZI KİTAPLARIMIZ  
A- BASILI YAYIN KATOLOG BİLGİSİ**

	KİTAP ADI	YAZAR-EDİTÖR	KURUM	KATALOG NUMARASI
1	Tıbbi ve Aromatik Bitkiler Uçucu Yağlı Bitkiler	Komisyon	Tatarstan Academy of Sciences	193479
2	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Komisyon	Tatarstan Academy of Sciences	193480
3	Klâsik Türk Edebiyatı Yazıları (Mecmû'a Tasnifi, Gazel Şerhi, Küçürek Hikâye, Mesnevî Şerhi Sözlüğü, Münşe'ât Mecmû'aları	Prof. Dr. Atabey Kılıç, Öğr. Gör. Mustafa Alkan, vd.	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	39836 3836-1
4	İlkokullar İçin Analitik Yazma	Doç.Dr. Yasin Özkara	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	3837
5	Yeni Dünya Düzeninde Yönetim Yaklaşımları	Komisyon	Alisher Navo'i Tashkent State University of Uzbek Language and Literature	3838
6	Uluslararası Göç Bağlamında Türkiye'deki Suriyeli Göçmenlerin Mekânsal Yoğunlaşması	Celal İnce	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	T-10532
7	Çocukluk Gençlik ve Yaşlılık Üzerine Araştırmalar	Prof.Dr. Mustafa Talas	Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyası	T-10531

8	Küreselleşme Sürecinde Teknolojik Yenilikler ve Eğitim Araştırmaları	Doç. Dr. E. Yalçınkaya	Azerbajan National Library	125D1C2EBA62
9	Osmanlı Askeri Teşkilatında Deli Ocağı	Ş. Mehibe; Edt. Prof. Dr. H. Selçuk	Azerbajan National Library	125D1C2EB9F3
10	Studies on Economic Development	Edt. Prof. C. S. Akın, C. Aytun	Azerbajan National Library	125D1C2EBA02
11	İnançın İman Hayatına Yansımaları Bağlamında Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Ходжа Ахмет Йесеви университеті	211.5 ÇET
12	George Orwell'in Bin Dokuz Yüz Seksen Dört Ve Hayvan Çiftliği Adlı Eserlerinin "Soğuk Savaş" Üzerinden Değerlendirilmesi	Gökhan Bak vd.	Ходжа Ахмет Йесеви университеті	909- BAK
13	Anadolu'da Rum İhtilal Teşkilatı (Pontus Meselesi)	M. Salih Mercan	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E2147828810.1
14	KURAN'IN IŞIĞINDA İSTİŞARELER	Ali Rıza Gül,Abdualhalim Aydın, Naif Yaşar	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E2333297737.1
15	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi Turizm Fakültesi Kütüphanesi	E3392869326.1
16	Anadolu'da Rum İhtilal Teşkilatı (Pontus Meselesi)	M. Salih Mercan.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	DR 589 M47 2019
17	Küreselleşme, Siyasal Gruplar, Siyasal Kültür- Siyasal İletişim Ve Türkiye	Talas, Mustafa.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	JQ 1809 T35 2019
18	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms And Countries	Ucan, Okyay.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	HC 492 D57 2018
19	Mısır Arapçasındaki Türkçe	Uysal, Halil	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	PJ 6582. T8 U97 2018
20	Türk Yaratılış Ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Aksoy, Numan Durak.	Çankaya Üniversitesi Kütüphanesi	GR 280 A36 2018
21	Orta Gelir Tuzağı ve BRICS Ülkeleri	Ülger, Özlem,	ODTÜ 3rd Floor A Block	HC59.7. U38 2018
22	Sivil Toplum, Siyasal Sistem ve Siyasal Yönetim	Mustafa Talas, Erdem Hilal.	ODTÜ 3rd Floor A Block	JQ1809.A15. S624 2018
23	Uluslararası Göç Bağlamında Türkiye'deki Suriyeli Göçmenlerin Mekânsal Yoğunlaşması	Celal İnce	ODTÜ 3rd Floor A Block	JV8745. I36 2018
24	Osmanlı Askeri Teşkilatında "Deli Ocağı"	Dr. Mehibe Şahbaz.	ODTÜ 3rd Floor A Block	UA812. S131 2018
25	İnançın İman Hayatına Yansımaları Bağlamında: Deizm Eleştirisi	Dr. Erol Çetin.	ODTÜ 3rd Floor A Block	BL2773 .C423 2018
26	Göçün Ardından	Fatma Nisan, Eylem Şentürk Kara	ODTÜ 3rd Floor A Block	JV8745. N722 2018
27	Çok Kültürlülük Yaklaşımı ve Sorunsalları	Doç. Dr. Akif Akto.	ODTÜ 3rd Floor A Block	HM1271. A315 2018
28	Academic Studies in Fine Arts and Design	Editedby Mustafa Hilmi Bulut, Özlem Kaya.	ODTÜ 3rd Floor A Block	ND699.T447. A18 2018
29	Toplumsal ve Siyasal Bilim Araştırmaları	Editör Mustafa Talas.	ODTÜ 3rd Floor A Block	JA81. T626 2018
30	Türk Yaratılış ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Numan Durak Aksoy; editör Yunus Emre Tansü	ODTÜ 3rd Floor A Block	GR280. A315 2018
31	Discussions Between Economic Agents: Individuals, Firms and Countries	Editedby Okyay Uçan	ODTÜ 3rd Floor A Block	HD2346.T92. Y195 2018
32	Studies On Economic Development	Editedby Cemil Serhat Akın, Cengiz Aytun	ODTÜ 3rd Floor A Block	HD82. A31 2018
33	Göçün Ardından	Nisan, Fatma. Şentürk Kara, Eylem	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	JV8745 N57 2018
34	Academic Studies in Fine Arts and Design	Bulut, Mustafa Hilmi. Kaya, Özlem.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	N85 A23 2018
35	Mısır Arapçasındaki Türkçe	Uysal, Halil	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PJ6582.T8 U97 2018
36	Osmanlı Askeri Teşkilatında "Deli Ocağı"	Şahbaz, Mehibe.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	UA812 S24 2018
37	Coreldraw & Grafik Tasarım	Kavasoğlu, B. Ruhsar.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	T385 K38 2018
38	Başkurt Destanı Kuzukürpesi ile Mayanılıu'nun Varyantlarının ve Dilinin Karşılaştırılması İncelenmesi	Şamsutdinova, Gulgina	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PL72.6 S26 2018
39	Türk Yaratılış ve Türeyiş Destanları ve Dini Motifler	Aksoy, Numan Durak.	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	GR280 A37 2018
40	The Social Media Report Of The Turkish Radio Market In The New Digital Age	Kuyucu, Mihalis (Michael).	Hacettepe Beytepe Kütüphanesi	PN1991.3.T9 K89 2018
41	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrırcı, Ahmet Mazlum vd.	Adıyaman Üniversitesi Gölbaşı MYO Kütüphanesi	JV 6225/A33
42	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Adıyaman Üniversitesi Gölbaşı MYO Kütüphanesi	DR477/D87
43	Қазақстанда Туризмнің Дамуы	Садықова Дамежано	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK36BC2D90
44	Қазақ Әдебиеті Бойынша Зерттеулер	Bereke Zhumakaeva (vd)	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK6C9418BA
45	Contemporary World: Policy, Politics And International Relations	Edited by Rahmat Ullah, Co-Editor Sabbir Hasan	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EKC1CB4E65

46	Azərbaycan Musiqisində Bahar Mövzusu Və Novruz Motivlərinin İzləri	İlqar İmamverdiyev	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EKF9144FAB
47	İnancın İman Hayatına Yansıması Bağlamında: Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Gümüşhane Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	EK729884DC
48	KURAN'IN IŞIĞINDA İSTİŞARELER	Ali Rıza Gül, Abdulhalim Aydın, Naif Yaşar	Şırnak Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	ocm0001864555
49	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrıcı, Ahmet Mazlum vd.	Şırnak Üniversitesi Merkez Kütüphanesi	ocm0001864552
50	Akademik Bakış Açısıyla Göç	Abdullah Soykan, Ahmet Çağrıcı, Ahmet Mazlum vd.	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	6225A3142017 0214758
51	Küresel Bakış	A. Baran Dural, Bahriye Eserler, Recep Cengiz, Zehra Gürsoy	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	1318K9692017 0214759
52	İnancın İman Hayatına Yansıması Bağlamında Deizm Eleştirisi	Erol Çetin	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Dil ve Edebiyat Salonu	BP166.22Ç3392018 0214762
53	Кәсіптік Білім Беру Жүйесі: Қазақстан	Қырасова З.А....[Et.AL.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu Salonu	LC 1043K275201 8 0214764
54	Тарихи Сана	Қожақеева П.Т... [et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane Z. F. Fındıkoğlu Salonu	D16.9T2692018 0214765
55	Исследования В Области Политики	хужахмтова гульнара...[et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu Salonu	JQ 1802N776201 8 0214766
56	исследования тюркской народной культуры	гульнар юлдыбаева...[et.al.]	Atatürk Üniversitesi Merkez Kütüphane M. Muhtar Karahanoğlu	DS26N776 2018 0214767

<b>B. ELEKTRONİK ORTAMDA KATOLOGLAYAN KURUMLAR*</b>		
Cumhurbaşkanlığı Beştepe Kütüphanesi	Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniv.	Mersin Üniversitesi
Abant İzzet Baysal Üniversitesi	Giresun Üniversitesi	Mimar Sinan Üniversitesi
Adana Alparslan Türkeş Bilim ve Teknoloji Üniversitesi	Gümüşhane Üniversitesi	Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Adıgüzel Meslek Yüksek Okulu	Hakkari Üniversitesi	Mustafa Kemal Üniversitesi
Adnan Menderes Üniversitesi	Harran Üniversitesi	Namık Kemal Üniversitesi
Afyon Kocatepe Üniversitesi	Hasan Kalyoncu Üniversitesi	Necmettin Erbakan Üniversitesi
Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi	Hitit Üniversitesi	Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi
Aksaray Üniversitesi	İğdır Üniversitesi	Ordu Üniversitesi
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi	İhsan Doğramacı Bilkent Üniversitesi	Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi
Amasya Üniversitesi	İskenderun Teknik Üniversitesi	Ömer Halis Demir Üniversitesi
Anadolu Üniversitesi	İstanbul Arel Üniversitesi	Sakarya Üniversitesi
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi	İstanbul Bilgi Üniversitesi	Süleyman Demirel Üniversitesi
Ankara Üniversitesi	İstanbul Cerrahpaşa Üniversitesi	Türk – Alman Üniversitesi
Ardahan Üniversitesi	İstanbul Gelişim Üniversitesi	Uluslararası Fırat Üniversitesi
Artvin Çoruh Üniversitesi	İstanbul Kavram MYO	Uşak Üniversitesi
Atatürk Üniversitesi	İstanbul Kültür Üniversitesi	Üsküdar Üniversitesi
Atılım Üniversitesi	İstanbul Medeniyet Üniversitesi	Yaşar Üniversitesi
Bahçeşehir Üniversitesi	İstanbul Üniversitesi	Yüzüncüyıl Üniversitesi
Balıkesir Üniversitesi	İstinye Üniversitesi	Bursa Büyükşehir Belediyesi
Bandırma Onyediy Eylül Üniversitesi	Kafkas Üniversitesi	Kayseri Büyükşehir Belediyesi
Bartın Üniversitesi	Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi	Kocaeli Büyükşehir Belediyesi
Başkent Üniversitesi	Kıbrıs Amerikan Üniversitesi	Sultangazi Belediyesi
Bayburt Üniversitesi	Kıbrıs Sosyal Bilimler Üniversitesi	Nilüfer Belediyesi
Beykent Üniversitesi	Kırklareli Üniversitesi	Kocaeli BŞB Gebze
Bozok Üniversitesi	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi	İzmit Belediyesi
Bülent Ecevit Üniversitesi	KKTC Doğu Akdeniz Üniversitesi	Gölcük Belediyesi
Cumhuriyet Üniversitesi	KKTC Girne Amerikan Üniversitesi	Başakşehir Belediyesi
Çağ Üniversitesi	Kocaeli Üniversitesi	Büyük Çamlıca Camii Kütüphanesi
Çanakkale 18 Mart Üniversitesi	Malatya Turgut Özal Üniversitesi	Hatay Büyükşehir Belediyesi
Çankırı Karatekin Üniversitesi	Maltepe Üniversitesi	Avcılar Belediyesi
Çukurova Üniversitesi	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Adana Sarıçam Belediyesi
Doğuş Üniversitesi	Marmara Üniversitesi	Darıca Belediyesi
Ege Üniversitesi	MEF Üniversitesi	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi
Eskişehir Teknik Üniversitesi		

\* HİPERLİNK ALTYAPISI İLE



SELÇUK ÜNİVERSİTESİ SENATOSU KARARI İLE ALANINDA ETKİNLİĞİ VE SAYGINLIĞI  
KABUL EDİLEN ULUSAL VE ULUSLARARASI YAYINEVLERİ

[https://webadmin.selcuk.edu.tr/BirimDosyalar/Dosyalar/rektorluk/ULUSAL\\_VE\\_ULUSLARARASI\\_YAYINEVLERI.pdf](https://webadmin.selcuk.edu.tr/BirimDosyalar/Dosyalar/rektorluk/ULUSAL_VE_ULUSLARARASI_YAYINEVLERI.pdf)

<p>4T YAYINEVİ 7 TURHAN KİTAPEVİ ADALET YAYINEVİ AKADEMİ YAYINEVİ AKADEMİSYEN YAYINEVİ AKÇAĞ YAYINLARI ALFA YAYINLARI ALKİM ANAYASA MAHKEMESİ ANKARA ARIKAN ARİSTO YAYINEVİ ARKEOLOJİ VE SANAT YAYINLARI ASTANA ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ BASINEVİ ATLAS AKADEMİ ATLAS YAYINEVİ BANKACILIK VE TİCARET H. ARAŞ. E BERİKAN YAYINLARI BEŞİR KİTAPEVİ BETA YAYINLARI BİLGİN KÜLTÜR SANAT YAYINLARI BİLGİTEK BİLİM BİLLUR YAYINEVİ CAMBRIDGE SCHOLARS PUBLISHING COMİNG SOON CRC PRESS/TAYLOR ANDA FRANCİS ÇAĞA HUKUK VAKFI ÇANKIRI ARAŞTIRMA MERKEZİ YAYINEVLERİ ÇİZGİ KİTAPEVİ DAYINLARLI DER YAYINLARI LEGAL YAYINCILIK DİGESTA DİVAN KİTAP DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ DORA YAYINLARI EĞİTEN KİTAP YAYINCILIK EĞİTİM YAYINEVİ EKİN YAYINEVİ ELSEVIER PUBLICATION ENDÜLÜS YAYINLARI</p>	<p>GÜLER OFSET GÜLERMAT MATBAA VE YAYINCILIK GÜNAY OFSET YAYINEVİ GÜNEŞ TIP HECE YAYINLARI ANKARA HEDEF CS HİPER YAYINEVİ HUKUK AKADEMİSİ HUKUK YAYINLARI HÜNER YAYINEVİ IJOPEC PUBLICATION INTECH OPEN INTERTIP IRCICA YAYINLARI İVPE İDEA YAYINEVİ İDEAL KÜLTÜR YAYINCILIK İKİNCİ SAYFA YAYINEVİ <b>IKSAD INTERNATIONAL PUBLISHING</b> İLAHİYAT YAYINLARI İLETİŞİM YAYINLARI İMAJ YAYINEVİ İNSAN YAYINLARI İSAM YAYINLARI İSTANBUL BİLGİ ÜNİVERSİTESİ İZ YAYINCILIK JAGIELLONLAN UNİVERSİTY İNSTITUTE OF PUBLIC AFFAIRS JOHN WİLEY&amp;SONS KADİR HAS ÜNİVERSİTESİ KARABÜK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI KAZANCI HUKUK KİTAP DÜNYASI YAYINLARI KÖK YAYINCILIK KÖMEN YAYINEVİ KÜLTÜR YAYINEVİ LAMBERT AKADEMİK YAYINEVİ LAP LAMBERT PUBLISHİNG LEGAL LGI GLOBAL LİSANS YAYINLARI LİTERA YAYINCILIK LİTERATÜR YAYINEVİ M.Ü İLAHİYAT FAKÜLTESİ VAKFI MAHYA YAYINLARI MALİYE VE HUKUK MİLLİ EĞİTİM BAKANLIĞI YAYINEVİ MONOPOL YAYINLARI</p>	<p>NİKA NOBEL YAYINEVİ ON İKİ LEVHA ÖTÜKEN YAYINLARI PEGEM YAYINCILIK PALET YAYINEVİ PALME YAYINEVİ PARADİGMA AKADEMİ PETER LANG YAYINEVİ RAĞBET YAYINLARI REMZİ KİTABEVİ S.Ü. MEVLANA ARAŞTIRMALARI ENSTİTÜSÜ YAYINLARI SAGE YAYINEVİ SAVAŞ YAYINEVİ SAY YAYINLARI SAYRAM YAYINLARI SEÇKİN YAYINCILIK SELÇUK ÜNİVERSİTESİ YAYINLARI SELENJE YAYINLARI SENTEZ YAYINCILIK SİVAS CUMHURİYET ÜNV. MATBAASI VE YAYINEVİ SONÇAĞ YAYINLARI SPRİNGER SRA (STRATEGİC RESEARCHES ACEDEMY) TAYLOR ANDA FRANCİS TİMAŞ YAYINLARI TÜRK DİL KURUMU YAYINLARI TÜRK TARİH KURUMU YAYINLARI TÜRKİYE BAROLAR BİRLİĞİ TÜRKİYE DİYANET VAKFI TÜRKİYE KLİNİKLERİ YAYIN EVİ UNİVERSİTY PRESS "ST. KLİMENTOHRİDSKI" US AKADEMİ YAYINLARI UYUŞMAZLIK MAHKEMESİ YAYINLARI VAKIFLAR GENEL MÜDÜRLÜĞÜ YAYINLARI VEDAT KİTAPÇILIK YAPI KREDİ YAYINLARI YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ YEDİTEPE YAYINLARI YEDİVEREN KİTAP YEM YAYINEVİ YETKİN</p>
---	--	--

